

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201991133 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2019.12.30

(51) Int. Cl. A61K 31/56 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2017.11.08

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА АЛЬПОРТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
БАРДОКСОЛОН-МЕТИЛА ИЛИ ЕГО АНАЛОГОВ

(31) 62/419,335; 62/535,663; 62/580,597

(32) 2016.11.08; 2017.07.21; 2017.11.02

(33) US

(86) PCT/US2017/060701

(87) WO 2018/089539 2018.05.17

(71) Заявитель:
РИТА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:
Мейер Колин Дж. (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение представляет способ лечения или профилактики синдрома Альпорта у пациентов, нуждающихся в этом, с использованием бардоксолон-метила или его аналогов и/или улучшения функции почек у пациентов, у которых был диагностирован синдром Альпорта.

A1

201991133

201991133

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-556875ЕА/081

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА АЛЬПОРТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БАРДОКСОЛОН-МЕТИЛА ИЛИ ЕГО АНАЛОГОВ

В данной заявке испрашивается приоритет по предварительной заявке США № 62/580597, поданной 2 ноября 2017 г., предварительной заявке США № 62/535663, поданной 21 июля 2017 г., и предварительной заявке США № 62/419335, поданной 8 ноября 2016 г., полное содержание каждой из которых включено в данный документ посредством ссылки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ**1. Область изобретения**

Данное изобретение относится в целом к областям биологии и медицины. Конкретнее, оно относится, в некоторых аспектах изобретения, к способам лечения или профилактики синдрома Альпорта или его симптомов с использованием бардоксолон-метила и его аналогов.

2. Описание предшествующего уровня техники

Синдром Альпорта представляет собой редкое и серьезное наследственное заболевание, вызываемое мутациями в генах, кодирующих коллаген IV типа, основной структурный компонент клубочковой базальной мембраны (GBM, КБМ) в почке. У пациентов с синдромом Альпорта наблюдаются ультраструктурные изменения в КБМ из-за аномальной экспрессии цепей коллагена IV типа в почке. Потеря целостности КБМ приводит к аномальной утечке белков, таких как альбумин, которые затем чрезмерно ресорбируются в канальцах и активируют провоспалительные сигнальные пути в клубочковых эндотелиальных клетках, мезангиальных клетках и подоцитах. Хроническая активация провоспалительных путей в этих клетках почек способствует потере скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по нескольким механизмам: (а) в клубочковых эндотелиальных клетках связанные с воспалением активные формы кислорода (АФК) индуцируют выработку пероксинитрита, который истощает уровень сосудорасширяющего оксида азота и приводит к эндотелиальной дисфункции, сужению сосудов и уменьшению площади клубочковой поверхности для фильтрации; (b) связанные с воспалением АФК

вызывают сократительный ответ в мезангиальных клетках, дополнительно снижая фильтрацию; и (с) АФК-опосредованная активация воспалительных путей приводит к фиброзу, вызывая структурные изменения в мезангии и утолщение КБМ, что приводит к снижению СКФ. Снижение СКФ в результате этих процессов неизбежно приводит к терминальной стадии почечной недостаточности (ТСПН).

Показано, что бардоксолон-метил улучшает как расчетную скорость клубочковой фильтрации (рСКФ), так и измеренную скорость клубочковой фильтрации (иСКФ) у пациентов с ХБП вследствие диабета 2 типа. Также было показано, что бардоксолон-метил и некоторые из его аналогов ингибируют профиброзные сигнальные пути и уменьшают окислительный стресс и воспаление во многих моделях ХБП. Эти соединения также продемонстрировали ингибирование воспалительной передачи сигналов и фиброза на животных моделях заболеваний печени, кожи и легких.

Несмотря на серьезные последствия синдрома Альпорта, включая ТСПН, существуют только ограниченные варианты лечения этого патологического состояния. Следовательно, остается терапевтическая потребность в разработке новых и эффективных способов лечения и/или профилактики синдрома Альпорта, связанных с ним симптомов, а также профилактики появления таких симптомов.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В одном аспекте в данном изобретении предложены способы лечения или профилактики синдрома Альпорта у пациентов, нуждающихся в этом, и/или улучшения функции почек у пациентов, у которых был диагностирован синдром Альпорта. Такие способы описаны в разделах ниже, включая, например, раздел формулы изобретения, который включен в данный документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой бардоксолон-метил (CDDO-Me или RTA 402). И в некоторых из этих вариантов осуществления по меньшей мере часть CDDO-Me присутствует в виде полиморфной формы, причем полиморфная форма представляет собой кристаллическую форму, имеющую дифракционную рентгенограмму ($\text{CuK}\alpha$), содержащую характерные дифракционные пики при около 8,8, 12,9, 13,4, 14,2 и 17,4° 2 θ . В

неограничивающих примерах дифракционная рентгенограмма ($\text{CuK}\alpha$) практически такая, как показано на Фиг. 1А или Фиг. 1В. В других вариантах по меньшей мере часть CDDO-Me присутствует в виде полиморфной формы, причем полиморфная форма представляет собой аморфную форму, имеющую дифракционную рентгенограмму ($\text{CuK}\alpha$) с пиком гало при приблизительно $13,5^\circ 2\theta$, практически как показано на Фиг. 1С, и T_g . В некоторых вариантах соединение находится в аморфной форме. В некоторых вариантах соединение представляет собой твердую стеклообразную форму CDDO-Me, имеющую порошковую дифракционную рентгенограмму с пиком гало при около $13,5^\circ 2\theta$, как показано на Фиг. 1С, и T_g . В некоторых вариантах значение T_g находится в диапазоне от около 120°C до около 135°C . В некоторых вариантах значение T_g составляет от около 125°C до около 130°C .

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение вводят местно. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение вводят системно. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение вводят перорально, интраадипозально, внутриартериально, внутрисуставно, интракраниально, интрадермально, внутрь пораженных тканей, внутримышечно, интраназально, интраокулярно, интраперикардially, интраперитонеально, интраплеврально, внутрь предстательной железы, интраректально, интратекально, внутритрахеально, внутрь опухоли, через пуповину, внутривагинально, внутривенно, интравезикально, интравитреально, липосомально, локально, через слизистую, перорально, парентерально, ректально, субконъюнктивально, подкожно, сублингвально, местно, трансбуккально, трансдермально, вагинально, в креме, в липидных композициях, через катетер, через лаваж, посредством непрерывной инфузии, посредством инфузии, посредством ингаляции, посредством инъекции, посредством местной доставки, посредством локальной перфузии, непосредственного погружения клеток-мишеней или посредством любой их комбинации. Например, в некоторых вариантах соединение вводят внутривенно, внутриартериально или перорально. Например, в некоторых вариантах соединение вводят перорально.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение

введено в состав в виде твердой или мягкой капсулы, таблетки, сиропа, суспензии, твердой дисперсии, пластинки или настоя. В некоторых вариантах осуществления изобретения мягкая капсула представляет собой желатиновую капсулу. В вариантах соединения введено в состав в виде твердой дисперсии. В некоторых вариантах твердая капсула, мягкая капсула, таблетка или пластина дополнительно содержат защитное покрытие. В некоторых вариантах соединение, введенное в состав, содержит агент, который задерживает абсорбцию. В некоторых вариантах соединение, введенное в состав, содержит агент, который увеличивает растворимость или дисперсность. В некоторых вариантах соединение диспергировано в липосоме, эмульсии «масло-в-воде» или эмульсии «вода-в-масле».

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтически эффективное количество представляет собой суточную дозу от около 0,1 мг до около 500 мг соединения. В некоторых вариантах суточная доза составляет от около 1 мг до около 300 мг соединения. В некоторых вариантах суточная доза составляет от около 10 мг до около 200 мг соединения. В некоторых вариантах суточная доза составляет около 25 мг соединения. В других вариантах суточная доза составляет около 75 мг соединения. В других вариантах суточная доза составляет около 150 мг соединения. В дополнительных вариантах суточная доза составляет от около 0,1 мг до около 30 мг соединения. В некоторых вариантах суточная доза составляет от около 0,5 мг до около 20 мг соединения. В некоторых вариантах суточная доза составляет от около 1 мг до около 15 мг соединения. В некоторых вариантах суточная доза составляет от около 1 мг до около 10 мг соединения. В некоторых вариантах суточная доза составляет от около 1 мг до около 5 мг соединения. В некоторых вариантах суточная доза составляет от около 2,5 мг до около 30 мг соединения. В некоторых вариантах суточная доза составляет около 2,5 мг соединения. В других вариантах суточная доза составляет около 5 мг соединения. В других вариантах суточная доза составляет около 10 мг соединения. В других вариантах суточная доза составляет около 15 мг соединения. В других вариантах суточная доза составляет около 20 мг соединения. В других вариантах суточная доза составляет около 30 мг соединения.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтически эффективное количество представляет собой суточную дозу 0,01-25 мг соединения на кг массы тела. В некоторых вариантах суточная доза составляет 0,05-20 мг соединения на кг массы тела. В некоторых вариантах суточная доза составляет 0,1-10 мг соединения на кг массы тела. В некоторых вариантах суточная доза составляет 0,1-5 мг соединения на кг массы тела. В некоторых вариантах суточная доза составляет 0,1-2,5 мг соединения на кг массы тела.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтически эффективное количество вводят в виде однократной дозы в сутки. В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтически эффективное количество вводят в двух или более дозах в сутки.

В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент является млекопитающим, таким как примат. В некоторых вариантах примат является человеком. В других вариантах пациент представляет собой корову, лошадь, собаку, кошку, свинью, мышь, крысу или морскую свинку.

В некоторых вариантах вышеуказанных способов соединение практически не содержит своих оптических изомеров. В некоторых вариантах вышеуказанных способов соединение находится в форме фармацевтически приемлемой соли. В других вариантах вышеуказанных способов соединение не является солью.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение введено в состав в виде фармацевтической композиции, содержащей (i) терапевтически эффективное количество соединения и (ii) вспомогательное вещество, выбранное из группы, состоящей из (A) углевода, углеводного производного или углеводного полимера, (B) синтетического органического полимера, (C) соли органической кислоты, (D) белка, полипептида или пептида и (E) полисахарида с высокой молекулярной массой. В некоторых вариантах вспомогательное вещество представляет собой синтетический органический полимер. В некоторых вариантах вспомогательное вещество выбрано из группы, состоящей из гидроксипропилметилцеллюлозы, поли[1-(2-оксо-1-пирролидинил)этилена] или его сополимера и сополимера метакриловой

кислоты и метилметакрилата. В некоторых вариантах вспомогательное вещество представляет собой фталатный эфир гидроксипропилметилцеллюлозы. В некоторых вариантах вспомогательное вещество представляет собой PVP/VA. В некоторых вариантах вспомогательное вещество представляет собой сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата. В некоторых вариантах метакриловая кислота и этилакрилат могут присутствовать в соотношении около 1:1. В некоторых вариантах вспомогательное вещество представляет собой коповидон.

Любой вариант осуществления изобретения, обсуждаемый в данном документе в отношении одного аспекта изобретения, также применим к другим аспектам изобретения, если специально не указано иное.

Дополнительные аспекты и варианты осуществления этого изобретения более подробно описаны, например, в разделе формулы изобретения, который включен в данный документ посредством ссылки.

Другие объекты, признаки и преимущества данного описания станут очевидными из следующего подробного описания. Однако следует понимать, что подробное описание и конкретные примеры, хотя и указывают конкретные варианты осуществления изобретения, даны только в качестве иллюстрации, поскольку для специалистов в данной области техники из этого подробного описания будут очевидными различные изменения и модификации в пределах сущности и объема изобретения. Примечательно, что просто потому, что конкретное соединение приписывается одной конкретной общей формуле, это не означает, что оно не может также принадлежать другой общей формуле.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Следующие графические материалы составляют часть данного описания и включены для дополнительной демонстрации определенных аспектов данного изобретения. Изобретение может быть лучше понято при обращении к одному или более из этих графических материалов в сочетании с подробным описанием конкретных вариантов осуществления, представленных в данном документе.

Фиг. 1А-С представляют собой спектры порошковой рентгеновской дифракции (ПРД) форм А и В RТА 402. Фиг. 1А иллюстрирует немикронизированную Форму А; Фиг. 1В иллюстрирует

микронизированную Форму А; Фиг. 1С иллюстрирует Форму В.

Фиг. 2 представляет собой среднее значение рСКФ с течением времени в BEACON (группа изучения безопасности). Среднее наблюдаемое значение рСКФ с течением времени по неделям лечения у пациентов, получавших плацебо (PBO), по сравнению с пациентами, получавшими бардоксолон-метил (BARD). Включены только оценки рСКФ, собранные при или до последней дозы исследуемого препарата пациенту. Посещения происходят относительно первой дозы исследуемого препарата пациенту. Данные представляют собой среднее $\pm$ SE.

Фиг. 3А-В представляет собой процент снижения рСКФ у пациентов, получавших бардоксолон-метил, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, в BEACON (группа изучения безопасности). Процент пациентов с изменениями рСКФ по сравнению с исходным уровнем < -3 , < -5 или $< -7,5$ мл/мин/1,73 м² по неделям лечения для пациентов, получавших плацебо (PBO) (Фиг. 3А), по сравнению с пациентами, получавшими бардоксолон-метил (BARD) (Фиг. 3В). Включены только оценки рСКФ, собранные при или до последней дозы исследуемого препарата пациенту. Посещения происходят относительно первой дозы исследуемого препарата пациенту. Проценты рассчитаны по отношению к числу пациентов с имеющимися данными рСКФ при каждом посещении. Число пациентов, получавших плацебо, с данными для Фиг. 3А составляло 1093 на 0 неделе, 1023 на 8 неделе, 885 на 16 неделе, 726 на 24 неделе, 547 на 32 неделе, 402 на 40 неделе и 281 на 48 неделе. Число пациентов, получавших плацебо, с данными для Фиг. 3В составляло 1092 на 0 неделе, 958 на 8 неделе, 795 на 16 неделе, 628 на 24 неделе, 461 на 32 неделе, 345 на 40 неделе и 241 на 48 неделе.

Фиг. 4 представляет собой время до события, являющегося комбинированным главным показателем эффективности, в BEACON (группа из всех включенных в исследование пациентов (ITT)). Результаты рандомизированного двойного слепого исследования 3 фазы с использованием плацебо у пациентов с T2D и ХБП 4 стадии (BEACON, RTA402-C-0903). Пациентам вводили плацебо (PBO) или 20 мг бардоксолон-метила (BARD) один раз в сутки. Анализ включает в себя

только случаи смерти при терминальной стадии почечной недостаточности (ТСПН) или сердечно-сосудистых (СС) осложнениях, произошедшие в день или до окончания срока применения исследуемого лекарственного средства (SDT) (18 октября 2012 г.), которые были утвердительно оценены независимым Комитетом по оценке событий, как указано в разделе EAC BEACON.

Фиг. 5 представляет собой средние уровни магния в сыворотке у пациентов, получавших бардоксолон-метил, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, в BEACON. Средние наблюдаемые уровни магния в сыворотке с течением времени по неделям лечения у пациентов, получавших плацебо, по сравнению с пациентами, получавшими бардоксолон-метил. Включены только оценки магния в сыворотке, собранные при или до последней дозы исследуемого препарата пациенту. Посещения происходят относительно первой дозы исследуемого препарата пациенту. Данные представляют собой среднее $\pm$ SE. Верхняя линия представляет собой плацебо; нижняя линия представляет собой бардоксолон-метил.

Фиг. 6А-В представляют собой изменения относительно исходного уровня во времени систолического артериального давления (САД) (Фиг. 6А) и диастолического артериального давления (ДАД) (Фиг. 6В) у пациентов, получавших бардоксолон-метил (BARD), по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (PBO), в BEACON (группа изучения безопасности). Данные включают в себя только оценки жизненно важных функций, полученные при или до последней дозы исследуемого препарата пациенту. Посещения происходят относительно первой дозы исследуемого препарата пациенту. Данные представляют собой среднее $\pm$ SE.

Фиг. 7А-В представляют собой 24-часовое вспомогательное исследование амбулаторного наблюдения артериального давления (ABPM): изменения на 4 неделе систолического артериального давления (САД) (Фиг. 7А) и диастолического артериального давления (ДАД) (Фиг. 7В) относительно исходного уровня до 4 недели у пациентов, получавших бардоксолон-метил (BARD), в сравнении с пациентами, получавшими плацебо (PBO). Данные включают в себя только пациентов с исходными значениями ABPM и значениями ABPM за

24 ч на 4 неделе. Изменения систолического артериального давления рассчитывают с использованием средних значений всех действительных измерений, полученных с устройства для амбулаторного наблюдения за артериальным давлением пациента в течение всего 24-часового периода, дневного (с 6 утра до 10 вечера) или ночного (с 10 вечера до 6 утра следующего дня). Данные представляют собой среднее $\pm$ SE.

Фиг. 8А-Д представляют собой изменения систолического артериального давления, скорректированные с использованием плацебо, относительно исходного уровня в дни исследования 1 и 6 у здоровых добровольцев, которым вводили бардоксолон-метил (BARD). Результаты многодозового рандомизированного двойного слепого всестороннего исследования QT с использованием плацебо на здоровых добровольцах (RTA402-C-1006). Пациентов лечили плацебо, 20 мг или 80 мг бардоксолон-метила или 400 мг моксифлоксацина (активный препарат сравнения) один раз в сутки в течение шести дней подряд. Данные представляют собой средние изменения ($\pm$ CO) относительно исходного уровня через 0-24 часа после введения дозы в 1 день исследования и 6 день исследования. Фиг. 8А иллюстрирует введение дозы 20 мг BARD в 1 день исследования. Фиг. 8В иллюстрирует введение дозы 20 мг BARD в 6 день исследования. Фиг. 8С иллюстрирует введение дозы 80 мг BARD в 1 день исследования. Фиг. 8D иллюстрирует введение дозы 80 мг BARD в 6 день исследования.

Фиг. 9А-В представляют собой изменения QTcF, скорректированные с использованием плацебо, относительно исходного уровня у здоровых добровольцев, которым вводили бардоксолон-метил (BM). Результаты многодозового рандомизированного двойного слепого всестороннего исследования QT с использованием плацебо на здоровых добровольцах (RTA402-C-1006). Изменения интервала QTcF у субъектов, которым вводили бардоксолон-метил (20 мг или 80 мг - Фиг. 9А и Фиг. 9В, соответственно), показаны относительно изменений у пациентов, получавших лечение с помощью плацебо в течение шести последовательных дней. Данные представляют собой средние значения $\pm$ 90% ДИ, оцененные через 0-24 часа после введения дозы в 6 день исследования, где верхний предел 90% ДИ эквивалентен 1-стороннему верхнему 95%-ому доверительному пределу. Пороговая

линия сравнения 10 мс соответствует верхним доверительным пределам.

Фиг. 10А-В представляют собой графики Каплана-Мейера для случаев гиперволемии в ASCEND (Фиг. 10А) и случаев сердечной недостаточности в BEACON (группа ITT; Фиг. 10В). Время до первого анализа случаев индуцированной авосентаном гиперволемии в ASCEND и сердечной недостаточности в BEACON. Случаи индуцированной авосентаном гиперволемии в ASCEND были взяты из отчетов о побочных эффектах местных исследователей. К отдельным признакам и симптомам в формах побочных эффектов, указывающим на гиперволемию, относятся: сердечная недостаточность, отек, увеличение объема жидкости, задержка жидкости, гиперволемия, одышка, плевральные и перикардальные выпоты, асцит, увеличение веса, легочные хрипы и отек легких. Анализ включает в себя только случаи сердечной недостаточности, произошедшие в день или до даты прекращения применения исследуемого лекарственного средства (18 октября 2012 г.), которые были утвердительно оценены независимым Комитетом по оценке событий, как указано в разделе EAC BEACON.

Фиг. 11 представляет собой время до первой госпитализации по поводу сердечной недостаточности или смерти от сердечной недостаточности в BEACON (группа ITT). Анализ включает в себя только случаи сердечной недостаточности (CH, HF), произошедшие в день или до даты прекращения применения исследуемого лекарственного средства (SDT) (18 октября 2012 г.), которые были утвердительно оценены независимым Комитетом по оценке событий, как указано в разделе EAC BEACON. Верхняя линия представляет собой бардоксолон-метил (BARD); нижняя линия представляет собой плацебо (PBO).

Фиг. 12 представляет собой общую выживаемость пациентов, получавших бардоксолон-метил, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, в BEACON. Результаты рандомизированного двойного слепого исследования 3 фазы с использованием плацебо у пациентов с T2D и ХБП 4 стадии (BEACON, RTA402-C-0903). Пациентам вводили плацебо или 20 мг бардоксолон-метила один раз в сутки. Анализ включает в себя все случаи смерти, произошедшие до закрытия базы данных (4 марта 2013 г.). Верхняя линия представляет собой

бардоксолон-метил (BARD); нижняя линия представляет собой плацебо.

ОПИСАНИЕ ИЛЛЮСТРАТИВНЫХ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В одном аспекте в данном изобретении предложены новые способы лечения или профилактики синдрома Альпорта или его симптома или профилактики появления симптомов синдрома Альпорта у пациентов, использующих бардоксолон-метил и его аналоги. Эти и другие аспекты изобретения описаны более подробно ниже.

I. Характеристика пациентов, которые должны быть исключены из лечения с использованием бардоксолон-метила

Несколько клинических исследований показали, что лечение бардоксолон-метилом улучшало маркеры почечной функции (включая расчетную скорость клубочковой фильтрации, или рСКФ), устойчивость к инсулину и эндотелиальную дисфункцию (Pergola *et al.*, 2011). Эти наблюдения привели к началу большого исследования 3 фазы (BEACON) бардоксолон-метила у пациентов с ХБП 4 стадии и диабетом 2 типа. Главной конечной точкой в исследовании BEACON была комбинация прогрессирования до терминальной стадии почечной недостаточности (ТСПН) и смертности от всех причин. Это исследование было прекращено из-за чрезмерно тяжелых побочных эффектов и смертности в группе пациентов, получавших бардоксолон-метил.

Как обсуждается ниже, последующий анализ данных исследования BEACON показал, что большинство тяжелых побочных эффектов и смертность связаны с сердечной недостаточностью и тесно связаны с наличием одного или более факторов риска, включая: (а) повышенные исходные уровни натрийуретического пептида В-типа (BNP; например, > 200 пг/мл); (b) исходная рСКФ <20; (с) левосторонняя болезнь сердца в анамнезе; (d) высокое исходное отношение альбумина к креатинину (ACR; например, > 300 мг/г, как определено с помощью тест-полоски на протеинурию 3+); и (д) пожилой возраст (например, > 75 лет). Анализ показал, что случаи сердечной недостаточности, вероятно, были связаны с развитием острой гиперволемии в первые три-четыре недели лечения с использованием бардоксолон-метила, и что это могло быть связано с ингибированием передачи сигналов эндотелином-1 в почках. Предыдущее исследование антагониста рецептора эндотелина у пациентов с ХБП 4 стадии было прекращено из-за набора побочных эффектов и смертности, очень похожих на те,

что были обнаружены в исследовании BEACON. Последующие неклинические исследования подтвердили, что бардоксолон-метил в физиологически значимых концентрациях ингибирует экспрессию эндотелина-1 в эпителиальных клетках почечных проксимальных канальцев и ингибирует экспрессию рецепторов эндотелина в мезангиальных и эндотелиальных клетках человека. Соответственно, пациенты с риском развития побочных эффектов от ингибирования передачи сигналов эндотелином должны быть исключены из будущего клинического применения бардоксолон-метила.

Данное изобретение относится к новым способам лечения синдрома Альпорта, которые включают в себя модификацию клубочковой базальной мембраны в качестве существенного способствующего фактора. Оно также касается приготовления фармацевтических композиций для лечения таких расстройств. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения пациентов для лечения отбирают на основе нескольких критериев: (1) диагностика расстройства, которое включает в себя эндотелиальную дисфункцию как значительный способствующий фактор; (2) отсутствие повышенных уровней натрийуретического пептида В-типа (BNP; например, титры BNP должны быть < 200 пг/мл); (3) отсутствие хронической болезни почек (например, $\text{pСКФ} > 60$) или отсутствие прогрессирующей хронической болезни почек (например, $\text{pСКФ} > 45$); (4) отсутствие в анамнезе левостороннего заболевания миокарда; и (5) отсутствие высокого ACR (например, ACR ниже 300 мг/г). В некоторых вариантах осуществления изобретения исключены пациенты с диагнозом диабета 2 типа. В некоторых вариантах осуществления изобретения исключены пациенты с диагнозом рака. В некоторых вариантах осуществления изобретения исключены пациенты пожилого возраста (например, > 75 лет). В некоторых вариантах осуществления изобретения за пациентами тщательно наблюдают на предмет быстрого увеличения веса, что свидетельствует о гиперволемии. Например, пациенты могут быть проинструктированы взвешиваться ежедневно в течение первых четырех недель лечения и обращаться к лечащему врачу, если наблюдается увеличение более пяти фунтов.

А. Исследование BEACON

1. Дизайн исследования

Исследование 402-С-0903 под названием «Оценка бардоксолон-метила у пациентов с хронической болезнью почек и диабетом 2 типа: возникновение почечных побочных эффектов» (BEACON) представляло собой рандомизированное двойное слепое многонациональное многоцентровое исследование 3 фазы с использованием плацебо и с параллельными группами, разработанное для сравнения эффективности и безопасности бардоксолон-метила (BARD) и плацебо (PBO) у пациентов с хронической болезнью почек 4 стадии и диабетом 2 типа. В общей сложности 2185 пациентов были рандомизированы 1:1 для получения бардоксолон-метила (20 мг) или плацебо один раз в сутки. Главная конечная точка эффективности исследования представляла собой время до первого события в комбинированной конечной точке, определяемого как терминальная стадия почечной недостаточности (ТСПН; потребность в хроническом диализе, трансплантации почки или смерть от почечной недостаточности) или смерть от сердечно-сосудистых (СС) осложнений. Исследование имело три вторичные конечные точки эффективности: (1) изменение расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ); (2) время до первой госпитализации по поводу сердечной недостаточности или смерти от сердечной недостаточности; и (3) время до первого события комбинированной конечной точки, состоящей из нелетального инфаркта миокарда, нелетального инсульта, госпитализации по поводу сердечной недостаточности или смерти от сердечно-сосудистых осложнений.

Подгруппа пациентов BEACON согласилась на дополнительные 24-часовые оценки, включая амбулаторный мониторинг артериального давления (ABPM) и 24-часовой сбор мочи. Независимый Комитет по оценке событий (ЕАС) маскированным образом изучил назначение лечения, оценил, соответствуют ли события, связанные с почками, события, связанные с сердечно-сосудистой системой, и неврологические события заранее определенным определениям главной и вторичной конечных точек. IDMC (Независимый комитет по мониторингу данных), состоящий из внешних клинических экспертов, поддерживаемых независимой статистической группой, рассмотрел демаскированные данные по безопасности на протяжении всего исследования и дал соответствующие рекомендации.

2. Демографические и исходные характеристики группы

исследования

В Таблице 1 представлены сводные статистические данные о некоторых демографических и исходных характеристиках пациентов, вовлеченных в BEACON. Демографические характеристики были сопоставимы между двумя лечебными группами. Во всех лечебных группах средний возраст составил 68,5 лет, и 57% пациентов были мужчинами. В группе, получавшей бардоксолон-метил, было несколько больше пациентов в возрастной подгруппе ≥ 75 лет, чем в группе, получавшей плацебо (27% в группе, получавшей бардоксолон-метил, против 24% в группе, получавшей плацебо). Средняя масса и ИМТ в обеих лечебных группах составляли 95,2 кг и 33,8 кг/м², соответственно. Исходная функция почек была в основном одинаковой в двух лечебных группах; средняя исходная рСКФ, измеренная с помощью уравнения с 4 переменными модификации рациона при заболеваниях почек (MDRD), составила 22,5 мл/мин/1,73 м², а среднее геометрическое отношение альбумин/креатинин (ACR) составило 215,5 мг/г для комбинированных лечебных групп.

Таблица 1. Некоторые демографические и исходные характеристики пациентов, получавших бардоксолон-метил (BARD), в сравнении с пациентами, получавшими плацебо (PBO), в BEACON (группа ITT)

	BARD N=1088	PBO N=1097	Всего N=2185
Пол, n (%)			
мужской	626 (58)	625 (57)	1251 (57)
женский	462 (42)	472 (43)	934 (43)
Возраст при информированном согласии (годы)			
n	1088	1097	2185
Среднее (CO)	68,9 (9,7)	68,2 (9,4)	68,5 (9,6)
Диапазон (мин., макс.)	32, 92	29, 93	29, 93
Возрастная подгруппа, n (%)			
<75	786 (72)	829 (76)	1615 (74)
≥ 75	302 (27)	268 (24)	570 (26)

Масса (кг)			
n	1087	1097	2184
Среднее (СО)	95,1 (22,0)	95,3 (21,1)	95,2 (21,5)
Диапазон (мин., макс.)	46, 194	45, 186	45, 194
ИМТ (кг/м²)			
n	1087	1097	2184
Среднее (СО)	33,7 (7,1)	33,9 (7,2)	33,8 (7,1)
Диапазон (мин., макс.)	19, 93	19, 64	19, 93
рСКФ (мл/мин/1,73 м²), средняя (СО)			
n	1088	1097	2185
Среднее (СО)	22,4 (4,3)	22,5 (4,6)	22,5 (4,5)
Диапазон (мин., макс.)	13, 34	13, 58	13, 58
подгруппа рСКФ в соответствии с MDRD, 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)
АСР (мг/г), среднее геометрическое			
n	1088	1097	2185
Среднее геометрическое	210,4	220,7	215,5
(95% ДИ)	(188, 236)	(196, 249)	(198, 234)
Диапазон (мин., макс.)	<1, 4581	<1, 79466	<1, 79466
подгруппа АСР, n (%)			
<30	200 (18)	211 (19)	411 (19)
30-300	348 (32)	308 (28)	656 (30)
>300	540 (50)	578 (53)	1118 (51)

Пациентам вводили плацебо или 20 мг бардоксолон-метила один раз в сутки.

В. Результаты BEACON

1. Влияние бардоксолон-метила на рСКФ

Средние значения рСКФ для пациентов, получавших бардоксолон-метил и плацебо, показаны на Фиг. 2. В среднем, для пациентов,

получавших бардоксолон-метил, ожидалось увеличение рСКФ, которое наблюдалось на 4 неделе лечения и оставалось выше исходного уровня до 48 недели. Напротив, у пациентов, получавших плацебо, в среднем наблюдалось неизменное или незначительное снижение по сравнению с исходным уровнем. Доля пациентов со снижением рСКФ была заметно меньше у пациентов, получавших бардоксолон-метил, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (Фиг. 3А-В). Кривые рСКФ и доли уменьшения, наблюдаемые в BEACON после одного года лечения, соответствовали смоделированным ожиданиям и результатам исследования BEAM (RTA402-C-0804). Как показано в Таблице 2, число пациентов, у которых наблюдали серьезный побочный эффект (СПЭ) при расстройстве почек и мочевой системы, было ниже в группе, получавшей бардоксолон-метил, чем в группе, получавшей плацебо (52 в сравнении с 71, соответственно). Дополнительно, как обсуждается в следующем разделе, в группе, получавшей бардоксолон-метил, наблюдалось несколько меньшее количество случаев ТСПН, чем в группе, получавшей плацебо. В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что лечение бардоксолон-метилом не ухудшало состояние почек резко или со временем.

Таблица 2. Распространенность серьезных побочных эффектов, возникающих при лечении, в BEACON в каждом основном классе системы органов (группа изучения безопасности)

Класс системы органов в соответствии с MedDRA	Плацебо N=1093 n (%)	Бардоксолон-метил N=1092 n (%)
Пациенты с любым серьезным побочным эффектом	295 (27)	363 (33)
Количество серьезных побочных эффектов	557	717
Нарушения сердечной деятельности	84 (8)	124 (11)
Инфекции и заражения	63 (6)	79 (7)

Нарушения почек и мочевой системы	71 (6)	52 (5)
Нарушения обмена веществ и питания	42 (4)	51 (5)
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	39 (4)	46 (4)
Нарушения со стороны дыхательной системы, грудной клетки и средостения	32 (3)	43 (4)
Нарушения со стороны нервной системы	35 (3)	37 (3)
Общие расстройства и состояние места введения	20 (2)	29 (3)
Сосудистые расстройства	18 (2)	20 (2)
Травма, отравление и осложнения, вызванные проведением процедур	17 (2)	19 (2)
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	13 (1)	21 (2)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	11 (1)	20 (2)
Новообразования доброкачественные, злокачественные и неуточненные (в том числе кисты и полипы)	10 (1)	11 (1)
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	8 (1)	4 (<1)
Психические расстройства	3 (<1)	3 (<1)
Глазные расстройства	2 (<1)	3 (<1)
Лабораторные и инструментальные данные	2 (<1)	3 (<1)
Нарушения со стороны репродуктивной	3 (<1)	2 (<1)

системы и молочной железы		
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	1 (<1)	4 (<1)
Нарушения со стороны уха и лабиринтного аппарата	1 (<1)	3 (<1)
Нарушения со стороны эндокринной системы	1 (<1)	1 (<1)
Нарушения со стороны иммунной системы	0	2 (<1)
Хирургические и медицинские процедуры	0	2 (<1)

В таблицу включены только серьезные побочные эффекты, которые наступили более чем через 30 дней после введения последней дозы исследуемого лекарственного средства пациенту. Количества в заголовках столбцов и знаменатели представляют собой количество пациентов в группе изучения безопасности. Каждый пациент учитывается не более одного раза в каждом классе системы органов и для предпочтительного термина.

2. Главный комбинированный критерий эффективности в BEACON

В Таблице 3 приведена сводка назначенных главных конечных точек, возникающих в день или до даты окончания исследования (18 октября 2012 г.). Несмотря на небольшое снижение количества случаев ТСПН в группах лечения бардоксолон-метилом в сравнении с группами лечения плацебо, количество комбинированных главных конечных точек было одинаковым в двух группах лечения ($OR=0,98$) из-за небольшого увеличения случаев смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, как показано на графиках анализа времени до первого комбинированного первичного события (Фиг. 4).

Таблица 3. Назначенные главные конечные точки у пациентов, получавших бардоксолон-метил (BARD), по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (PBO), в BEACON (группа ITT)

	PBO	BARD	Отношение	p-
--	-----	------	-----------	----

	N=1097 n (%)	N=1088 n (%)	рисков (95% ДИ) ^a	значение ^b
Комбинированный главный критерий эффективности	69 (6)	69 (6)	0,98 (0,70, 1,37)	0,92
Первое событие пациента				
Терминальная стадия почечной недостаточности (ТСПН)	51 (5)	43 (4)		
Хронический диализ	47 (4)	40 (4)		
Пересадка почки	3 (<1)	1 (<1)		
Смерть вследствие почечной недостаточности	1 (<1)	2 (<1)		
Смерть от ССЗ	18 (2)	26 (2)		

^a Отношение рисков (бардоксолон-метил/плацебо) и 95% доверительный интервал (ДИ) были оценены с использованием модели пропорциональных рисков Кокса с лечебной группой, непрерывной исходной рСКФ и непрерывным исходным log ACR в качестве независимых переменных. Использовался метод обработки связей Бреслоу во время события.

^b При сравнении лечебных групп использовали критерий хи-квадрат 3 типа SAS и двустороннее значение p, связанное с переменной лечебной группы в модели пропорциональных рисков Кокса.

С. Влияние бардоксолон-метила на сердечную недостаточность и артериальное давление

1. Признанная сердечная недостаточность в BEACON

Данные в Таблице 4 представляют ретроспективный анализ демографических и выборочных лабораторных параметров пациентов BEACON, стратифицированных по лечебным группам и возникновению события признанной сердечной недостаточности. Число пациентов с сердечной недостаточностью включает в себя все события до последней даты контакта (группа ITT).

Сравнение исходных характеристик пациентов с признанными случаями сердечной недостаточности показало, что у пациентов с сердечной недостаточностью, получавших как бардоксолон-метил, так

и плацебо, с большей вероятностью наблюдалось сердечно-сосудистое заболевание и сердечная недостаточность в анамнезе, а также были более высокие исходные уровни натрийуретического пептида В-типа (BNP) и значения интервала QTc с коррекцией Фридеричия (QTcF). Хотя риск сердечной недостаточности был выше у пациентов, получавших бардоксолон-метил, эти данные свидетельствуют о том, что развитие сердечной недостаточности в обеих группах, по-видимому, связано с традиционными факторами риска сердечной недостаточности. Исходное значение ACR было значительно выше у пациентов, получавших бардоксолон-метил, с сердечной недостаточностью, чем у пациентов без нее. Также следует отметить, что средний исходный уровень BNP у пациентов, у которых наблюдалась сердечная недостаточность в обеих лечебных группах, был значительно повышен и свидетельствовал о том, что у этих пациентов, вероятно, задерживалась жидкость, и у них наблюдалась субклиническая сердечная недостаточность до рандомизации.

Таблица 4. Некоторые демографические и исходные характеристики пациентов, получавших бардоксолон-метил или получавших плацебо, стратифицированных по наличию сердечной недостаточности

Пациенты	С сердечной недостаточностью		Без сердечной недостаточности		Всего	
	BARD (N=103)	PBO (N=57)	BARD (N=985)	PBO (N=104 0)	BARD (N=108 8)	PBO (N=109 7)
Возраст (годы), среднее $\pm$ CO	70,3 $\pm$ 9	69,2 $\pm$ 8,2	68,7 $\pm$ 9,8	68,1 $\pm$ 9,5	68,9 $\pm$ 9,7	68,2 $\pm$ 9,4
ССЗ в анамнезе, N (%)	80 (78) ^a	47 (82) ^b	529 (54)	572 (55)	609 (56)	619 (56)
СН в анамнезе, N (%)	36 (35) ^a	21 (37) ^b	130 (13)	133 (13)	166 (15)	154 (14)
МИ в анамнезе, N (%)	33 (32) ^a	22 (39) ^b	185 (19)	188 (18)	218 (20)	210 (19)
A-FIB в анамнезе, N (%)	4 (4)	3 (5)	46 (5)	40 (4)	50 (5)	43 (4)
Сопутствующее						

использование медикаментов, N (%)						
ACEi/ARB	35 (34) ^a	16 (28) ^b	659 (67)	701 (67)	694 (64)	717 (65)
Диуретик	39 (38) ^a	15 (26) ^b	528 (54)	586 (56)	567 (52)	601 (55)
Бета-блокатор	38 (37) ^a	23 (40)	482 (49)	506 (49)	520 (48)	529 (48)
Статины	57 (55)	26 (46) ^b	640 (65)	721 (69)	697 (64)	747 (68)
Блокатор кальциевых каналов	25 (24) ^a	17 (30) ^b	406 (41)	467 (45)	431 (40)	484 (44)
рСКФ (мл/мин/1,73 м²) , Среднее ± CO	21,7 ± 4,6	22,2 ± 4,7	22,5 ± 4,2	22,5 ± 4,6	22,4 ± 4,3	22,5 ± 4,6
АСР (мг/г) , среднее геометрическое	353,9 ^a	302,0	199,3	216,9	210,4	220,7
САД (мм рт. ст.) , среднее ± CO	139,5 ± 13,3	142,3 ± 11,2	139,5 ± 11,6	139,6 ± 11,8	139,5 ± 11,7	139,8 ± 11,8
ДАД (мм рт. ст.) , среднее ± CO	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 (пг/мл)						
Среднее ± CO	526,0 ± 549,4 ^a	429,8 ± 434,3 ^b	223,1 ± 257,5	232,3 ± 347,1	251,2 ± 309,1	242,7 ± 354,7
>100, N (%)	78 (76) ^a	43 (75) ^b	547 (56)	544 (52)	625 (57)	587 (54)
QTcF (мс)						
Среднее ± CO	447,9 ± 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)

a $p < 0,05$ для пациентов, получавших BARD, с СН в сравнении с пациентами, получавшими BARD, без СН

b $p < 0,05$ для пациентов, получавших PBO, с СН в сравнении с

пациентами, получавшими PBO, без СН

с $p < 0,05$ для пациентов, получавших BARD, и пациентов, получавших PBO, с СН

2. Оценка клинических параметров, связанных с увеличением BNP

В качестве идентификатора удержания жидкости был проведен ретроспективный анализ подгруппы пациентов, для которых были доступны данные BNP в начале исследования и на 24 неделе. У пациентов в группе, получавшей бардоксолон-метил, наблюдалось значительно большее увеличение уровня BNP, чем у пациентов в группе, получавшей плацебо (Среднее $\pm$ СО: 225 ± 598 в сравнении 34 ± 209 пг/мл, $p < 0,01$). Также отмечалась более высокая доля пациентов, получавших бардоксолон-метил, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, с повышенным уровнем BNP на 24 неделе (Таблица 5).

Повышение уровня BNP на 24-й неделе, по-видимому, не связано с исходным уровнем BNP, исходной рСКФ, изменениями рСКФ или изменениями ACR. Тем не менее, только у пациентов, получавших бардоксолон-метил, исходное значение ACR заметно коррелировало с изменениями BNP на 24 неделе по сравнению с исходным уровнем, что позволяет предположить, что склонность к задержке жидкости может быть связана с исходной тяжестью почечной дисфункции, определяемой степенью альбуминурии, а не с общими изменениями функции почек, оцененными по рСКФ (Таблица 6).

Кроме того, эти данные свидетельствуют о том, что увеличение рСКФ, которое имеют клубочковое происхождение, отличается анатомически, так как регулирование натрия и воды происходит в почечных канальцах.

Таблица 5. Анализ значений BNP и рСКФ у пациентов, получавших бардоксолон-метил и получавших плацебо, стратифицированных по изменениям уровня BNP по сравнению с исходным на 24 неделе

Изменение уровня BNP на 24 неделе	Лечение	N	Медиана исходного уровня BNP	Средний исходный уровень рСКФ	Среднее Δ рСКФ на 24 неделе
Увеличение <25%	PBO	131	119,0	23,5	-0,6

	BARD	84	187,0	22,3	6,1
Увеличение от 25% до 100%	PBO	48	102,5	22,0	0,4
	BARD	45	119,0	22,7	5,5
Увеличение $\geq 100\%$	PBO	37	143,5	23,1	0,1
	BARD	82	155,0	21,9	7,6

Ретроспективный анализ изменений BNP в BEACON на 24 неделе.

Таблица 6. Корреляции между изменениями BNP по сравнению с исходным уровнем на 24-й неделе и исходным ACR у пациентов, получавших бардоксолон-метил, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, в BEACON

Лечение	N	Коэффициент корреляции	P-значение
PBO	216	0,05	0,5
BARD	211	0,20	<0,01

Ретроспективный анализ изменений BNP в BEACON на 24 неделе.

В анализ включены только пациенты с исходными значениями BNP и значениями BNP на 24 неделе.

3. Сывороточные электролиты

Не было отмечено клинически значимых изменений в уровнях калия в сыворотке или натрия в сыворотке для подгруппы пациентов при 24-часовом сборе мочи (Таблица 7). Изменение уровня магния в сыворотке у пациентов, получавших бардоксолон-метил, соответствовало изменениям, наблюдавшимся в предыдущих исследованиях (Фиг. 5).

Таблица 7. Изменения на 4 неделе по сравнению с исходным уровнем электролитов в сыворотке у пациентов, получавших бардоксолон-метил, в сравнении с пациентами, получавшими плацебо, в течение 24 часов во вспомогательном исследовании АВРМ

		Калий в сыворотке (ммоль/л)			Натрий в сыворотке (ммоль/л)			Магний в сыворотке (мэкв/л)		
		Исходный уровень	Неделя 4	Δ на 4 неделе	Исходный уровень	Неделя 4	Δ на 4 неделе	Исходный уровень	Неделя 4	Δ на 4 неделе
РВО	n	88	87	87	88	87	87	88	87	87
	Среднее ± SE	4,8 ± 0,1	4,7 ± 0,1	-0,10 ± 0,04*	140,2 ± 0,2	139,7 ± 0,3	-0,3 ± 0,2	1,72 ± 0,03	1,69 ± 0,03	-0,03 ± 0,02
BARD	n	83	77	77	83	77	77	83	77	77
	Среднее ± SE	4,7 ± 0,1	4,8 ± 0,1	0,10 ± 0,05†	140,1 ± 0,3	140,3 ± 0,3	0,2 ± 0,3	1,74 ± 0,02	1,53 ± 0,03	-0,21 ± 0,02†

Данные включают в себя только пациентов BEACON, участвовавших в 24-часовом вспомогательном исследовании АВРМ. Изменения уровней электролитов в сыворотке рассчитаны только для пациентов с исходными данными и данными на 4 неделе. * $p < 0,05$ для 4 недели в сравнении с исходными значениями в каждой лечебной группе; † $p < 0,05$ для изменений у пациентов, получавших BARD, в сравнении с пациентами, получавшими РВО, на 4 неделе.

4. 24-часовой сбор мочи

Подгруппа пациентов согласилась на дополнительные 24-часовые оценки (вспомогательное исследование) при амбулаторном наблюдении за артериальным давлением (АВРМ) и 24-часовой сбор мочи при некоторых посещениях. Данные по выведению натрия с мочой у подгруппы пациентов из исследования BEACON выявили клинически значимое снижение объема мочи и выведения натрия на 4 неделе по сравнению с исходным уровнем у пациентов, получавших бардоксолон-метил (Таблица 8). Эти снижения значительно отличались от изменений на 4 неделе объема мочи и натрия в моче, наблюдаемых у пациентов, получавших плацебо. Также следует отметить, что снижение уровня магния в сыворотке не было связано с почечной потерей магния.

Дополнительно, в фармакокинетическом исследовании пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ХБП стадии 3b/4, которым вводили бардоксолон-метил в течение восьми недель (402-C-1102), у пациентов с ХБП 4 стадии наблюдалось значительно большее снижение выведения натрия и воды с мочой, чем у пациентов с ХБП стадии 3b (Таблица 9).

Таблица 8. Изменения на 4 неделе по сравнению с исходным уровнем объема мочи, натрия в моче и калия в моче за 24 часа у пациентов, получавших бардоксолон-метил, в сравнении с пациентами, получавшими плацебо, в 24-часовом вспомогательном исследовании АВРМ

		Объем мочи (мл)			Натрий в моче (ммоль/24 ч)			Калий в моче (ммоль/24 ч)			Магний в моче (ммоль/24 ч)		
		Исходный уровень	Неделя 4	Δ на 4 неделе	Исходный уровень	Неделя 4	Δ на 4 неделе	Исходный уровень	Неделя 4	Δ на 4 неделе	Исходный уровень	Неделя 4	Δ на 4 неделе
PBO	n	87	72	71	81	68	62	81	68	62	59	53	46
	Среднее ± SE	2053 ± 82	1928 ± 89	-110 ± 71	160 ± 8	145 ± 8	-11 ± 9	55 ± 3	52 ± 3	-3 ± 3	7,5 ± 0,5	6,0 ± 0,5	-0,6 ± 0,4
BARD	n	82	64	63	77	61	57	77	61	57	56	43	40
	Среднее ± SE	2024 ± 83	1792 ± 84	-247 ± 71*	164 ± 9	140 ± 9	-27 ± 9*	60 ± 3	52 ± 2	-7 ± 3*	7,0 ± 0,4	6,0 ± 0,4	-0,9 ± 0,5

Данные включают в себя только пациентов BEACON, участвовавших в 24-часовом вспомогательном исследовании АВРМ. Изменения на 4 неделе рассчитаны только для пациентов с исходными данными в данных на 4 неделе. * $p < 0,05$ для 4 недель в сравнении с исходными значениями в каждой лечебной группе; † $p < 0,05$ для изменений на 4 неделе у пациентов, получавших BARD, по сравнению с пациентами, получавшими PBO.

Таблица 9. Изменения на 8 неделе по сравнению с исходным уровнем объема мочи за 24 ч и натрия в моче за 24 ч у пациентов, получавших бардоксолон-метил, сгруппированных по степени тяжести ХБП (из исследования фармакокинетики у пациентов)

Стадия ХБП	N	Объем мочи (мл)		Натрий в моче (ммоль/24 ч)	
		Δ на 8 неделе	p-значение	Δ на 8 неделе	p-значение
Стадия 3b	9	355	0,04	-12	0,02
Стадия 4	6	-610		-89	

Пациенты получали 20 мг бардоксолон-метила один раз в сутки в течение 56 дней подряд; последующее посещение после лечения происходило в 84 день исследования. Данные усреднены. Данные включают в себя пациентов с исходными данными и данными на 8 неделе.

5. Записи больничных карт из пакетов экспертных заключений ЕАС

Первая запланированная оценка после определения исходного уровня в BEACON была на 4 неделе. Поскольку многие из случаев сердечной недостаточности произошли до 4 недели, клиническая база данных предоставляет ограниченную информацию для характеристики этих пациентов. Для оценки клинических данных, жизненно важных показателей, лабораторных и визуальных данных, собранных во время первого случая сердечной недостаточности, был проведен ретроспективный обзор пакетов случаев ЕАС для случаев сердечной недостаточности, которые произошли до 4 недели (Таблицы 10 и 11).

Изучение этих записей выявило общие сообщения о быстром наборе массы сразу после рандомизации, одышке и ортопноэ, периферическом отеке, центральном/легочном отеке при визуализации, повышенном кровяном давлении и частоте сердечных сокращений и фиксированной фракции выброса. Данные свидетельствуют о том, что сердечная недостаточность была вызвана быстрой задержкой жидкости одновременно с фиксированной фракцией выброса и повышенным артериальным давлением. Фиксированная фракция выброса согласуется с клиническими характеристиками сердечной недостаточности, вызванной диастолической дисфункцией, обусловленной напряжением

желудочков и нарушением диастолического расслабления. Эта совокупность признаков и симптомов отличается по клиническим характеристикам от сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса, которая возникает из-за ослабленной насосной функции сердца или нарушения сокращений (Vasan *et al.*, 1999). Таким образом, быстрое накопление жидкости у пациентов с напряженными желудочками и минимальным почечным резервом, вероятно, привело к повышению оттока жидкости в легкие и отмеченной клинической картине.

Исходные значения центральной лаборатории из клинической базы данных сравнивали со значениями местных лабораторий, полученными при поступлении с сердечной недостаточностью, которые были включены в пакеты ЕАС. Неизменные концентрации креатинина, натрия и калия в сыворотке крови у пациентов, получавших бардоксолон-метил, со случаями сердечной недостаточности, которые произошли в течение первых четырех недель после рандомизации (Таблица 11), свидетельствуют о том, что сердечная недостаточность не была связана с резким снижением функции почек или острым повреждением почек. В целом, клинические данные свидетельствуют о том, что этиология сердечной недостаточности не определяется непосредственно нефро- или кардиотоксическим эффектом, а скорее связана с задержкой натрия и жидкости.

Таблица 10. Ретроспективный анализ сердечно-сосудистых параметров у пациентов, получавших бардоксолон-метил, в сравнении с пациентами, получавшими плацебо, со случаями сердечной недостаточности, возникающей в течение первых четырех недель лечения

		ФВЛЖ (LVEF)	САД (мм рт. ст.)			ДАД (мм рт. ст.)			Частота сердечных сокращений (ударов в минуту)		
			Исходный уровень	СН	Δ	Исходный уровень	СН	Δ	Исходный уровень	СН	Δ
PBO	n	4	8	6	6	8	6	6	8	5	5
	Среднее $\pm$ SE	49% $\pm$ 6%	141 $\pm$ 5	148 $\pm$ 11	4,7 $\pm$ 7,2	65 $\pm$ 3	65 $\pm$ 5	1,2 $\pm$ 3,6	70 $\pm$ 3	65 $\pm$ 3	-3,6 $\pm$ 2,9
BARD	n	23	42	33	33	42	34	34	42	32	32
	Среднее $\pm$ SE	52% $\pm$ 2%	142 $\pm$ 2	154 $\pm$ 4	10,5 $\pm$ 3,1	67 $\pm$ 2	75 $\pm$ 2	7,9 $\pm$ 2,1	67 $\pm$ 1	81 $\pm$ 3	14,5 $\pm$ 2,7

Ретроспективные анализы случаев сердечной недостаточности в BEACON. Показатели жизненно-важных функций на исходном уровне рассчитаны из среднего значения трех стандартных измерений давления с использованием манжеты. Показатели жизненно-важных функций при госпитализации с СН собраны из записей о поступлении, включенных в пакеты экспертных заключений ЕАС, и представляют собой единичные оценки с использованием различного оборудования для мониторинга АД. ФВЛЖ оценивали только во время госпитализации с СН. Сроки поступления с СН рассчитаны исходя из даты начала заболевания и даты начала лечения и варьируются от 0 до 4 недель для каждого пациента.

Таблица 11. Ретроспективный анализ электролитов в сыворотке пациентов, получавших бардоксолон-метил, в сравнении с пациентами, получавшими плацебо, со случаями сердечной недостаточности, возникающей в течение первых четырех недель лечения

		Креатинин в сыворотке (мг/дл)			Натрий в сыворотке (ммоль/л)			Калий в сыворотке (ммоль/л)		
		Исходный уровень	СН	Δ	Исходный уровень	СН	Δ	Исходный уровень	СН	Δ
РВО	n	8	8	8	8	8	8	8	8	8
	Среднее ± SE	3,4 ± 0,2	3,3 ± 0,2	-0,1 ± 0,2	140,0 ± 1,0	137,0 ± 1,0	-2,5 ± 0,6	4,5 ± 0,2	4,4 ± 0,1	-0,1 ± 0,2
BAR D	n	42	38	38	42	30	30	42	34	34
	Среднее ± SE	2,8 ± 0,1	2,7 ± 0,1	-0,1 ± 0,1	140,0 ± 0,0	139,0 ± 1,0	-1,0 ± 0,5	4,7 ± 0,1	4,8 ± 0,1	0,1 ± 0,1

Ретроспективные анализы случаев сердечной недостаточности в BEACON. Исходные клинические биохимические показатели оценивали в центральной лаборатории. Клинические биохимические показатели, полученные при госпитализации по поводу СН, собраны из больничных записей, включенных в пакеты экспертных заключений ЕАС, и представляют оценки, сделанные в различных местных лабораториях.

6. Артериальное давление в BEACON

Средние изменения систолического и диастолического артериального давления относительно исходного уровня для пациентов, получавших бардоксолон-метил и плацебо, на основе среднего значения трехкратных стандартизированных измерений с помощью манжеты для измерения артериального давления, собранных при каждом посещении, показаны на Фиг. 6А-В. Артериальное давление было повышено в группе, получавшей бардоксолон-метил, по сравнению с группой, получавшей плацебо, при этом к 4 неделе среднее

повышение систолического артериального давления составляло 1,9 мм рт. ст., а диастолического артериального давления – 1,4 мм рт. ст. в группе, получавшей бардоксолон-метил, (после первой оценки после рандомизации). Повышение систолического артериального давления (САД), по-видимому, шло на спад к 32 неделе, в то время как повышение диастолического артериального давления (ДАД) было непрерывным.

Повышение САД и ДАД на 4 неделе у пациентов, получавших бардоксолон-метил, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, было более явным при измерениях АВРМ (Фиг. 7А-В). Эта разница в величине может быть связана с различными методами, которые использовались, или с различиями в исходных характеристиках у пациентов во вспомогательном исследовании АВРМ. У пациентов во вспомогательном исследовании АВРМ наблюдался более высокий исходный АСР, чем у всей группы. Несмотря на это, данные показывают, что бардоксолон-метил повышал артериальное давление в группе пациентов BEACON.

7. Изменения артериального давления в предыдущих исследованиях ХБП

В немаскированном исследовании по определению оптимальной дозы у пациентов с диабетом 2 типа и ХБП на стадии 3b-4 (402-С-0902), не было отмечено никакой связанной с дозой зависимости изменений или изменения артериального давления при любом уровне индивидуальной дозы после 85 дней лечения подряд в дозах от 2,5 до 30 мг бардоксолон-метила (аморфный дисперсный состав, как используется в BEACON). Ретроспективный анализ данных артериального давления, стратифицированных по стадии ХБП, показывает, что пациенты, получавшие бардоксолон-метил, с ХБП 4 стадии, имели склонность к повышению артериального давления относительно исходных уровней, причем эффект наиболее заметен в трех группах с наивысшей дозой, тогда как у пациентов, получавших бардоксолон-метил, с ХБП стадии 3b видимых изменений не наблюдалось (Таблица 12). Хотя размеры выборки в группах с различными дозами, стратифицированных по стадии ХБП, невелики, эти данные позволяют предположить, что влияние лечения бардоксолон-метилом на артериальное давление может быть связано со стадией

ХБП.

Значения артериального давления из исследования фазы 2b с бардоксолон-метилом (BEAM, 402-C-0804), в котором использовался более ранний кристаллический состав лекарственного средства и применялся дизайн по подбору дозы методом титрования, сильно различались и, несмотря на заметное увеличение в некоторых группах лечения бардоксолон-метилом, не наблюдалось четкой зависимости артериального давления от дозы.

Таблица 12. Изменения в сравнении с исходным уровнем систолического и диастолического артериального давления у пациентов с диабетом 2 типа и ХБП на стадии 3b-4, стратифицированных по исходной стадии ХБП, которым вводили бардоксолон-метил

Доза (мг)	Стадия ХБП	N	Δ САД	Δ ДАД
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	$9,7 \pm 7,3$	$4,7 \pm 2,5$

Пациентам вводили дозы 2,5, 5, 10, 15 или 30 мг бардоксолон-метила один раз в сутки в течение 85 дней.

8. Артериальное давление и QTcF у здоровых добровольцев

В отдельном детальном исследовании QT, которое проводилось на

здоровых добровольцах, применяли интенсивное наблюдение за артериальным давлением. В обеих группах, получавших лечение бардоксолоном-метилом, из которых одна получала терапевтическую дозу 20 мг, которая также была изучена в BEACON, а вторая получала дозу 80 мг, превышающую терапевтическую, изменения артериального давления не отличались от изменений, наблюдаемых у пациентов, получавших плацебо. (Фиг. 8А-Д) после 6 дней приема один раз в сутки. Бардоксолоном-метил не увеличивал QTcF, как оценивали по изменениям QTcF, скорректированным на плацебо, ($\Delta\Delta\text{TTcF}$) после 6 дней лечения в дозе 20 или 80 мг (Фиг. 9А-В).

Бардоксолоном-метил также был протестирован в условиях отсутствия заболевания ХБП. В ранних клинических исследованиях бардоксолоном-метила у онкологических пациентов (RTA 402-C-0501, RTA 402-C-0702), после 21 последовательного дня лечения в дозах, которые изменялись от 5 до 1300 мг/сутки (кристаллический состав), во всех лечебных группах не наблюдалось среднего изменения артериального давления. Аналогичным образом, в рандомизированном исследовании с использованием плацебо у пациентов с нарушением функции печени (RTA 402-C-0701) лечение бардоксолоном-метилом в дозах 5 и 25 мг/день (кристаллический состав) в течение 14 дней подряд приводило к среднему снижению систолического и диастолическое артериального давления (Таблица 13).

В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что бардоксолоном-метил не удлиняет интервал QT и не вызывает повышения артериального давления у пациентов, у которых исходно нет сердечно-сосудистого заболевания или ХБП 4 стадии.

Таблица 13. Изменения артериального давления по сравнению с исходным уровнем у пациентов с нарушением функции печени, получавших бардоксолоном-метил

		Среднее $\Delta\text{САД} \pm \text{SE}$ (мм рт. ст.)		Среднее $\Delta\text{ДАД} \pm \text{SE}$ (мм рт. ст.)	
		7 день	14 день	7 день	14 день
Доза	N				
РВО	4	$-10 \pm 8,5$	$-1,3 \pm 5,5$	$-4,0 \pm 2,0$	$0,0 \pm 3,1$
5 мг	6	$-12,8 \pm 5,2$	$-8,8 \pm 5,1$	$-2,0 \pm 2,3$	$-1,7 \pm 3,2$

25 мг	6	-11,5 ± 5,2	-1,2 ± 3,6	-4,0 ± 2,8	-1,5 ± 4,1
-------	---	-------------	------------	------------	------------

9. Краткие выводы и анализ сердечной недостаточности

Сравнение исходных характеристик пациентов со случаями сердечной недостаточности показало, что, хотя риск сердечной недостаточности был выше у пациентов, получавших бардоксолон-метил, пациенты с сердечной недостаточностью, получавшие как бардоксолон-метил, так и плацебо, более вероятно имели сердечно-сосудистое заболевание и сердечную недостаточность в анамнезе и в среднем имели более высокий исходный ACR, BNP и QTcF. Таким образом, развитие сердечной недостаточности у этих пациентов, вероятно, было связано с традиционными факторами риска для сердечной недостаточности. Дополнительно, многие из пациентов с сердечной недостаточностью имели скрытую сердечную недостаточность до рандомизации, о чем свидетельствуют их высокие исходные уровни BNP.

В качестве индикатора задержки жидкости после рандомизации был проведен ретроспективный анализ для подгруппы пациентов, для которых имелись данные об уровне BNP, и увеличение было значительно большим у пациентов, получавших бардоксолон-метил, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, на 24 неделе, при этом повышение уровня BNP у пациентов, получавших бардоксолон-метил, напрямую коррелировало с исходным ACR. Данные по выведению натрия с мочой у пациентов, участвовавших во вспомогательном исследовании ABPM BEACON, выявили клинически значимое снижение объема мочи и выведения натрия на 4 неделе по сравнению с исходным уровнем только у пациентов, получавших бардоксолон-метил. В другом исследовании уровни натрия в моче и выведения воды были снижены у пациентов с ХБП 4 стадии, но не у пациентов с ХБП стадии 3b. Вместе эти данные свидетельствуют о том, что бардоксолон-метил по-разному влияет на транспорт натрия и воды, при этом их удержание более выражено у пациентов с ХБП 4 стадии.

В соответствии с этим фенотипом для удержания жидкости, ретроспективный обзор подробного описания случаев сердечной недостаточности, представленных в записях о госпитализации, вместе с отдельными отчетами исследователей, показывает, что случаям

сердечной недостаточности у пациентов, получавших лечение бардоксолоном-метилом, часто предшествовал быстрое увеличение массы жидкости, и они не были связаны с острой декомпенсацией почек или сердца.

Изменения артериального давления, свидетельствующие об общей степени изменения объема, также были больше в группе, получавшей бардоксолоном-метил, по сравнению с группой, получавшей плацебо, как было измерено с помощью стандартизированного наблюдения с использованием манжеты для измерения артериального давления в BEACON. Предварительно заданный анализ артериального давления в исследованиях на здоровых добровольцах не выявил изменений ни систолического, ни диастолического артериального давления. В то время как анализ всех пациентов, начавших получать лечение, (ITT) из исследований 2 фазы ХБП, проведенных с использованием бардоксолоном-метила, не выявил четких изменений артериального давления, ретроспективные анализы этих исследований показывают, что повышение как систолического, так и диастолического артериального давления зависит от стадии ХБП. Взятые вместе, эти данные свидетельствуют о том, что эффекты лечения бардоксолоном-метилом на артериальное давление могут быть связаны с тяжестью заболевания ХБП.

Таким образом, данные об электролитах в моче, BNP и артериальном давлении в совокупности подтверждают, что лечение бардоксолоном-метилом может по-разному влиять на степень изменения объема, не оказывая клинически обнаруживаемого влияния у здоровых добровольцев или пациентов на ранней стадии ХБП, хотя, вероятно, способствует задержке жидкости у пациентов с более развитой почечной недостаточностью и с традиционными факторами риска, связанными с сердечной недостаточностью, на исходном уровне. Увеличение рСКФ, вероятно, связано с клубочковыми эффектами, тогда как влияние на регуляцию натрия и воды связано с канальцами. Поскольку изменение рСКФ не коррелировало с сердечной недостаточностью, данные свидетельствуют о том, что влияние на рСКФ и регуляцию натрия и воды анатомически и фармакологически различны.

Повышенный риск сердечной недостаточности и связанных с ней

побочных эффектов при лечении бардоксолоном-метилом не наблюдался в предыдущих исследованиях (Таблица 14). Однако, поскольку в предыдущие исследования бардоксолоном-метила было вовлечено в 10 раз меньше пациентов, повышенный риск, если он присутствовал, мог быть необнаружим. Более того, BEACON ограничил включение пациентами с ХБП 4-й стадии, которые, как известно, имеют более высокий риск сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с пациентами с ХБП стадии 3b. Таким образом, прогрессирующая природа почечного заболевания и значительные риски сердечно-сосудистых осложнений в группе BEACON (проявляющиеся, среди прочих маркеров, в низкой исходной рСКФ, высоком исходном ACR и высоких исходных уровнях BNP), вероятно, были важными факторами в наблюдаемой картине сердечно-сосудистых осложнений.

Для дальнейшего изучения взаимосвязи между ключевыми конечными точками в BEACON и клинически значимыми пороговыми значениями традиционных факторов риска гиперволемии был проведен дополнительный ретроспективный анализ. Были применены различные критерии отбора, связанные с этими факторами риска, чтобы исключить пациентов с наибольшим риском и исследовать полученные в BEACON результаты. Комбинации выбранных критериев, включая исключение пациентов с рСКФ, составляющей 20 мл/мин/1,73 м² или менее, заметно повышенными уровнями протеинурии, а также или возрастом старше 75 лет, или уровнем BNP более 200 пг/мл, устраняют наблюдаемый дисбаланс (Таблица 15). Применение этих же критериев к СПЭ также заметно улучшает или устраняет отмеченный дисбаланс (Таблица 16). Взяты вместе, эти результаты предполагают использование этих и других маркеров риска почечных или сердечно-сосудистых осложнений в будущих критериях отбора для клинических исследований с бардоксолоном-метилом.

Таблица 14. Частота возникающих при лечении побочных эффектов, связанных с сердечной недостаточностью¹, по основному классу системы органов (SOC), наблюдаемых в предыдущих исследованиях хронической болезни почек с использованием бардоксолон-метила

Исследование	0804 (BEAM)	0902
	BAKD (Кристаллическая форма)	BARD (SDD)
SOC	Предпочитаемый термин	2,5 мг (N = 14) 5 мг (N = 25) 10 мг (N = 28) 15 мг (N = 50) 30 мг (N = 14)
ПЭ	Метаболизм	3 (5) 3 (5) 3 (5) 3 (5) 3 (5)
	Общие расстройства	11 (19) 10 (18) 11 (20) 11 (20) 11 (20)
Нарушения со стороны органов дыхания	Общий отек	0 2 (4) 2 (4) 2 (4) 2 (4)
	Затрудненное дыхание	5 (9) 6 (11) 4 (7) 4 (7) 4 (7)
	Одышка при физической нагрузке	0 1 (2) 0 3 (5) 3 (5)
	Ортопноэ	1 (2) 0 0 1 (2) 0
Лабораторные и инструментальные	Отек легких	0 0 1 (2) 0 0
	Уменьшение фракции	0 1 (2) 0 0 0

Исследование		0804 (BEAM)					0902				
		BARD (Кристаллическая форма)					BARD (SDD)				
СПЭ	SOC	Предпочитаемый термин	PBO (N = 57)	25 мг (N = 57)	75 мг (N = 57)	150 мг (N = 56)	2,5 мг (N = 14)	5 мг (N = 25)	10 мг (N = 28)	15 мг (N = 50)	30 мг (N = 14)
		пароксизмальная одышка									
	Нарушения сердечной деятельности	Застойная сердечная недостаточность	3 (5)	2 (4)	2 (4)	2 (4)	0	0	1 (4)	0	1 (7)
	Общие расстройства	Отек периферический	0	0	0	1 (2)	-	-	-	-	-
	Метаболизм	Гиперволемиа	0	1 (2)	1 (2)	0	-	-	-	-	-
Нарушения со стороны органов дыхания		Затруднение дыхания	1 (2)	0	0	0	-	-	-	-	-
		Отек легких	0	0	1 (2)	0	-	-	-	-	-

В 402-C-0804 пациентам вводили 25, 75, 150 мг бардоксолов-метила (кристаллический состав) или плацебо один раз в сутки в течение 52 недель. В R1A402-C-0903 пациентам вводили дозы 2,5, 5, 10, 15 или 30 мг бардоксолов-метила (состав SDD) один раз в сутки в течение 85 дней.

1 Побочные эффекты с предпочтительными терминами, соответствующими стандартным запросам MedDRA для сердечной недостаточности, изложенным в уставном документе EAC BEACON (серийный номер при подаче 133 от 2 февраля 2012 г.).

Таблица 15. Влияние исключения пациентов с некоторыми исходными характеристиками на главные конечные точки, сердечную недостаточность и общую смертность в BEACON

Событие	Наблюдаемый		Критерии отбора (N)						
		N	Исходный уровень BNP ≤ 200	Нет СН в анамнезе	Исходный уровень АСР ≤ 1000	Исходная рСКФ > 20	Возраст ≤ 75	Исходный уровень АСР ≤ 1000 , рСКФ > 20 , возраст ≤ 75	Исходный уровень АСР ≤ 300 , рСКФ > 20 , BNP ≤ 200
Сердечная недостаточность	BARD	103	22	67	63	56	75	19	5
	PBO	57	16	36	40	37	45	20	3
Смерть по всем причинам	BARD	44	14	35	32	27	20	11	5
	PBO	31	8	24	21	18	23	11	4
ТСПН	BARD	47	12	35	21	18	38	9	1
	PBO	55	22	44	27	14	46	6	1
Рандомизированные пациенты	BARD	1088	559	922	798	735	786	368	209
	PBO	1097	593	943	792	718	829	400	217

Ретроспективный анализ результатов в BEACON. Наблюдаемые общие данные для числа пациентов с сердечной недостаточностью, общей смертностью и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний, а также с ТСПН включают в себя все события до последней даты контакта (группа ITT).

Таблица 16. Влияние исключения пациентов с некоторыми исходными характеристиками на возникающие при лечении серьезные побочные эффекты по основному SOC в BEACON (группа ITT)

Основной SOC	Все пациенты		Исходный уровень ACR ≤ 1000, pСКФ > 20, возраст ≤ 75		Исходный уровень ACR ≤ 300, pСКФ > 20, BNP ≤ 200	
Лечение	PBO (N= 1097)	BARD (N= 1088)	PBO (N= 400)	BARD (N= 368)	PBO (N= 217)	BARD (N= 209)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	11 (1)	20 (2)	3 (<1)	4 (<1)	2 (<1)	0
Нарушения сердечной деятельности	84 (8)	124 (11)	32 (3)	35 (3)	10 (1)	16 (1)
Нарушения со стороны уха и лабиринтного аппарата	1 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
Нарушения со стороны эндокринной системы	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
Глазные расстройства	2 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	39 (4)	46 (4)	13 (1)	10 (1)	8 (1)	7 (1)
Общие расстройства и состояние места введения	20 (2)	29 (3)	3 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	8 (1)	4 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
Нарушения со стороны иммунной системы	0	2 (<1)	0	0	0	0
Инфекции и заражения	63 (6)	79 (7)	20 (2)	20 (2)	12 (1)	9 (1)
Травма, отравление и осложнения, вызванные проведением процедур	17 (2)	19 (2)	3 (<1)	4 (<1)	0	2 (<1)

Лабораторные и инструментальные данные	2 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0	0
Нарушения обмена веществ и питания	42 (4)	51 (5)	11 (1)	14 (1)	9 (1)	5 (<1)
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	13 (1)	21 (2)	6 (1)	9 (1)	3 (<1)	6 (1)
Новообразования доброкачественные, злокачественные и неуточненные	10 (1)	11 (1)	6 (1)	3 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
Нарушения со стороны нервной системы	35 (3)	37 (3)	13 (1)	6 (1)	9 (1)	4 (<1)
Психические расстройства	3 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
Нарушения почек и мочевой системы	71 (6)	52 (5)	14 (1)	9 (1)	2 (<1)	4 (<1)
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочной железы	3 (<1)	2 (<1)	0	0	0	0
Нарушения со стороны дыхательной системы, грудной клетки и средостения	32 (3)	43 (4)	11 (1)	15 (1)	7 (1)	6 (1)
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	1 (<1)	4 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
Хирургические и медицинские процедуры	0	2 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)
Сосудистые расстройства	18 (2)	20 (2)	5 (<1)	4 (<1)	2 (<1)	2 (<1)

Ретроспективный анализ серьезных побочных явлений, возникающих при лечении, в BEACON. Итоговые события включают в себя только СПЭ, которые возникли не более чем через 30 дней после последней дозы исследуемого лекарственного средства пациенту.

D. Возможные механизмы гиперволемии в BEACON

Данные, представленные в предыдущих разделах, свидетельствуют о том, что бардоксолон-метил вызывает задержку жидкости в подгруппе пациентов, которые имеют наибольший риск развития

сердечной недостаточности независимо от приема лекарственного средства. Данные позволяют предположить, что эффекты не связаны с острой или хронической нефро- или кардиотоксичностью. Следовательно, был изучен полный список точно установленных почечных механизмов, которые влияют на изменение объема жидкости (Таблица 17), чтобы определить, соответствует ли какая-либо из этиологий клиническому фенотипу, наблюдаемому с бардоксолон-метилом.

Первоначальное исследование было сосредоточено на возможной активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Активация этого пути снижает уровень калия в сыворотке из-за увеличения экскреции почками. Однако бардоксолон-метил не влиял на уровень калия в сыворотке крови и немного снижал уровень калия в моче во вспомогательном исследовании BEACON (Таблица 7).

Другой потенциальный механизм, который был исследован, состоял в том, могли ли изменения транстубулярных ионных градиентов привести к резорбции натрия и, как следствие, воды, поскольку бардоксолон-метил влияет на магний и другие электролиты в сыворотке. Однако этот механизм также включает регулирование калия, и исходный уровень магния в сыворотке, по-видимому, не связан с задержкой жидкости или госпитализацией при сердечной недостаточности.

После того, как другие причины были исключены по причинам, перечисленным в Таблице 16, подавление передачи сигналов эндотелином стало основным оставшимся потенциальным механизмом регуляции объема, что соответствовало эффекту лечения бардоксолон-метилом в BEACON. Поэтому было проведено обширное исследование модуляции пути эндотелина как возможного объяснения удержания жидкости, наблюдаемого в исследовании BEACON.

Таблица 17. Установленные почечные механизмы, влияющие на объем жидкости

Механизм	Удержание Na ⁺	Удержание K ⁺	Влияет на СКФ	Комментарии
Бардоксолон-метил	↑	Нет	↑	- ↑ удержания Na ⁺ не зависит от K ⁺ у пациентов

				с ХБП 4 стадии, ↑ СКФ
Эндотелин	↓	Нет	↓	-Подавление эндотелина в соответствии со свойствами BARD
Эндотелиальный оксид азота (NO)	↓	Нет	↑	-NO ↓ ресорбцию Na^+ и ↑ СКФ -BARD ↑ и Na^+ , и СКФ -Было показано, что BARD <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> увеличивает биодоступный эндотелиальный NO, но эффект Na^+ , по-видимому, не зависит от изменений NO и СКФ
Антидиуретический гормон (АДГ)	↑	↑	↓ при ↑ уровнях АДГ	-АДГ ↑ Na^+ и K^+ , и при этом ↓ СКФ -BARD не влияет на K^+ и ↑ СКФ
Трансбубулярные ионные градиенты	↑ с ↑ СКФ	↑	Нет прямого эффекта	-Ионные градиенты оказывают двойное влияние на Na^+ и K^+ ; градиент Cl^- , HCO_3^- , часто генерируемый как поглощение HCO_3^- , зависит от поглощения Na^+ -BARD не влияет на K^+ или HCO_3^-
Ренин-Ангиотензин-Альдостерон (РААС)	↑	↓	↑	-Передача сигналов РААС ↑ экскрецию K с мочой и ↓ уровни в сыворотке -BARD не влияет на уровни K^+ , и было показано, что он ↓ уровни АПФ у пациентов с ХБП и подавляет передачу сигналов АПФ <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i>
Прессорный натрийурез	↓	↓	Небольшое ↑	-Увеличение объема приводит к ↑ медуллярного

				течения плазмы и ↓ гипертоничности; ↓ поглощения воды в петле Генле с ↓ Na^+ и K^+ -Величина увеличения объема, опосредованного BARD, вряд ли достаточна для стимуляции этого эффекта; BARD ↑ Na^+ и не влияет на K^+
Простагландины (PGE_2 , PGI_2)	↓	Небольшое ↓	↑	-PG ↑ СКФ и ↑ экскрецию Na^+ с мочой -BARD ↑ удержание Na^+, а не экскрецию
Натрийуретические пептиды	↓	Небольшое ↓	↑	-Натрийуретические пептиды оказывают различное влияние на Na^+ и СКФ и незначительное влияние на K^+ -BNP и другие натрийуретические пептиды ↑ экскрецию Na^+ с мочой -BARD ↑ удержание Na^+, а не экскрецию -BARD не влияет на натрийуретические пептиды, поскольку СКФ скорее всего будет ↓
Перитубулярные факторы	↑ с ↑ СКФ	↑ с ↑ СКФ	Нет	-Na^+ и K^+ изменяются с изменением СКФ -BARD не влияет на K^+

Механизмы и характеристики удержания жидкости.

1. Модуляция системы эндотелина

Наиболее прямые аналогичные клинические данные для сравнения эффектов известных модуляторов пути эндотелина с исследованием BEACON представляют собой данные для антагониста рецептора эндотелина (ERA) авосентана. Авосентан был изучен у пациентов с ХБП 3–4 стадии с диабетической нефропатией в исследовании ASCEND, большом исследовании по оценке результатов, чтобы оценить время до первого удвоения уровня креатинина в сыворотке, ТСПН или смерти (Mann *et al.*, 2010). Хотя исходная рСКФ в этом исследовании была немного выше средней исходной рСКФ в BEACON, у пациентов в исследовании ASCEND среднее значение ACR было примерно в семь раз выше, чем в BEACON (Таблица 18). Следовательно, общий профиль сердечно-сосудистого риска, вероятно, был сходным между двумя исследованиями.

Как и BEACON, исследование ASCEND было прекращено преждевременно из-за раннего дисбаланса случаев госпитализации по поводу сердечной недостаточности и случаев гиперволемии. Важно, что побочные эффекты, связанные с гиперволемией, вызванной авосентаном, включая серьезные и несерьезные, усиливались только в течение первого месяца лечения (Фиг. 10A–B).

Изучение ключевых конечных точек в исследовании ASCEND показывает приблизительное трехкратное увеличение риска застойной сердечной недостаточности (ЗСН) при среднем незначительном увеличении смертности. Дополнительно, также наблюдалось небольшое количественное снижение числа случаев ТСПН. Исследование BEACON продемонстрировало аналогичные результаты, хотя и с меньшей частотой случаев сердечной недостаточности. Тем не менее, два исследования показали поразительное сходство клинических проявлений и сроков возникновения сердечной недостаточности, а также влияния на другие ключевые конечные точки (Таблица 19).

Таблица 18. Некоторые демографические и исходные характеристики для пациентов в ASCEND* и BEACON (группа ITT)

Исходная характеристика	ASCEND			BEACON	
	PBO (N=459)	Авосентан 25 мг (N=455)	Авосентан 50 мг (N=478)	PBO (N=1097)	BARD 20 мг (N=1088)
Возраст	61 ± 9	61 ± 9	61 ± 9	68 ± 9	69 ± 10
ХСН в анамнезе (% пациентов)	13,5%	14,5%	14,4%	15%	14%
Систолическое артериальное давление (мм рт. ст.)	135 ± 15	137 ± 14	137 ± 14	140 ± 12	140 ± 12
ИМТ (кг/м ²)	30 ± 6	30 ± 6	30 ± 7	34 ± 7	34 ± 7
рСКФ (мл/мин/1,73 м ²)	33 ± 11	34 ± 11	33 ± 11	22 ± 5	22 ± 4
Медиана ACR (мг/г)	1540	1416	1474	221	210
ACEi/ARB (% пациентов)	100%	100%	100%	84%	85%
Диуретики (% пациентов)	65%	64%	65%	64%	64%

*Результаты рандомизированного двойного слепого исследования с использованием плацебо 1392 пациентов с диабетом типа 2 и выраженной нефропатией, получающих авосентан (25 или 50 мг) или плацебо в дополнение к непрерывному ингибированию ангиотензин-превращающего фермента и/или блокаде рецептора ангиотензина (ASCEND).

Таблица 19. Случаи смерти, терминальной стадии почечной недостаточности или сердечной недостаточности в ASCEND и BEACON (группа ITT)

Случай	ASCEND			BEACON	
	PBO (N=459)	Авосентан 25 мг (N=455)	Авосентан 50 мг (N=478)	PBO (N=1097)	BARD 20 мг (N=1088)
ХСН	2,2%	5,9%*	6,1%*	5,0%	8,8%*
Смерть	2,6%	3,6%	4,6%	2,8%	4,0%
ТСПН	6,5%	4,4%	5,0%	4,6%	4,0%

Возникновение установленных случаев ХСН, смерти и ТСПН в

ASCEND и BEACON. В ASCEND, чтобы случай был квалифицирован как ХСН, пациент должен был иметь типичные признаки и/или симптомы сердечной недостаточности и получать новую терапию для ХСН и быть госпитализирован в течение по меньшей мере 24 часов; ТСПН была определена как потребность в диализе или трансплантации почки или рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м². Процентные доли для BEACON включают в себя все случаи СХН и ТСПН до последней даты контакта и общее число смертей на момент закрытия базы данных (21 марта 2013 г.). ТСПН в BEACON была определена как потребность в хроническом диализе, пересадке почки или смерть от почечных осложнений; дополнительные подробности и определения для сердечной недостаточности изложены в уставе EAC BEACON. * $p < 0,05$ по сравнению с плацебо.

2. Механизм гиперволемии, вызванной антагонистом рецептора эндотелина

Роль эндотелина в гиперволемии была тщательно исследована. Используя нокаутные модели у мышей, исследователи продемонстрировали, что острое нарушение пути эндотелина, сопровождаемое увеличением количества солей, способствует гиперволемии. Было показано, что специфический нокаут эндотелина-1 (ЕТ-1), рецептора эндотелина типа А (ЕТА), рецептора эндотелина типа В (ЕТВ) или комбинации ЕТА и ЕТВ вызывает гиперволемию у животных с клиническим фенотипом, согласующимся с ERA-опосредованной гиперволемией у больных людей. Эти эффекты вызваны острой активацией эпителиального натриевого канала (ЕНаС), который экспрессируется в собирающих протоках почки, где он реабсорбирует натрий и способствует задержке жидкости (Vachieri and Davenport, 2009).

3. Взаимосвязь между эндотелином-1 в плазме и моче у человека

Ранее сообщалось об оценке уровней эндотелина-1 (ЕТ-1) в плазме и моче у людей со значениями рСКФ в диапазоне от 5 стадии ХБП до сверхнормальной (от 8 до 131 мл/мин/1,73 м²) (Dhaun *et al.*, 2009). Уровни в плазме в значительной степени и обратно коррелировали с рСКФ, но из-за небольшого наклона кривой значимые различия ЕТ-1 не были четко видны во всем большом оцененном диапазоне рСКФ. В качестве идентификатора выработки ЕТ-1 почками, органом, где вырабатывается наибольшее количество ЕТ-1,

рассчитывали фракционную экскрецию ЕТ-1 путем оценки уровней ЕТ-1 в плазме и моче. От рСКФ > 100 до приблизительно $30 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ уровни в моче были относительно неизменными (Фиг. 17). Тем не менее, уровни ЕТ-1, по-видимому, увеличиваются экспоненциально с уменьшением рСКФ у пациентов с ХБП 4 и 5 стадии. Эти данные свидетельствуют о том, что регуляция ЕТ-1 в почках главным образом нарушена у пациентов с прогрессирующей (стадии 4 и 5) ХБП. Основываясь на этих опубликованных данных, авторы изобретения выдвинули гипотезу о том, что дифференциальное воздействие бардоксолон-метила на транспорт жидкости, если оно обусловлено модуляцией эндотелина, может быть связано с различным эндогенным продуцированием ЕТ-1 в почке, которое значительно увеличивается на стадии 4 и 5 пациентов с ХБП.

4. Бардоксолон-метил модулирует передачу сигналов эндотелином

Как описано выше, бардоксолон-метил снижает экспрессию ЕТ-1 в клеточных линиях человека, включая мезангиальные клетки, обнаруженные в почках, а также эндотелиальные клетки. Кроме того, данные *in vitro* и *in vivo* позволяют предположить, что бардоксолон-метил и аналоги модулируют путь эндотелина для стимуляции сосудорасширяющего фенотипа путем подавления сосудосуживающего рецептора ЕТ_А и восстановления нормальных уровней сосудорасширяющего рецептора ЕТ_В. Таким образом, эффективная активация генов, связанных с Nrf2, с помощью бардоксолон-метила связана с подавлением патологической передачи сигналов эндотелином и облегчает расширение кровеносных сосудов путем модулирования экспрессии рецепторов ЕТ.

Е. Обоснование прекращения BEACON

1. Установленная сердечная недостаточность

Среди случаев сердечно-сосудистых осложнений, установленных ЕАС, были госпитализации по поводу сердечной недостаточности или смерть от сердечной недостаточности. Дисбаланс в установленной сердечной недостаточности и связанных с ней осложнениях был основным заключением, который способствовал раннему прекращению BEACON. Дополнительно, связанные с сердечной недостаточностью ПЭ, такие как отек, способствовали более высокой частоте прекращения лечения, чем ожидаемая. По всей видимости, общий дисбаланс во

времени до первой установленной сердечной недостаточности является результатом большого вклада случаев, происходящих в течение первых трех-четырех недель после начала лечения. Анализ Каплана-Мейера показывает, что после этого начального периода частота случаев между лечебными группами, по-видимому, соответствует параллельным кривым. Характер зависимости, отраженный на Фиг. 11, предполагает острый физиологический эффект, который ускорил госпитализацию по поводу сердечной недостаточности по сравнению с кумулятивным токсическим эффектом.

2. Смертность

На момент прекращения исследования в группе, получавшей бардоксолон-метил, произошло больше смертей, чем в группе, получавшей плацебо, и связь между смертностью и сердечной недостаточностью была неясной. Большинство летальных исходов (49 из 75 смертей), имевших место до закрытия клинической базы данных (4 марта 2013 г.), были подтверждены как имеющие сердечно-сосудистую природу (29 пациентов, получавших бардоксолон-метило в сравнении с 20 пациентами, получавшими плацебо). Большинство смертей от сердечно-сосудистых заболеваний были классифицированы как «необратимая остановка сердца, если не указано иное», на основании предварительно указанных определений, изложенных в уставе EAC BEACON. В конечном итоге анализ Каплана-Мейера для общей выживаемости показал отсутствие видимого разделения до приблизительно 24 недели (Фиг. 12). Было три смертельных случая от сердечной недостаточности, все у пациентов, получавших бардоксолон-метил. Кроме того, как показано в Таблице 16, процент смертельных исходов у пациентов старше 75 лет был выше у пациентов, получавших бардоксолон-метил, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Примечательно, что если исключить пациентов старше 75 лет, число летальных исходов в группе, получавшей бардоксолон-метил, по сравнению с группой, получавшей плацебо, составляет 20 и 23, соответственно.

3. Обобщение других данных по безопасности из BEACON

В дополнение к влиянию лечения бардоксолон-метилом на рСКФ и почечные СПЭ, в группе, получавшей бардоксолон-метил, было снижено количество гепатобилиарных СПЭ, по сравнению с группой, получавшей

плацебо (4 в сравнении с 8, соответственно; Таблица 2), и случаев закона Хая не наблюдалось. Число связанных с новообразованиями СПЭ также было соразмерно в обеих группах. Наконец, лечение бардоксолон-метилом не было связано с удлинением QTc, что определено по оценкам ЭКГ на 24 неделе (Таблица 20).

Таблица 20. Изменение относительно исходного уровня QTcF на 24 неделе у пациентов, получавших бардоксолон-метил, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, в BEACON (группа изучения безопасности)

Момент времени/ Интервал QTcF (мс)	Наблюдаемое		Изменение относительно исходного уровня	
	Плацебо N=1093	Бардоксолон -метил N=1092	Плацебо N=1093	Бардоксоло н-метил N=1092
n	719	639	719	637
Среднее (CO)	428,8 (29,2)	425,8 (26,5)	3,6 (16,4)	-0,9 (19,2)
Диапазон (мин., макс.)	362, 559	355, 518	-59, 82	-88, 69
Квартили (25-й, медиана, 75-й)	408, 426, 445	407, 425, 443	-7, 3, 13	-13, -1, 10

Данные включают в себя только оценки ЭКГ, собранные в момент или перед последней дозой исследуемого препарата пациенту. Посещения происходят относительно первой дозы исследуемого препарата пациенту.

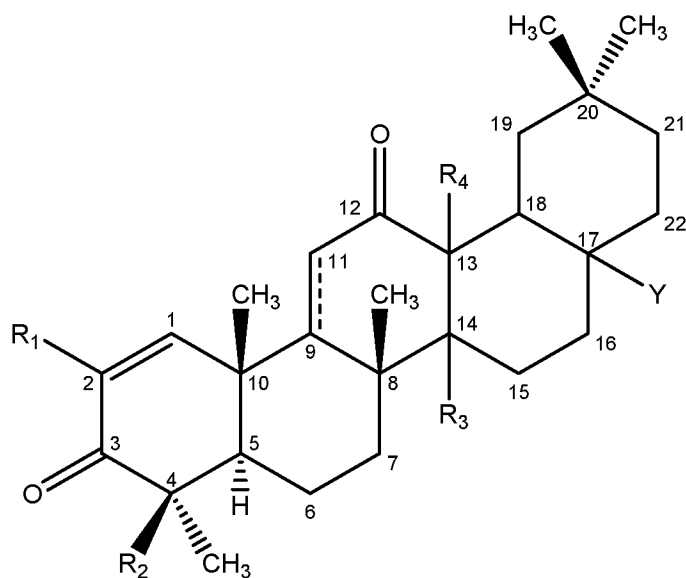
Г. Выводы BEACON

В заключение, анализ данных исследований, проведенных с использованием бардоксолон-метила, показал, что лекарственное средство может дифференциально регулировать задержку жидкости без клинически обнаруживаемого эффекта у здоровых добровольцев или пациентов с ранней стадией ХБП, в то же время, вероятно, фармакологически способствует задержке жидкости у пациентов с прогрессирующей почечной дисфункцией. Поскольку развитие сердечной недостаточности у пациентов, получавших бардоксолон-метил и плацебо, было связано с традиционными факторами риска развития сердечной недостаточности, этот фармакологический эффект у

пациентов с исходной дисфункцией сердца может объяснить повышенный риск развития сердечной недостаточности при лечении бардоксолон-метилом в BEACON. Эти данные свидетельствуют о том, что снижение общего риска развития сердечной недостаточности в будущих клинических исследованиях путем выбора группы пациентов с более низким исходным риском развития сердечной недостаточности должно предотвращать увеличение количества случаев сердечной недостаточности, связанной с лечением бардоксолон-метилом. Важно, что имеющиеся данные показывают, что гиперволемиа в BEACON не была вызвана прямой нефро- или кардиотоксичностью. Клинический фенотип гиперволемии аналогичен фенотипу, наблюдаемому при ERA у пациентов с прогрессирующей ХБП, и доклинические данные демонстрируют, что бардоксолон-метил модулирует путь эндотелина. Поскольку известно, что острое нарушение пути эндотелина у пациентов с прогрессирующей ХБП активирует специфический натриевый канал (ENaC), который может способствовать острой задержке натрия и жидкости (Schneider, 2007), эти механистические данные наряду с клиническим профилем пациентов с сердечной недостаточностью, получавших бардоксолон-метил, дают разумную гипотезу механизма удержания жидкости в BEACON. Поскольку нарушенная функция почек может быть важным фактором, который вносит вклад в неспособность пациента компенсировать кратковременную гиперволемию, и поскольку относительно ограниченное число пациентов с более ранними стадиями ХПН было исследовано на данный момент, исключение пациентов с ХПН (например, пациенты с рСКФ < 60) из лечения с помощью BARD и других АИМ может быть разумным и может быть включено в качестве элемента данного изобретения.

II. Соединения для лечения синдрома Альпорта или его симптомов или профилактики симптомов синдрома Альпорта

В одном аспекте данного изобретения предложены способы лечения или ослабления симптомов синдрома Альпорта у пациента, включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества бардоксолон-метила, его аналога или композиции, содержащей бардоксолон-метил или его аналог. Аналоги бардоксолон-метила включают в себя соединения формулы:



(I),

где:

R₁ представляет собой -CN, гало, -CF₃ или -C(O)R_a, где R_a представляет собой -OH, алкокси_(C1-4), -NH₂, алкиламино_(C1-4) или -NH-S(O)₂-алкил_(C1-4);

R₂ представляет собой водород или метил;

R₃ и R₄, каждый, независимо представляют собой водород, гидрокси, метил или как определено ниже, когда любая из этих групп взята вместе с группой R_c; и

Y представляет собой:

-H, -OH, -SH, -CN, -F, -CF₃, -NH₂ или -NCO;

алкил_(C≤8), циклоалкил_(C≤8), алкенил_(C≤8), алкинил_(C≤8), арил_(C≤12), аралкил_(C≤12), гетероарил_(C≤8), гетероциклоалкил_(C≤12), алкокси_(C≤8), циклоалкокси_(C≤8), арилокси_(C≤12), ацилокси_(C≤8), алкиламино_(C≤8), циклоалкиламино_(C≤8), диалкиламино_(C≤8), ариламино_(C≤8), аралкиламино_(C≤8), алкилтио_(C≤8), ацилтио_(C≤8), алкилсульфониламино_(C≤8), циклоалкилсульфониламино_(C≤8) или замещенные варианты любой из этих групп;

-алкандиил_(C≤8)-R_b, -алкендиил_(C≤8)-R_b или замещенный вариант любой из этих групп, где R_b представляет собой:

водород, гидрокси, гало, амино или меркапто; или

гетероарил_(C≤8), алкокси_(C≤8), циклоалкокси_(C≤8), алкенилокси_(C≤8), арилокси_(C≤8), аралкокси_(C≤8), гетероарилокси_(C≤8), ацилокси_(C≤8),

алкиламино_(C≤8), циклоалкиламино_(C≤8), диалкиламино_(C≤8),
 ариламино_(C≤8), аралкиламино_(C≤8), гетероариламино_(C≤8),
 алкилсульфониламино_(C≤8), циклоалкилсульфониламино_(C≤8), амидо_(C≤8),
 –OC(O)NH–алкил_(C≤8) или замещенный вариант любой из этих групп;

–(CH₂)_mC(O)R_c, где m равен 0–6, и R_c представляет собой:

водород, гидроксигруппа, гало, аминогруппа, –NHOH или меркапто; или

алкил_(C≤8), циклоалкил_(C≤8), алкенил_(C≤8), алкинил_(C≤8), арил_(C≤8),
 аралкил_(C≤8), гетероарил_(C≤8), гетероциклоалкил_(C≤8), алкокси_(C≤8),
 циклоалкокси_(C≤8), алкенилокси_(C≤8), арилокси_(C≤8), аралкокси_(C≤8),
 гетероарилокси_(C≤8), ацилокси_(C≤8), алкиламино_(C≤8),
 циклоалкиламино_(C≤8), диалкиламино_(C≤8), ариламино_(C≤8),
 алкилсульфониламино_(C≤8), циклоалкилсульфониламино_(C≤8), амидо_(C≤8),
 –NH–алкокси_(C≤8), –NH–гетероциклоалкил_(C≤8), –NH–амидо_(C≤8) или
 замещенный вариант любой из этих групп;

R_c и R₃, взятые вместе, представляют собой –O– или –NR_d–, где
 R_d представляет собой водород или алкил_(C≤4); или

R_c и R₄, взятые вместе, представляют собой –O– или –NR_d–, где
 R_d представляет собой водород или алкил_(C≤4); или

–NHC(O)R_e, где R_e представляет собой:

водород, гидроксигруппа, аминогруппа; или

алкил_(C≤8), циклоалкил_(C≤8), алкенил_(C≤8), алкинил_(C≤8), арил_(C≤8),
 аралкил_(C≤8), гетероарил_(C≤8), гетероциклоалкил_(C≤8), алкокси_(C≤8),
 циклоалкокси_(C≤8), арилокси_(C≤8), аралкокси_(C≤8), гетероарилокси_(C≤8),
 ацилокси_(C≤8), алкиламино_(C≤8), циклоалкиламино_(C≤8), диалкиламино_(C≤8),
 ариламино_(C≤8) или замещенный вариант любой из этих групп;

или его фармацевтически приемлемая соль.

Эти соединения известны как антиоксидантные модуляторы воспаления. Эти соединения продемонстрировали способность активировать Nrf2, что измерено по повышенной экспрессии одного или более генов-мишеней Nrf2 (например, NQO1 или HO-1; Dinkova-Kostova *et al.*, 2005). Кроме того, эти соединения способны к косвенному и прямому ингибированию провоспалительных факторов

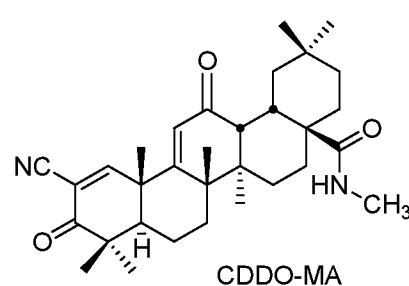
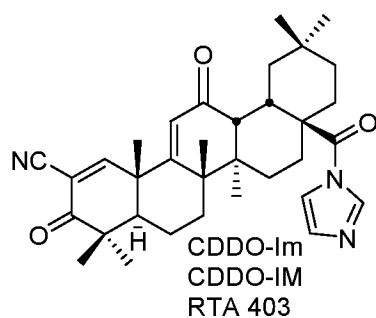
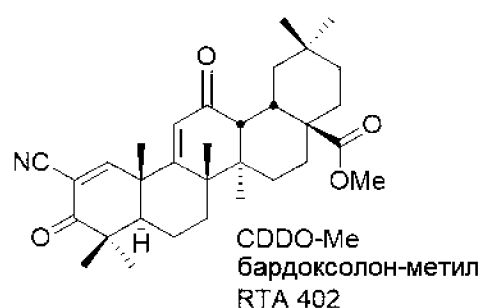
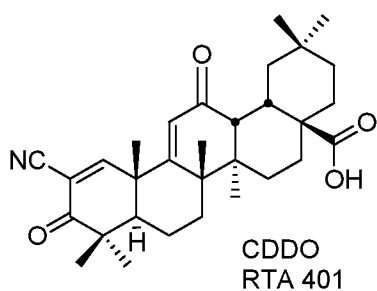
транскрипции, включая NF- κ B и STAT3 (Ahmad *et al.*, 2006; Ahmad *et al.*, 2008). В некоторых аспектах изобретения предложены способы предотвращения прогрессирования синдрома Альпорта или его симптома у субъекта или пациента, нуждающегося в этом, включающие в себя введение субъекту или пациенту бардоксолон-метила или его аналога в количестве, достаточном для предотвращения прогрессирования синдрома Альпорта или его симптома у субъекта или пациента. Дополнительно, одно или более соединений, описанных в данном документе, можно использовать в способах профилактики появления одного или более симптомов синдрома Альпорта или профилактики прогрессирования синдрома Альпорта.

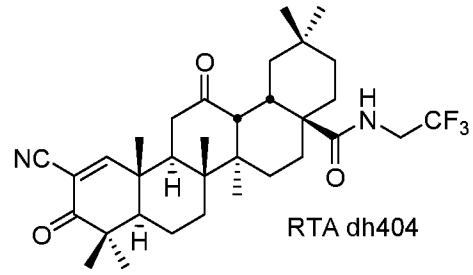
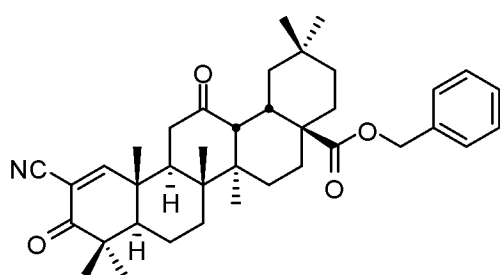
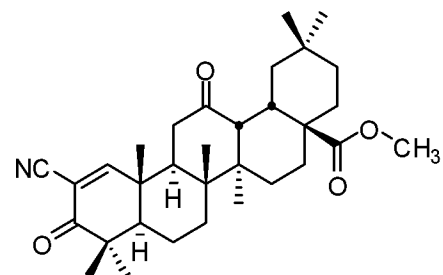
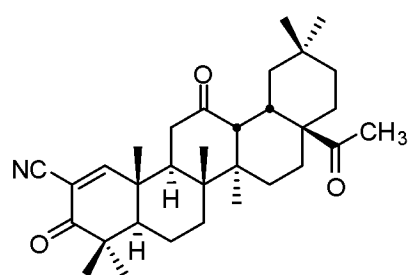
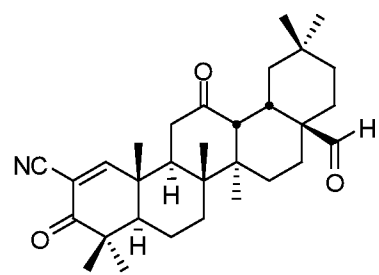
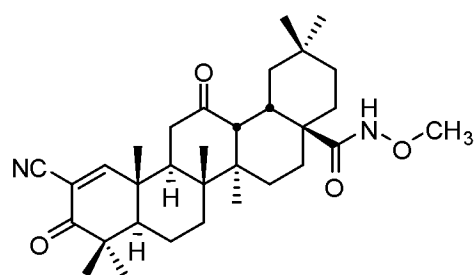
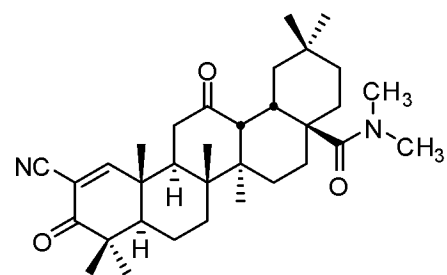
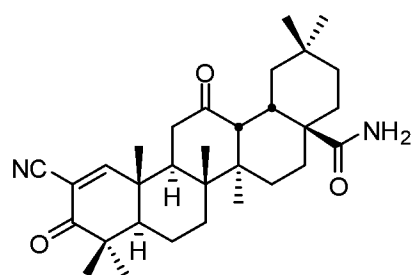
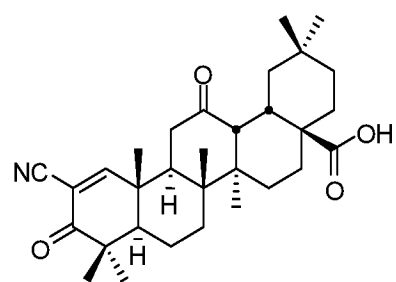
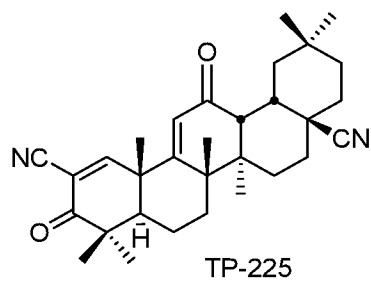
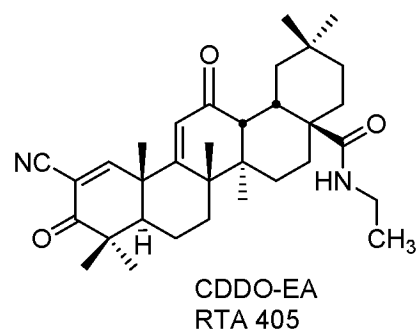
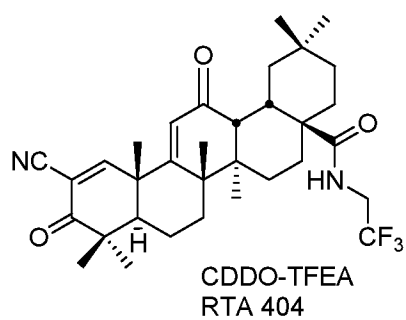
Тритерпеноиды, биосинтезируемые в растениях путем циклизации сквалена, используются в медицинских целях во многих азиатских странах; и некоторые, такие как урсоловая и олеаноловая кислоты, как известно, являются противовоспалительными и антиканцерогенными (Huang *et al.*, 1994; Nishino *et al.*, 1988). Однако биологическая активность этих встречающихся в природе молекул относительно слабая, и поэтому был предпринят синтез новых аналогов для повышения их активности (Honda *et al.*, 1997; Honda *et al.*, 1998). Непрерывные попытки улучшить противовоспалительную и антипролиферативную активность аналогов олеаноловой и урсоловой кислот привели к открытию 2-циано-3,12-диоксоолеан-1,9(11)-диен-28-овой кислоты (CDDO) и родственных соединений (Honda *et al.*, 1997, 1998, 1999, 2000a, 2000b, 2002; Suh *et al.*, 1998; 1999; 2003; Place *et al.*, 2003; Liby *et al.*, 2005). Было идентифицировано несколько активных производных олеаноловой кислоты, в том числе метил-2-циано-3,12-диоксоолеан-1,9-диен-28-овая кислота (CDDO-Me; RTA 402; бардоксолон-метил). RTA 402, антиоксидантный модулятор воспаления (AIM), подавляет индукцию нескольких важных медиаторов воспаления, таких как iNOS, COX-2, TNF α и IFN γ , в активированных макрофагах, тем самым восстанавливая окислительно-восстановительный гомеостаз в воспаленных тканях. Также сообщалось, что RTA 402 активирует сигнальный путь Keap1/Nrf2/ARE, что приводит к выработке нескольких противовоспалительных и антиоксидантных белков, таких как гем-оксигеназа-1 (HO-1). Он

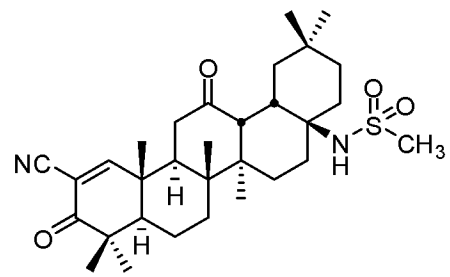
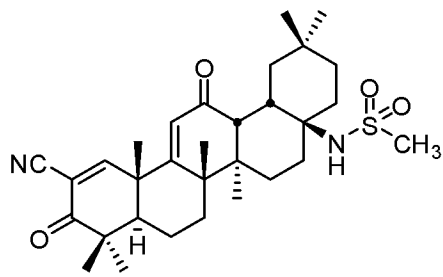
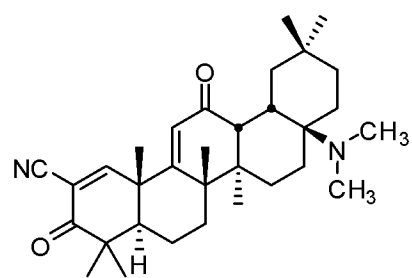
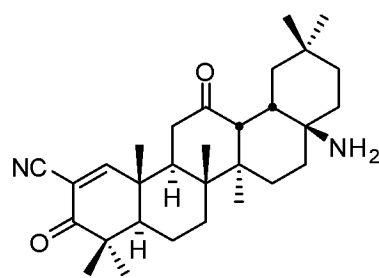
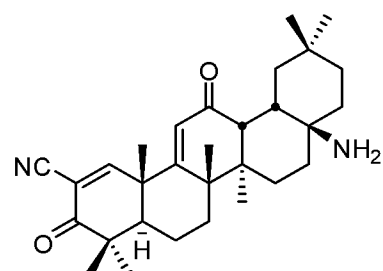
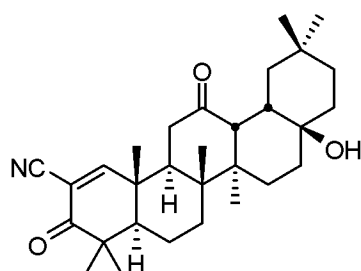
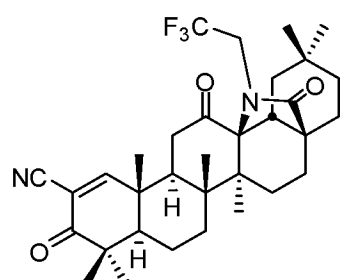
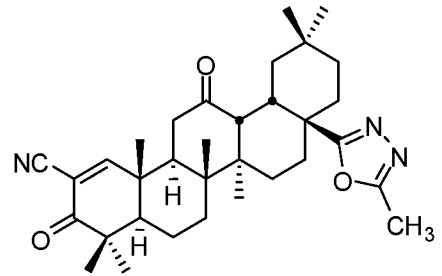
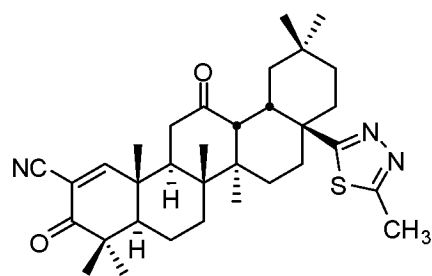
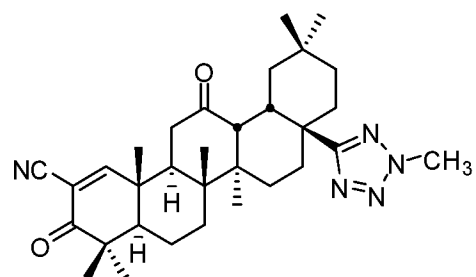
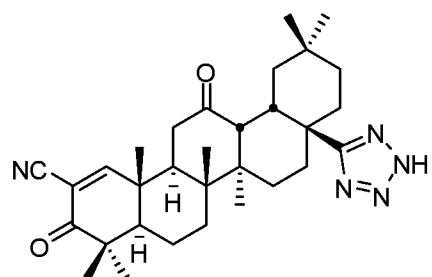
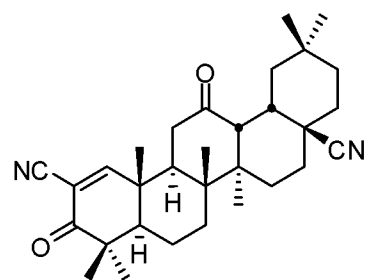
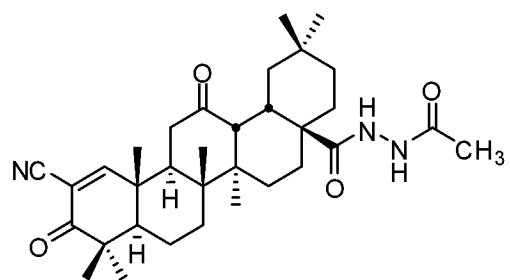
индуцирует цитопротекторный фактор транскрипции Nrf2 и подавляет активность прооксидантных и провоспалительных факторов транскрипции NF-κB и STAT3. *In vivo* RTA 402 продемонстрировал значительную противовоспалительную активность в виде единого агента на нескольких животных моделях воспаления, таких как повреждение почек на модели цисплатина и острое повреждение почек на модели ишемии-реперфузии. Кроме того, у пациентов, получавших RTA 402, наблюдалось значительное снижение уровня креатинина в сыворотке.

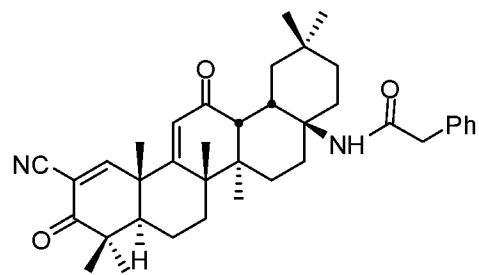
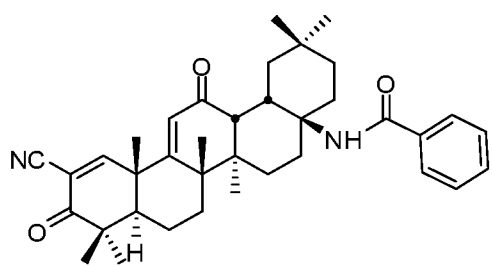
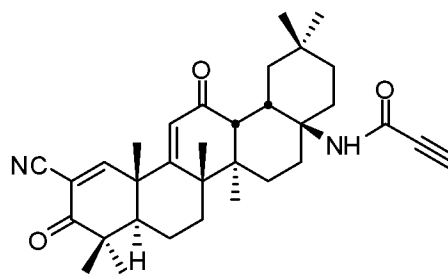
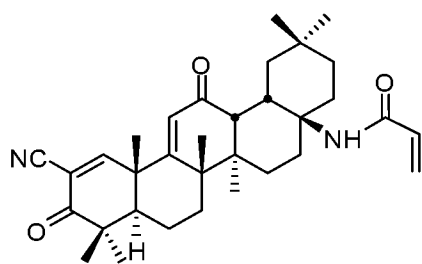
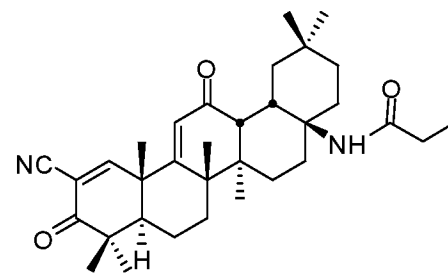
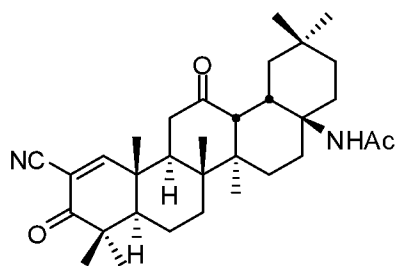
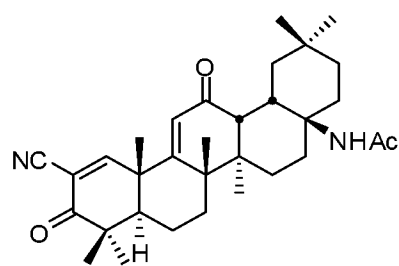
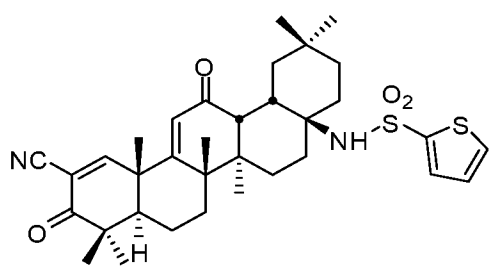
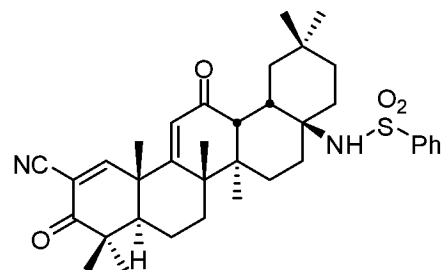
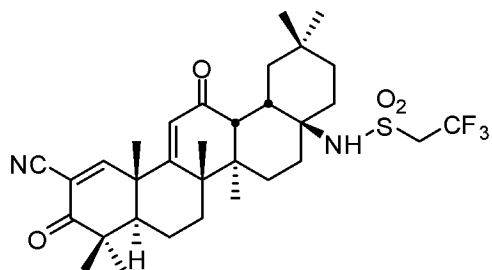
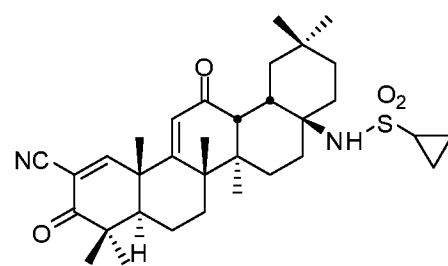
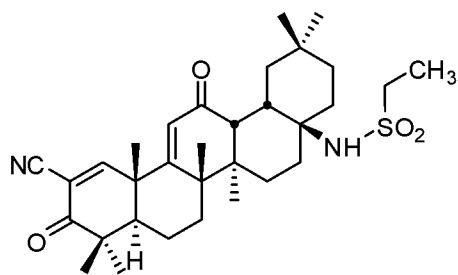
Соответственно, при патологиях, включающих только окислительный стресс или окислительный стресс, усугубляемый воспалением, лечение может включать в себя введение субъекту или пациенту терапевтически эффективного количества соединения по данному изобретению, такого как те, которые описаны выше или в данном описании. Лечение может быть назначено профилактически до прогнозируемого состояния окислительного стресса (например, трансплантация органа или проведение терапии больному раком), или оно может быть назначено терапевтически в условиях, включающих установленный окислительный стресс и воспаление.

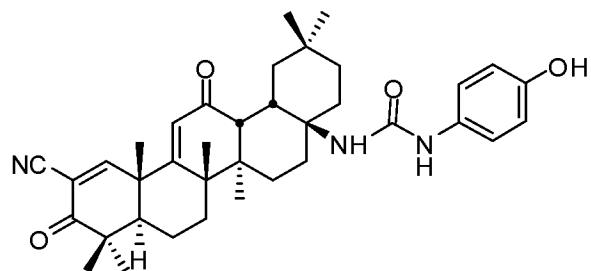
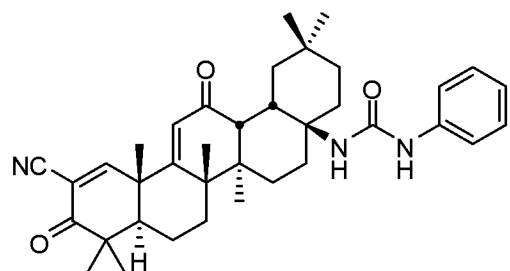
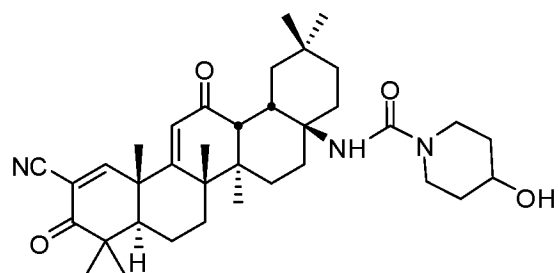
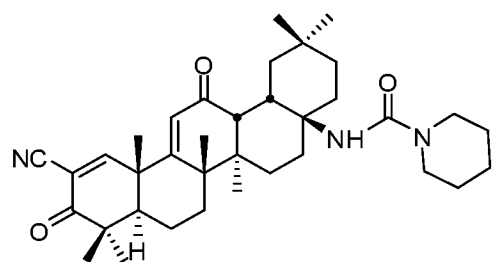
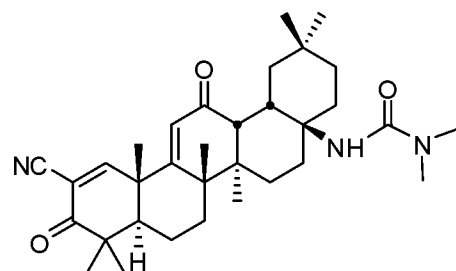
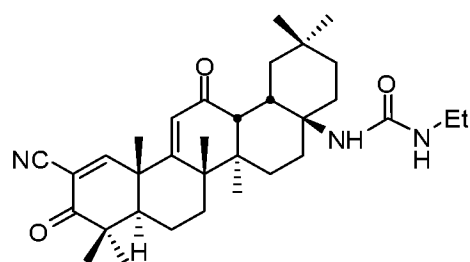
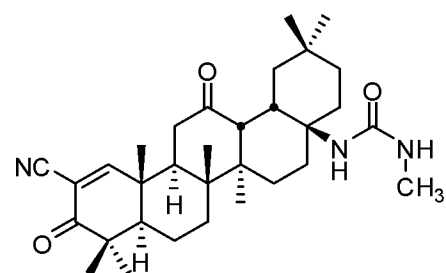
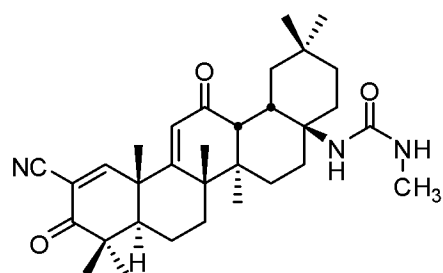
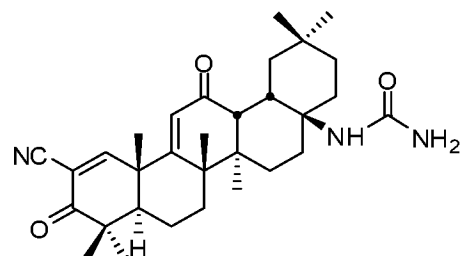
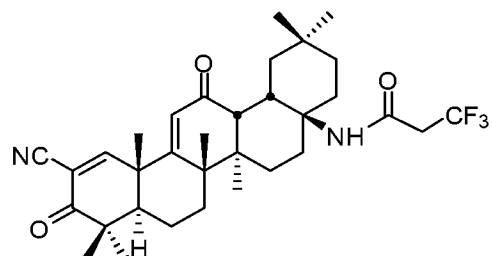
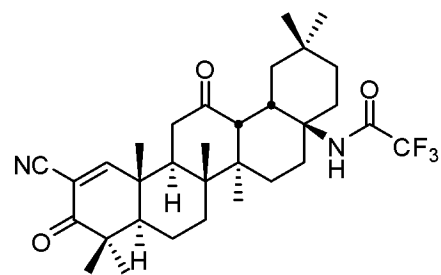
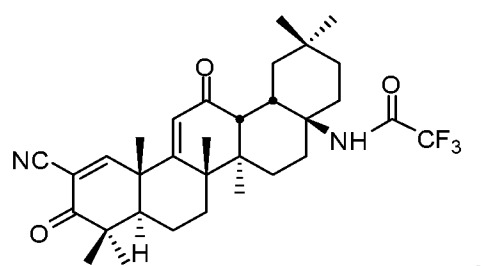
Неограничивающие примеры тритерпеноидов, которые могут быть использованы в соответствии со способами по данному изобретению, приведены в данном документе.

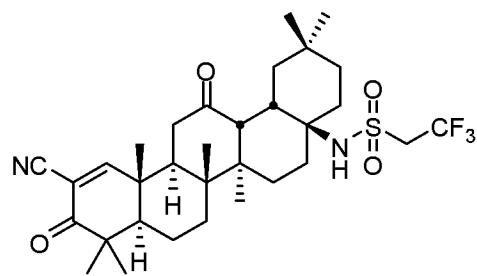
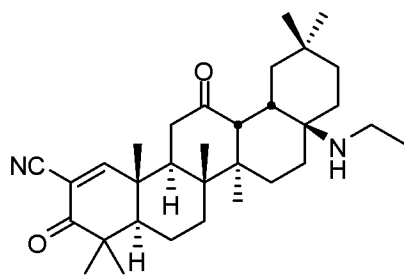
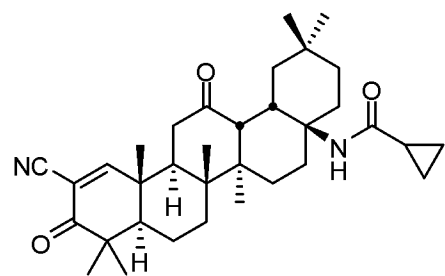
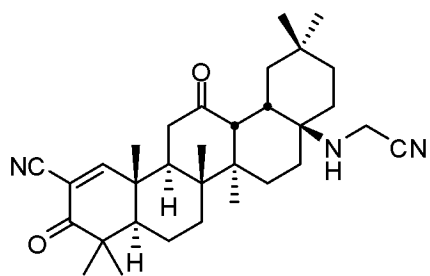
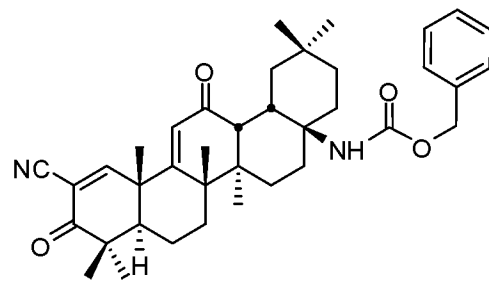
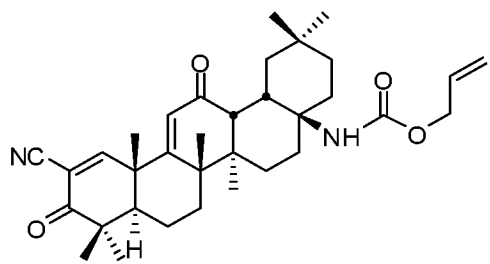
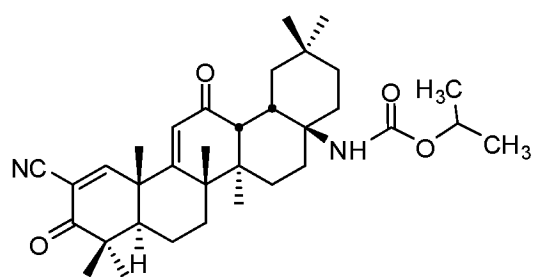
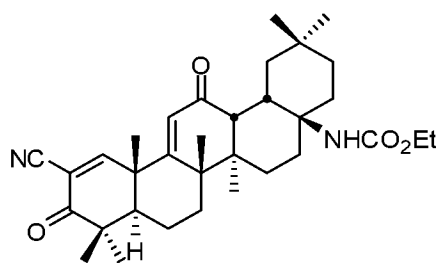
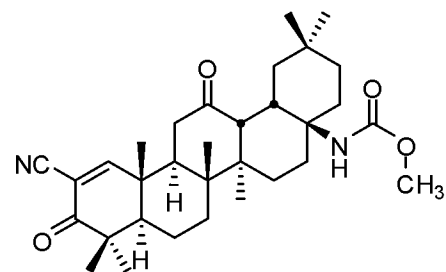
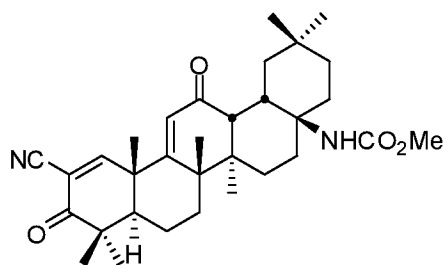
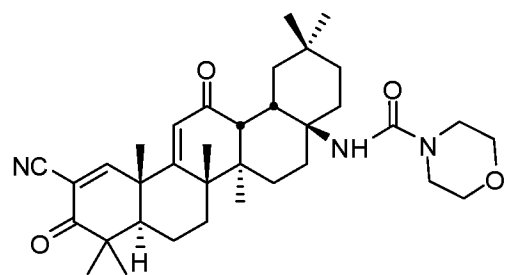
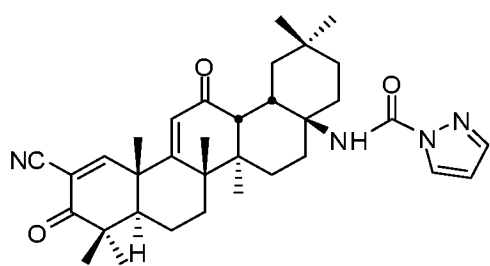


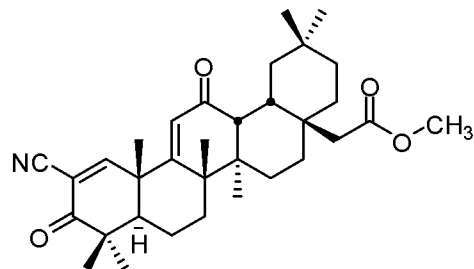
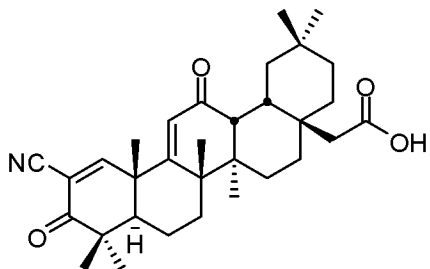
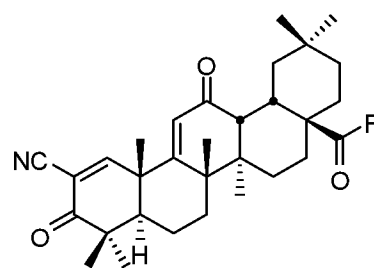
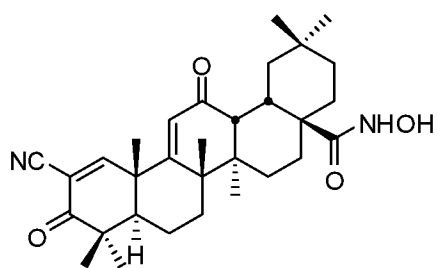
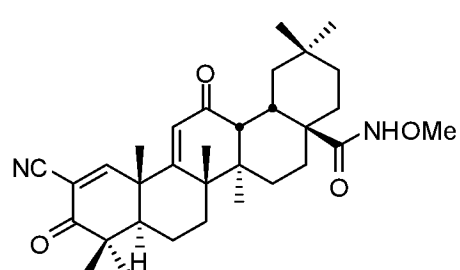
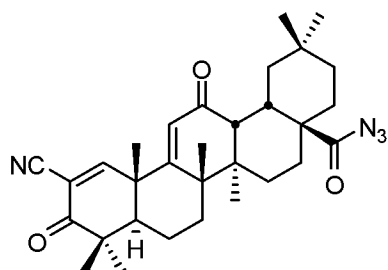
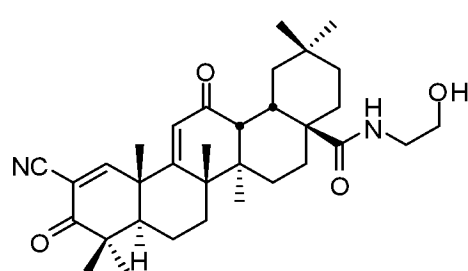
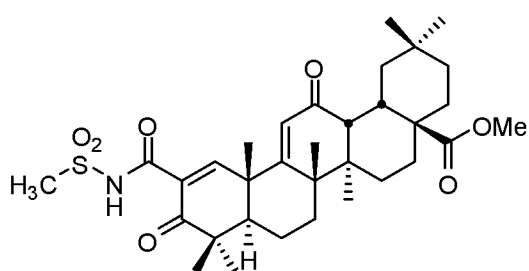
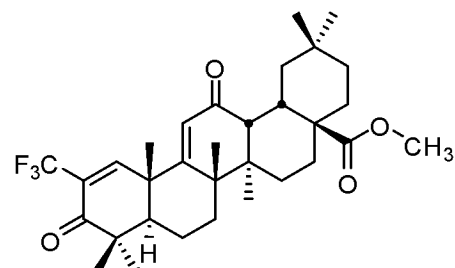
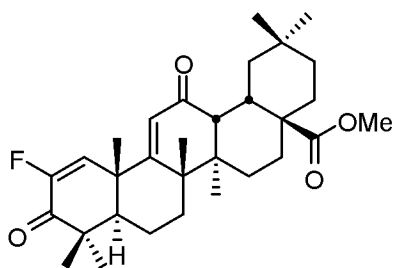
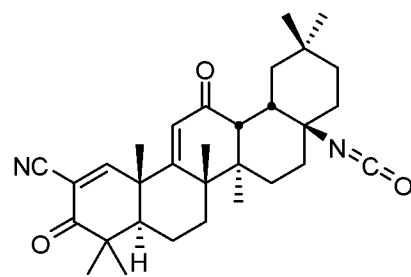
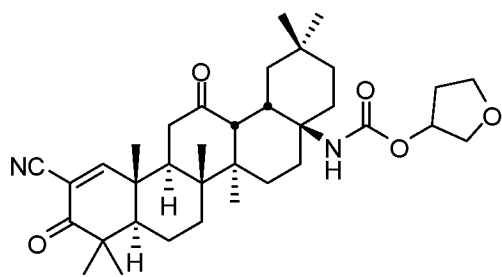


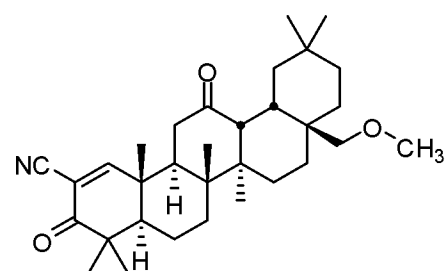
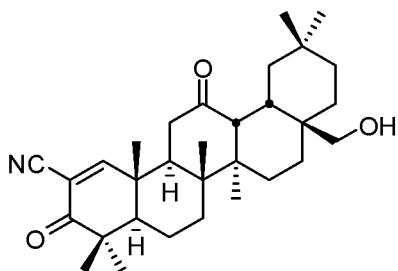
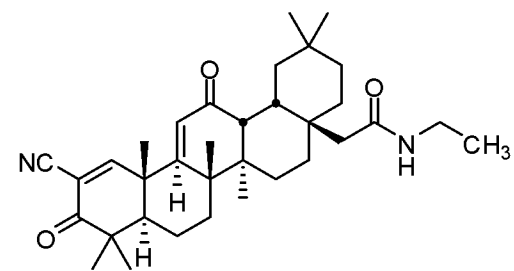
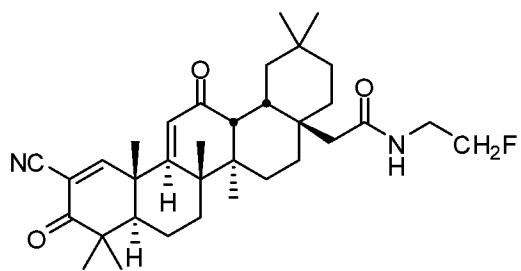
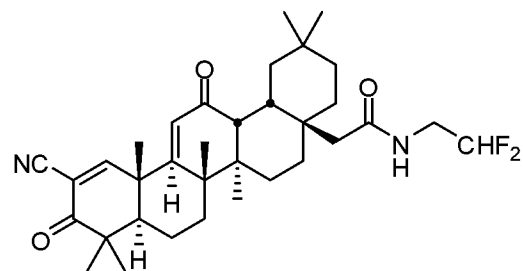
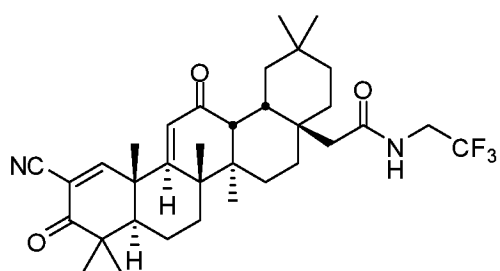
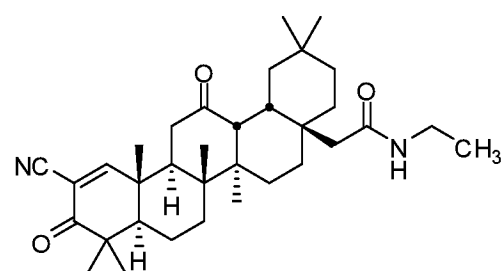
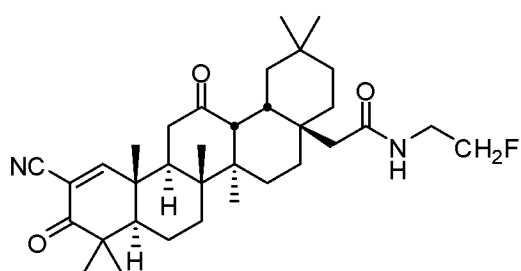
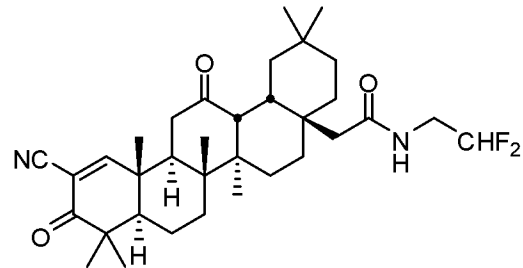
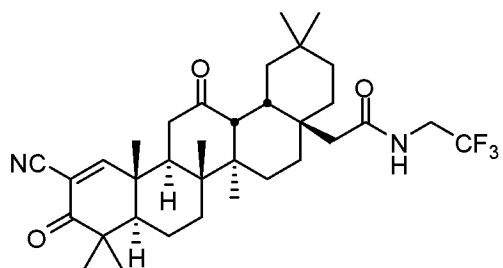
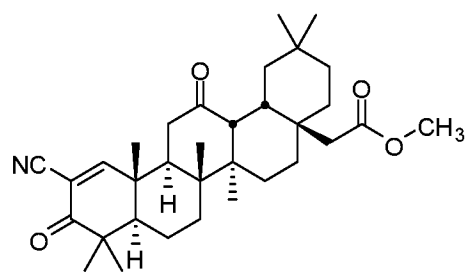
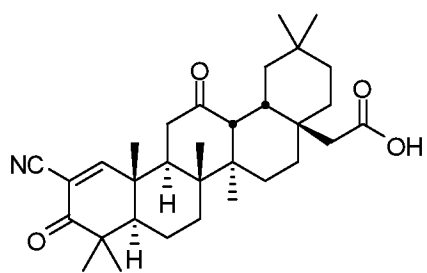


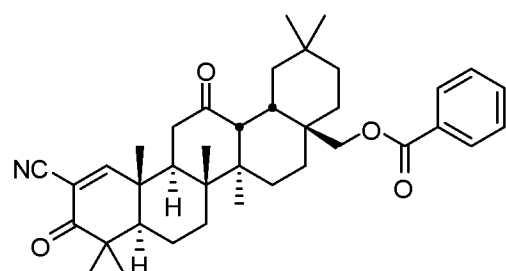
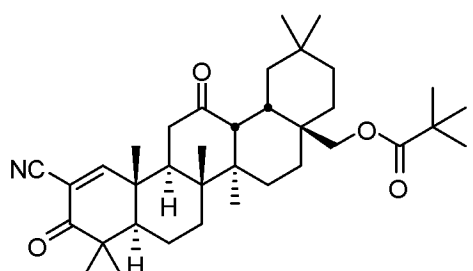
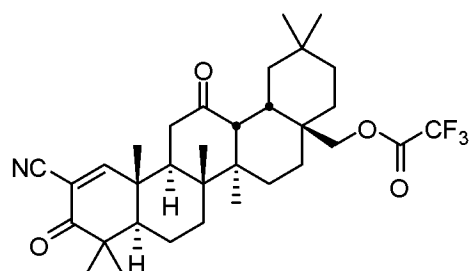
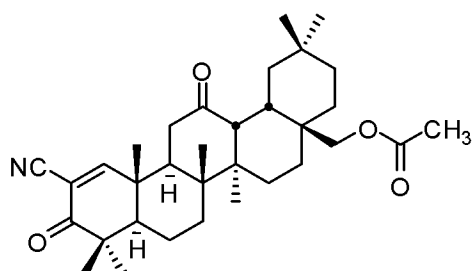
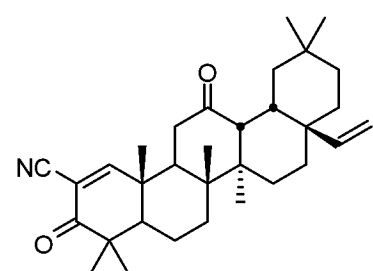
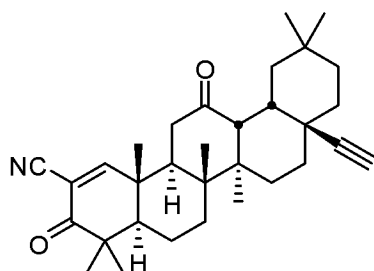
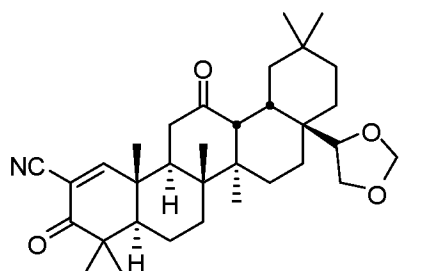
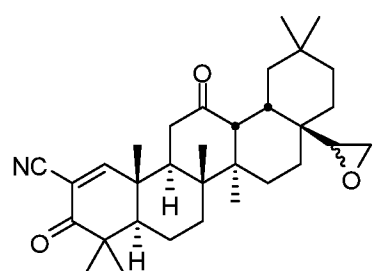
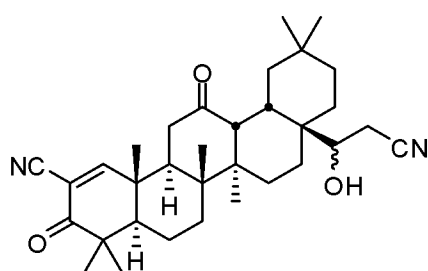
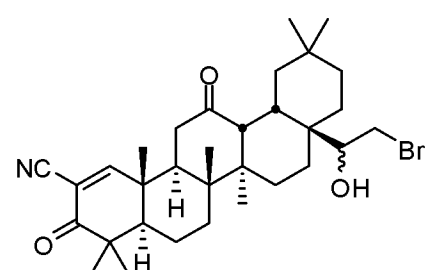
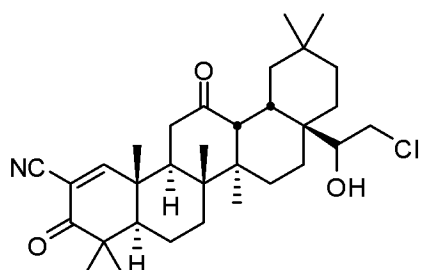
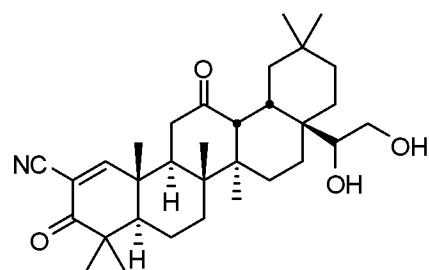
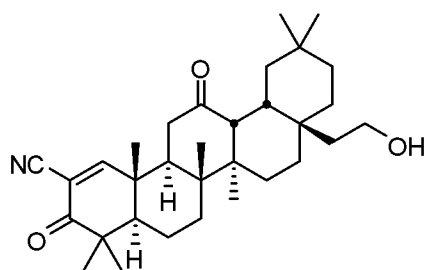


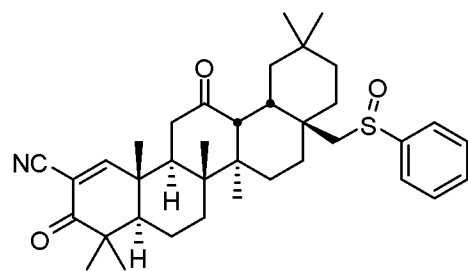
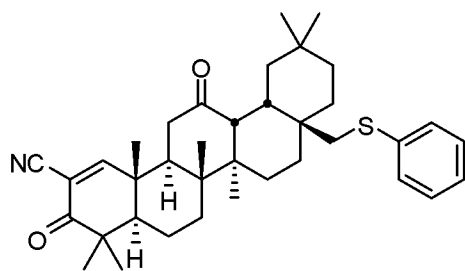
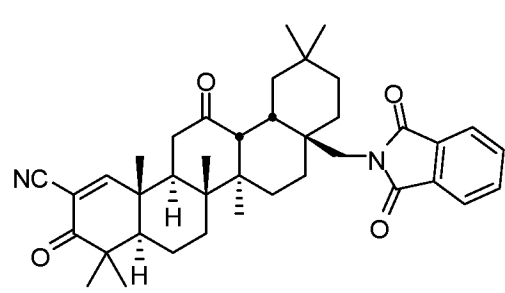
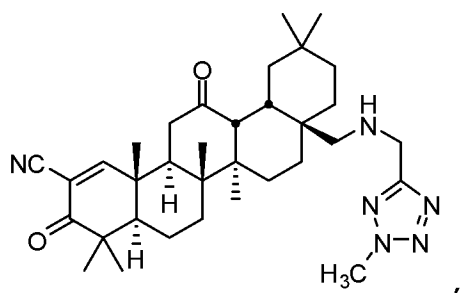
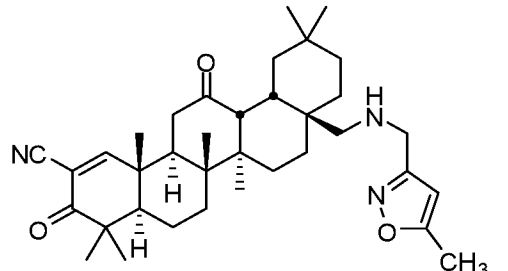
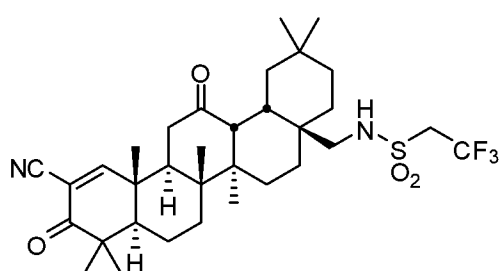
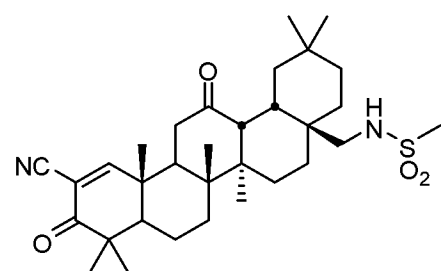
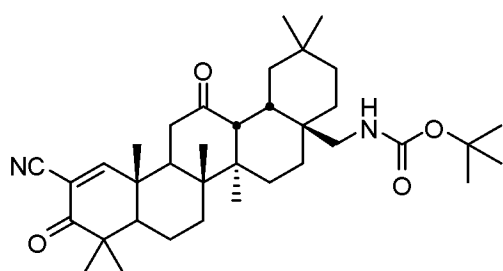
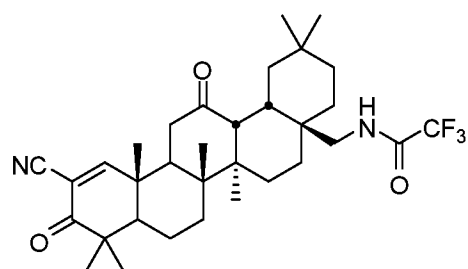
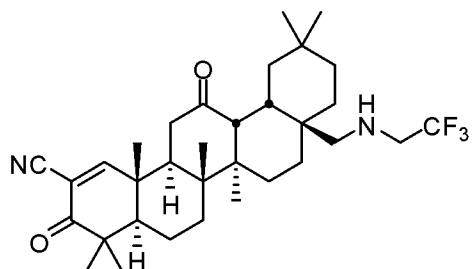
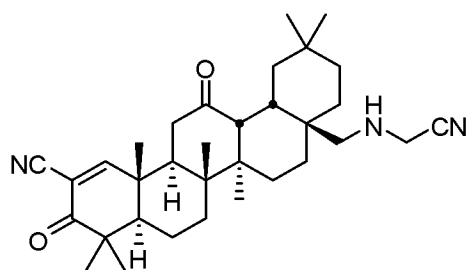
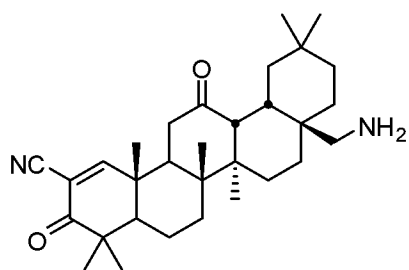


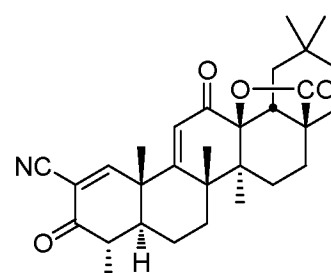
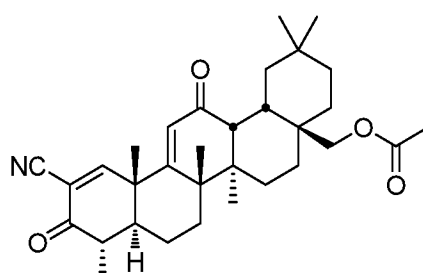
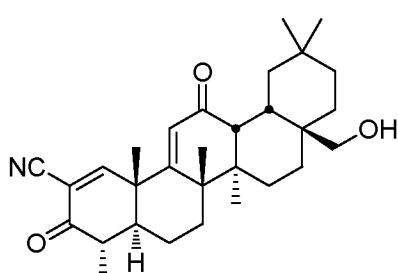
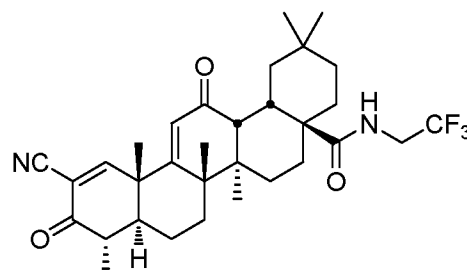
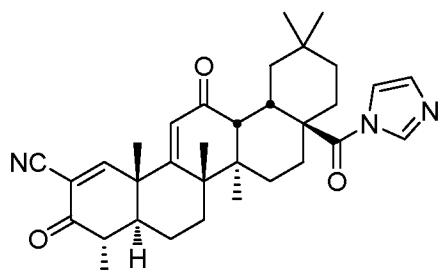
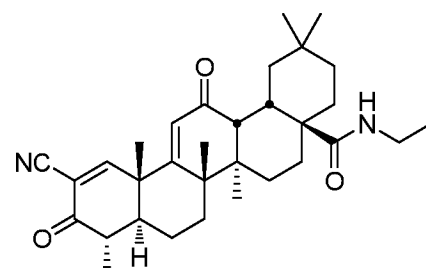
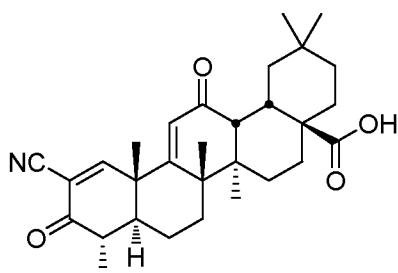
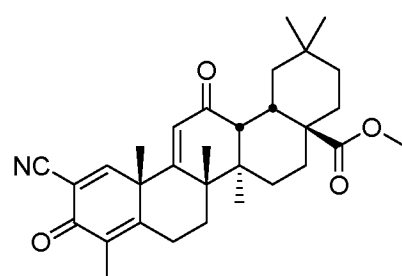
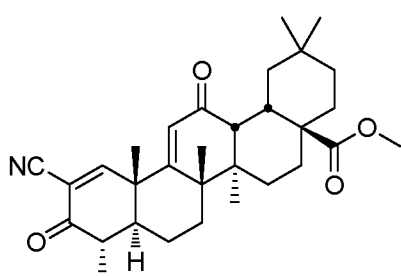
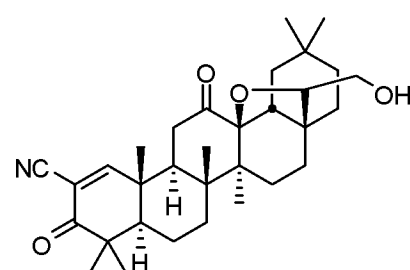
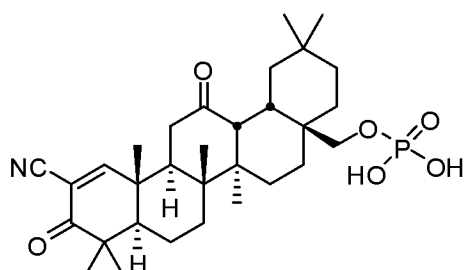
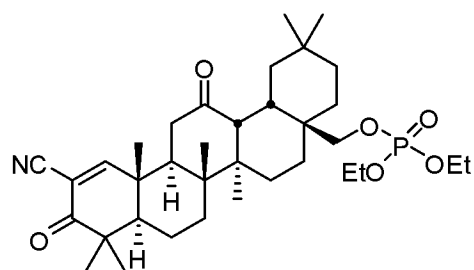
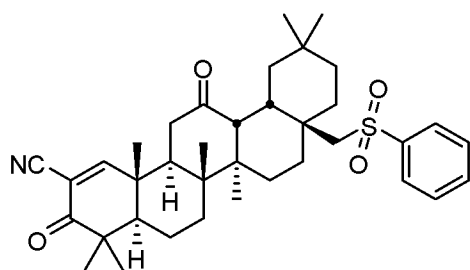


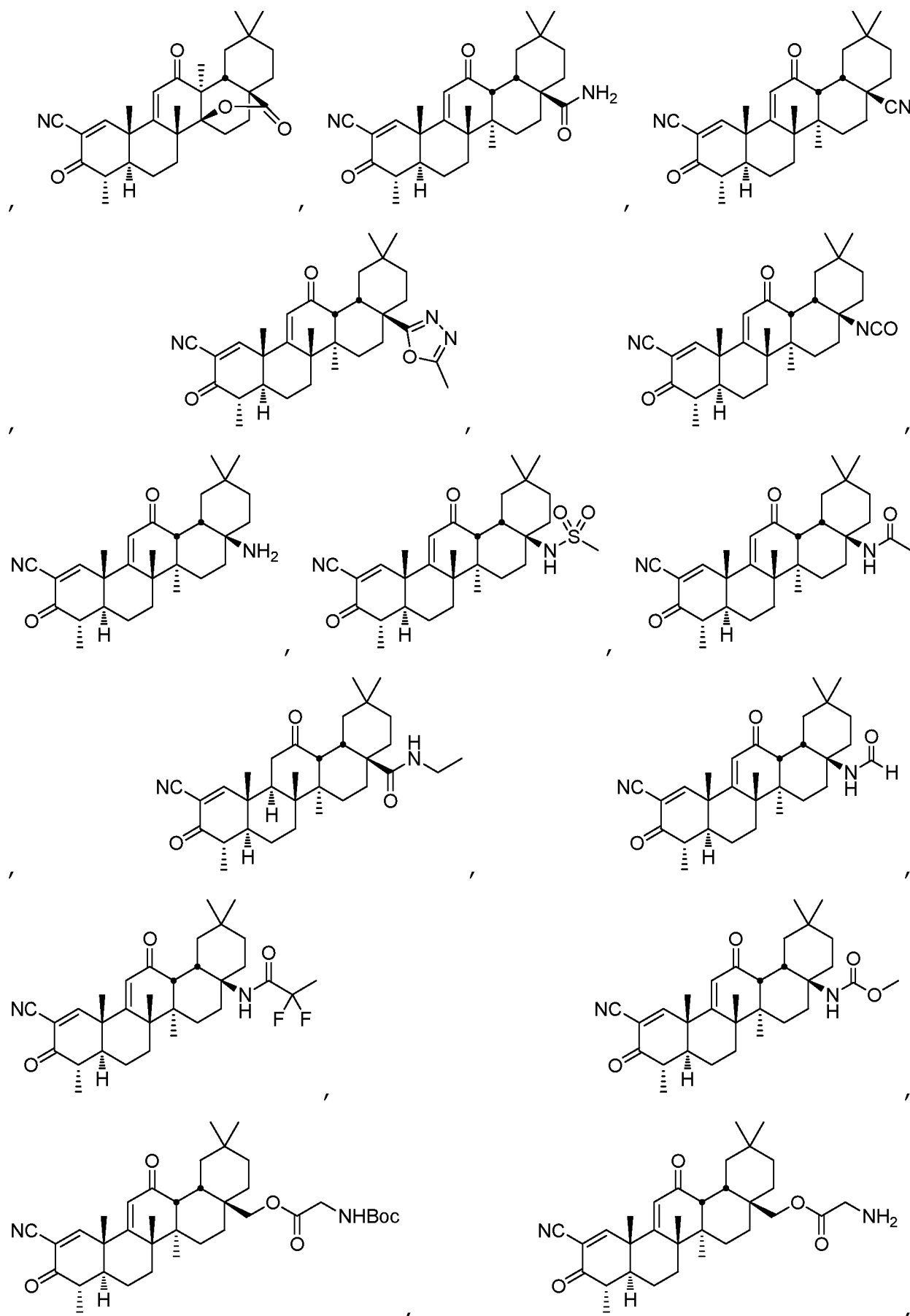


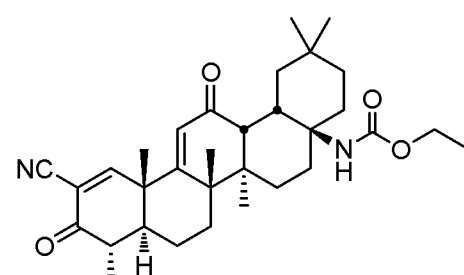
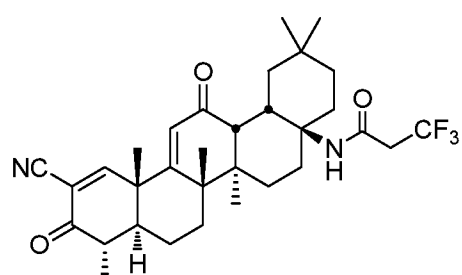
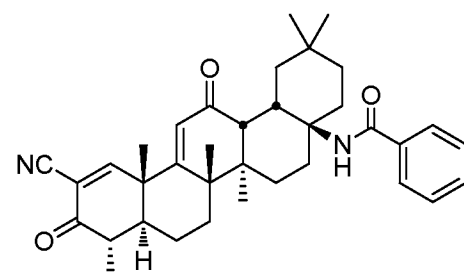
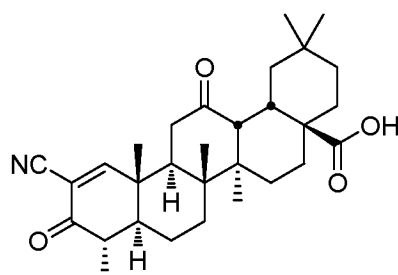
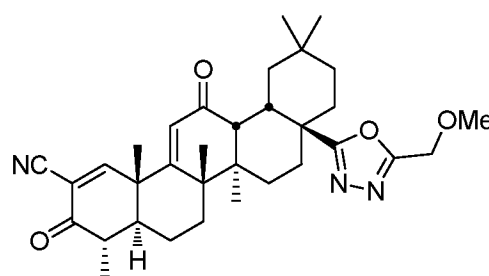
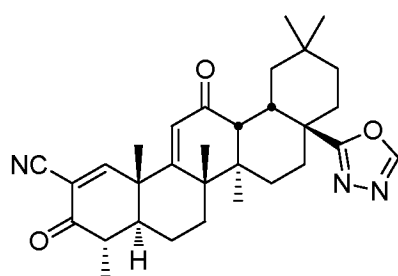
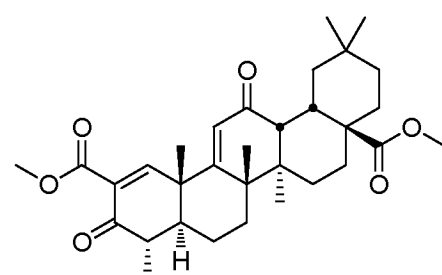
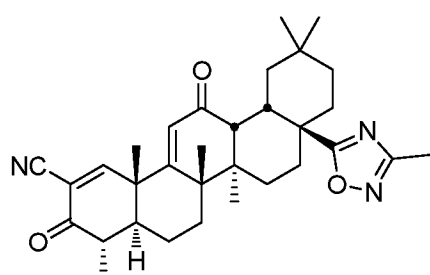
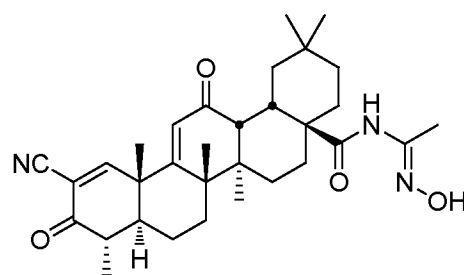
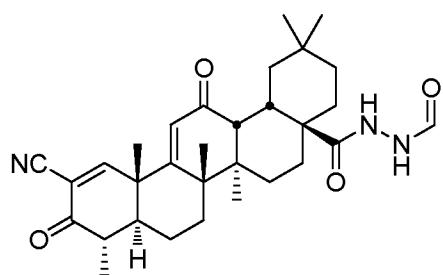
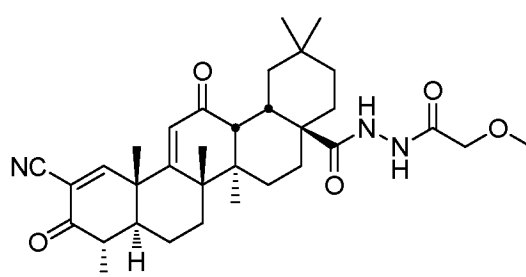
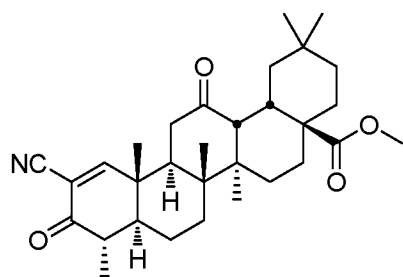


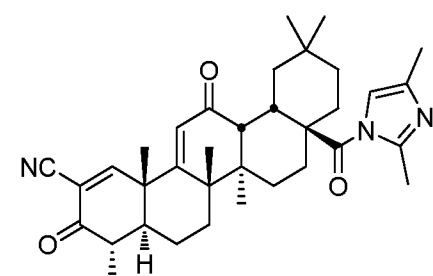
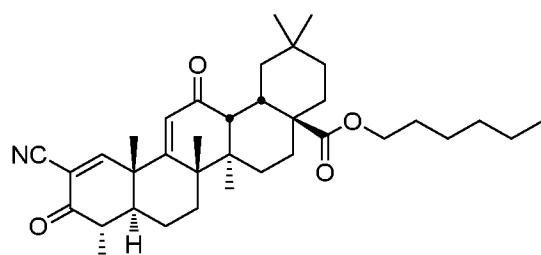
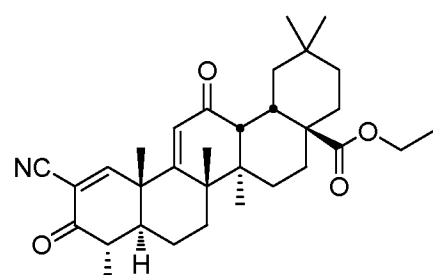
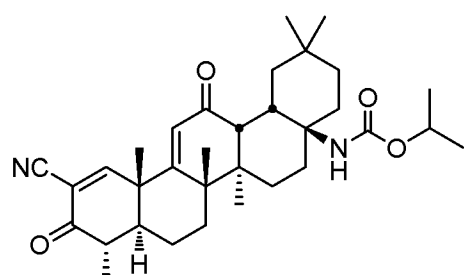
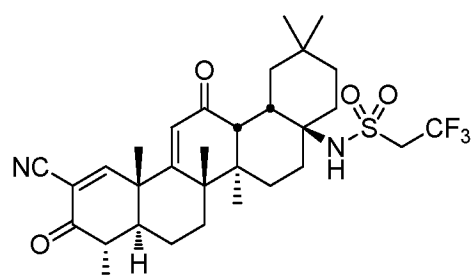
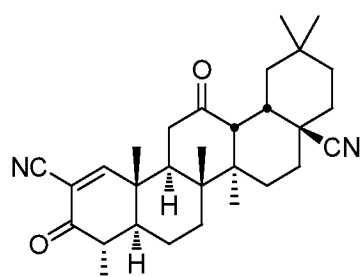
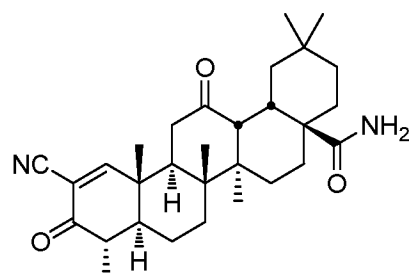
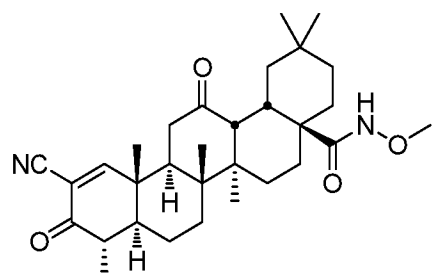
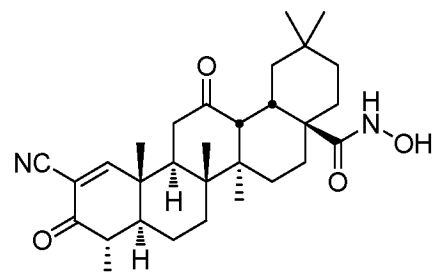
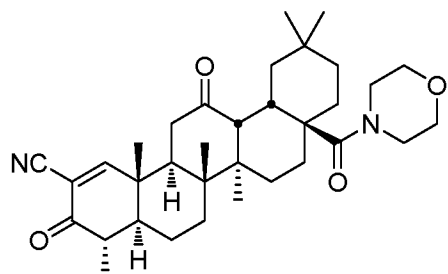
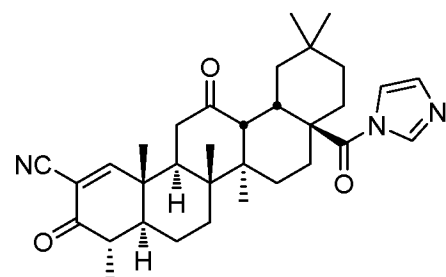
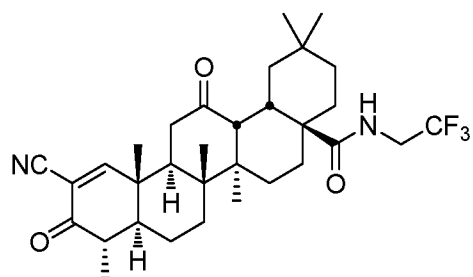


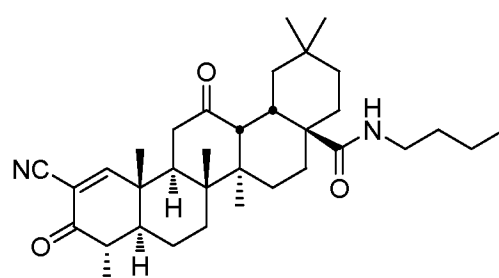
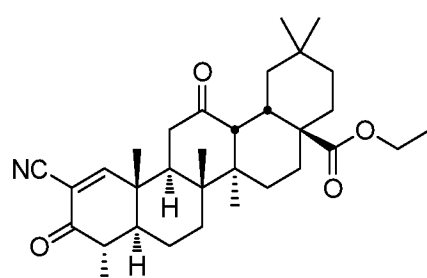
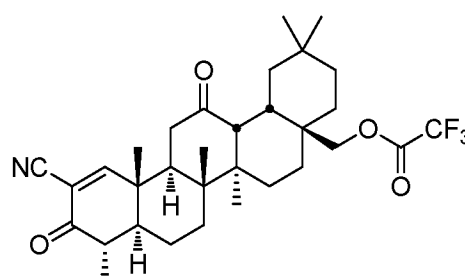
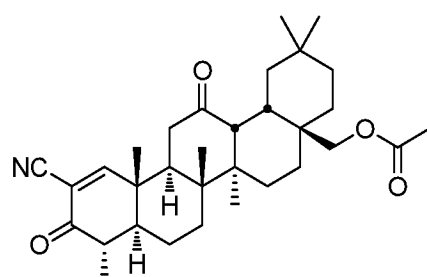
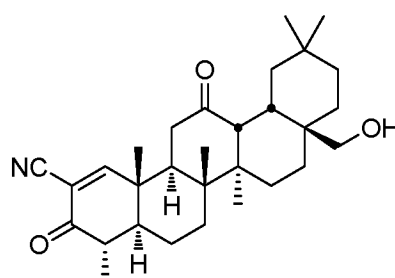
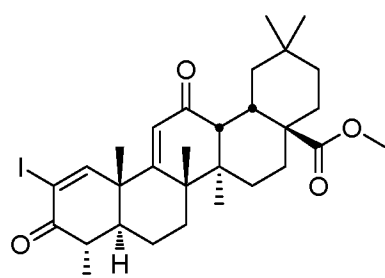
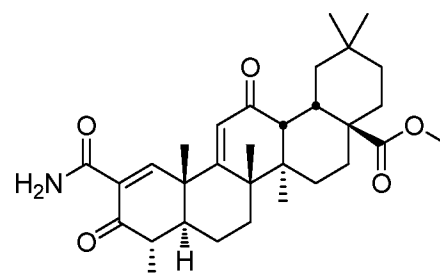
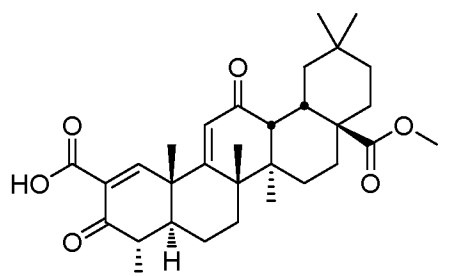
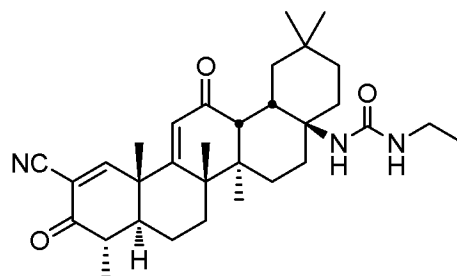
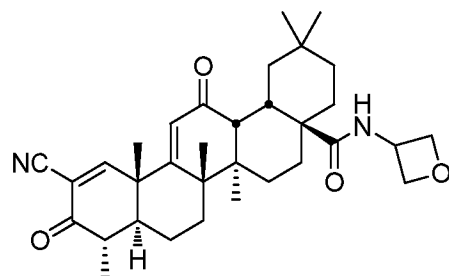
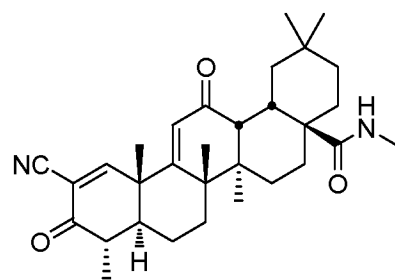
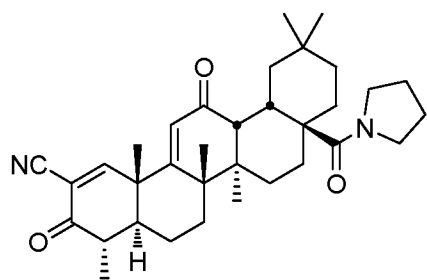


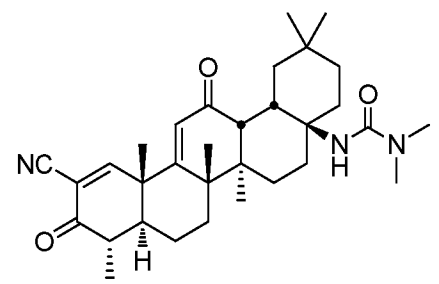
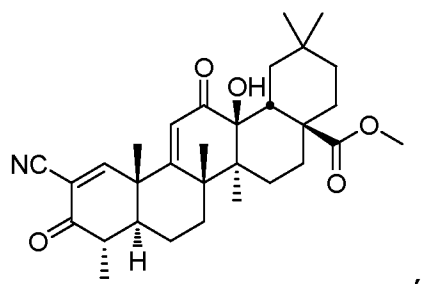
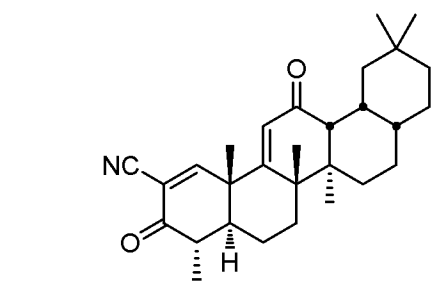
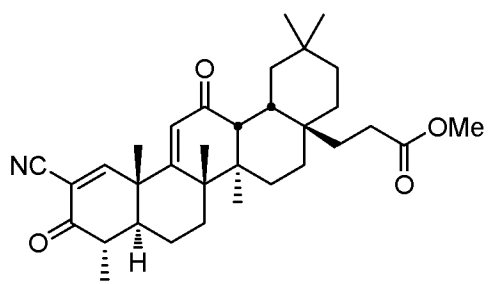
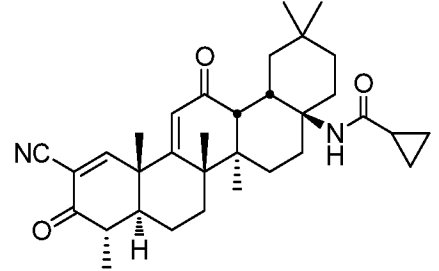
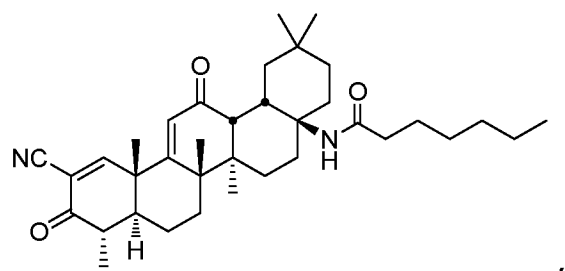
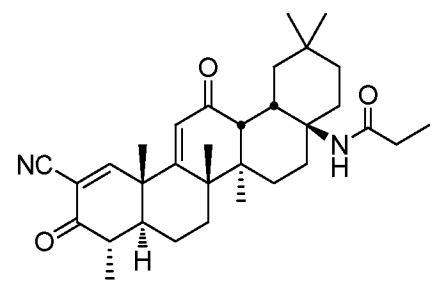
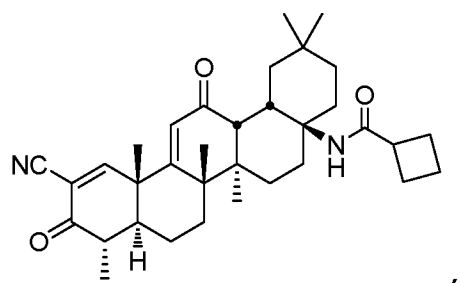
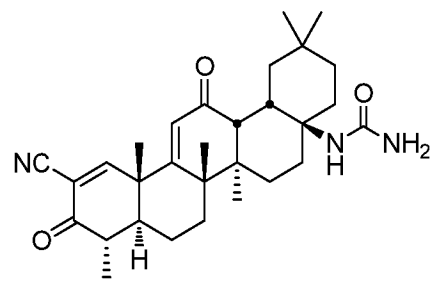
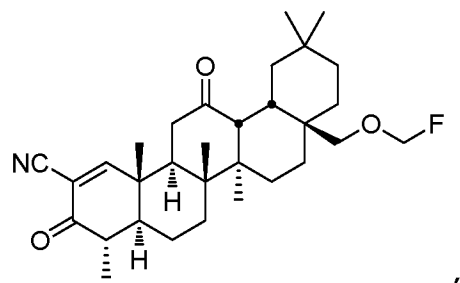
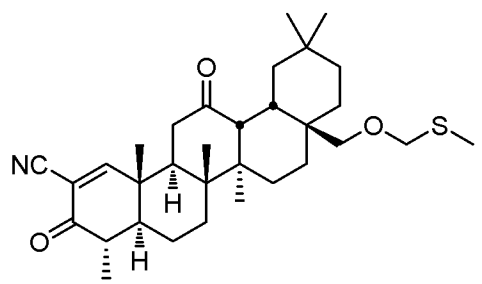
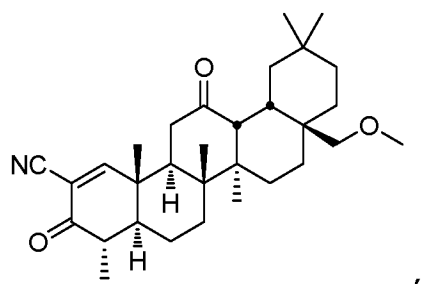


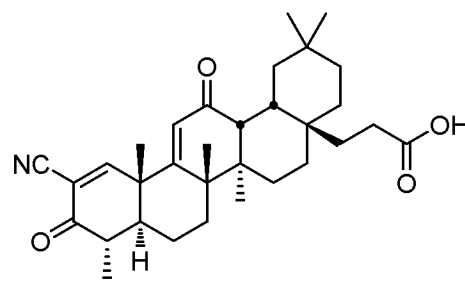
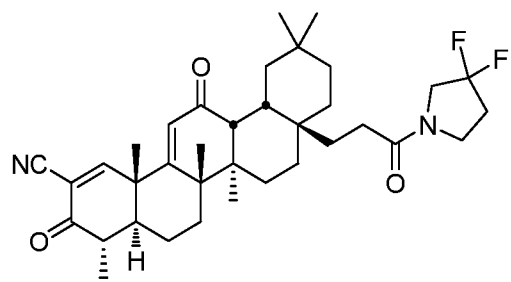
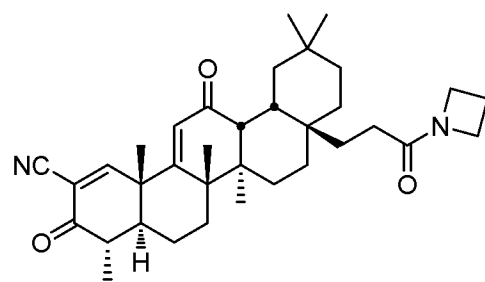
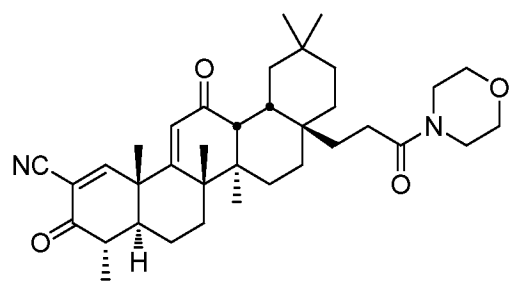
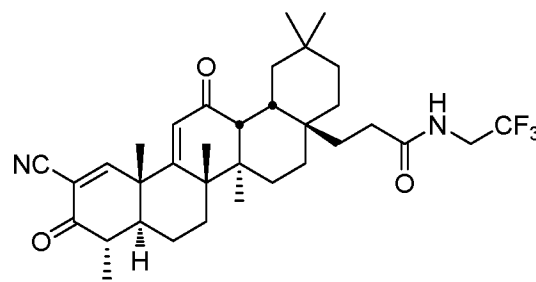
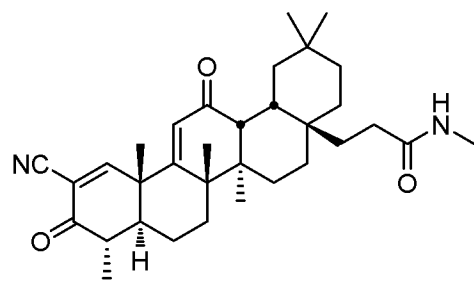
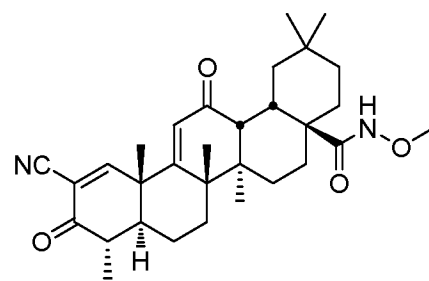
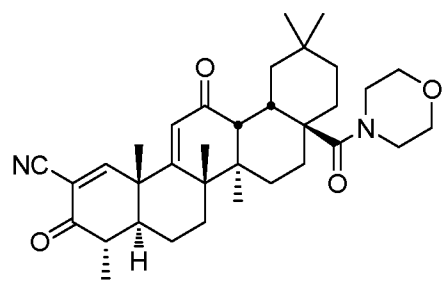
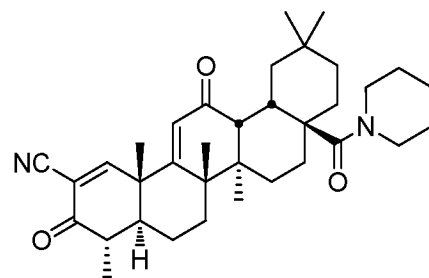
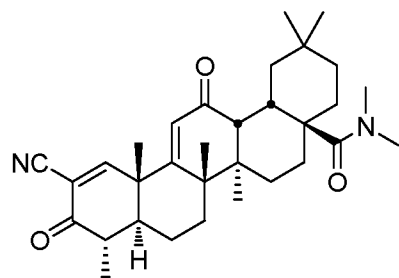
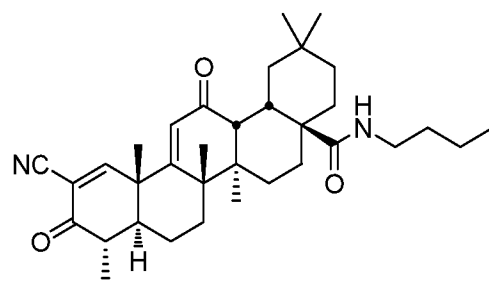
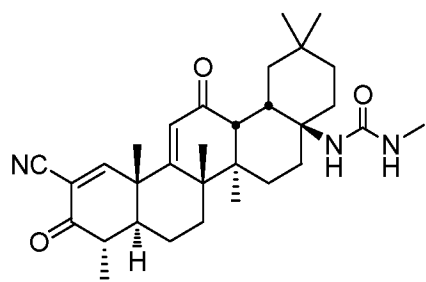


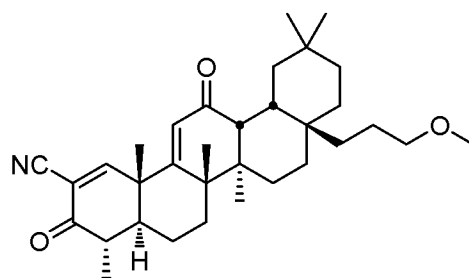
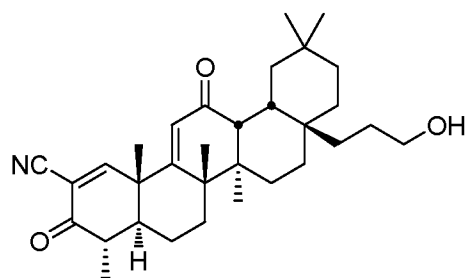
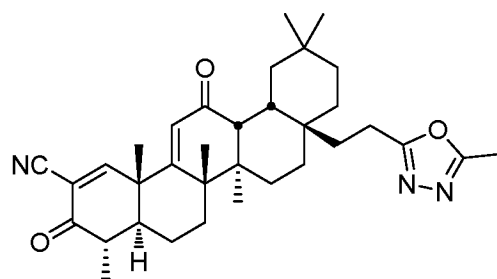
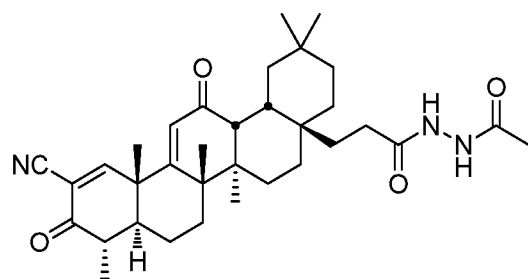
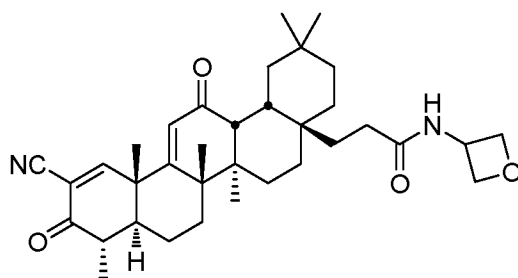
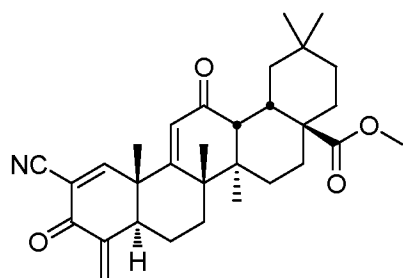
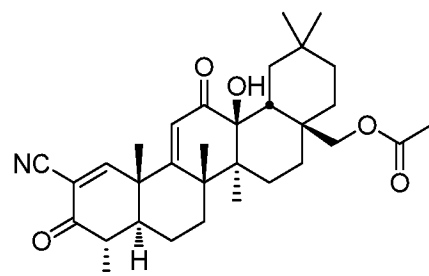
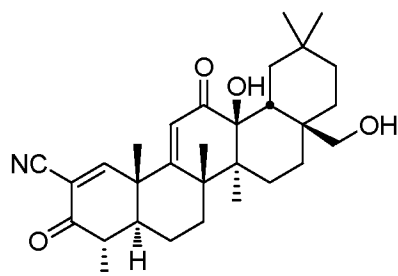
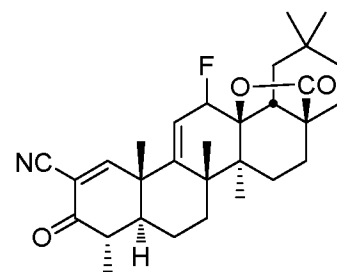
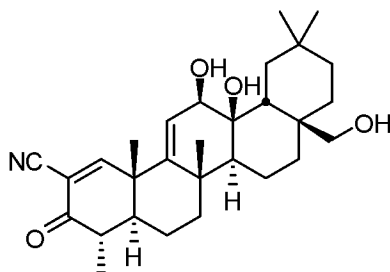
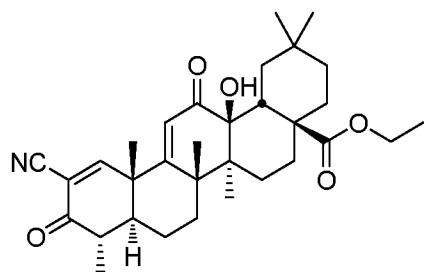
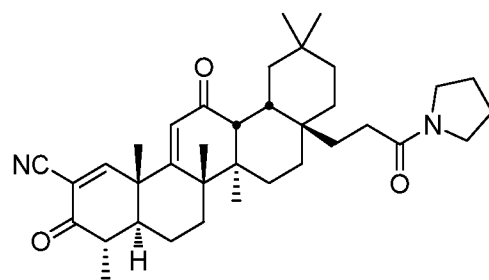
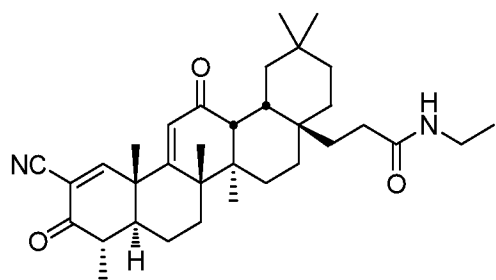


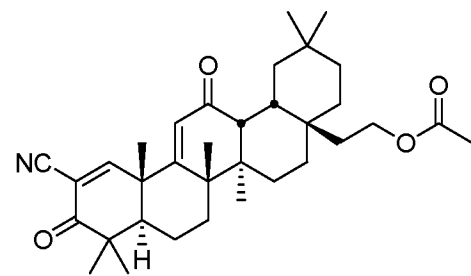
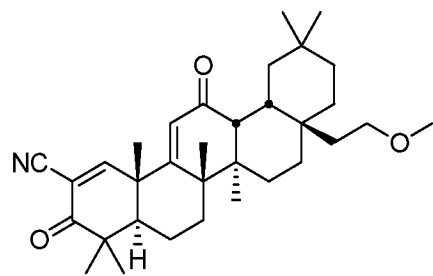
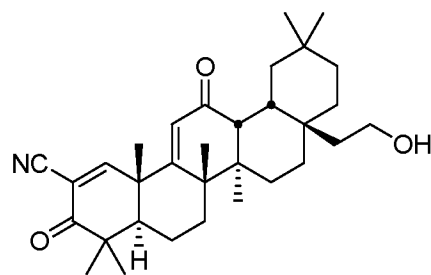
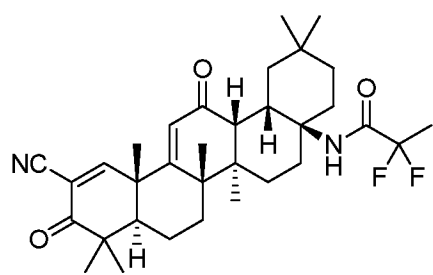
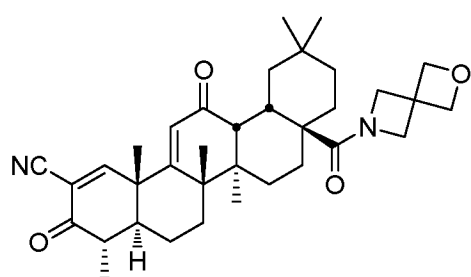
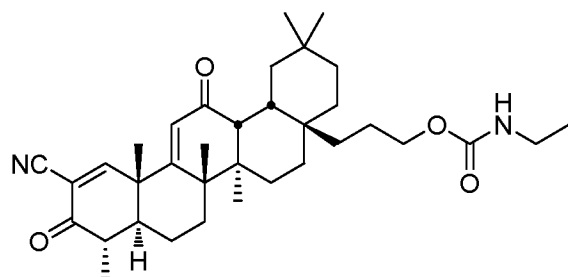
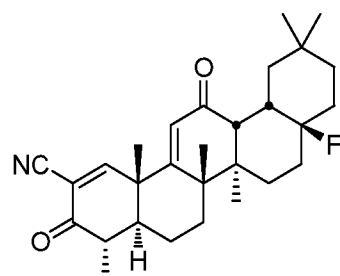
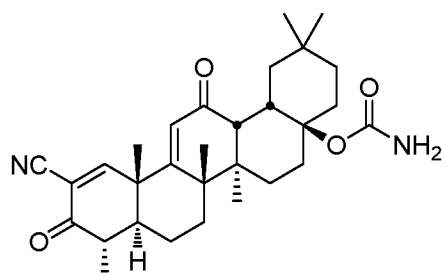
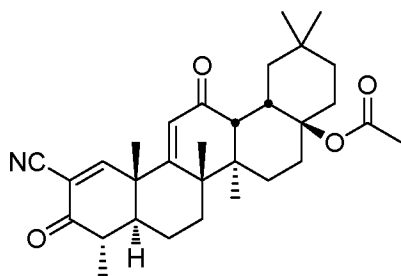
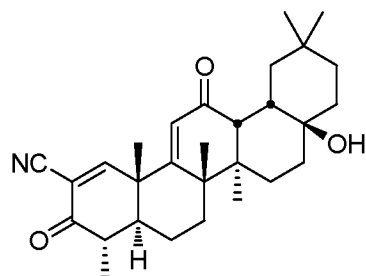
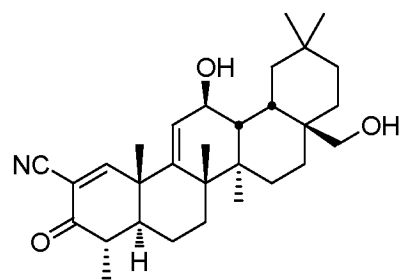
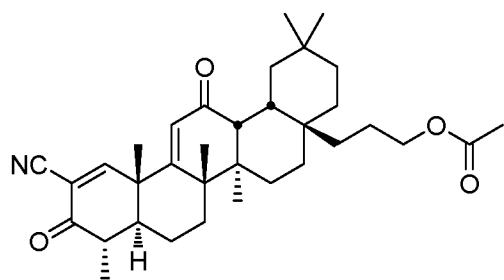


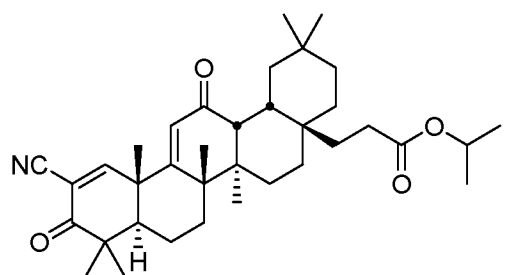
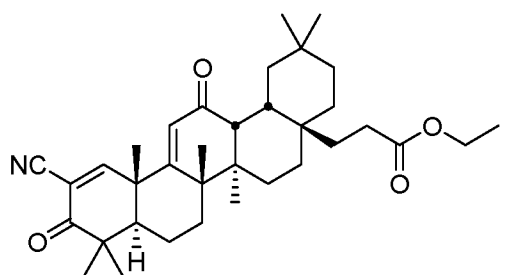
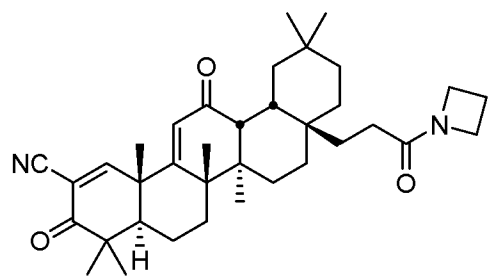
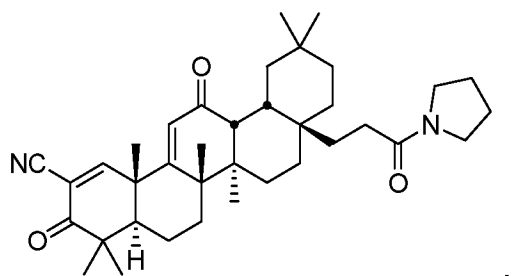
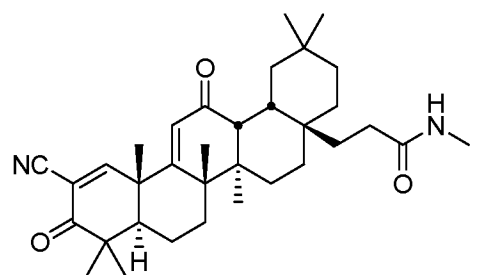
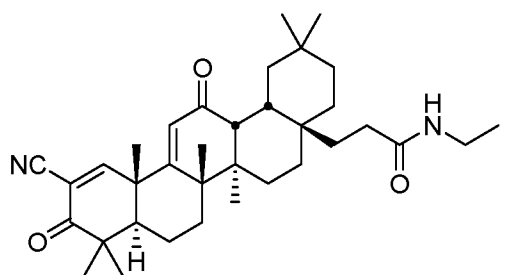
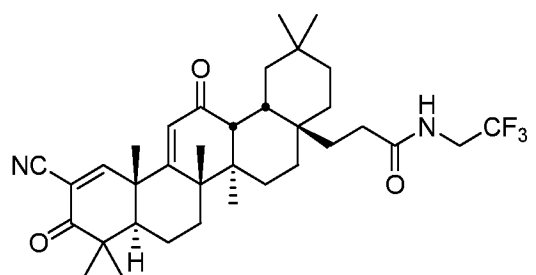
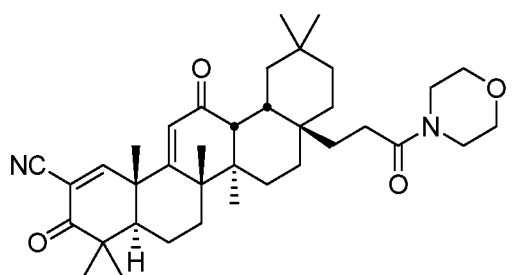
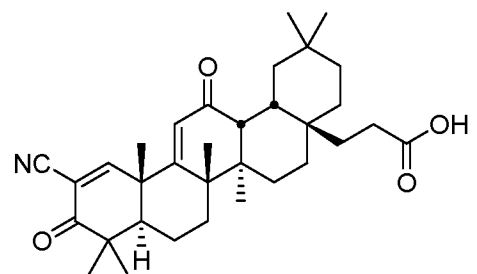
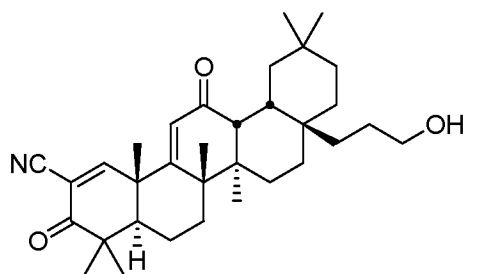
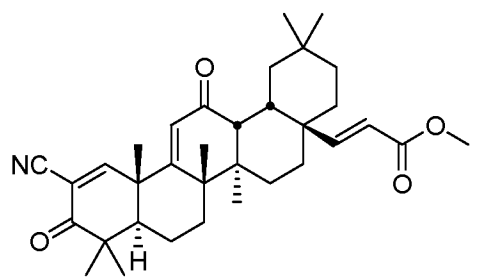
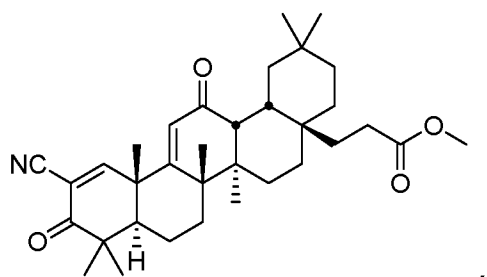


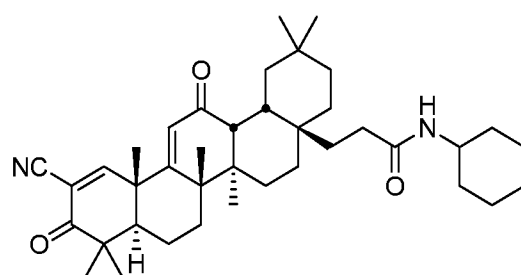
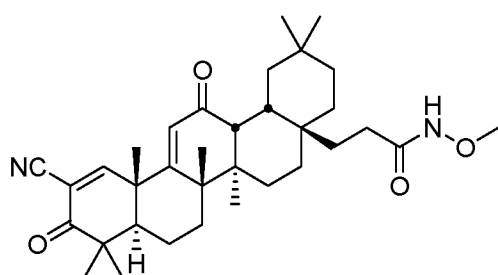
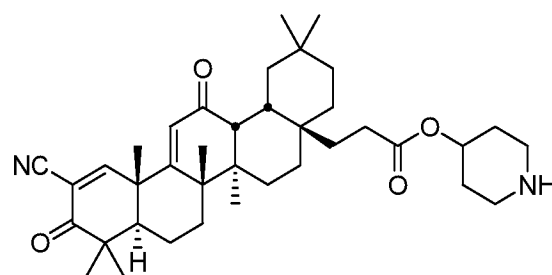
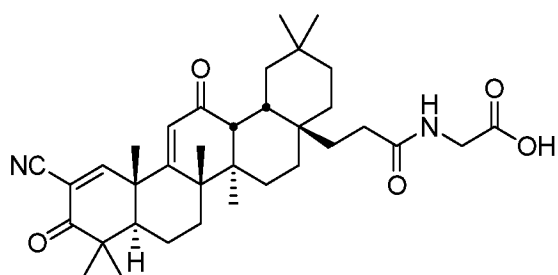
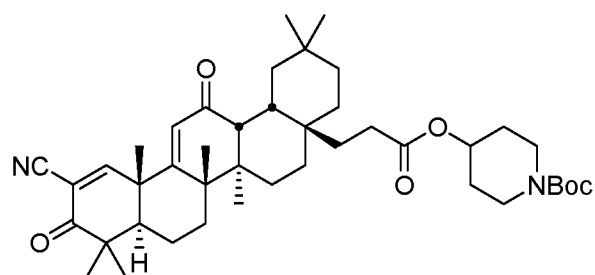
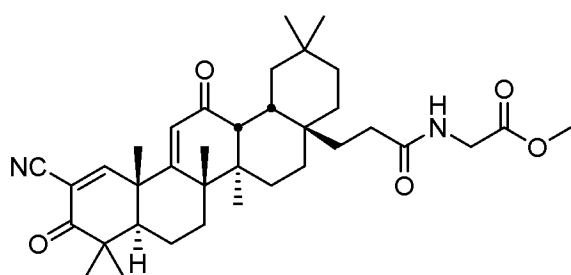
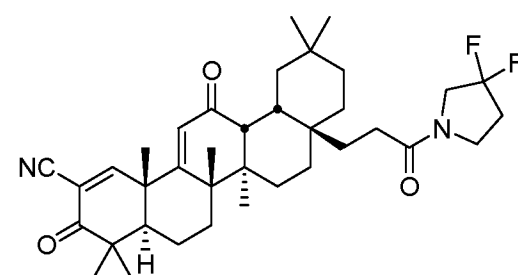
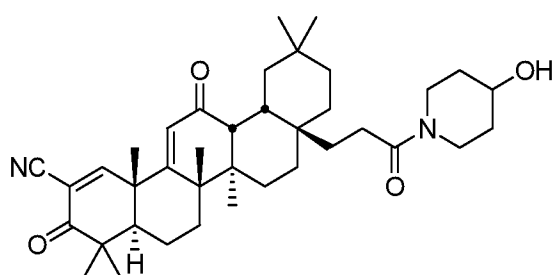
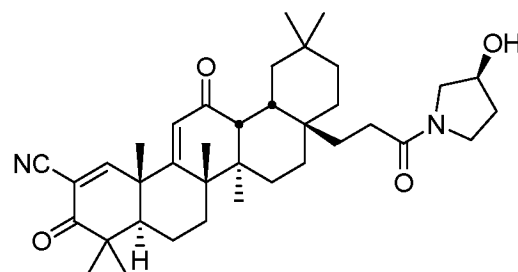
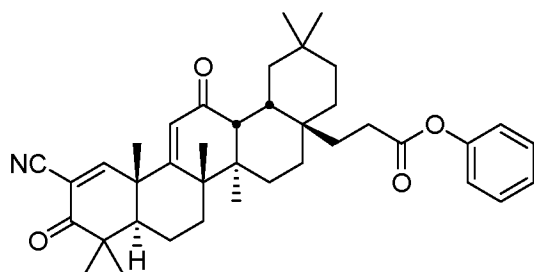
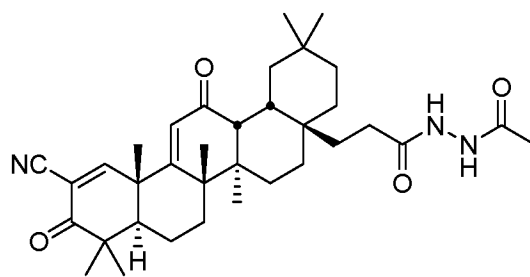
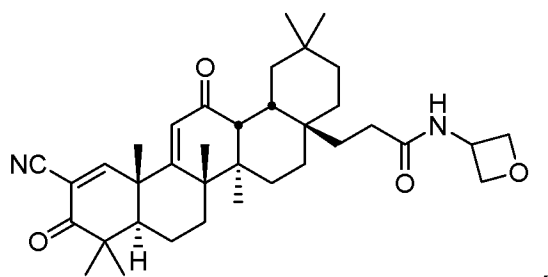


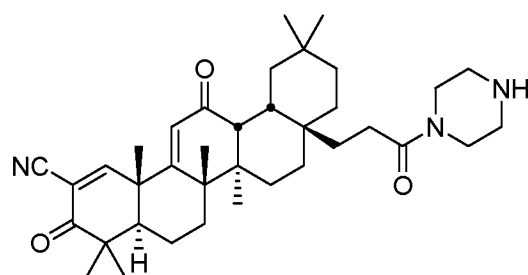
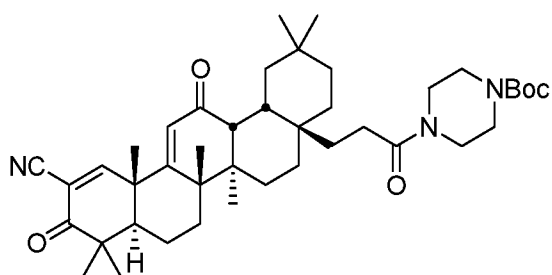
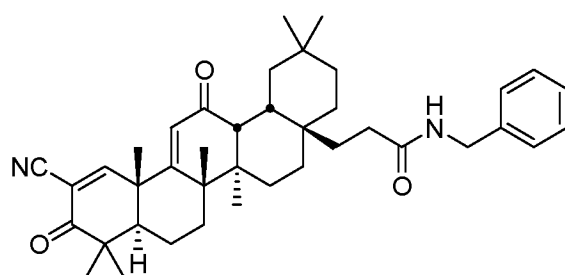
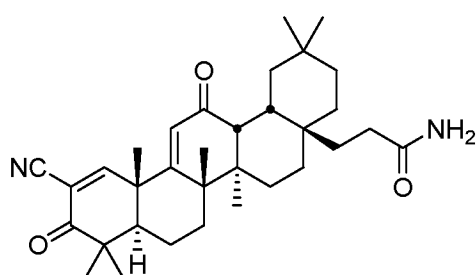
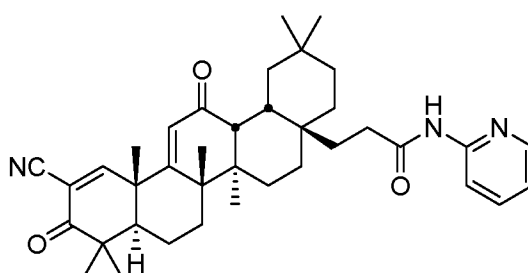
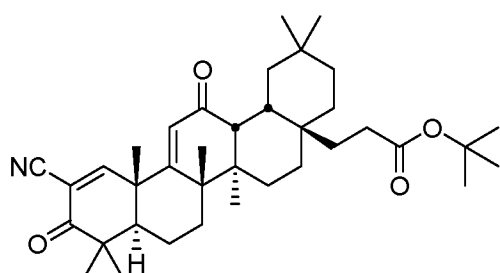
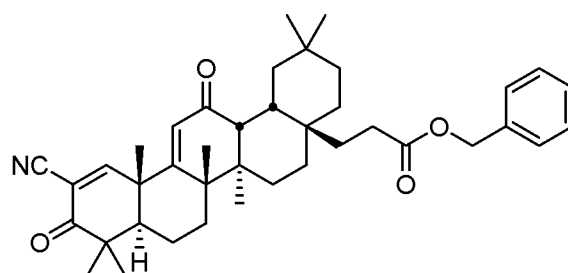
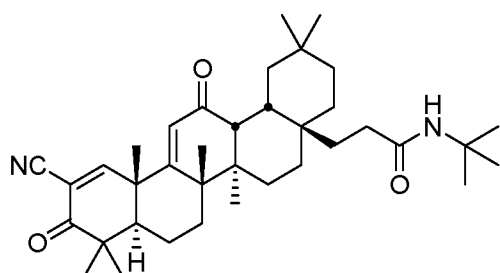
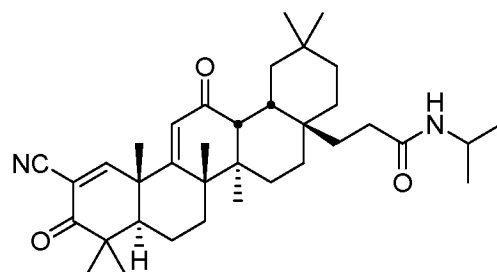
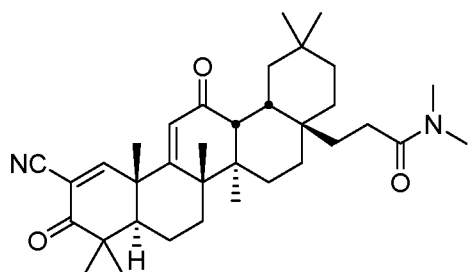
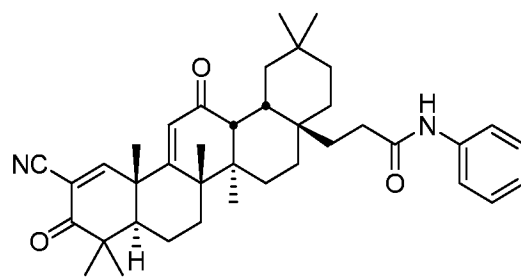
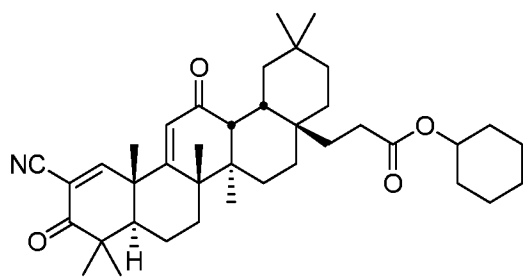




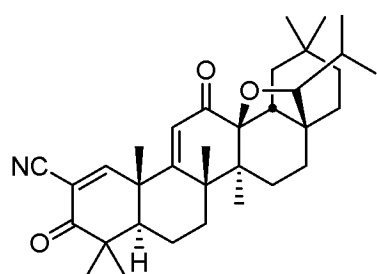
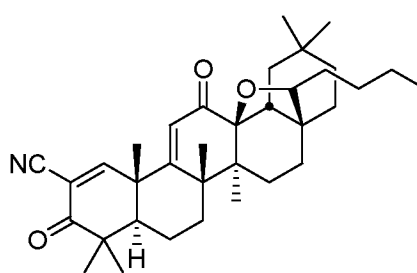
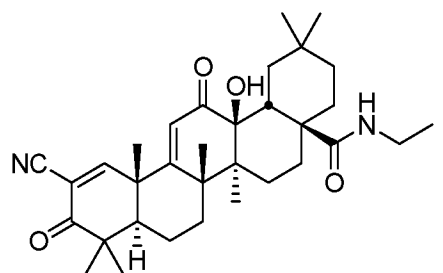
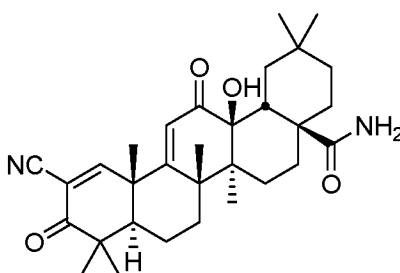
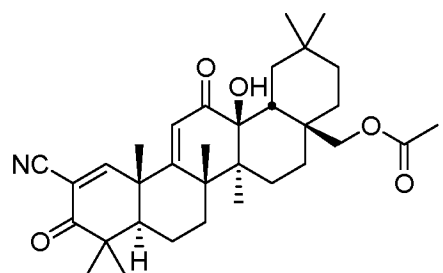
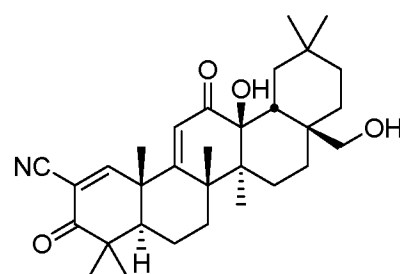
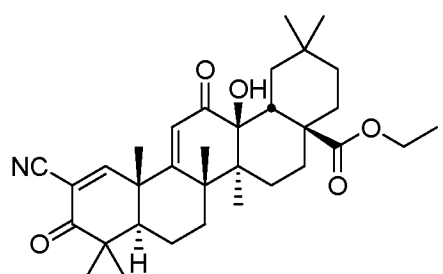
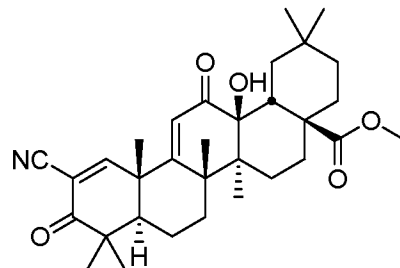
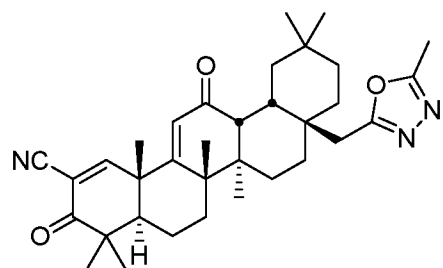
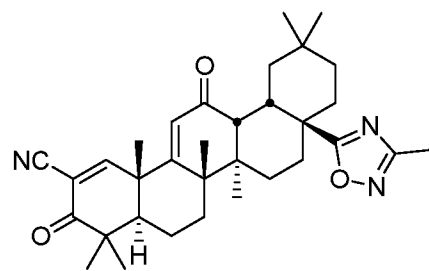
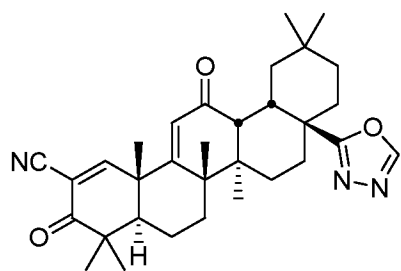












и

В Таблице 21 обобщены результаты *in vitro* для некоторых из этих соединений, в которых макрофаги RAW264.7 предварительно обрабатывали ДМСО или лекарственными средствами в различных

концентрациях (нМ) в течение 2 часов, а затем обрабатывали 20 нг/мл IFN γ в течение 24 часов. Концентрацию NO в среде определяли с использованием системы реактивов Грисса; жизнеспособность клеток определяли с использованием реагента WST-1. NQO1 CD представляет концентрацию, необходимую для индуцирования двукратного увеличения экспрессии NQO1, Nrf2-регулируемого антиоксидантного фермента, в клетках гепатомы мыши Hepalclc7 (Dinkova-Kostova *et al.*, 2005). Все эти соединения на несколько порядков более активны, чем, например, исходная молекула олеаноловой кислоты. Частично, поскольку индукция антиоксидантных путей, возникающих в результате активации Nrf2, обеспечивает важные защитные эффекты против окислительного стресса и воспаления, аналоги RTA 402, следовательно, могут также использоваться для лечения и/или синдрома Альпорта или его симптомов или профилактики появления симптомов синдрома Альпорта.

Таблица 21. Подавление индуцированной IFN γ выработки NO.

Рабочий идентификатор	RAW264.7 (20 нг/мл IFN γ)		Клетки Hepalclc7
	NO IC ₅₀	WST-1 IC ₅₀	NQO1 CD
RTA 401	~10 нМ	> 200 нМ	2,3 нМ
RTA 402	2,2 нМ	80 нМ	1,0 нМ
RTA 403	~0,6 нМ	100 нМ	3,3 нМ
RTA 404	5,8 нМ	100 нМ	нет данных
RTA 405	6 нМ	~200 нМ	нет данных
TP-225	~0,4 нМ	75 нМ	0,28 нМ

Не ограничиваясь какой-либо теорией, активность соединений по данному изобретению, например RTA 402, в значительной степени определяется добавлением α,β -ненасыщенных карбонильных групп. В анализах *in vitro* большая часть активности соединений может быть устранена введением дитиотреитола (DTT), N- ацетилцистеина (NAC) или глутатиона (GSH); тиолсодержащих фрагментов, которые взаимодействуют с α,β -ненасыщенными карбонильными группами (Wang *et al.*, 2000; Ikeda *et al.*, 2003; 2004; Shishodia *et al.*, 2006). Биохимические анализы продемонстрировали, что RTA 402 напрямую взаимодействует с ключевым остатком цистеина (C179) на IKK β (см.

ниже) и ингибирует его активность (Shishodia *et al.*, 2006; Ahmad *et al.*, 2006). IKK β контролирует активацию NF- κ B посредством «классического» пути, который включает в себя индуцированное фосфорилированием расщепление IkB, приводящее к высвобождению димеров NF- κ B в ядро. В макрофагах этот путь отвечает за выработку многих провоспалительных молекул в ответ на TNF α и другие провоспалительные стимулы.

RTA 402 также ингибирует сигнальный путь JAK/STAT на нескольких уровнях. Белки JAK рекрутируются трансмембранными рецепторами (например, IL-6R) после активации лигандами, такими как интерфероны и интерлейкины. Затем JAK фосфорилируют внутриклеточную часть рецептора, вызывая рекрутинг факторов транскрипции STAT. Затем STAT фосфорилируются с помощью JAK, образуют димеры и перемещаются в ядро, где они активируют транскрипцию нескольких генов, участвующих в воспалении. RTA 402 ингибирует конститутивное и индуцированное IL-6 фосфорилирование STAT3 и образование димеров и напрямую связывается с остатками цистеина в STAT3 (C259) и в киназном домене JAK1 (C1077). Биохимические анализы также продемонстрировали, что тритерпеноиды непосредственно взаимодействуют с ключевыми остатками цистеина на Keap1 (Dinkova-Kostova *et al.*, 2005). Keap1 представляет собой актин-связанный белок, который сохраняет транскрипционный фактор Nrf2, секвестрированный в цитоплазме при нормальных условиях (Kobayashi and Yamamoto, 2005). Окислительный стресс приводит к окислению регуляторных остатков цистеина на Keap1 и вызывает высвобождение Nrf2. Затем Nrf2 перемещается в ядро и связывается с элементами антиоксидантного ответа (ARE), что приводит к активации транскрипции многих антиоксидантных и противовоспалительных генов. Другой мишенью пути Keap1/Nrf2/ARE является гемоксигеназа 1 (HO-1). HO-1 расщепляет гем на билирубин и монооксид углерода и осуществляет много антиоксидантных и противовоспалительных функций (Maines and Gibbs, 2005). Недавно было показано, что HO-1 сильно индуцируется тритерпеноидами (Liby *et al.*, 2005), включая RTA 402. Также было показано, что RTA 402 и многие структурные аналоги являются сильными индуцирующими

факторами экспрессии других белков фазы 2 (Yates *et al.*, 2007). RTA 402 является сильным ингибитором активации NF- κ B. Кроме того, RTA 402 активирует путь Keap1/Nrf2/ARE и индуцирует экспрессию HO-1.

Используемые соединения могут быть получены с использованием способов, описанных в Honda *et al.* (2000a); Honda *et al.* (2000b); Honda *et al.* (2002); и публикациях патентных заявок США 2009/0326063, 2010/0056777, 2010/0048892, 2010/0048911, 2010/0041904, 2003/0232786, 2008/0261985 и 2010/0048887, все из которых включены в данный документ посредством ссылки. Эти способы могут быть дополнительно модифицированы и оптимизированы с использованием принципов и методов органической химии, применяемых специалистом в данной области техники. Такие принципы и методы изложены, например, в Smith, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure* (2013), который включен в данный документ посредством ссылки. Кроме того, синтетические способы могут быть дополнительно модифицированы и оптимизированы для препаративного, опытного или крупномасштабного производства, либо партиями, либо непрерывного, с использованием принципов и методов химии процесса, применяемых специалистом в данной области техники. Такие принципы и методы изложены, например, в Anderson, *Practical Process Research & Development - A Guide for Organic Chemists* (2012), который включен в данный документ посредством ссылки.

Соединения по данному изобретению могут содержать один или более асимметрично замещенных атомов углерода или азота и могут быть выделены в оптически активной или рацемической форме. Таким образом, подразумеваются все хиральные, диастереомерные, рацемические формы, эпимерные формы и все геометрические изомерные формы химической формулы, если специально не указана конкретная стереохимия или изомерная форма. Соединения могут встречаться в виде рацематов и рацемических смесей, отдельных энантиомеров, диастереомерных смесей и отдельных диастереомеров. В некоторых вариантах осуществления изобретения получают один диастереомер. Хиральные центры соединений по данному изобретению могут иметь S

или R конфигурацию.

Химические формулы, используемые для представления соединений по данному изобретению, как правило, показывают только один из нескольких возможных различных таутомеров. Например, известно, что многие типы кетоновых групп существуют в равновесии с соответствующими енольными группами. Аналогично, многие типы иминных групп существуют в равновесии с енаминовыми группами. Независимо от того, какой таутомер изображен для данного соединения, и независимо от того, какой из них является наиболее распространенным, подразумеваются все таутомеры данной химической формулы.

Кроме того, предполагается, что атомы, составляющие соединения по данному изобретению, включают в себя все изотопные формы таких атомов. При использовании в данном документе изотопы включают в себя те атомы, которые имеют одинаковый атомный номер, но разные массовые числа. В качестве общего примера и без ограничения изотопы водорода включают в себя тритий и дейтерий, а изотопы углерода включают в себя ^{13}C и ^{14}C .

Полиморфные формы соединений по данному изобретению, например, Формы А и В CDDO-Me, могут быть использованы в соответствии со способами по данному изобретению. Форма В демонстрирует биодоступность, которая неожиданно лучше, чем у Формы А. В частности, биодоступность Формы В была выше, чем у Формы А CDDO-Me у обезьян, когда обезьяны получали эквивалентные дозировки двух форм перорально в желатиновых капсулах. См. публикацию заявки на патент США 2009/0048204, которая включена в данный документ в полном объеме посредством ссылки.

«Форма А» CDDO-Me (RTA 402) является несольватированной (неводной) и может характеризоваться характерной кристаллической структурой с пространственной группой $P4_3 2_1 2$ (№ 96), размерами элементарной ячейки $a=14,2 \text{ \AA}$, $b=14,2 \text{ \AA}$, и $c=81,6 \text{ \AA}$, и структурой упаковки, в которой три молекулы упакованы в спирали вниз по кристаллографической оси b . В некоторых вариантах осуществления изобретения форма А также может характеризоваться порошковой рентгеновской дифрактограммой (ПРД) ($\text{CuK}\alpha$), содержащей характерные

пики дифракции при $8,8$, $12,9$, $13,4$, $14,2$ и $17,4^\circ\theta$. В некоторых вариантах порошковая рентгеновская дифрактограмма Формы А по существу такая же, как показано на Фиг. 1А или Фиг. 1В.

В отличие от Формы А, «Форма В» CDDO-Me находится в одной фазе, но не имеет такой определенной кристаллической структуры. Образцы Формы В показывают что, отсутствует дальняя молекулярная корреляция, т. е. более около $20 \text{ \AA}$. Кроме того, термический анализ образцов Формы В демонстрирует температуру стеклования (T_g) в диапазоне от около 120°C до около 130°C . Напротив, разупорядоченный нанокристаллический материал не демонстрирует T_g , а только температуру плавления (T_m), выше которой кристаллическая структура становится жидкостью. Форма В характеризуется спектром ПРД (Фиг. 1С), отличным от спектра Формы А (Фиг. 1А или Фиг. 1В). Поскольку форма В не имеет определенной кристаллической структуры, она также не имеет четких пиков ПРД, таких как пики, которые характеризуют форму А, и вместо этого характеризуется общим «галом» ПРД. В частности, некристаллическая Форма В попадает в категорию «рентгеноаморфных» твердых веществ, поскольку ее рентгенограмма ПРД демонстрирует три или менее первичных дифракционных гало. В этой категории Форма В представляет собой «стеклообразный» материал.

Форму А и Форму В CDDO-Me легко получают из различных растворов соединения. Например, Форма В может быть получена быстрым испарением или медленным испарением в МТВЭ, ТГФ, толуоле или этилацетате. Форму А можно получить несколькими способами, в том числе путем быстрого испарения, медленного испарения или медленного охлаждения раствора CDDO-Me в этаноле или метаноле. Препараты CDDO-Me в ацетоне могут давать либо Форму А с использованием быстрого испарения, либо Форму В с использованием медленного испарения.

Для того чтобы отличать Формы А и В CDDO-Me друг от друга и от других форм CDDO-Me можно использовать вместе различные способы характеристики. Иллюстративные методы, подходящие для этой цели, представляют собой ядерный магнитный резонанс (ЯМР) твердого состояния, порошковую рентгеновскую дифракцию (сравните Фиг. 1А и

В с Фиг. 1С), рентгеновскую кристаллографию, дифференциальную сканирующую калориметрию (ДСК), динамическую сорбцию/десорбцию паров (ДСП), анализ Карла Фишера (КФ), высокотемпературную микроскопию, модулированную дифференциальную сканирующую калориметрию, Фурье-ИКС и рамановскую спектроскопию. В частности, анализ данных ПРД и ДСК позволяет различить Форму А, Форму В и форму гемибензеата CDDO-Me. См. публикацию заявки на патент США 2009/0048204, которая включена в данный документ в полном объеме посредством ссылки.

Дополнительные подробности, касающиеся полиморфных форм CDDO-Me, описаны в публикации заявки на патент США 2009/0048204, публикации PCT WO 2009/023232 и публикации PCT WO 2010/093944, все из которых включены в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

Неограничивающие конкретные составы соединений, раскрытых в данном документе, включают в себя полимерные дисперсии CDDO-Me. См., например, публикацию PCT WO 2010/093944, которая включена в данный документ посредством ссылки в полном объеме. Некоторые из составов, о которых сообщалось в них, показывают более высокую биодоступность, чем составы микронизированной Формы А или нанокристаллической Формы А. Дополнительно, составы на основе полимерной дисперсии демонстрируют дополнительное неожиданное улучшение пероральной биодоступности по сравнению с составами микронизированной Формы В. Например, составы на основе сополимера метакриловой кислоты типа С и ГПМЦ-Р показали наибольшую биодоступность у подопытных обезьян.

Соединения, используемые в способах по данному изобретению, также могут существовать в форме пролекарства. Поскольку пролекарства улучшают многие желательные качества фармацевтических препаратов, например растворимость, биодоступность, производство и т. д., соединения, используемые в некоторых способах по данному изобретению, могут, если желательно, быть доставлены в форме пролекарства. Таким образом, изобретение предусматривает пролекарства соединений по данному изобретению, а также способы доставки пролекарств. Пролекарства соединений, используемых в изобретении, могут быть получены путем модификации функциональных

групп, присутствующих в соединении, таким образом, что указанные модификации расщепляются, либо в ходе обычных операций, либо *in vivo*, до исходного соединения. Соответственно, пролекарства включают в себя, например, соединения, описанные в данном соединении, в которых гидроксигруппа, амино- или карбоксигруппа связаны с любой группой, которая, когда пролекарство введено субъекту или пациенту, расщепляется с образованием гидрокси-, амино- или карбоновой кислоты, соответственно.

Следует отметить, что конкретный анион или катион, образующий часть любой соли по данному изобретению, не является ключевым, если соль в целом является фармакологически приемлемой. Примеры фармацевтически приемлемых солей и способы их получения и применения представлены в *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use* (2002), которая включена в данный документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения, используемые в способах, описанных в данном изобретении, имеют то преимущество, что они могут быть более эффективными, быть менее токсичными, быть более длительно действующими, быть более активными, вызывать меньше побочных эффектов, легче абсорбироваться, и/или иметь лучший фармакокинетический профиль (например, более высокую пероральную биодоступность и/или более низкий клиренс), и/или иметь другие полезные фармакологические, физические или химические свойства по сравнению с соединениями известного уровня техники, или для применения при показаниях, указанных в данном документе, или иным образом.

III. Фармацевтические составы и пути введения

Введение соединений по данному изобретению пациенту будет осуществляться в соответствии с общими протоколами введения фармацевтических препаратов, принимая во внимание токсичность лекарственного средства, если она есть. Ожидается, что циклы лечения будут повторяться по мере необходимости.

Соединения по данному изобретению можно вводить различными способами, например перорально или путем инъекции (например, подкожной, внутривенной, внутривенной, внутривенной и т. д.). В зависимости от пути введения активные соединения могут быть покрыты материалом

для защиты соединения от действия кислот и других природных условий, которые могут инактивировать соединение. Их также можно вводить путем непрерывной перфузии/инфузии в пораженный или раневой участок. Конкретные примеры составов, включая дисперсию CDDO-Me на основе полимеров, которая показала улучшенную пероральную биодоступность, представлены в публикации заявки на патент США № 2009/0048204, которая включена в данный документ посредством ссылки в полном объеме. Специалистам в данной области техники будет понятно, что можно использовать другие способы производства для получения дисперсий по данному изобретению с эквивалентными свойствами и эффективностью (см. Repka *et al.*, 2002 и ссылки, цитируемые в нем). Такие альтернативные способы включают в себя, но не ограничиваясь ими, испарение растворителя, экструзию, такую как экструзия горячего расплава, и другие приемы.

Для введения активного соединения, отличного от парентерального введения, может быть необходимо покрыть соединение или ввести соединения совместно с материалом, чтобы предотвратить его инактивацию. Например, активное соединение может быть введено пациенту в подходящем носителе, например в липосомах, или разбавителе. Фармацевтически приемлемые разбавители включают в себя раствор хлорида натрия и водные буферные растворы. Липосомы включают в себя эмульсии CGF вода-в-масле-в-воде, а также обычные липосомы.

Терапевтическое соединение можно также вводить парентерально, внутривенно, внутриспинально или внутримозгово. Дисперсии могут быть приготовлены, например, в глицерине, жидких полиэтиленгликолях, их смесях и в маслах. В обычных условиях хранения и использования эти препараты могут содержать консервант для предотвращения роста микроорганизмов.

Фармацевтические композиции, подходящие для инъекционного применения, включают в себя стерильные водные растворы (когда растворимы в воде) или дисперсии и стерильные порошки для приготовления стерильных инъекционных растворов или дисперсий для немедленного введения. Во всех случаях композиция должна быть стерильной и должна быть жидкой до такой степени, чтобы ее можно было легко вводить шприцем. Она должна быть стабильной в условиях

производства и хранения и должна быть защищена от загрязняющего действия микроорганизмов, таких как бактерии и грибки. Носителем может быть растворитель или дисперсионная среда, содержащая, например, воду, этанол, многоатомный спирт (такой как глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль и т. д.), их подходящие смеси и растительные масла. Надлежащая текучесть может поддерживаться, например, путем использования покрытия, такого как лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсии и путем использования поверхностно-активных веществ. Предотвращение действия микроорганизмов может быть достигнуто с помощью различных антибактериальных и противогрибковых агентов, например парабенов, хлорбутанола, фенола, аскорбиновой кислоты, тимеросала и тому подобного. Во многих случаях предпочтительно включать в композицию изотонические агенты, например сахара, хлорид натрия или полиспирты, такие как маннит и сорбит. Продленная абсорбция инъеклируемых композиций может быть достигнута включением в композицию агента, который задерживает абсорбцию, например моностеарата алюминия или желатина.

Стерильные растворы для инъекций могут быть приготовлены путем введения терапевтического соединения в необходимом количестве в подходящий растворитель с одним или комбинацией ингредиентов, перечисленных выше, при необходимости, с последующей стерилизацией фильтрованием. Обычно дисперсии готовят путем включения терапевтического соединения в стерильный носитель, который содержит основную дисперсионную среду и необходимые другие ингредиенты из перечисленных выше. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных растворов для инъекций предпочтительными способами получения являются вакуумная сушка и сублимационная сушка, которые дают порошок активного ингредиента (т. е. терапевтического соединения) плюс любой дополнительный желаемый ингредиент из его раствора, предварительно простерилизованного фильтрованием.

Терапевтическое соединение можно вводить перорально, например, с инертным разбавителем или усвояемым пищевым носителем. Терапевтическое соединение и другие ингредиенты также могут быть заключены в желатиновую капсулу с твердой или мягкой оболочкой,

спрессованы в таблетки или включены непосредственно в рацион субъекта или пациента. Для перорального терапевтического введения терапевтическое соединение может быть включено со вспомогательными веществами и использоваться в форме таблеток, принимаемых внутрь, таблеток для растворения в щечном кармане, пастилок, капсул, настоев, суспензий, сиропов, пластинок и тому подобного. Процентная доля терапевтического соединения в композициях и препаратах, конечно, может варьироваться. Количество терапевтического соединения в таких терапевтически эффективных композициях таково, что будет получена подходящая дозировка.

Особенно выгодно составлять парентеральные композиции в единичной лекарственной форме для простоты введения и однородности дозировки. При использовании в данном изобретении единичная лекарственная форма относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве единичных дозировок для субъектов или пациентов, которых лечат; каждая единица содержит заранее заданное количество терапевтического соединения, рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта, в сочетании с необходимым фармацевтическим носителем. Характеристики единичных лекарственных форм по изобретению определяются и напрямую зависят от (a) уникальных характеристик терапевтического соединения и конкретного терапевтического эффекта, который должен быть достигнут, и (b) ограничений, свойственных области приготовления смесей из такого терапевтического соединения для лечения некоторого патологического состояния у пациента.

Терапевтическое соединение можно также вводить местно на кожу, в глаза или на слизистую оболочку. Альтернативно, если желательна местная доставка в легкие, терапевтическое соединение можно вводить путем ингаляции в виде сухого порошка или аэрозоля.

Терапевтическое соединение может быть введено в состав в виде биосовместимой матрицы для применения в стенте с лекарственным покрытием.

В некоторых вариантах осуществления изобретения диапазон эффективных доз для терапевтического соединения может быть экстраполирован из эффективных доз, определенных в исследованиях на животных для ряда различных животных. В общем случае

эквивалентная доза для человека (HED) в мг/кг может быть рассчитана в соответствии со следующей формулой (см., например, Reagan-Shaw *et al.*, *FASEB J.*, 22(3):659-661, 2008, который включен в данный документ посредством ссылки):

$$\text{HED (мг/кг)} = \text{доза для животных (мг/кг)} \times (\text{K}_m \text{ для животных} / \text{K}_m \text{ для человека})$$

Использование коэффициентов K_m в преобразовании приводит к более точным значениям HED, которые основаны на площади поверхности тела (BSA, ППТ), а не только на массе тела. Значения K_m для людей и различных животных хорошо известны. Например, K_m для среднестатистического человека массой 60 кг (с ППТ 1,6 м²) составляет 37, тогда как у ребенка с массой 20 кг (ППТ 0,8 м²) K_m будет составлять 25. K_m для некоторых значимых животных моделей также хорошо известны, включая: K_m для мышей составляет 3 (с учетом массы 0,02 кг и ППТ 0,007); K_m для хомяков составляет 5 (с учетом массы 0,08 кг и ППТ 0,02); K_m для крыс составляет 6 (с учетом массы 0,15 кг и ППТ 0,025) и K_m для обезьян 12 (с учетом массы 3 кг и ППТ 0,24).

Точные количества терапевтической композиции зависят от заключения практикующего врача и являются индивидуальными для каждого человека. Тем не менее, рассчитанная доза HED дает общее указание. Другие факторы, влияющие на дозу, включают в себя физическое и клиническое состояние пациента, путь введения, предполагаемую цель лечения и активность, стабильность и токсичность конкретного терапевтического состава.

Фактический размер дозировки соединения по данному изобретению или композиции, содержащей соединение по данному изобретению, которую вводят субъекту или пациенту, можно определить с помощью физических и физиологических факторов, таких как возраст, пол, масса тела, тяжесть состояния, тип заболевания, подвергаемого лечению, предшествующие или одновременные терапевтические вмешательства, идиопатия субъекта или пациента и способ введения. Эти факторы могут быть определены квалифицированным специалистом. Ответственный за введение практикующий врач, как правило, определяет концентрацию активного

ингредиента(-ов) в композиции и соответствующую дозу(-ы) для отдельного субъекта или пациента. Дозировка может быть скорректирована врачом субъекта в случае какого-либо осложнения.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтически эффективное количество представляет собой суточную дозу от около 0,1 мг до около 500 мг соединения. В некоторых вариантах суточная доза составляет от около 1 мг до около 300 мг соединения. В некоторых вариантах суточная доза составляет от около 10 мг до около 200 мг соединения. В некоторых вариантах суточная доза составляет около 25 мг соединения. В других вариантах суточная доза составляет около 75 мг соединения. В других вариантах суточная доза составляет около 150 мг соединения. В дополнительных вариантах суточная доза составляет от около 0,1 мг до около 30 мг соединения. В некоторых вариантах суточная доза составляет от около 0,5 мг до около 20 мг соединения. В некоторых вариантах суточная доза составляет от около 1 мг до около 15 мг соединения. В некоторых вариантах суточная доза составляет от около 1 мг до около 10 мг соединения. В некоторых вариантах суточная доза составляет от около 1 мг до около 5 мг соединения.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтически эффективное количество представляет собой суточную дозу 0,01-25 мг соединения на кг массы тела. В некоторых вариантах суточная доза составляет 0,05-20 мг соединения на кг массы тела. В некоторых вариантах суточная доза составляет 0,1-10 мг соединения на кг массы тела. В некоторых вариантах суточная доза составляет 0,1-5 мг соединения на кг массы тела. В некоторых вариантах суточная доза составляет 0,1-2,5 мг соединения на кг массы тела.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтически эффективное количество представляет собой суточную дозу 0,1-1000 мг соединения на кг массы тела. В некоторых вариантах суточная доза составляет 0,15-20 мг соединения на кг массы тела. В некоторых вариантах суточная доза составляет 0,20-10 мг соединения на кг массы тела. В некоторых вариантах суточная доза составляет 0,40-3 мг соединения на кг массы тела. В некоторых вариантах суточная доза составляет 0,50-9 мг соединения на кг массы

тела. В некоторых вариантах суточная доза составляет 0,60–8 мг соединения на кг массы тела. В некоторых вариантах суточная доза составляет 0,70–7 мг соединения на кг массы тела. В некоторых вариантах суточная доза составляет 0,80–6 мг соединения на кг массы тела. В некоторых вариантах суточная доза составляет 0,90–5 мг соединения на кг массы тела. В некоторых вариантах суточная доза составляет от около 1 мг до около 5 мг соединения на кг массы тела.

Эффективное количество, как правило, будет изменяться от около 0,001 мг/кг до около 1000 мг/кг, от около 0,01 мг/кг до около 750 мг/кг, от около 0,1 мг/кг до около 500 мг/кг, от около 0,2 мг/кг до около 250 мг/кг, от около 0,3 мг/кг до около 150 мг/кг, от около 0,3 мг/кг до около 100 мг/кг, от около 0,4 мг/кг до около 75 мг/кг, от около 0,5 мг/кг до около 50 мг/кг, от около 0,6 мг/кг до около 30 мг/кг, от около 0,7 мг/кг до около 25 мг/кг, от около 0,8 мг/кг до около 15 мг/кг, от около 0,9 мг/кг до около 10 мг/кг, от около 1 мг/кг до около 5 мг/кг, от около 100 мг/кг до около 500 мг/кг, от около 1,0 мг/кг до около 250 мг/кг или от около 10,0 мг/кг до около 150 мг/кг при одном или более введениях дозы ежедневно в течение одного или нескольких дней (в зависимости, конечно, от способа введения и факторов, обсуждаемых выше). Другие подходящие диапазоны доз включают в себя от 1 мг до 10000 мг в сутки, от 100 мг до 10000 мг в сутки, от 500 мг до 10000 мг в сутки и от 500 мг до 1000 мг в сутки. В некоторых конкретных вариантах осуществления изобретения количество составляет менее 10000 мг в сутки в диапазоне, например, от 750 мг до 9000 мг в сутки.

Эффективное количество может составлять менее 1 мг/кг/сутки, менее 500 мг/кг/сутки, менее 250 мг/кг/сутки, менее 100 мг/кг/сутки, менее 50 мг/кг/сутки, менее 25 мг/кг/сутки, менее 10 мг/кг/сутки или менее 5 мг/кг/сутки. В альтернативном варианте оно может быть в интервале от 1 мг/кг/сутки до 200 мг/кг/сутки. Например, что касается лечения пациентов с синдромом Альпорта, единичная дозировка может представлять собой количество, которое снижает концентрацию белка в моче по меньшей мере на 40% по сравнению с нелеченным субъектом или пациентом. В другом варианте осуществления изобретения единичная дозировка представляет собой количество, которое снижает концентрацию белка в моче до уровня,

который находится в пределах $\pm 10\%$ от уровня белка в моче здорового субъекта или пациента.

В других неограничивающих примерах доза также может составлять от около 1 мкг/кг/масса тела, около 5 мкг/кг/масса тела, около 10 мкг/кг/масса тела, около 50 мкг/кг/масса тела, около 100 мкг/кг/масса тела, около 200 мкг/кг/масса тела, около 350 мкг/кг/масса тела, около 500 мкг/кг/масса тела, около 1 мг/кг/масса тела, около 5 мг/кг/масса тела, около 10 мг/кг/масса тела, около 50 мг/кг/масса тела, около 100 мг/кг/масса тела, около 200 мг/кг/масса тела, около 350 мг/кг/масса тела, около 500 мг/кг/масса тела до около 1000 мг/кг/масса тела или более на введение, и любой диапазон внутри указанных диапазонов. В неограничивающих примерах диапазона, получаемого из чисел, перечисленных в данном документе, можно вводить диапазон от около 1 мг/кг/масса тела до около 5 мг/кг/масса тела, диапазон от около 5 мг/кг/масса тела до около 100 мг/кг/масса тела, от около 5 мкг/кг/масса тела до около 500 мг/кг/масса тела и т. д., основываясь на числах, описанных выше.

В определенных вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция по данному изобретению может содержать, например, по меньшей мере, около 0,1% соединения по данному изобретению. В других вариантах осуществления изобретения соединение по данному изобретению может составлять, например, от около 2% до около 75% от массы единичной формы или от около 25% до около 60%, и любой диапазон внутри указанных диапазонов.

Подразумеваются однократные или многократные дозы агентов. Желаемые интервалы времени для доставки нескольких доз могут быть определены специалистом в данной области техники, использующим не более чем обычные эксперименты. Например, субъектам или пациентам можно вводить две дозы в сутки с интервалом приблизительно 12 часов. В некоторых вариантах изобретения агент вводят один раз в сутки.

Агент(-ы) можно вводить по обычному графику. При использовании в данном документе, обычный график относится к заранее определенному назначенному периоду времени. Обычный график

может охватывать периоды времени, которые идентичны или различаются по длине, при условии, что график определен заранее. Например, обычный график может включать в себя введение дважды в сутки, каждые сутки, каждые двое суток, каждые трое суток, каждые четверо суток, каждые пятеро суток, каждые шестеро суток, еженедельно, ежемесячно или через любое установленное количество дней или недель. Альтернативно, заранее установленный обычный график может включать в себя введение два раза в сутки в течение первой недели с последующим ежедневным введением в течение нескольких месяцев и т. д. В других вариантах осуществления изобретения предусмотрено, что агент(-ы) можно принимать перорально, и что время приема зависит или не зависит от приема пищи. Таким образом, например, агент можно принимать каждое утро и/или каждый вечер, независимо от того, когда субъект или пациент ел или будет есть.

Неограничивающие конкретные составы включают в себя полимерные дисперсии CDDO-Me (см. публикацию патентной заявки США № 2009/0048204, поданной 13 августа 2008 г., которая включена в данный документ посредством ссылки). Некоторые из составов, о которых сообщалось в указанном документе, демонстрировали более высокую биодоступность, чем составы как микронизированной Формы А, так и нанокристаллической Формы А. Дополнительно, составы на основе полимерной дисперсии продемонстрировали дополнительное неожиданное улучшение пероральной биодоступности по сравнению с составами микронизированной Формы В. Например, составы на основе сополимера метакриловой кислоты типа С и ГПМЦ-Р показали наибольшую биодоступность у подопытных обезьян.

IV. Комбинированная терапия

Помимо использования в качестве монотерапии, соединения по данному изобретению могут также найти применение в комбинированной терапии. Эффективная комбинированная терапия может быть достигнута с помощью одной композиции или фармакологического состава, который содержит оба агента, или с помощью двух различных композиций или составов, вводимых одновременно, причем одна композиция содержит соединение по данному изобретению, а другая содержит второй агент(-ы). Альтернативно, терапия может предшествовать или

следовать за лечением другим агентом с интервалами в пределах от минут до месяцев.

Могут быть использованы различные комбинации, например, когда соединение по данному изобретению представляет собой «А», а «В» представляет собой второй агент, неограничивающие примеры которого описаны ниже:

А/В/А В/А/В В/В/А А/А/В А/В/В В/А/А А/В/В/В В/А/В/В
В/В/В/А В/В/А/В А/А/В/В А/В/А/В А/В/В/А В/В/А/А
В/А/В/А В/А/А/В А/А/А/В В/А/А/А А/В/А/А А/А/В/А

Предполагается, что в сочетании с методами лечения по данному изобретению можно использовать другие терапевтические агенты. В некоторых вариантах осуществления данное изобретение предусматривает использование одного или более других способов лечения синдрома Альпорта в сочетании с соединениями, указанными в способах, описанных в них. Эти способы лечения включают в себя использование ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) или антагониста альдостерона. Некоторые неограничивающие примеры ингибитора АПФ включают в себя рамиприл, эналаприл, лизиноприл, беназеприл, фозиноприл, квинаприл, цилазаприл, периноприл или трандолаприл. Аналогично, некоторые неограничивающие примеры блокаторов рецепторов ангиотензина включают в себя лозартан, кандесартан, ирбесартан, телмисартан, валсартан или эпросартан. Неограничивающим примером антагониста альдостерона является спиролактон.

V. Диагностические тесты

A. Измерение уровней натрийуретического пептида типа В (BNP)

Натрийуретический пептид типа В (BNP) представляет собой нейрогормон из 32 аминокислот, который синтезируется в миокарде желудочков и высвобождается в кровоток в ответ на расширение желудочков и избыточное давление. Функции BNP включают в себя натрийурез, расширение сосудов, ингибирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и ингибирование активности симпатического нерва. Концентрация BNP в плазме повышается у пациентов с застойной сердечной недостаточностью (ЗСН, CHF) и увеличивается пропорционально степени дисфункции левого желудочка и тяжести

симптомов ЗСН.

Специалистам в данной области техники известны многочисленные способы и устройства для измерения уровней BNP в образцах пациентов, включая сыворотку и плазму. Что касается полипептидов, таких как BNP, часто используются устройства и способы иммуноанализа. См., например, патенты США 6143576; 6113855; 6019944; 5985579; 5947124; 5939272; 5922615; 5885527; 5851776; 5824799; 5679526; 5525524; и 5480792. В этих устройствах и способах могут использоваться меченые молекулы в различных сэндвичевых, конкурентных или неконкурентных форматах анализа для получения сигнала, который связан с наличием или количеством представляющего интерес аналита. Дополнительно, определенные методы и устройства, такие как биосенсоры и оптические иммуноанализы, можно использовать для определения наличия или количества аналитов без необходимости в меченой молекуле. См., например, патенты США 5631170 и 5955377. В конкретном примере уровни натрийуретического пептида (BNP) В-типа могут быть определены следующим способом(-ами): иммуноанализ белков, как описано в публикации патента США 2011/0201130, которая включена в данный документ в полном объеме посредством ссылки. Кроме того, существует ряд коммерчески доступных способов (например, Rawlins *et al.*, 2005, который включен в данный документ в полном объеме посредством ссылки).

В. Измерение отношения альбумин/креатинин (ACR)

Обычно протеинурия диагностируется с помощью простого анализа с использованием тест-полосок. Традиционно количественные анализы белков с помощью тест-полосок выполняют путем измерения общего количества белка при 24-часовом сборе мочи.

Альтернативно, концентрацию белка в моче можно сравнить с уровнем креатинина в образце разовой порции мочи. Это называется отношением белок/креатинин (PCR). В руководствах Великобритании по хроническим заболеваниям почек (2005 г.; которые включены в данный документ в полном объеме посредством ссылки) указывается, что PCR является лучшим тестом, чем 24-часовое измерение содержания белка в моче. Протеинурия определяется как отношение белок/креатинин, превышающее 45 мг/ммоль (что эквивалентно отношению альбумин/креатинин, превышающему 30 мг/ммоль или приблизительно

300 мг/г, что определено с помощью тест-полосок на протеинурию 3+), при этом очень высокие уровни протеинурии соответствуют РСР более 100 мг/ммоль.

Измерения уровня белка с помощью тест-полоски не следует путать с количеством белка, обнаруженным в тесте на микроальбуминурию, который обозначает уровни белка в моче в мг/сутки, а значения, полученные в анализе белка в моче с помощью тест-полоски, обозначают уровни белка в мг/дл. То есть существует исходный уровень протеинурии, который может быть ниже 30 мг/сутки, что не считается патологией. Значения между 30–300 мг/сутки называют микроальбуминурией, которая считается патологической. Лабораторные показатели белка мочи для микроальбуминурии > 30 мг/сутки соответствуют уровню обнаружения в диапазоне от «следовых количеств» до «1+» в анализе белка в моче с помощью тест-полосок. Следовательно, положительное указание на любой белок, обнаруженный в анализе мочи с помощью тест-полосок, устраняет необходимость в проведении анализа мочи на микроальбуминурию, поскольку верхний предел для микроальбуминурии уже превышен.

С. Измерение расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ)

Был разработан ряд формул для оценки значений СКФ на основе уровней креатинина в сыворотке. Обычно используемый суррогатный маркер для оценки клиренса креатинина (eC_{Cr}) представляет собой формулу Кокрофта-Голта (CG), которая в свою очередь оценивает СКФ в мл/мин. В ней используется измерение уровня креатинина в сыворотке и масса пациента для предсказания клиренса креатинина. Формула, как первоначально опубликовано, представляет собой:

$$eC_{Cr} = \frac{(140 - \text{Возраст}) \times \text{Масса(в кг)}}{72 \times \text{креатинин в сыворотке (в } \frac{\text{мг}}{\text{дл}})}$$

В этой формуле предполагается, что масса измерена в килограммах, а креатинин – в мг/дл, как это принято в США. Полученное значение умножается на константу 0,85, если пациент является женщиной. Эта формула полезна, потому что вычисления просты и часто могут быть выполнены без помощи калькулятора.

Когда креатинин в сыворотке измеряют в мкмоль/л, то:

$$eCCr = \frac{(140 - \text{Возраст}) \times \text{Масса (в кг)} \times \text{Константа}}{\text{Креатинин в сыворотке (в } \frac{\text{мкмоль}}{\text{л}} \text{)}}$$

где Константа составляет 1,23 для мужчин и 1,04 для женщин.

Одна интересная особенность уравнения Кокрофта и Голта состоит в том, что оно показывает, насколько зависит оценка C_{cr} от возраста. Возрастной член представляет собой $(140 - \text{возраст})$. Это означает, что 20-летний человек $(140 - 20 = 120)$ будет иметь удвоенный клиренс креатинина по сравнению с 80-летним $(140 - 80 = 60)$ при одинаковом уровне креатинина в сыворотке. Уравнение CG предполагает, что у женщины будет клиренс креатинина на 15% ниже, чем у мужчины с тем же уровнем креатинина в сыворотке.

Альтернативно, значения рСКФ могут быть рассчитаны с использованием формулы модификации рациона при заболеваниях почек (MDRD). Формула с 4 переменными выглядит следующим образом:

$$\text{рСКФ} = 175 \times \text{Стандартизированный креатинин в сыворотке}^{-1.154} \times \text{Возраст}^{-0.203} \times C$$

где C равен 1,212, если пациент является чернокожим мужчиной, 0,899, если пациент является чернокожей женщиной, и 0,742, если пациент является не чернокожей женщиной. Значения креатинина в сыворотке основаны на определении креатинина с помощью IDMS (см. ниже).

Хроническая болезнь почек определяется как СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² в течение трех или более месяцев.

D. Измерение уровня креатинина в сыворотке

Анализ на креатинин в сыворотке измеряет уровень креатинина в крови и дает оценку скорости клубочковой фильтрации. Уровни креатинина в сыворотке в исследованиях BEACON и BEAM были основаны на определении креатинина с помощью масс-спектрометрии с изотопным разведением (IDMS). Другие обычно используемые методы определения креатинина включают в себя (1) методы со щелочным пикратом (например, метод Яффе [классический] и компенсированные [модифицированные] методы Яффе), (2) ферментативные методы, (3) высокoeffективную жидкостную хроматографию, (4) газовую хроматографию и (5) жидкостную хроматографию. Широко известно, что метод IDMS является наиболее точным анализом (Peake and Whiting,

2006, который включен в данный документ в полном объеме посредством ссылки).

VI. Определения

Когда используется в контексте химической группы: «водород» означает $-H$; «гидроксигруппа» означает $-OH$; «оксо» означает $=O$; «карбонил» означает $-C(=O)-$; «карбоксигруппа» означает $-C(=O)OH$ (также записывают как $-COOH$ или $-CO_2H$); «галоген» означает независимо $-F$, $-Cl$, $-Br$ или $-I$; «амино» означает $-NH_2$; «гидроксиамино» означает $-NHOH$; «нитро» означает $-NO_2$; имино означает $=NH$; «циано» означает $-CN$; «изоцианат» означает $-N=C=O$; «азидо» означает $-N_3$; в контексте одновалентной группы «фосфат» означает $-OP(O)(OH)_2$ или его депротонированную форму; в контексте двухвалентной группы «фосфат» означает $-OP(O)(OH)O-$ или его депротонированную форму; «меркапто» означает $-SH$; и «тио» означает $=S$; «сульфонил» означает $-S(O)_2-$; и «сульфинил» означает $-S(O)-$.

В контексте химических формул символ « $-$ » означает одинарную связь, « $=$ » означает двойную связь, а « $\equiv$ » означает тройную связь. Символ « $----$ » обозначает необязательную связь, которая, если присутствует, является одинарной или двойной. Символ « $=====$ » обозначает одинарную или двойную связь. Таким образом, формула



охватывает, например,



и . И

понятно, что ни один такой кольцевой атом не образует части более чем одной двойной связи. Кроме того, следует отметить, что символ ковалентной связи « $-$ » при соединении одного или двух стереогенных атомов не указывает на какую-либо предпочтительную стереохимию. Вместо этого он охватывает все стереоизомеры, а также их смеси.

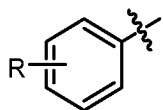
Символ « $\sim$ », когда он изображен перпендикулярно связи (например,



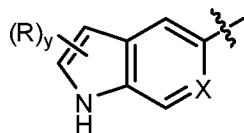
для метила), указывает на точку присоединения группы. Следует отметить, что точка присоединения, как правило, идентифицируется таким образом только для больших групп, чтобы помочь читателю однозначно идентифицировать точку присоединения. Символ « $\blacktriangleleft$ » обозначает одинарную связь, когда группа, присоединенная к

толстому концу клина расположена «из страницы». Символ «» обозначает одинарную связь, когда группа, присоединенная к толстому концу клина, расположена «в страницу». Символ «» обозначает одинарную связь, когда геометрия вокруг двойной связи (например, *E* или *Z*) не определена. Поэтому подразумеваются оба варианта, а также их комбинации. Любая неопределенная валентность на атоме структуры, показанной в этой заявке, неявно представляет атом водорода, связанный с этим атомом. Жирная точка на атоме углерода указывает на то, что водород, присоединенный к этому углероду, ориентирован вне плоскости бумаги.

Когда переменная изображена как «плавающая группа» в кольцевой системе, например, группа «R» в формуле:



тогда переменная может заменять любой атом водорода, присоединенный к любому из атомов кольца, включая изображенный, подразумеваемый или явно определенный водород, при условии, что образуется стабильная структура. Когда переменная изображена как «плавающая группа» в системе с конденсированными кольцами, как, например, группа «R» в формуле:



тогда переменная может заменять любой водород, присоединенный к любому из атомов кольца любого из конденсированных колец, если не указано иное. Заменяемые атомы водорода включают в себя изображенные атомы водорода (например, водород, присоединенный к азоту в приведенной выше формуле), подразумеваемые атомы водорода (например, водород приведенной выше формулы, который не показан, но понимается как присутствующий), явно определенные атомы водорода и необязательные атомы водорода, присутствие которых зависит от конкретного кольцевого атома (например, водород, присоединенный к группе X, когда X соответствует $-CH-$), при условии, что образуется стабильная структура. В представленном

примере R может находиться либо в 5-членном, либо в 6-членном кольце конденсированной системы колец. В приведенной выше формуле подстрочная буква «у», следующая сразу за буквой R, заключенная в скобки, представляет числовую переменную. Если не указано иное, эта переменная может быть равна 0, 1, 2 или любому целому числу больше 2, ограниченному только максимальным числом замещаемых атомов водорода в кольце или системе колец.

Для химических групп и классов соединений число атомов углерода в группе или классе указывается следующим образом: «C_n» определяет точное число (n) атомов углерода в группе/классе. «C_{≤n}» определяет максимальное число (n) атомов углерода, которое может быть в группе/классе, при этом минимальное число настолько мало, насколько возможно для рассматриваемой группы/класса. Например, понятно, что минимальное число атомов углерода в группах «алкил_(C≤8)», «циклоалкандиил_(C≤8)», «гетероарил_(C≤8)» и «ацил_(C≤8)» равно одному, минимальное число атомов углерода в группах «алкенил_(C≤8)», «алкинил_(C≤8)» и «гетероциклоалкил_(C≤8)» равно двум, минимальное количество атомов углерода в группе «циклоалкил_(C≤8)» равно трем, а минимальное число атомов углерода в группах «арил_(C≤8)» и «арендиил_(C≤8)» равно шести. «C_{n-n'}» определяет как минимальное (n), так и максимальное (n') количество атомов углерода в группе. Таким образом, «алкил_(C2-10)» обозначает те алкильные группы, которые содержат от 2 до 10 атомов углерода. Эти указатели числа атомов углерода могут предшествовать или следовать за химическими группами или классами, которые они модифицируют, и могут заключаться или не заключаться в круглые скобки, не указывая каких-либо изменений в значении. Таким образом, термины «C5 олефин», «C5-олефин», «олефин_(C5)» и «олефин_{C5}» являются синонимами. Когда любая из химических групп или классов соединений, определенных в данном документе, модифицируется термином «замещенный», любой атом углерода во фрагменте, замещающем атом водорода, не учитывается. Таким образом, метоксигексил, который имеет в общей сложности семь атомов углерода, является примером замещенного алкила_(C1-6). Если не указано иное, любая химическая группа или класс соединений, перечисленные в наборе формулы изобретения без предела числа

атомов углерода, имеют предел числа атомов углерода, меньший или равный двенадцати.

Термин «насыщенный» при использовании для модификации соединения или химической группы означает, что соединение или химическая группа не имеют двойных углерод-углеродных и тройных углерод-углеродных связей, за исключением случаев, указанных ниже. Когда указанный термин используется для модификации атома, это означает, что атом не является частью какой-либо двойной или тройной связи. В случае замещенных вариантов насыщенных групп может присутствовать одна или более двойных связей углерод-кислород или двойная связь углерод-азот. И когда такая связь присутствует, то двойные связи углерод-углерод, которые могут возникать как часть кето-енольной таутомерии или имин/енаминной таутомерии, не исключены. Когда термин «насыщенный» используется для модификации раствора вещества, это означает, что больше этого вещества не может раствориться в этом растворе.

Термин «алифатический» при использовании без модификатора «замещенный» означает, что соединение или химическая группа, модифицированная таким образом, представляет собой ациклическое или циклическое, но не ароматическое углеводородное соединение или группу. В алифатических соединениях/группах атомы углерода могут быть объединены вместе в неразветвленные цепи, разветвленные цепи или неароматические кольца (алициклические). Алифатические соединения/группы могут быть насыщенными, которые связаны одинарными углерод-углеродными связями (алканы/алкил), или ненасыщенными, с одной или более углерод-углеродными двойными связями (алкены/алкенил) или с одной или более углерод-углеродными тройными связями (алкины/алкинил).

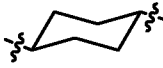
Термин «ароматический», когда используется для модификации соединения или химической группы, относится к плоскому ненасыщенному кольцу атомов с $4n + 2$ электронами в полностью сопряженной циклической π -системе.

Термин «алкил» при использовании без модификатора «замещенный» относится к одновалентной насыщенной алифатической группе с атомом углерода в качестве точки присоединения, с линейной

или разветвленной ациклической структурой и без атомов, отличных от углерода и водорода. Группы $-\text{CH}_3$ (Me), $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ (Et), $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ (n Pr или пропил), $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (i Pr, ^iPr или изопропил), $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ (n Bu), $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ (втор-бутил), $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (изобутил), $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ (трет-бутил, *t* бутил, *t* Bu или ^tBu) и $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ (неопентил) являются неограничивающими примерами алкильных групп. Термин «алкандиил» при использовании без модификатора «замещенный» относится к двухвалентной насыщенной алифатической группе с одним или двумя насыщенными атомами (атомом) углерода в качестве точек (точки) присоединения, с линейной или разветвленной ациклической структурой, без двойных или тройных связей углерод-углерод и без атомов, отличных от углерода и водорода. Группы $-\text{CH}_2-$ (метилен), $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ и $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ являются неограничивающими примерами алкандиильных групп. Термин «алкилиден» при использовании без модификатора «замещенный» относится к двухвалентной группе $=\text{CRR}'$, в которой R и R' независимо представляют собой водород или алкил. Неограничивающие примеры алкилиденовых групп включают в себя: $=\text{CH}_2$, $=\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ и $=\text{C}(\text{CH}_3)_2$. «Алкан» относится к классу соединений, имеющих формулу H-R, где R представляет собой алкил, как этот термин определен выше. Когда любой из этих терминов используется с модификатором «замещенный», один или более атомов водорода были независимо заменены на $-\text{OH}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{SH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ или $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$. Следующие группы являются неограничивающими примерами замещенных алкильных групп: $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ и $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$. Термин «галогеналкил» представляет собой подмножество замещенного алкила, в котором замена атома водорода ограничена гало (т. е. $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$ или $-\text{I}$), так что другие атомы, кроме углерода, водорода и галогена, отсутствуют. Группа $-\text{CH}_2\text{Cl}$ является неограничивающим примером галогеналкила. Термин «фторалкил» представляет собой подмножество замещенного

алкила, в котором замена атома водорода ограничена фтором, так что другие атомы, кроме углерода, водорода и фтора, отсутствуют. Группы $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CF}_3$ и $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ являются неограничивающими примерами фторалкильных групп.

Термин «циклоалкил» при использовании без модификатора «замещенный» относится к одновалентной насыщенной алифатической группе с атомом углерода в качестве точки присоединения, причем указанный атом углерода образует часть одной или более неароматических кольцевых структур, без двойных или тройных связей углерод-углерод и без атомов, отличных от углерода и водорода. Неограничивающие примеры включают в себя: $-\text{CH}(\text{CH}_2)_2$ (циклопропил), циклобутил, цикlopентил или циклогексил (Cy). При использовании в данном документе, указанный термин не исключает присутствия одной или более алкильных групп (допускается ограничение числа атомов углерода), связанных с атомом углерода неароматической кольцевой структуры. Термин «циклоалкандиил» при использовании без модификатора «замещенный» относится к двухвалентной насыщенной алифатической группе с двумя атомами углерода в качестве точек присоединения, без двойных или тройных связей углерод-углерод и

без атомов, отличных от углерода и водорода. Группа  является неограничивающим примером циклоалкандиильной группы. «Циклоалкан» относится к классу соединений, имеющих формулу $\text{H}-\text{R}$, где R представляет собой циклоалкил, как этот термин определен выше. Когда любой из этих терминов используется с модификатором «замещенный», один или более атомов водорода были независимо заменены на $-\text{OH}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{SH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ или $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$.

Термин «алкенил» при использовании без модификатора «замещенный» относится к одновалентной ненасыщенной алифатической группе с атомом углерода в качестве точки присоединения, с линейной или разветвленной, ациклической структурой, по меньшей мере одной неароматической двойной связью углерод-углерод, без тройных связей

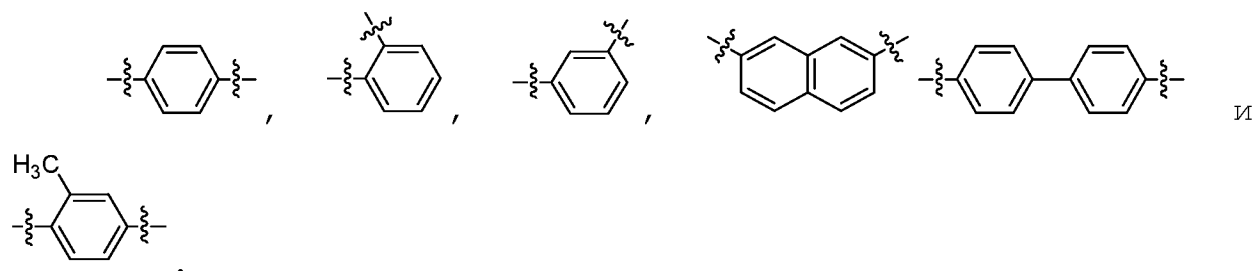
углерод-углерод и без атомов, отличных от углерода и водорода. Неограничивающие примеры включают в себя: $-\text{CH}=\text{CH}_2$ (винил), $-\text{CH}=\text{CHCH}_3$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ (аллил), $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$ и $-\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}_2$. Термин «алкендиил» при использовании без модификатора «замещенный» относится к двухвалентной ненасыщенной алифатической группе с двумя атомами углерода в качестве точек присоединения, линейной или разветвленной, с линейной или разветвленной ациклической структурой, по меньшей мере одной неароматической двойной связью углерод-углерод, без тройных связей углерод-углерод и без атомов, отличных от углерода и водорода. Группы $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$, and $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ являются неограничивающими примерами алкендиильных групп. Отмечено, что, хотя алкендиильная группа является алифатической, соединенная с обоих концов, эта группа не исключается из формирования части ароматической структуры. Термины «алкен» и «олефин» являются синонимами и относятся к классу соединений, имеющих формулу $\text{H}-\text{R}$, где R представляет собой алкенил, как этот термин определен выше. Аналогично, термины «алкен с концевой двойной связью» и « α -олефин» являются синонимами и относятся к алкену, имеющему только одну двойную связь углерод-углерод, причем эта связь является частью винильной группы на конце молекулы. Когда любой из этих терминов используется с модификатором «замещенный», один или более атомов водорода были независимо заменены на $-\text{OH}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{SH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ или $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$. Группы $-\text{CH}=\text{CHF}$, $-\text{CH}=\text{CHCl}$ и $-\text{CH}=\text{CHBr}$ являются неограничивающими примерами замещенных алкенильных групп.

Термин «алкинил», когда используется без модификатора «замещенный», относится к одновалентной ненасыщенной алифатической группе с атомом углерода в качестве точки присоединения, линейной или разветвленной ациклической структурой, по меньшей мере одной тройной связью углерод-углерод и без атомов, отличных от углерода и водорода. При использовании в данном документе термин алкинил не

исключает наличия одной или более неароматических двойных связей углерод-углерод. Группы $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{CCH}_3$ и $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_3$ являются неограничивающими примерами алкинильных групп. «Алкин» относится к классу соединений, имеющих формулу $\text{H}-\text{R}$, где R представляет собой алкинил. Когда любой из этих терминов используется с модификатором «замещенный», один или более атомов водорода были независимо заменены на $-\text{OH}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{SH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ или $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$.

Термин «арил» при использовании без модификатора «замещенный» относится к одновалентной ненасыщенной ароматической группе с атомом ароматического углерода в качестве точки присоединения, причем указанный атом углерода образует часть одной или более ароматических кольцевых структур, каждая имеет шесть кольцевых атомов, все из которых являются атомами углерода, и при этом группа не состоит из атомов, отличных от углерода и водорода. Если присутствует более одного кольца, кольца могут быть конденсированными или неконденсированными. Неконденсированные кольца связаны ковалентной связью. При использовании в данном документе термин арил не исключает наличия одной или более алкильных групп (с учетом ограничения числа атомов углерода), присоединенных к первому ароматическому кольцу или любому дополнительному присутствующему ароматическому кольцу. Неограничивающие примеры арильных групп включают в себя фенил (Ph), метилфенил, (диметил)фенил, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_3$ (этилфенил), нафтил и одновалентную группу, производную от бифенила (например, 4-фенилфенил). Термин «арендиил» при использовании без модификатора «замещенный», относится к двухвалентной ароматической группе с двумя ароматическими атомами углерода в качестве точек присоединения, причем указанные атомы углерода образуют часть одной или более шестичленных ароматических кольцевых структур, каждая имеет шесть кольцевых атомов, все из которых являются атомами углерода, и при этом двухвалентная группа не состоит из атомов, отличных от углерода и водорода. При использовании в данном

документе термин арендиил не исключает наличия одной или более алкильных групп (допускается ограничение числа атомов углерода), присоединенных к первому ароматическому кольцу или любому дополнительному присутствующему ароматическому кольцу. Если присутствует более одного кольца, кольца могут быть конденсированными или неконденсированными. Неконденсированные кольца связаны ковалентной связью. Неограничивающие примеры арендиильных групп включают в себя:



«Арен» относится к классу соединений, имеющих формулу $H-R$, где R представляет собой арил, как этот термин определен выше. Бензол и толуол являются неограничивающими примерами аренов. Когда любой из этих терминов используется с модификатором «замещенный», один или более атомов водорода были независимо заменены на $-OH$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CN$, $-SH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-OC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-S(O)_2OH$ или $-S(O)_2NH_2$.

Термин «аралкил» при использовании без модификатора «замещенный» относится к одновалентной группе –алкандиил–арил, в которой термины алкандиил и арил, каждый, используются в соответствии с определениями, представленными выше. Неограничивающими примерами являются: фенилметил (бензил, Bn) и 2-фенилэтил. Когда термин аралкил используется с модификатором «замещенный», один или более атомов водорода из алкандиильной и/или арильной группы были независимо заменены на $-OH$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CN$, $-SH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-OC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-S(O)_2OH$ или $-S(O)_2NH_2$. Неограничивающими примерами замещенных аралкилов являются: (3-хлорфенил)метил и 2-хлор-2-фенилэт-1-ил.

Термин «гетероарил» при использовании без модификатора «замещенный» относится к одновалентной ароматической группе с атомом ароматического углерода или атомом азота в качестве точки присоединения, причем указанный атом углерода или атом азота образуют часть одной или более ароматических кольцевых структур, каждая содержит три-восемь кольцевых атома, причем по меньшей мере один из кольцевых атомов представляет собой азот, кислород или серу, и при этом гетероарильная группа не содержит никаких атомов, отличных от углерода, водорода, ароматического азота, ароматического кислорода и ароматической серы. Если присутствует более одного кольца, кольца могут быть конденсированными или неконденсированными. Неконденсированные кольца связаны ковалентной связью. При использовании в данном документе термин гетероарил не исключает наличия одной или более алкильных или арильных групп (допускается ограничение числа атомов углерода), связанных с ароматическим кольцом или ароматической кольцевой системой. Неограничивающие примеры гетероарильных групп включают в себя фуранил, имидазолил, индолил, индазолил (Im), изоксазолил, метилпиридинил, оксазолил, фенилпиридинил, пиридинил (пиридил), пирролил, пиримидинил, пиразинил, хинолил, хиназолил, хиноксалинил, триазинил, тетразолил, тиазолил, тиенил и триазолил. Термин «*N*-гетероарил» относится к гетероарильной группе с атомом азота в качестве точки присоединения. «Гетероароматическое соединение» относится к классу соединений, имеющих формулу $H-R$, где R представляет собой гетероарил. Пиридин и хинолин являются неограничивающими примерами гетероароматических соединений. Когда эти термины используются с модификатором «замещенный», один или более атомов водорода были независимо заменены на $-OH$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CN$, $-SH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-OC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-S(O)_2OH$ или $-S(O)_2NH_2$.

Термин «гетероциклоалкил» при использовании без модификатора «замещенный» относится к одновалентной неароматической группе с атомом углерода или атомом азота в качестве точки присоединения, причем указанный атом углерода или атом азота образуют часть одной

или более неароматических кольцевых структур, каждая содержит от трех до восьми кольцевых атомов, причем по меньшей мере один из кольцевых атомов представляет собой азот, кислород или серу, и при этом гетероциклоалкильная группа не содержит никаких атомов, отличных от углерода, водорода, азота, кислорода и серы. Если присутствует более одного кольца, кольца могут быть конденсированными или неконденсированными. При использовании в данном документе указанный термин не исключает наличия одной или более алкильных групп (допускается ограничение числа атомов углерода), присоединенных к кольцу или кольцевой системе. Также указанный термин не исключает наличия одной или более двойных связей в кольце или кольцевой системе при условии, что полученная группа остается неароматической. Неограничивающие примеры гетероциклоалкильных групп включают в себя азиридилил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротииофуранил, тетрагидропиранил, пиранил, оксиранил и оксетанил. Термин «*N*-гетероциклоалкил» относится к гетероциклоалкильной группе с атомом азота в качестве точки присоединения. *N*-пирролидинил является примером такой группы. Когда эти термины используются с модификатором «замещенный», один или более атомов водорода были независимо заменены на $-\text{OH}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{SH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ или $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$.

Термин «ацил» при использовании без модификатора «замещенный» относится к группе $-\text{C}(\text{O})\text{R}$, в которой R представляет собой водород, алкил, циклоалкил или арил, как эти термины определены выше. Группы $-\text{CHO}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ (ацетил, Ac), $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_2)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$ и $-\text{C}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ являются неограничивающими примерами ацильных групп. «Тиоацил» определяется аналогичным образом, за исключением того, что атом кислорода группы $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ заменен атомом серы, $-\text{C}(\text{S})\text{R}$. Термин «альдегид» соответствует алкильной группе, как определено выше, присоединенной к группе

-CHO. Когда любой из этих терминов используется с модификатором «замещенный», один или более атомов водорода (включая атом водорода, непосредственно присоединенный к атому углерода карбонильной или тиокарбонильной группы, если таковые имеются) были независимо заменены на -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -OC(O)CH₃, -NHC(O)CH₃, -S(O)₂OH или -S(O)₂NH₂. Группы -C(O)CH₂CF₃, -CO₂H (карбоксил), -CO₂CH₃ (метилкарбоксил), -CO₂CH₂CH₃, -C(O)NH₂ (карбамоил) и -CON(CH₃)₂ являются неограничивающими примерами замещенных ацильных групп.

Термин «алкокси» при использовании без модификатора «замещенный» относится к группе -OR, в которой R представляет собой алкил, как этот термин определен выше. Неограничивающие примеры включают в себя: -OCH₃ (метокси), -OCH₂CH₃ (этокси), -OCH₂CH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂ (изопропокси) или -OC(CH₃)₃ (трет-бутокси). Термины «циклоалкокси», «алкенилокси», «алкинилокси», «арилокси», «аралкокси», «гетероарилокси», «гетероциклоалкокси» и «ацилокси», при использовании без модификатора «замещенный», относятся к группам, определенным как -OR, где R представляет собой циклоалкил, алкенил, алкинил, арил, аралкил, гетероарил, гетероциклоалкил и ацил, соответственно. Термин «алкилтио» и «ацилтио» при использовании без модификатора «замещенный» относятся к группе -SR, в которой R представляет собой алкил и ацил, соответственно. Термин «спирт» соответствует алкану, как определено выше, в котором по меньшей мере один из атомов водорода заменен гидроксигруппой. Термин «простой эфир» соответствует алкану, как определено выше, в котором по меньшей мере один из атомов водорода замещен алкоксигруппой. Когда любой из этих терминов используется с модификатором «замещенный», один или более атомов водорода были независимо заменены на -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -OC(O)CH₃, -NHC(O)CH₃, -S(O)₂OH или -S(O)₂NH₂.

Термин «алкиламино» при использовании без модификатора «замещенный» относится к группе -NHR , в которой R представляет собой алкил, как этот термин определен выше. Неограничивающие примеры включают в себя: -NHCH_3 и $\text{-NHCH}_2\text{CH}_3$. Термин «диалкиламино» при использовании без модификатора «замещенный» относится к группе $\text{-NRR}'$, в которой R и R' могут быть одинаковыми или разными алкильными группами. Неограничивающие примеры диалкиламиногрупп включают в себя: $\text{-N(CH}_3)_2$ и $\text{-N(CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$. Термины «циклоалкиламино», «алкениламино», «алкиниламино», «ариламино», «аралкиламино», «гетероариламино», «гетероциклоалкиламино», «алкоксиамино», «алкилсульфониламино» или «циклоалкилсульфониламино», при использовании без модификатора «замещенный», относятся к группам, определяемым как -NHR , в которых R представляет собой циклоалкил, алкенил, алкинил, арил, аралкил, гетероарил, гетероциклоалкил, алкокси, алкилсульфонил и циклоалкилсульфонил, соответственно. Неограничивающим примером ариламиногруппы является $\text{-NHC}_6\text{H}_5$. Термин «амидо» (ациламино), при использовании без модификатора «замещенный», относится к группе -NHR , в которой R представляет собой ацил, как этот термин определен выше. Неограничивающим примером амидогруппы является -NHC(O)CH_3 . Когда любой из этих терминов используется с модификатором «замещенный», один или более атомов водорода, присоединенных к атому углерода, были независимо заменены на -OH , -F , -Cl , -Br , -I , -NH_2 , -NO_2 , $\text{-CO}_2\text{H}$, $\text{-CO}_2\text{CH}_3$, -CN , -SH , -OCH_3 , $\text{-OCH}_2\text{CH}_3$, -C(O)CH_3 , -NHCH_3 , $\text{-NHCH}_2\text{CH}_3$, $\text{-N(CH}_3)_2$, -C(O)NH_2 , -C(O)NHCH_3 , $\text{-C(O)N(CH}_3)_2$, -OC(O)CH_3 , -NHC(O)CH_3 , $\text{-S(O)}_2\text{OH}$ или $\text{-S(O)}_2\text{NH}_2$. Группы -NHC(O)OCH_3 и -NHC(O)NHCH_3 являются неограничивающими примерами замещенных амидогрупп.

Термины «алкилсульфонил» и «алкилсульфинил» при использовании без модификатора «замещенный» относятся к группам $\text{-S(O)}_2\text{R}$ и -S(O)R , соответственно, в которых R представляет собой алкил, как этот термин определен выше. Термины «циклоалкилсульфонил», «алкенилсульфонил», «алкинилсульфонил», «арилсульфонил», «аралкилсульфонил», «гетероарилсульфонил» и

«гетероциклоалкилсульфонил» определены аналогичным образом. Когда любой из этих терминов используется с модификатором «замещенный», один или более атомов водорода были независимо заменены на $-\text{OH}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{SH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ или $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$.

Использование слов в единственном числе вместе с термином «содержащий» в формуле изобретения и/или описании может означать «один», но это также согласуется со значением «один или более», «по меньшей мере один» и «один или более чем один».

Везде в этой заявке термин «около» используют для указания того, что значение включает в себя колебание ошибки, присущее устройству, способу, используемому для определения величины, или разброс, который существует среди субъектов или пациентов исследования.

«Активный ингредиент» (АИ) (также называемый активным соединением, активным веществом, активным агентом, фармацевтическим агентом, агентом, биологически активной молекулой или терапевтическим соединением) представляет собой ингредиент в фармацевтическом препарате или пестициде, который является биологически активным. Подобные термины активный фармацевтический ингредиент (АФИ) и нерасфасованный активный компонент также используются в медицине, а термин активное вещество может использоваться для пестицидных составов.

При использовании в данном документе, средняя молекулярная масса относится к среднемассовой молекулярной массе (M_w), как определено с помощью статического рассеяния света.

Термины «содержать», «иметь» и «включать в себя» являются неисчерпывающими связующими глаголами. Любые формы или времена одного или более из этих глаголов, такие как «содержит», «содержащий», «имеет», «имеющий», «включает в себя» и «включающий», также являются неисчерпывающими. Например, любой способ, который «содержит», «имеет» или «включает в себя» одну или более стадий, не ограничивается наличием только этих одной или более стадий и также охватывает другие неперечисленные стадии.

Термин «эффективный», как этот термин используется в описании и/или в формуле изобретения, означает адекватный для достижения желаемого, ожидаемого или предполагаемого результата. «Эффективное количество», «терапевтически эффективное количество» или «фармацевтически эффективное количество», при использовании в контексте лечения пациента или субъекта соединением, означает такое количество соединения, которое при введении пациенту или субъекту для лечения или профилактики заболевания является достаточным для проведения лечения или профилактики заболевания. Например, в контексте синдрома Альпорта один показатель эффективности лечения представляет собой снижение одного или более биомаркеров в моче, таких как наличие крови или белка в моче, или улучшение скорости клубочковой фильтрации. В конкретном варианте осуществления изобретения показатель эффективности лечения представляет собой снижение концентрации белка в моче до уровня менее 300 мг/дл. В предпочтительном варианте осуществления изобретения терапия является достаточной для снижения концентрации белка в моче до уровня менее 100 мг/дл, или в более предпочтительном варианте осуществления изобретения менее 30 мг/дл. Когда наличие крови используют в качестве маркера терапевтической эффективности, эффективная терапия приводит к отсутствию крови в моче макроскопически, тогда как микроскопически кровь все еще может присутствовать. В предпочтительном варианте осуществления изобретения эффективная терапия приводит к полному отсутствию крови, включая кровь микроскопически, которая была бы видна только с помощью микроскопа или при анализе мочи. Наконец, эффективная терапия привела бы к улучшению скорости клубочковой фильтрации. Скорость клубочковой фильтрации может быть оценена с использованием различных способов с использованием креатинина, включая формулу Кокрофта-Голта, формулу модификации рациона при заболеваниях почек (MDRD), формулу, предложенную группой по исследованию эпидемиологии хронической болезни почек (CKD-EPI), квадратичную формулу Мэйо или формулу Шварца. В общем, формулу Шварца можно использовать для детей младше 12 лет. Эти способы более подробно рассматриваются в разделах выше и в примерах ниже. Например, эффективное лечение может привести к скорости

клубочковой фильтрации (или расчетной скорости клубочковой фильтрации) более 60 мл/мин/1,73 м². Более предпочтительно, эффективное лечение может привести к скорости клубочковой фильтрации более 90 мл/мин/1,73 м².

«Вспомогательное вещество» представляет собой фармацевтически приемлемое вещество, введенное вместе с активным ингредиентом(-ами) в лекарственный препарат, фармацевтическую композицию, состав или систему доставки лекарственного средства. Вспомогательные вещества можно использовать, например, для стабилизации композиции, для увеличения объема композиции (поэтому их часто называют «объемообразующими агентами», «наполнителями» или «разбавителями» при использовании с этой целью) или для оказания терапевтического положительного влияния на активный ингредиент в готовой лекарственной форме, такого как облегчение всасывания лекарственного средства, снижение вязкости или повышение растворимости. Вспомогательные вещества включают в себя фармацевтически приемлемые варианты антиадгезивных агентов, связующих веществ, покрытий, красителей, разрыхлителей, ароматизаторов, глидантов, смазывающих агентов, консервантов, сорбентов, подсластителей и носителей. Основное вспомогательное вещество, которое служит средой для доставки активного ингредиента, обычно называют носителем. Вспомогательные вещества можно также использовать в процессе производства, например, для облегчения обработки активного вещества, например, за счет улучшения текучести порошка или свойств несклеивания, в дополнение к увеличению стабильности *in vitro*, как, например, предотвращение денатурации или агрегации в течение расчетного срока годности. Пригодность вспомогательного вещества, как правило, варьируется в зависимости от пути введения, лекарственной формы, активного ингредиента, а также других факторов.

Термин «гидрат» при использовании в качестве модификатора соединения означает, что соединение имеет менее одной (например, полугидрат), одну (например, моногидрат) или более одной (например, дигидрат) молекул воды, связанных с каждой молекулой соединения, как, например, в твердых формах соединения.

При использовании в данном документе, термин «IC₅₀» относится

к ингибирующей дозе, которая составляет 50% от максимального полученного ответа. Эта количественная мера показывает, сколько конкретного лекарственного средства или другого вещества (ингибитора) необходимо, чтобы наполовину ингибировать данный биологический, биохимический или химический процесс (или компонент процесса, т. е. фермент, клетку, клеточный рецептор или микроорганизм).

«Изомер» первого соединения представляет собой отдельное соединение, в котором каждая молекула содержит те же составляющие атомы, что и первое соединение, но при этом конфигурация этих атомов в трех измерениях различается.

При использовании в данном документе, термин «пациент» или «субъект» относится к живому организму млекопитающего, такому как человек, обезьяна, корова, овца, коза, собака, кошка, мышь, крыса, морская свинка или их трансгенные виды. В определенных вариантах осуществления изобретения пациент или субъект представляет собой примата. Неограничивающими примерами пациентов-людей являются взрослые, подростки, младенцы и зародыши.

Как обычно используется в данном документе, «фармацевтически приемлемый» относится к тем соединениям, веществам, композициям и/или лекарственным формам, которые по результатам тщательной медицинской оценки пригодны для использования в контакте с тканями, органами и/или жидкостями организма людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соразмерно с разумным соотношением польза/риск.

«Фармацевтически приемлемые соли» означают соли соединений по данному изобретению, которые являются фармацевтически приемлемыми, как определено выше, и которые обладают желаемой фармакологической активностью. Неограничивающие примеры таких солей включают в себя соли присоединения кислоты, образованные с неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота и фосфорная кислота; или с органическими кислотами, такими как 1,2-этандисульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, 2-нафталинсульфоновая кислота, 3-фенилпропионовая кислота, 4,4'-метиленис (3-гидрокси-2-ен-1-

карбоновая кислота), 4-метилбицикло[2.2.2]окт-2-ен-1-карбоновая кислота, уксусная кислота, алифатические моно- и дикарбоновые кислоты, алифатические серные кислоты, ароматические серные кислоты, бензолсульфоновая кислота, бензойная кислота, камфорсульфоновая кислота, угольная кислота, коричная кислота, лимонная кислота, циклопентанпропионовая кислота, этансульфоновая кислота, фумаровая кислота, глюкогептоновая кислота, глюконовая кислота, глутаминовая кислота, гликолевая кислота, гептановая кислота, гексановая кислота, гидроксинафтольная кислота, молочная кислота, лаурилсерная кислота, малеиновая кислота, яблочная кислота, малоновая кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, муконовая кислота, *о*-(4-гидроксibenzoил) бензойная кислота, щавелевая кислота, *п*-хлорбензолсульфоновая кислота, фенил-замещенные алкановые кислоты, пропионовая кислота, *п*-толуолсульфоновая кислота, пировиноградная кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, янтарная кислота, винная кислота, *трет*-бутилуксусная кислота и триметилуксусная кислота. Фармацевтически приемлемые соли также включают соли присоединения оснований, которые могут образовываться, когда присутствующие протоны кислоты способны реагировать с неорганическими или органическими основаниями. Приемлемые неорганические основания включают в себя гидроксид натрия, карбонат натрия, гидроксид калия, гидроксид алюминия и гидроксид кальция. Неограничивающие примеры приемлемых органических оснований включают в себя этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, трометамин и *N*-метилглюкамин. Следует отметить, что конкретный анион или катион, образующий часть любой соли по данному изобретению, не является ключевым, если соль в целом является фармакологически приемлемой. Дополнительные примеры фармацевтически приемлемых солей и способы их получения и применения представлены в *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use* (P. H. Stahl & C. G. Wermuth eds., Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002).

«Фармацевтически приемлемый носитель», «носитель лекарственного средства» или просто «носитель» представляет собой фармацевтически приемлемое вещество, введенное наряду с активным ингредиентом препарата, который участвует в переносе, доставке

и/или транспортировке химического агента. Носители лекарственных средств можно использовать для улучшения доставки и эффективности лекарственных средств, включая, например, способ контролируемого высвобождения для изменения биодоступности лекарственного средства, снижения метаболизма лекарственного средства и/или снижения токсичности лекарственного средства. Некоторые носители лекарственных средств могут повысить эффективность доставки лекарственных средств к конкретным целевым участкам. Примеры носителей включают в себя: липосомы, микросферы (например, изготовленные из поли(молочной-со-гликолевой) кислоты), альбуминовые микросферы, синтетические полимеры, нановолокна, комплексы белок-ДНК, белковые конъюгаты, эритроциты, виросомы и дендримеры.

«Фармацевтическое средство» (также называемое фармпрепаратом, фармацевтическим агентом, фармацевтическим препаратом, фармацевтической композицией, фармацевтическим составом, фармацевтическим продуктом, лекарственным препаратом, лекарством, медпрепаратом, медикаментом или просто лекарственным средством) представляет собой лекарственное средство, используемое для диагностики, проведения терапии, лечения или профилактики заболевания. Активный ингредиент (АИ) (определенный выше) представляет собой ингредиент в фармацевтическом препарате или пестициде, который биологически активен. Подобные термины активный фармацевтический ингредиент (АФИ) и нерасфасованный активный компонент также используются в медицине, а термин активное вещество может использоваться для пестицидных составов. Некоторые лекарства и пестицидные продукты могут содержать более одного активного ингредиента. В отличие от активных ингредиентов, неактивные ингредиенты в фармацевтическом контексте обычно называют вспомогательными веществами (определено выше).

«Профилактика» или «предотвращение» включает в себя: (1) ингибирование возникновения заболевания у субъекта или пациента, который может быть подвержен риску и/или предрасположен к заболеванию, но еще не испытывает или не демонстрирует частичную или полную патологию или симптоматику заболевания, и/или (2) замедление появления патологии или симптоматики заболевания у

субъекта или пациента, который может быть подвержен риску и/или предрасположен к заболеванию, но еще не испытывает или не демонстрирует частичную или полную патологию или симптоматику заболевания.

«Пролекарство» означает соединение, которое способно превращаться *in vivo* метаболически в ингибитор по данному изобретению. Само пролекарство может также обладать или не обладать активностью в отношении данного целевого белка. Например, соединение, содержащее гидроксигруппу, можно вводить в виде сложного эфира, который превращается посредством гидролиза *in vivo* в гидроксисоединение. Неограничивающие примеры подходящих сложных эфиров, которые могут превращаться *in vivo* в гидроксисоединения, включают в себя ацетаты, цитраты, лактаты, фосфаты, тартраты, малонаты, оксалаты, салицилаты, пропионаты, сукцинаты, фумараты, малеаты, метилен-бис- β -гидроксинафтоат, гентизинаты, изетионаты, ди-*p*-толуоилтартраты, метансульфонаты, этансульфонаты, бензолсульфонаты, *p*-толуолсульфонаты, циклогексилсульфаматы, эфиры хинной кислоты и эфиры аминокислот. Аналогично, соединение, содержащее аминогруппу, можно вводить в виде амида, который превращается посредством гидролиза *in vivo* в соединение амина.

«Стереоизомер» или «оптический изомер» представляет собой изомер данного соединения, в котором те же атомы связаны с такими же другими атомами, но при этом конфигурация этих атомов в трех измерениях различается. «Энантиомеры» представляют собой стереоизомеры данного соединения, которые являются зеркальным отображением друг друга, как левая и правая руки. «Диастереомеры» представляют собой стереоизомеры данного соединения, которые не являются энантиомерами. Хиральные молекулы содержат хиральный центр, также известный как стереоцентр или стереогенный центр, который представляет собой любую точку, и необязательно атом, в молекуле, несущую группы таким образом, что взаимозамена любых двух групп приводит к стереоизомеру. В органических соединениях хиральный центр, как правило, представляет собой атом углерода, фосфора или серы, хотя другие атомы также могут быть стереоцентрами в органических и неорганических соединениях. Молекула может иметь

несколько стереоцентров, что дает ей много стереоизомеров. В соединениях, стереоизомерия которых обусловлена тетраэдрическими стереогенными центрами (например, тетраэдрическим углеродом), общее количество гипотетически возможных стереоизомеров не будет превышать 2^n , где n представляет собой число тетраэдрических стереоцентров. Молекулы с симметрией часто имеют меньше стереоизомеров, чем максимально возможное количество. Смесь энантиомеров 50:50 называется рацемической смесью. Альтернативно, смесь энантиомеров может быть энантиомерно обогащена, так что один энантиомер присутствует в количестве, превышающем 50%. Как правило, энантиомеры и/или диастереомеры могут быть выделены или разделены с использованием методик, известных в данной области техники. Предполагается, что для любого стереоцентра или оси хиральности, для которых не была определена стереохимия, стереоцентр или ось хиральности может присутствовать в *R*-форме, *S*-форме или в виде смеси *R*- и *S*- форм, в том числе рацемических и нерацемических смесей. При использовании в данном документе, фраза «практически не содержит других стереоизомеров» означает, что композиция содержит $\leq 15\%$, более предпочтительно $\leq 10\%$, еще более предпочтительно $\leq 5\%$ или наиболее предпочтительно $\leq 1\%$ другого стереоизомера (-ов).

«Лечение» или «лечить» включает в себя (1) ингибирование заболевания у субъекта или пациента, испытывающего или проявляющего патологию или симптоматику заболевания (например, прекращение дальнейшего развития патологии и/или симптоматики), (2) ослабление заболевания у субъекта или пациента, испытывающего или проявляющего патологию или симптоматику заболевания (например, обращение патологии и/или симптоматики), и/или (3) осуществление любого измеримого снижения тяжести заболевания у субъекта или пациента, испытывающего или проявляющего патологию или симптоматику заболевания.

Вышеприведенные определения заменяют любое противоречивое определение в любом источнике, который включен в данный документ посредством ссылки. Однако тот факт, что определены некоторые термины, не следует рассматривать как свидетельство того, что

любой неопределенный термин является нечетким. Скорее полагают, что все используемые термины описывают изобретение так, что специалист в данной области техники может оценить объем и практическое применение данного изобретения.

VII. Примеры

Следующие примеры включены для демонстрации предпочтительных вариантов осуществления изобретения. Специалистам в данной области техники должно быть понятно, что методики, раскрытые в следующих примерах, представляют методики, разработанные автором изобретения, для эффективного функционирования при практическом осуществлении изобретения, и, таким образом, могут рассматриваться как составляющие предпочтительные способы его практического применения. Однако специалистам в данной области техники в свете данного описания должно быть понятно, что в конкретных вариантах осуществления изобретения, которые раскрыты, можно сделать много изменений, и все же получить аналогичный или подобный результат без отклонения от сущности и объема изобретения.

Пример 1 – Бардоксолон-метил улучшает почечную функцию

Бардоксолон-метил был изучен в семи исследованиях ХБП, в которых участвовало приблизительно 2600 пациентов с диабетом 2 типа и ХБП. В ряде клинических исследований при лечении бардоксолон-метилом наблюдалось улучшение почечной функции, включая клиренс инулина, клиренс креатинина и рСКФ. Недавнее исследование на пациентах с ХБП в Японии показало, что лечение бардоксолон-метилом привело к значительному улучшению измеренной СКФ, что оценено по клиренсу инулина, после 16 недель лечения по сравнению с плацебо. Кроме того, увеличение измеренной СКФ в значительной степени и положительно коррелировало с улучшениями рСКФ. Два отдельных исследования (исследования 402-С-0804 и 402-С-0903) показали, что повышение рСКФ у пациентов с ХБП, получавших бардоксолон-метил, сохранялось в течение по меньшей мере одного года. Кроме того, после одного года лечения у пациентов, получавших бардоксолон-метил, после прекращения приема препарата в течение четырех недель наблюдалось остаточное увеличение рСКФ относительно исходного уровня, в то время как у пациентов, получавших плацебо, наблюдалось снижение рСКФ относительно исходного уровня. В других

исследованиях ХБП было показано, что бардоксолон-метил значительно снижает уровни растворенных веществ, сопровождающих уремию (BUN, мочева кислота и фосфат), обратно пропорционально увеличению рСКФ и снижает количество случаев СПЭ и ТСПН.

Данные этих исследований свидетельствуют о том, что бардоксолон-метил обладает потенциалом предотвращения снижения почечной функции, что в конечном итоге может предотвратить или отсрочить ТСПН. У пациентов с синдромом Альпорта, у которых среднее снижение рСКФ составляет 4,0 мл/мин/1,73 м² в год, потенциальное влияние устойчивого увеличения рСКФ при лечении бардоксолон-метилом является клинически значимым и может обеспечить многолетнюю задержку прогрессирования заболевания до ТСПН.

Основные характеристики влияния бардоксолон-метила на почечную функцию обобщены ниже.

А. Бардоксолон-метил улучшает почечную функцию, что оценено по измеренной СКФ (клиренс инулина), клиренсу креатинина и рСКФ

В исследовании на пациентах с ХБП 3 стадии в Японии лечение бардоксолон-метилом привело к значительному улучшению измеренной СКФ, что оценено по клиренсу инулина, через 16 недель лечения по сравнению с плацебо (Таблица 22).

Таблица 22: Бардоксолон-метил повышает СКФ, что оценено по клиренсу инулина

1.1. Изменение по сравнению с исходным уровнем на 16 неделе (мл/мин/1,73 м ²)	1.2. Плацебо (N=23)	1.3. Бардоксолон-метил (N=17)
1.3.1. Среднее $\pm$ СО	1.3.2. -0,42 $\pm$ 7,52	1.3.3. 5,58 $\pm$ 7,90
1.3.4. Среднее, полученное с помощью МНК	1.3.5. -0,69	1.3.6. 5,95
1.3.7. 95% ДИ (НП, ВП)	1.3.8. -3,83, 2,45	1.3.9. 2,29, 9,60
1.3.10. р-значение по сравнению с плацебо	1.3.11. -	1.3.12. 0,008

Кроме того, увеличение измеренной СКФ в значительной степени и положительно коррелировало с улучшениями рСКФ ($p=0,002$). В двух исследованиях бардоксолон-метил значительно увеличил клиренс креатинина. Важно отметить, что это увеличение не было связано с изменением общей 24-часовой экскреции креатинина, что свидетельствует о том, что бардоксолон-метил не влияет на

метаболизм креатинина. В других исследованиях ХБП было показано, что бардоксолол-метил значительно снижает уровни растворенных веществ, сопровождающих уремию (BUN, мочевая кислота и фосфат), обратно пропорционально увеличению рСКФ и снижает количество случаев СПЭ и ТСПН. Эти данные демонстрируют, что увеличение рСКФ, наблюдаемое в семи исследованиях ХБП при лечении бардоксолол-метилом, отражает истинное увеличение СКФ и подтверждает использование рСКФ в качестве надежного маркера почечной функции (Таблица 23).

Таблица 13: Сравнение между исследованиями увеличения рСКФ, клиренса инулина, клиренса креатинина при лечении бардоксолол-метилом

1.4. Исследование	[0001] Фаза/Страна	1.5. Группа пациентов	[0002] Среднее с поправкой на плацебо ΔрСКФ (мл/мин/1,73 м²) ⁽¹⁾
[0003] 402-C-0801 (группа 1)	1.5.1. 2a/США	1.5.2. Диабетическая нефропатия	[0004] 6,7 ($p < 0,001$) ⁽²⁾
[0005] 402-C-0801 (группа 2)	1.5.3. 2b/США	1.5.4. Диабетическая нефропатия	[0006] 7,2 ($p < 0,001$) ⁽²⁾ ⁽³⁾
[0007] 402-C-0804 (BEAM)	1.5.5. 2/США	1.5.6. ХБП/Диабет	[0008] 8,6 ($p < 0,001$ в сравнении с РВО)
1.5.7. 402-C- 0902	1.5.8. 2/США	1.5.9. ХБП/Диабет	[0009] 6,5 ($p < 0,001$) ⁽²⁾
[0010] 402-C-0903 (BEACON)	1.5.10. 3/Международное	1.5.11. ХБП/Диабет	[0011] 6,4 ($p < 0,001$ в сравнении с РВО) ^c
1.5.12. 402-C- 1102	[0012] 1/США	1.5.13. ХБП/Диабет	[0013] 9,0 ($p < 0,05$) ⁽²⁾ [0015] 6,6 (СКФ по инулину)
1.5.14. RTA402- 005 (TSUBAKI)	[0014] 2/Япония	1.5.15. ХБП/Диабет	1.5.16. ($p=0,008$ в сравнении с РВО)
1.5.17. 402-C- 0501	[0016] 1/США	1.5.18. Рак	[0017] 18,2 ($p < 0,0001$) ⁽²⁾
1.5.19. 402-C- 0702	[0018] 1/2/США	1.5.20. Рак	[0019] 32,2 ($p=0,001$) ⁽²⁾
1.5.21. 402-C- 1302 (LARIAT)	[0020] 2/США	1.5.22. Легочная гипертензия	[0021] 14,7 ($p < 0,001$ в сравнении с РВО)

1.5.22.1.1.1. Error!Referencesourcenotfound. Если не указано

иное, данные представляют собой различия между средними изменениями рСКФ относительно исходного уровня для групп, получавших бардоксолон-метил, в сравнении с группами, получавшими плацебо, а рассчитанные р-значения сравнивают различия в средних значениях между группами, получавшими бардоксолон-метил и плацебо.

1.5.22.1.1.2. (2) Данные представляют собой средние изменения рСКФ по сравнению с исходным уровнем для пациентов, получавших бардоксолон-метил, а р-значения рассчитывают по двусторонним парным *t*-критериям, сравнивая изменение рСКФ с 0.

1.5.22.1.1.3. (3) Исследование также показало значительное увеличение клиренса креатинина.

В. Бардоксолон-метил дает длительное увеличение рСКФ после отмены лекарственного средства

После одного года лечения бардоксолон-метилом после прекращения лечения в течение четырех недель наблюдается остаточное увеличение рСКФ относительно исходного уровня, тогда как у пациентов, получавших плацебо, наблюдается снижение рСКФ относительно исходного уровня. Субтерапевтические концентрации лекарственного средства достигаются в течение приблизительно 10 дней после отмены лекарственного средства. В исследованиях 402-С-0804 и 402-С-0903 у пациентов, получавших бардоксолон-метил, после отмены препарата сохранялось приблизительно 20-25% увеличения рСКФ при лечении (или улучшение на 1-4 мл/мин/1,73 м² относительно исходного уровня). Увеличение выше исходного уровня было статистически значимым в обоих исследованиях. Пациенты, получавшие плацебо, в этих исследованиях потеряли приблизительно 1 мл/мин/1,73 м² в течение года, а в исследовании 402-С-0903 это снижение относительно исходного уровня было статистически значимым.

Устойчивое увеличение рСКФ в течение одного года лечения и наличие устойчивого улучшения рСКФ после отмены лекарственного средства свидетельствуют о том, что неадаптивные структурные нарушения, которые дают вклад в снижение функции почек (такие как расширение мезангия и интерстициальный фиброз), могут быть улучшены в течение курса длительного лечения с помощью бардоксолон-метила.

Пример 2 – Клиническое исследования синдрома Альпорта

CARDINAL – это международное многоцентровое исследование фазы 2/3, начатое в феврале 2017 года, в котором участвуют пациенты в возрасте от 12 до 60 лет с подтвержденным генетически или гистологически диагнозом синдрома Альпорта. Пациенты должны иметь исходные значения рСКФ от 30 до 90 мл/мин/1,73 м² и должны получать стабильную блокаду ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, если не противопоказано. Часть CARDINAL 2 фазы являлась немаскированной и включала в себя 27 пациентов. Основной конечной точкой части исследования 2 фазы является изменение рСКФ по сравнению с исходным уровнем через 12 недель.

Часть CARDINAL 3 фазы предназначена для обеспечения утверждения контролирующим органом бардоксолон-метила для лечения синдрома Альпорта. Оно будет двойным слепым с использованием плацебо, и в нем будет рандомизировано 150 пациентов 1:1 для получения один раз в сутки перорально бардоксолон или плацебо. Изменение рСКФ через 48 недель будет измеряться, пока пациент получает лечение, и после отмены препарата в течение четырех недель (сохранение рСКФ). После отмены пациенты будут повторно будут получать исследуемое лекарственное средство с их исходными назначениями лечения и будут продолжать получать исследуемое лекарственное средство в течение дополнительных 48 недель. Изменение рСКФ относительно исходного уровня у пациентов, получавших лечение бардоксолон-метилом, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, будет измерено снова в конце этого второго 48-недельного периода (100 неделя в общем). Изменение рСКФ также будет измеряться после отмены лекарственного средства в течение четырех недель (сохранение рСКФ; в общем 104 неделя). Если исследование будет успешным, данные первого года о сохранении рСКФ могут способствовать ускоренному утверждению в соответствии с подразделом Н закона о пищевых продуктах, лекарственных препаратах и косметических средствах или закона FDA, а данные второго года о сохранении рСКФ могут способствовать полному утверждению в соответствии с законом FDA.

Критерии включения включают в себя подтвержденный генетически диагноз синдрома Альпорта и признаки нарушения функции почек по

данным рСКФ. Из исследования будут исключены пациенты с предшествующим клинически значимым заболеванием сердца и повышенным исходным уровнем BNP, а также пациенты с сильно нарушенной функцией почек (рСКФ < 45 мл/мин/1,73 м² и ACR > 2000 мг/г). Пациенты будут тщательно контролироваться на предмет возможной гиперволемии.

А. Разработка критериев исключения для клинического исследования

Исследование 402-C-0903 под названием «Оценка бардоксолон-метила у пациентов с хронической болезнью почек и диабетом 2 типа: возникновение почечных побочных эффектов» (BEACON) представляло собой рандомизированное двойное слепое многонациональное многоцентровое исследование 3 фазы с использованием плацебо и с параллельными группами, разработанное для сравнения эффективности и безопасности бардоксолон-метила (BARD) и плацебо (PBO) у пациентов с хронической болезнью почек 4 стадии и диабетом 2 типа. В общей сложности 2185 пациентов были рандомизированы 1:1 для получения бардоксолон-метила (20 мг) или плацебо один раз в сутки. Главная конечная точка эффективности исследования представляла собой время до первого события в комбинированной конечной точке, определяемого как терминальная стадия почечной недостаточности (ТСПН; потребность в хроническом диализе, трансплантации почки или смерть от почечной недостаточности) или смерть от сердечно-сосудистых (СС) осложнений. Исследование имело три вторичные конечные точки эффективности: (1) изменение расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ); (2) время до первой госпитализации по поводу сердечной недостаточности или смерти от сердечной недостаточности; и (3) время до первого события комбинированной конечной точки, состоящей из нелетального инфаркта миокарда, нелетального инсульта, госпитализации по поводу сердечной недостаточности или смерти от сердечно-сосудистых осложнений.

Исследование BEACON было прекращено в октябре 2012 года из-за чрезмерной смертности и случаев сердечной недостаточности в лечебной группе. Последующий анализ показал, что повышенный риск был связан с гиперволемией из-за изменений в переработке натрия почками и был в значительной степени ограничен пациентами,

имеющими: (а) левостороннюю болезнь миокарда в анамнезе; или (b) повышенный уровень натрийуретического пептида В-типа (BNP). Также было установлено, что повышенное отношение альбумин-креатинин и прогрессирующая (4 стадия) ХБП способствуют риску возникновения гиперволемии.

На основании этого анализа было предложено исследование бардоксолон-метила у пациентов с легочной артериальной гипертензией, известное как LARIAT, которое было одобрено FDA США. Критерии исключения включали в себя факторы риска, отмеченные в анализе BEACON. Исходя из начальных показаний безопасности и эффективности у пациентов с ЛАГ, исследование LARIAT было расширено, чтобы включить другие формы легочной гипертензии. Основываясь на дальнейших показаниях безопасности и эффективности у пациентов с ЛАГ, FDA предложено и одобрено исследование 3 фазы бардоксолон-метила у пациентов с ЛАГ, связанной с заболеванием соединительной ткани (СЗСТ-ЛАГ, CTD-PAN), известное как CATALYST.

Пациенты с синдромом Альпорта обычно не имеют других сердечно-сосудистых или метаболических сопутствующих заболеваний (например, диабета), в отличие от большинства пациентов с ХБП, вызванной диабетом. Таким образом, пациенты с синдромом Альпорта вряд ли будут подвержены двум основным факторам риска, установленным в анализе BEACON.

В. Результаты исследования CARDINAL 2 фазы

Часть исследования 2 фазы охватывала 30 пациентов, и имеющиеся данные продемонстрировали, что бардоксолон значительно улучшал функцию почек у пациентов с синдромом Альпорта, что измерено по расчетной скорости клубочковой фильтрации («pСКФ»). Все пациенты завершили период лечения без каких-либо прекращений. Среднее исходное значение pСКФ ($\pm$ CO) составило $54,7 \pm 24$ мл/мин/1,73 м².

Для первых восьми пациентов, достигших 12 недели, имеющиеся данные показали среднее улучшение на $6,9$ мл/мин/1,73 м² на 4 неделе ($n=19$; $p < 0,0005$), увеличиваясь на $12,7$ мл/мин/1,73 м² на 12 неделе ($n=8$; $p < 0,00005$). Более 80% пациентов продемонстрировали клинически значимое улучшение pСКФ по меньшей мере на 3,0

мл/мин/1,73 м² к 8 неделе, а 95%-ый доверительный интервал на 12-й неделе составил от 7,9 мл/мин/1,73 м² до 17,5 мл/мин/1,73 м². Наблюдаемый эффект лечения превышал порог 3,0 мл/мин/1,73 м², который представлял собой минимальный размер эффекта, необходимый для перехода к части исследования 3 фазы.

Для полной группы из тридцати пациентов средняя исходная рСКФ ($\pm$ СО) составляла 54 ± 24 мл/мин/1,73 м². Бардоксолон увеличивал рСКФ на 13,4 мл/мин/1,73 м² ($n=3$; $p < 1 \times 10^{-9}$; 95% ДИ от 10,54 до 16,3) после 12 недель лечения. У всех пациентов было улучшение по сравнению с исходным уровнем, и у 87% наблюдалось увеличение по меньшей мере на 4 мл/мин/1,73 м², что является приблизительной годовой скоростью снижения функции почек у пациентов с синдромом Альпорта. Улучшение рСКФ привело к уменьшению стадии ХБП у 22/30 (73%) пациентов.

В исследовании не сообщалось о серьезных побочных эффектах или прекращениях, а сообщаемые побочные эффекты обычно были от легкой до средней интенсивности. Независимый комитет по мониторингу данных рассмотрел все имеющиеся данные по безопасности и проголосовал за то, чтобы рекомендовать начать часть исследования 3 фазы.

* * *

Все способы, раскрытые и заявленные в данном документе, могут быть выполнены и осуществлены без лишних экспериментов в свете данного описания. Хотя композиции и способы по данному изобретению были описаны с точки зрения предпочтительных вариантов осуществления изобретения, специалистам в данной области техники должно быть очевидно, что к способам и на стадиях или в последовательности стадий способа, описанного в данном документе, можно применить изменения, не отклоняясь от концепции, сущности и объема изобретения. Конкретнее, будет очевидно, что определенные агенты, которые являются как химически, так и физиологически родственными, могут заменить агенты, описанные в данном документе, и будут достигнуты такие же или аналогичные результаты. Все такие аналогичные заменители и модификации, очевидные для специалистов в данной области техники, считаются находящимися в пределах

сущности, объема и концепции изобретения, как определено в прилагаемой формуле изобретения.

VIII.

Ссылки

Следующие ссылки в той мере, в которой они представляют иллюстративные процедурные или иные подробности, дополняющие изложенные в данном документе, специально включены в данный документ посредством ссылки.

Патент США № 5480792

Патент США № 5525524

Патент США № 5631170

Патент США № 5679526

Патент США № 5824799

Патент США № 5851776

Патент США № 5885527

Патент США № 5922615

Патент США № 5939272

Патент США № 5947124

Патент США № 5955377

Патент США № 5985579

Патент США № 6019944

Патент США № 6025395

Патент США № 6113855

Патент США 6143576

Публикация патента США 2003/0232786

Публикация патента США 2008/0261985

Публикация патента США 2009/0048204

Публикация патента США 2009/0326063

Публикация патента США 2010/0041904

Публикация патента США 2010/0048887

Публикация патента США 2010/0048892

Публикация патента США 2010/0048911

Публикация патента США 2010/0056777

Публикация патента США 2011/0201130

Публикация PCT WO 2009/023232

Публикация PCT WO 2009/048204

Публикация PCT WO 2010/093944

Ahmad *et al.*, "Triterpenoid CDDO-Me blocks the NF- κ B pathway

by direct inhibition of IKK β on Cys-179," *J. Biol. Chem.*, 281:35764-35769, 2006

Ahmad et al., "Triterpenoid CDDO-Methyl Ester Inhibits the Janus-Activated Kinase-1 (JAK1)→Signal Transducer and Activator of Transcription-3 (STAT3) Pathway by Direct Inhibition of JAK1 and STAT3," *Cancer Res.*, 68(8):2920-2926, 2008.

Anderson, *Practical Process Research & Development - A Guide for Organic Chemists*, 2nd ed., Academic Press, New York, 2012.

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-F1483, 2009.

Dinkova-Kostova et al., "Extremely Potent Triterpenoid Inducers of the Phase 2 Response: Correlations of Protection Against Oxidant and Inflammatory Stress," *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 102(12):4584-4589, 2005.

Honda et al., "New Enone Derivatives of Oleanolic Acid and Ursolic Acid as Inhibitors of Nitric Oxide Production in Mouse Macrophages," 1997.

Honda et al., "Design and Synthesis of 2-cyano-3,12-dioxoolean-1,9-dien-28-oic acid, a Novel and Highly Active Inhibitor of Nitric Oxide Production in Mouse Macrophages," *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 8(19):2711-2714, 1998.

Honda et al., "Novel Synthetic Oleanane Triterpenoids: A Series of Highly Active Inhibitors of Nitric Oxide Production in Mouse Macrophages," *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 9(24):3429-3434, 1999.

Honda et al., "Novel Synthetic Oleanane and Ursane Triterpenoids with Various Enone Functionalities in Ring A as Inhibitors of Nitric Oxide Production in Mouse Macrophages," *J. Med. Chem.*, 43:1866-1877, 2000a.

Honda et al., "Synthetic Oleanane and Ursane Triterpenoids with Modified Rings A and C: A Series of Highly Active Inhibitors of Nitric Oxide Production in Mouse Macrophages," *J. Med. Chem.*,

43:4233-4246, 2000b.

Honda *et al.*, "A novel dicyanotriterpenoid, 2-cyano-3,12-dioxooleana-1,9(11)-dien-28-onitrile, active at picomolar concentrations for Inhibition of Nitric Oxide Production," *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 12:1027-1030, 2002.

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

Huang *et al.*, "Inhibition of Skin Tumorigenesis by Rosemary and its Constituents Carnosol and Ursolic Acid," *Cancer Res.*, 54:701-708, 1994.

Ikeda *et al.*, "The Novel Triterpenoid CDDO and its Derivatives Induce Apoptosis by Disruption of Intracellular Redox Balance," *Cancer Res.*, 63:5551-5558, 2003.

Ikeda *et al.*, "Induction of Redox Imbalance and Apoptosis in Multiple Myeloma Cells by the Novel Triterpenoid 2-cyano-3,12-dioxoolean-1,9-dien-28-oic acid," *Mol. Cancer Ther.*, 3:39-45, 2004.

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. London: Royal College of Physicians, 2006.

Kobayashi and Yamamoto, "Molecular Mechanism Activating the Nrf2-Keap 1 Pathway of Antioxidant Gene Regulation," *Antioxid. Redox. Signal.*, 7:385-394, 2005.

Liby *et al.*, "The Synthetic Triterpenoids, CDDO and CDDO-imidazolide, are Potent Inducers of Heme Oxygenase-1 and Nrf2/ARE signaling," *Cancer Res.*, 65:4789-4798, 2005.

Maines and Gibbs, "30 Some Years of Heme Oxygenase: From a 'molecular wrecking ball' to a 'mesmerizing' Trigger of Cellular Events," *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 338:568-577, 2005.

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

Nishino *et al.*, "Inhibition of the Tumor-Promoting Action of 12-O tetradecanoylphorbol-13-acetate by some Oleanane-type Triterpenoid Compounds," *Cancer Res.*, 48:5210-5215, 1988

Peake and Whiting, "Measurement of Serum Creatinine-Current Status and Future Goals," *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, 327-336, 2011.

Place *et al.*, "The Novel Synthetic Triterpenoid, CDDO-Imidazolide, Inhibits Inflammatory Response and Tumor Growth *In Vivo*," *Clin. Cancer Res.*, 9:2798-2806, 2003.

Rawlins *et al.*, "Performance Characteristics of Four Automated Natriuretic Peptide Assays," *Am. J. Clin. Pathol.*, 123:439-445, 2005.

Reagan-Shaw *et al.*, "Dose Translation From Animal to Human Studies Revisited," *FASEB J.*, 22(3):659-661, 2008

Repka *et al.*, "Encyclopedia of Pharmaceutical Technology," New York:Marcel Dekker, 2002.

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

Shishodia *et al.*, "A Synthetic Triterpenoid, CDDO-Me, Inhibits I κ B α Kinase and Enhances Apoptosis Induced by TNF and Chemotherapeutic Agents Through Down-Regulation of Expression of Nuclear Factor κ B-Regulated Gene Products in Human Leukemic Cells," *Clin. Cancer Res.*, 12(6):1828-1838, 2006.

Suh *et al.*, "Novel Triterpenoids Suppress Inducible Nitric Oxide Synthase (iNOS) and Inducible Cyclooxygenase (COX-2) in Mouse Macrophages," *Cancer Res.*, 58:717-723, 1998.

Suh *et al.*, "A Novel Synthetic Oleanane Triterpenoid, 2-cyano-3,12-dioxoolean-1,9-dien-28-oic acid, with potent differentiating, antiproliferative, and anti-inflammatory activity," *Cancer Res.*, 59(2):336-341, 1999.

Suh *et al.*, "Synthetic Triterpenoids Enhance Transforming

Growth Factor β /Smad Signaling," *Cancer Res.*, 63:1371-1376, 2003.

Vachiéry and Davenport, "The endothelin system in pulmonary and renal vasculopathy: les liaisons dangereuses," *European Respiratory Review*, 18:260-271, 2009.

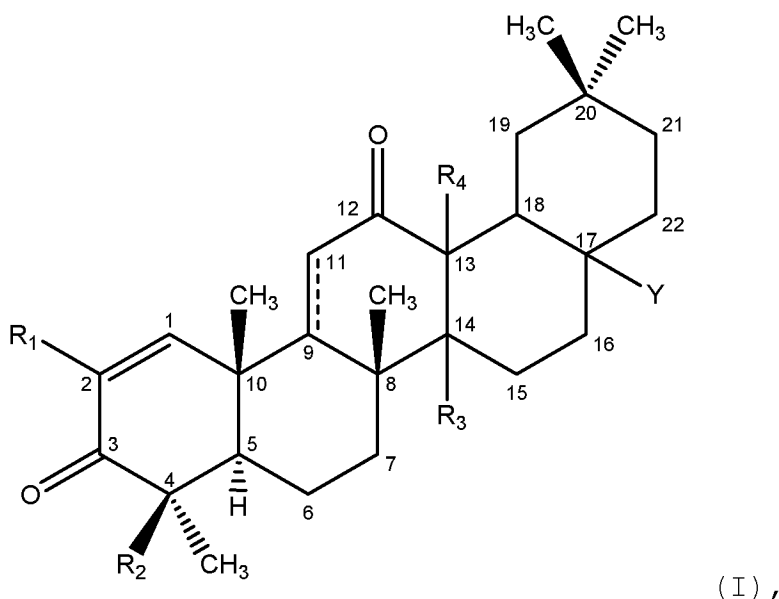
Vasan et al., "Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: Prevalence and mortality in a population-based cohort," *Journal of the American College of Cardiology*, 33:1948-1955, 1999.

Wang et al., "A Synthetic Triterpenoid, 2-cyano-3,12-dioxooleana-1,9-dien-28-oic acid (CDDO), is a Ligand for the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ ," *Mol. Endocrin.*, 14(10):1550-1556, 2000.

Yates et al., "Pharmacodynamic Characterization of Chemopreventive Triterpenoids as Exceptionally Potent Inducers of Nrf2-regulated Genes," *Mol. Cancer. Ther.*, 6:154-162, 2007.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения или профилактики синдрома Альпорта у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы:



где:

R_1 представляет собой $-CN$, гало, $-CF_3$ или $-C(O)R_a$, где R_a представляет собой $-OH$, алкокси_(C1-4), $-NH_2$, алкиламино_(C1-4) или $-NH-S(O)_2$ -алкил_(C1-4);

R_2 представляет собой водород или метил;

R_3 и R_4 , каждый, независимо представляют собой водород, гидроксид, метил или как определено ниже, когда любая из этих групп взята вместе с группой R_c ; и

Y представляет собой:

$-H$, $-OH$, $-SH$, $-CN$, $-F$, $-CF_3$, $-NH_2$ или $-NCO$;

алкил_(C≤8), циклоалкил_(C≤8), алкенил_(C≤8), алкинил_(C≤8), арил_(C≤12), аралкил_(C≤12), гетероарил_(C≤8), гетероциклоалкил_(C≤12), алкокси_(C≤8), циклоалкокси_(C≤8), арилокси_(C≤12), ацилокси_(C≤8), алкиламино_(C≤8), циклоалкиламино_(C≤8), диалкиламино_(C≤8), ариламино_(C≤8), аралкиламино_(C≤8), алкилтио_(C≤8), ацилтио_(C≤8), алкилсульфониламино_(C≤8), циклоалкилсульфониламино_(C≤8) или замещенные варианты любой из этих групп;

$-алкандиил_{(C≤8)}-R_b$, $-алкендиил_{(C≤8)}-R_b$ или замещенный вариант любой из этих групп, где R_b представляет собой:

водород, гидроксигруппа, гало, амино или меркапто; или

гетероарил_(C≤8), алкокси_(C≤8), циклоалкокси_(C≤8), алкенилокси_(C≤8), арилокси_(C≤8), аралкокси_(C≤8), гетероарилокси_(C≤8), ацилокси_(C≤8), алкиламино_(C≤8), циклоалкиламино_(C≤8), диалкиламино_(C≤8), ариламино_(C≤8), аралкиламино_(C≤8), гетероариламино_(C≤8), алкилсульфониламино_(C≤8), циклоалкилсульфониламино_(C≤8), амидо_(C≤8), -OC(O)NH-алкил_(C≤8) или замещенный вариант любой из этих групп;

- (CH₂)_mC(O)R_c, где m равен 0-6, и R_c представляет собой:

водород, гидроксигруппа, гало, амино, -NHOH или меркапто; или

алкил_(C≤8), циклоалкил_(C≤8), алкенил_(C≤8), алкинил_(C≤8), арил_(C≤8), аралкил_(C≤8), гетероарил_(C≤8), гетероциклоалкил_(C≤8), алкокси_(C≤8), циклоалкокси_(C≤8), алкенилокси_(C≤8), арилокси_(C≤8), аралкокси_(C≤8), гетероарилокси_(C≤8), ацилокси_(C≤8), алкиламино_(C≤8), циклоалкиламино_(C≤8), диалкиламино_(C≤8), ариламино_(C≤8), алкилсульфониламино_(C≤8), циклоалкилсульфониламино_(C≤8), амидо_(C≤8), -NH-алкокси_(C≤8), -NH-гетероциклоалкил_(C≤8), -NH-амидо_(C≤8) или замещенный вариант любой из этих групп;

R_c и R₃, взятые вместе, представляют собой -O- или -NR_d-, где R_d представляет собой водород или алкил_(C≤4); или

R_c и R₄, взятые вместе, представляют собой -O- или -NR_d-, где R_d представляет собой водород или алкил_(C≤4); или

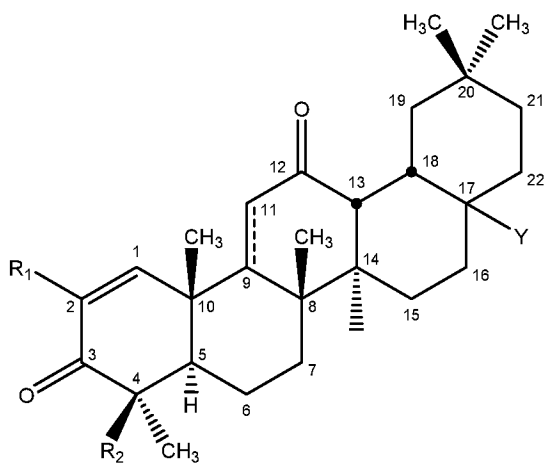
-NHC(O)R_e, где R_e представляет собой:

водород, гидроксигруппа, амино; или

алкил_(C≤8), циклоалкил_(C≤8), алкенил_(C≤8), алкинил_(C≤8), арил_(C≤8), аралкил_(C≤8), гетероарил_(C≤8), гетероциклоалкил_(C≤8), алкокси_(C≤8), циклоалкокси_(C≤8), арилокси_(C≤8), аралкокси_(C≤8), гетероарилокси_(C≤8), ацилокси_(C≤8), алкиламино_(C≤8), циклоалкиламино_(C≤8), диалкиламино_(C≤8), ариламино_(C≤8) или замещенный вариант любой из этих групп;

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что соединение дополнительно определено как:



(II),

где:

R_1 представляет собой $-\text{CN}$, гало, $-\text{CF}_3$ или $-\text{C}(\text{O})\text{R}_a$, где R_a представляет собой $-\text{OH}$, алкокси_(C1-4), $-\text{NH}_2$, алкиламино_(C1-4) или $-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2$ -алкил_(C1-4);

R_2 представляет собой водород или метил;

Y представляет собой:

$-\text{H}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{CN}$, $-\text{F}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{NH}_2$ или $-\text{NCO}$;

алкил_(C≤8), циклоалкил_(C≤8), алкенил_(C≤8), алкинил_(C≤8), арил_(C≤12), аралкил_(C≤12), гетероарил_(C≤8), гетероциклоалкил_(C≤12), алкокси_(C≤8), циклоалкокси_(C≤8), арилокси_(C≤12), ацилокси_(C≤8), алкиламино_(C≤8), циклоалкиламино_(C≤8), диалкиламино_(C≤8), ариламино_(C≤8), аралкиламино_(C≤8), алкилтио_(C≤8), ацилтио_(C≤8), алкилсульфониламино_(C≤8), циклоалкилсульфониламино_(C≤8) или замещенные варианты любой из этих групп;

$-\text{алкандиил}_{(C≤8)}-\text{R}_b$, $-\text{алкендиил}_{(C≤8)}-\text{R}_b$ или замещенный вариант любой из этих групп, где R_b представляет собой:

водород, гидроксигруппа, гало, амино или меркапто; или

гетероарил_(C≤8), алкокси_(C≤8), циклоалкокси_(C≤8), алкенилокси_(C≤8), арилокси_(C≤8), аралкокси_(C≤8), гетероарилокси_(C≤8), ацилокси_(C≤8), алкиламино_(C≤8), циклоалкиламино_(C≤8), диалкиламино_(C≤8), ариламино_(C≤8), аралкиламино_(C≤8), гетероариламино_(C≤8), алкилсульфониламино_(C≤8), циклоалкилсульфониламино_(C≤8), амидо_(C≤8), $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}$ -алкил_(C≤8) или замещенный вариант любой из этих групп;

$-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{R}_c$, где m равен 0-6, и R_c представляет собой:

водород, гидроксигруппа, галоген, амино-, $-\text{NHOH}$ или меркапто-; или алкил_(C≤8), циклоалкил_(C≤8), алкенил_(C≤8), алкинил_(C≤8), арил_(C≤8), аралкил_(C≤8), гетероарил_(C≤8), гетероциклоалкил_(C≤8), алкокси_(C≤8), циклоалкокси_(C≤8), алкенилокси_(C≤8), арилокси_(C≤8), аралкокси_(C≤8), гетероарилокси_(C≤8), ацилокси_(C≤8), алкиламино_(C≤8), циклоалкиламино_(C≤8), диалкиламино_(C≤8), ариламино_(C≤8), алкилсульфонил-амино_(C≤8), циклоалкилсульфонил-амино_(C≤8), амидо_(C≤8), $-\text{NH}-$ алкокси_(C≤8), $-\text{NH}-$ гетероциклоалкил_(C≤8), $-\text{NH}-$ амидо_(C≤8) или замещенный вариант любой из этих групп;

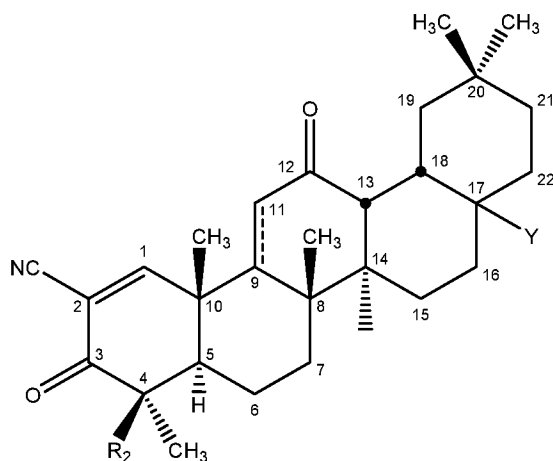
$-\text{NHC}(O)R_e$, где R_e представляет собой:

водород, гидроксигруппа, амино-, или

алкил_(C≤8), циклоалкил_(C≤8), алкенил_(C≤8), алкинил_(C≤8), арил_(C≤8), аралкил_(C≤8), гетероарил_(C≤8), гетероциклоалкил_(C≤8), алкокси_(C≤8), циклоалкокси_(C≤8), арилокси_(C≤8), аралкокси_(C≤8), гетероарилокси_(C≤8), ацилокси_(C≤8), алкиламино_(C≤8), циклоалкиламино_(C≤8), диалкиламино_(C≤8), ариламино_(C≤8) или замещенный вариант любой из этих групп;

или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Способ по п. 2, отличающийся тем, что соединение дополнительно определено как:



(III),

где:

R_2 представляет собой водород или метил;

Y представляет собой:

$-\text{H}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{CN}$, $-\text{F}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{NH}_2$ или $-\text{NCO}$;

алкил_(C≤8), циклоалкил_(C≤8), алкенил_(C≤8), алкинил_(C≤8), арил_(C≤12),

аралкил_(C≤12), гетероарил_(C≤8), гетероциклоалкил_(C≤12), алкокси_(C≤8),
циклоалкокси_(C≤8), арилокси_(C≤12), ацилокси_(C≤8), алкиламино_(C≤8),
циклоалкиламино_(C≤8), диалкиламино_(C≤8), ариламино_(C≤8),
аралкиламино_(C≤8), алкилтио_(C≤8), ацилтио_(C≤8),
алкилсульфониламино_(C≤8), циклоалкилсульфониламино_(C≤8) или
замещенные варианты любой из этих групп;

–алкандиил_(C≤8)–R_b, –алкендиил_(C≤8)–R_b или замещенный вариант
любой из этих групп, где R_b представляет собой:

водород, гидроксигруппа, гало, амино или меркапто; или

гетероарил_(C≤8), алкокси_(C≤8), циклоалкокси_(C≤8), алкенилокси_(C≤8),
арилокси_(C≤8), аралкокси_(C≤8), гетероарилокси_(C≤8), ацилокси_(C≤8),
алкиламино_(C≤8), циклоалкиламино_(C≤8), диалкиламино_(C≤8),
ариламино_(C≤8), аралкиламино_(C≤8), гетероариламино_(C≤8),
алкилсульфониламино_(C≤8), циклоалкилсульфониламино_(C≤8), амидо_(C≤8),
–OC(O)NH–алкил_(C≤8) или замещенный вариант любой из этих групп;

–(CH₂)_mC(O)R_c, где m равен 0–6, и R_c представляет собой:

водород, гидроксигруппа, гало, амино, –NHOH или меркапто; или

алкил_(C≤8), циклоалкил_(C≤8), алкенил_(C≤8), алкинил_(C≤8), арил_(C≤8),
аралкил_(C≤8), гетероарил_(C≤8), гетероциклоалкил_(C≤8), алкокси_(C≤8),
циклоалкокси_(C≤8), алкенилокси_(C≤8), арилокси_(C≤8), аралкокси_(C≤8),
гетероарилокси_(C≤8), ацилокси_(C≤8), алкиламино_(C≤8),
циклоалкиламино_(C≤8), диалкиламино_(C≤8), ариламино_(C≤8),
алкилсульфониламино_(C≤8), циклоалкилсульфониламино_(C≤8), амидо_(C≤8),
–NH–алкокси_(C≤8), –NH–гетероциклоалкил_(C≤8), –NH–амидо_(C≤8) или
замещенный вариант любой из этих групп;

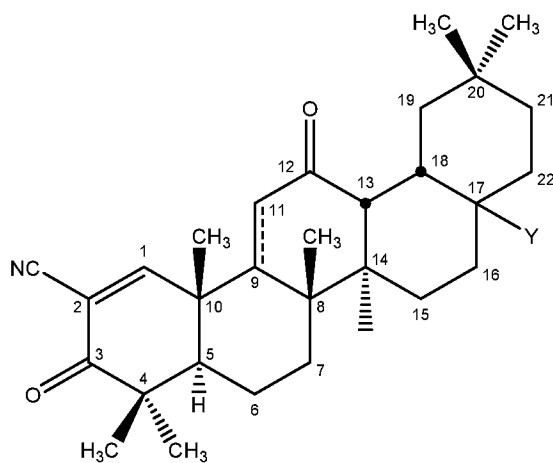
–NHC(O)R_e, где R_e представляет собой:

водород, гидроксигруппа, амино; или

алкил_(C≤8), циклоалкил_(C≤8), алкенил_(C≤8), алкинил_(C≤8), арил_(C≤8),
аралкил_(C≤8), гетероарил_(C≤8), гетероциклоалкил_(C≤8), алкокси_(C≤8),
циклоалкокси_(C≤8), арилокси_(C≤8), аралкокси_(C≤8), гетероарилокси_(C≤8),
ацилокси_(C≤8), алкиламино_(C≤8), циклоалкиламино_(C≤8), диалкиламино_(C≤8),
ариламино_(C≤8) или замещенный вариант любой из этих групп;

или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Способ по п. 3, отличающийся тем, что соединение дополнительно определено как:



(IV),

где:

Y представляет собой:

—H, —OH, —SH, —CN, —F, —CF₃, —NH₂ или —NCO;

алкил_(C≤8), циклоалкил_(C≤8), алкенил_(C≤8), алкинил_(C≤8), арил_(C≤12), аралкил_(C≤12), гетероарил_(C≤8), гетероциклоалкил_(C≤12), алкокси_(C≤8), циклоалкокси_(C≤8), арилокси_(C≤12), ацилокси_(C≤8), алкиламино_(C≤8), циклоалкиламино_(C≤8), диалкиламино_(C≤8), ариламино_(C≤8), аралкиламино_(C≤8), алкилтио_(C≤8), ацилтио_(C≤8), алкилсульфониламино_(C≤8), циклоалкилсульфониламино_(C≤8) или замещенные варианты любой из этих групп;

—алкандиил_(C≤8)—R_b, —алкендиил_(C≤8)—R_b или замещенный вариант любой из этих групп, где R_b представляет собой:

водород, гидроксигруппа, галоген, амино или меркапто; или

гетероарил_(C≤8), алкокси_(C≤8), циклоалкокси_(C≤8), алкенилокси_(C≤8), арилокси_(C≤8), аралкокси_(C≤8), гетероарилокси_(C≤8), ацилокси_(C≤8), алкиламино_(C≤8), циклоалкиламино_(C≤8), диалкиламино_(C≤8), ариламино_(C≤8), аралкиламино_(C≤8), гетероариламино_(C≤8), алкилсульфониламино_(C≤8), циклоалкилсульфониламино_(C≤8), амидо_(C≤8), —OC(O)NH—алкил_(C≤8) или замещенный вариант любой из этих групп;

—(CH₂)_mC(O)R_c, где m равен 0–6, и R_c представляет собой:

водород, гидроксигруппа, галоген, амино, —NHOH или меркапто; или

алкил_(C≤8), циклоалкил_(C≤8), алкенил_(C≤8), алкинил_(C≤8), арил_(C≤8), аралкил_(C≤8), гетероарил_(C≤8), гетероциклоалкил_(C≤8), алкокси_(C≤8), циклоалкокси_(C≤8), алкенилокси_(C≤8), арилокси_(C≤8), аралкокси_(C≤8), гетероарилокси_(C≤8), ацилокси_(C≤8), алкиламино_(C≤8), циклоалкиламино_(C≤8), диалкиламино_(C≤8), ариламино_(C≤8), алкилсульфониламино_(C≤8), циклоалкилсульфониламино_(C≤8), амидо_(C≤8), -NH-алкокси_(C≤8), -NH-гетероциклоалкил_(C≤8), -NH-амидо_(C≤8) или замещенный вариант любой из этих групп;

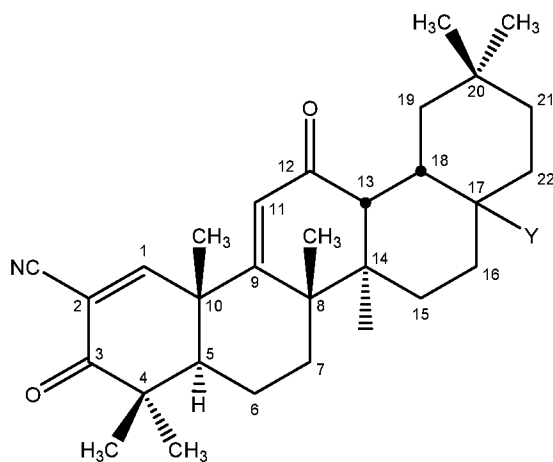
-NHC(O)R_e, где R_e представляет собой:

водород, гидроксигруппа, аминогруппа; или

алкил_(C≤8), циклоалкил_(C≤8), алкенил_(C≤8), алкинил_(C≤8), арил_(C≤8), аралкил_(C≤8), гетероарил_(C≤8), гетероциклоалкил_(C≤8), алкокси_(C≤8), циклоалкокси_(C≤8), арилокси_(C≤8), аралкокси_(C≤8), гетероарилокси_(C≤8), ацилокси_(C≤8), алкиламино_(C≤8), циклоалкиламино_(C≤8), диалкиламино_(C≤8), ариламино_(C≤8) или замещенный вариант любой из этих групп;

или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Способ по п. 4, отличающийся тем, что соединение дополнительно определено как:



(V),

где:

Y представляет собой:

-H, -OH, -SH, -CN, -F, -CF₃, -NH₂ или -NCO;

алкил_(C≤8), циклоалкил_(C≤8), алкенил_(C≤8), алкинил_(C≤8), арил_(C≤12), аралкил_(C≤12), гетероарил_(C≤8), гетероциклоалкил_(C≤12), алкокси_(C≤8), циклоалкокси_(C≤8), арилокси_(C≤12), ацилокси_(C≤8), алкиламино_(C≤8),

циклоалкиламино_(C≤8), диалкиламино_(C≤8), ариламино_(C≤8),
 аралкиламино_(C≤8), алкилтио_(C≤8), ацилтио_(C≤8),
 алкилсульфониламино_(C≤8), циклоалкилсульфониламино_(C≤8) или
 замещенные варианты любой из этих групп;

–алкандиил_(C≤8)–R_b, –алкендиил_(C≤8)–R_b или замещенный вариант
 любой из этих групп, где R_b представляет собой:

водород, гидроксигруппа, гало, амино или меркапто; или

гетероарил_(C≤8), алкокси_(C≤8), циклоалкокси_(C≤8), алкенилокси_(C≤8),
 арилокси_(C≤8), аралкокси_(C≤8), гетероарилокси_(C≤8), ацилокси_(C≤8),
 алкиламино_(C≤8), циклоалкиламино_(C≤8), диалкиламино_(C≤8),
 ариламино_(C≤8), аралкиламино_(C≤8), гетероариламино_(C≤8),
 алкилсульфониламино_(C≤8), циклоалкилсульфониламино_(C≤8), амидо_(C≤8),
 –OC(O)NH–алкил_(C≤8) или замещенный вариант любой из этих групп;

–(CH₂)_mC(O)R_c, где m равен 0–6, и R_c представляет собой:

водород, гидроксигруппа, гало, амино, –NHOH или меркапто; или

алкил_(C≤8), циклоалкил_(C≤8), алкенил_(C≤8), алкинил_(C≤8), арил_(C≤8),
 аралкил_(C≤8), гетероарил_(C≤8), гетероциклоалкил_(C≤8), алкокси_(C≤8),
 циклоалкокси_(C≤8), алкенилокси_(C≤8), арилокси_(C≤8), аралкокси_(C≤8),
 гетероарилокси_(C≤8), ацилокси_(C≤8), алкиламино_(C≤8),
 циклоалкиламино_(C≤8), диалкиламино_(C≤8), ариламино_(C≤8),
 алкилсульфониламино_(C≤8), циклоалкилсульфониламино_(C≤8), амидо_(C≤8),
 –NH–алкокси_(C≤8), –NH–гетероциклоалкил_(C≤8), –NH–амидо_(C≤8) или
 замещенный вариант любой из этих групп;

–NHC(O)R_e, где R_e представляет собой:

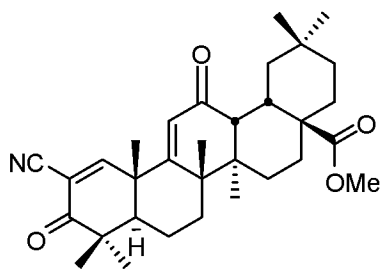
водород, гидроксигруппа, амино; или

алкил_(C≤8), циклоалкил_(C≤8), алкенил_(C≤8), алкинил_(C≤8), арил_(C≤8),
 аралкил_(C≤8), гетероарил_(C≤8), гетероциклоалкил_(C≤8), алкокси_(C≤8),
 циклоалкокси_(C≤8), арилокси_(C≤8), аралкокси_(C≤8), гетероарилокси_(C≤8),
 ацилокси_(C≤8), алкиламино_(C≤8), циклоалкиламино_(C≤8), диалкиламино_(C≤8),
 ариламино_(C≤8) или замещенный вариант любой из этих групп;

или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Способ по п. 5, отличающийся тем, что соединение

дополнительно определено как:



7. Способ по любому из пп. 1-6, отличающийся тем, что пациент не имеет сердечно-сосудистого заболевания.

8. Способ по любому из пп. 1-6, отличающийся тем, что пациент имеет сердечно-сосудистое заболевание.

9. Способ по любому из п. 7 или п. 8, отличающийся тем, что сердечно-сосудистое заболевание представляет собой левостороннее заболевание миокарда.

10. Способ по любому из п. 7 или п. 8, отличающийся тем, что сердечно-сосудистое заболевание представляет собой атеросклероз.

11. Способ по любому из п. 7 или п. 8, отличающийся тем, что сердечно-сосудистое заболевание представляет собой рестеноз.

12. Способ по любому из п. 7 или п. 8, отличающийся тем, что сердечно-сосудистое заболевание представляет собой тромбоз.

13. Способ по любому из п. 7 или п. 8, отличающийся тем, что сердечно-сосудистое заболевание представляет собой легочную гипертензию.

14. Способ по п. 13, отличающийся тем, что легочная гипертензия представляет собой легочную гипертензию I класса в соответствии со Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ) (легочная артериальная гипертензия или ЛАГ).

15. Способ по п. 14, отличающийся тем, что легочная гипертензия представляет собой легочную артериальную гипертензию, связанную с заболеванием соединительной ткани.

16. Способ по п. 14, отличающийся тем, что легочная гипертензия представляет собой идиопатическую легочную артериальную гипертензию.

17. Способ по п. 13, отличающийся тем, что легочная гипертензия представляет собой легочную гипертензию II класса в соответствии с ВОЗ.

18. Способ по п. 13, отличающийся тем, что легочная гипертензия представляет собой легочную гипертензию III класса в соответствии с ВОЗ.

19. Способ по п. 13, отличающийся тем, что легочная гипертензия представляет собой легочную гипертензию IV класса в соответствии с ВОЗ.

20. Способ по п. 13, отличающийся тем, что легочная гипертензия представляет собой легочную гипертензию V класса в соответствии с ВОЗ.

21. Способ по любому из пп. 1-20, отличающийся тем, что пациент не имеет эндотелиальной дисфункции.

22. Способ по любому из пп. 1-20, отличающийся тем, что пациент имеет эндотелиальную дисфункцию.

23. Способ по любому из пп. 1-22, отличающийся тем, что пациент не имеет хронической болезни почек 4 стадии или выше.

24. Способ по любому из пп. 1-22, отличающийся тем, что пациент не имеет расчетной скорости клубочковой фильтрации (pCKФ) менее 45 мл/мин/1,73 м².

25. Способ по любому из пп. 1-22, отличающийся тем, что пациент не имеет повышенного соотношения альбумин/креатинин (ACR), которое выше 2000 мг/г.

26. Способ по любому из пп. 1-25, отличающийся тем, что пациент не имеет диабета.

27. Способ по любому из пп. 1-25, отличающийся тем, что пациент имеет диабет.

28. Способ по любому из п. 26 или п. 27, отличающийся тем, что диабет является сахарным диабетом 2 типа.

29. Способ по любому из пп. 1-28, отличающийся тем, что пациент не имеет осложнения, связанного с диабетом.

30. Способ по любому из пп. 1-28, отличающийся тем, что пациент имеет осложнение, связанное с диабетом.

31. Способ по любому из п. 29 или п. 30, отличающийся тем, что осложнение, связанное с диабетом, представляет собой диабетическую нефропатию.

32. Способ по любому из п. 29 или п. 30, отличающийся тем, что осложнение выбрано из группы, состоящей из ожирения, инсульта,

заболевания периферических сосудов, невропатии, мионекроза, ретинопатии и метаболического синдрома (синдром X).

33. Способ по любому из пп. 1-32, отличающийся тем, что пациент не имеет резистентности к инсулину.

34. Способ по любому из пп. 1-32, отличающийся тем, что пациент имеет резистентность к инсулину.

35. Способ по любому из пп. 1-34, отличающийся тем, что пациент не имеет жировой болезни печени.

36. Способ по любому из пп. 1-34, отличающийся тем, что пациент имеет жировую болезнь печени.

37. Способ по любому из пп. 1-34, отличающийся тем, что пациент не имеет печеночной недостаточности.

38. Способ по любому из пп. 1-34, отличающийся тем, что пациент имеет печеночную недостаточность.

39. Способ по любому из пп. 1-38, отличающийся тем, что пациент не имеет избыточной массы тела.

40. Способ по любому из пп. 1-38, отличающийся тем, что пациент имеет избыточную массу тела.

41. Способ по любому из п. 39 или п. 40, отличающийся тем, что пациент страдает от ожирения.

42. Способ по п. 41, отличающийся тем, что ожирение представляет собой ожирение I класса.

43. Способ по п. 41, отличающийся тем, что ожирение представляет собой ожирение II класса.

44. Способ по п. 41, отличающийся тем, что ожирение представляет собой ожирение III класса.

45. Способ по любому из п. 40 или п. 41, отличающийся тем, что индекс массы тела (ИМТ) пациента составляет от 25 кг/м^2 до 30 кг/м^2 .

46. Способ по любому из п. 40 или п. 41, отличающийся тем, что ИМТ пациента составляет от 30 кг/м^2 до 35 кг/м^2 .

47. Способ по любому из п. 40 или п. 41, отличающийся тем, что ИМТ пациента составляет от 35 кг/м^2 до 40 кг/м^2 .

48. Способ по любому из п. 40 или п. 41, отличающийся тем, что ИМТ пациента составляет от 40 кг/м^2 до 80 кг/м^2 .

49. Способ по любому из пп. 1-36, отличающийся тем, что

пациент имеет рак.

50. Способ по любому из пп. 1-36, отличающийся тем, что пациент не имеет рака.

51. Способ по любому из п. 49 или п. 50, отличающийся тем, что рак представляет собой солидную опухоль или злокачественное новообразование лимфоидной ткани на поздней стадии.

52. Способ по любому из п. 49 или п. 50, отличающийся тем, что рак выбран из групп, состоящих из рака молочной железы, рака предстательной железы, рака толстой кишки, рака мозга, меланомы, рака поджелудочной железы, рака яичников, лейкоза или рака кости.

53. Способ по п. 52, отличающийся тем, что рак представляет собой злокачественную меланому на поздней стадии.

54. Способ по п. 52, отличающийся тем, что рак представляет собой рак поджелудочной железы.

55. Способ по любому из пп. 1-54, отличающийся тем, что пациент не имеет хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

56. Способ по любому из пп. 1-54, отличающийся тем, что пациент имеет хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ).

57. Способ по любому из пп. 1-56, отличающийся тем, что пациент является курильщиком.

58. Способ по любому из пп. 1-56, отличающийся тем, что пациент не является курильщиком.

59. Способ по любому из пп. 1-58, отличающийся тем, что пациент имеет нарушенную функцию почек.

60. Способ по любому из пп. 1-59, отличающийся тем, что пациент имеет повышенный уровень по меньшей мере одного биомаркера, связанного с заболеванием почек.

61. Способ по п. 60, отличающийся тем, что биомаркер представляет собой сывороточный креатинин.

62. Способ по п. 60, отличающийся тем, что биомаркер представляет собой цистатин С.

63. Способ по п. 60, отличающийся тем, что биомаркер представляет собой мочевую кислоту.

64. Способ по любому из пп. 1-63, отличающийся тем, что синдром Альпорта является X-сцепленным.

65. Способ по п. 64, дополнительно включающий получение

результатов теста, в котором установлено, что синдромом Альпорта у пациента является X-сцепленным.

66. Способ по п. 64, отличающийся тем, что синдром Альпорта является аутосомно-рецессивным.

67. Способ по п. 66, дополнительно включающий получение результатов теста, в котором установлено, что синдромом Альпорта у пациента является аутосомно-рецессивным.

68. Способ по п. 64, отличающийся тем, что синдром Альпорта является аутосомно-доминантным.

69. Способ по п. 68, дополнительно включающий получение результатов теста, в котором установлено, что синдромом Альпорта у пациента является аутосомно-доминантным.

70. Способ по любому из пп. 1-63, отличающийся тем, что пациент имеет делецию или нонсенс-мутацию *COL4A5*.

71. Способ по п. 70, дополнительно включающий получение результатов теста, в котором установлено, что пациент имеет делецию или нонсенс-мутацию *COL4A5*.

72. Способ по любому из пп. 1-63, отличающийся тем, что пациент имеет сплайсинговую мутацию *COL4A5*.

73. Способ по п. 72, дополнительно включающий получение результатов теста, в котором установлено, что пациент имеет сплайсинговую мутацию *COL4A5*.

74. Способ по любому из пп. 1-63, отличающийся тем, что пациент имеет миссенс-мутацию *COL4A5*.

75. Способ по п. 74, дополнительно включающий получение результатов теста, в котором установлено, что пациент имеет миссенс-мутацию *COL4A5*.

76. Способ по любому из пп. 1-63, отличающийся тем, что пациент имеет мутацию или в *COL4A3*, или в *COL4A4*.

77. Способ по п. 76, дополнительно включающий получение результатов теста, в котором установлено, что пациент имеет мутацию или в *COL4A3*, или в *COL4A4*.

78. Способ по любому из пп. 1-77, отличающийся тем, что у пациента наблюдается микрогематурия.

79. Способ по п. 78, отличающийся тем, что у пациента наблюдается гематурия.

80. Способ по любому из пп. 1-79, отличающийся тем, что у пациента дополнительно наблюдается микроальбуминурия.

81. Способ по п. 80, отличающийся тем, что у пациента наблюдается альбуминурия.

82. Способ по любому из п. 80 или п. 81, отличающийся тем, что концентрация альбумина в моче составляет от 30 мкг на мг креатинина до 300 мкг на мг креатинина.

83. Способ по любому из п. 80 или п. 81, отличающийся тем, что концентрация альбумина в моче превышает 300 мкг на мг креатинина.

84. Способ по любому из пп. 1-83, отличающийся тем, что у пациента дополнительно наблюдается протеинурия.

85. Способ по п. 84, отличающийся тем, что у пациента наблюдается выраженная протеинурия.

86. Способ по любому из п. 84 или п. 85, отличающийся тем, что в моче пациентов наблюдается наличие большого количества белков.

87. Способ по любому из пп. 84-86, отличающийся тем, что моча пациента демонстрирует соотношение белка к креатинину, составляющее более 0,2 мг/г.

88. Способ по п. 87, отличающийся тем, что моча пациента демонстрирует соотношение белка к креатинину, составляющее более 1,0 мг/г.

89. Способ по любому из пп. 1-88, отличающийся тем, что рСКФ пациента составляет менее 45 мл/мин/1,73 м².

90. Способ по п. 89, отличающийся тем, что у пациента наблюдается ACR, составляющее менее 2000 мг/г.

91. Способ по любому из пп. 1-90, отличающийся тем, что способ приводит к уменьшению соотношения белка к креатинину в моче пациента до менее чем 50% от уровня в отсутствие лечения.

92. Способ по любому из пп. 1-91, отличающийся тем, что способ приводит к уменьшению соотношения белка к креатинину в моче пациента до менее чем 1,0 мг/г.

93. Способ по любому из пп. 1-92, отличающийся тем, что способ приводит к уменьшению соотношения белка к креатинину в моче пациента до менее чем 100 мкг/мг.

94. Способ по п. 93, отличающийся тем, что способ приводит к уменьшению соотношения альбумина к креатинину в моче пациента до менее чем 50 мкг/мг.

95. Способ по любому из пп. 1-94, отличающийся тем, что возраст пациента составляет менее 75 лет.

96. Способ по п. 95, отличающийся тем, что возраст пациента составляет менее 60 лет.

97. Способ по п. 96, отличающийся тем, что возраст пациента составляет менее 40 лет.

98. Способ по п. 97, отличающийся тем, что возраст пациента составляет менее 30 лет.

99. Способ по п. 98, отличающийся тем, что возраст пациента составляет менее 25 лет.

100. Способ по любому из пп. 1-99, отличающийся тем, что пациент не имеет по меньшей мере одной из следующих характеристик:

(А) сердечно-сосудистого заболевания;

(В) повышенного исходного уровня натрийуретического пептида В-типа (BNP);

(С) расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) < 45 мл/мин/1,73 м²; и

(D) повышенного соотношения альбумин/креатинин (ACR) > 2000 мг/г.

101. Способ по п. 100, отличающийся тем, что пациент не имеет двух из указанных характеристик.

102. Способ по п. 100, отличающийся тем, что пациент не имеет трех из указанных характеристик.

103. Способ по п. 102, отличающийся тем, что пациент не имеет ни одной из указанных характеристик.

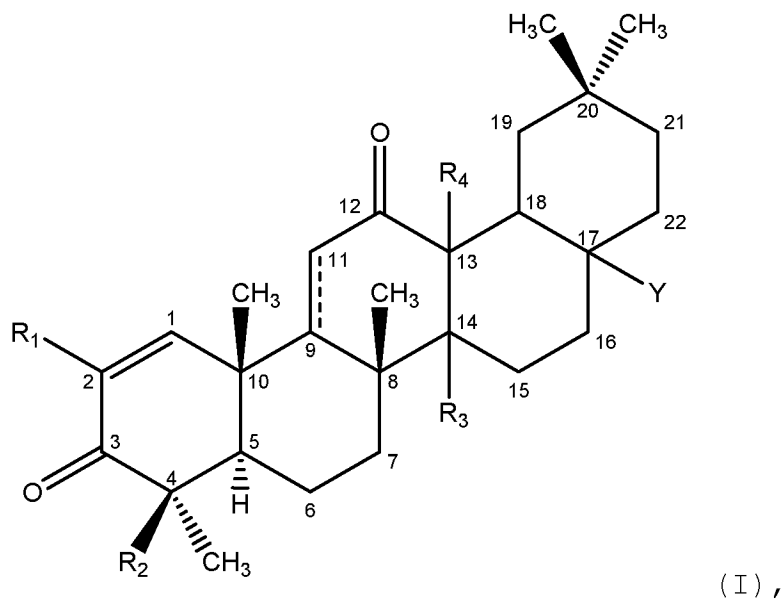
104. Способ по любому из пп. 1-103, отличающийся тем, что пациент является человеком.

105. Способ по любому из пп. 1-104, отличающийся тем, что пациент является мужчиной.

106. Способ по любому из пп. 1-104, отличающийся тем, что пациент является женщиной.

107. Способ улучшения функции почек пациента, у которого диагностирован синдром Альпорта, включающий введение пациенту

терапевтически эффективного количества соединения формулы:



где:

R_1 представляет собой $-\text{CN}$, гало, $-\text{CF}_3$ или $-\text{C}(\text{O})\text{R}_a$, где R_a представляет собой $-\text{OH}$, алкокси $_{(\text{C}1-4)}$, $-\text{NH}_2$, алкиламино $_{(\text{C}1-4)}$ или $-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2\text{-алкил}_{(\text{C}1-4)}$;

R_2 представляет собой водород или метил;

R_3 и R_4 , каждый, независимо представляют собой водород, гидроксид, метил или как определено ниже, когда любая из этих групп взята вместе с группой R_c ; и

Y представляет собой:

$-\text{H}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{CN}$, $-\text{F}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{NH}_2$ или $-\text{NCO}$;

алкил $_{(\text{C}\leq 8)}$, циклоалкил $_{(\text{C}\leq 8)}$, алкенил $_{(\text{C}\leq 8)}$, алкинил $_{(\text{C}\leq 8)}$, арил $_{(\text{C}\leq 12)}$, аралкил $_{(\text{C}\leq 12)}$, гетероарил $_{(\text{C}\leq 8)}$, гетероциклоалкил $_{(\text{C}\leq 12)}$, алкокси $_{(\text{C}\leq 8)}$, циклоалкокси $_{(\text{C}\leq 8)}$, арилокси $_{(\text{C}\leq 12)}$, ацилокси $_{(\text{C}\leq 8)}$, алкиламино $_{(\text{C}\leq 8)}$, циклоалкиламино $_{(\text{C}\leq 8)}$, диалкиламино $_{(\text{C}\leq 8)}$, ариламино $_{(\text{C}\leq 8)}$, аралкиламино $_{(\text{C}\leq 8)}$, алкилтио $_{(\text{C}\leq 8)}$, ацилтио $_{(\text{C}\leq 8)}$, алкилсульфониламино $_{(\text{C}\leq 8)}$, циклоалкилсульфониламино $_{(\text{C}\leq 8)}$ или замещенные варианты любой из этих групп;

$-\text{алкандиил}_{(\text{C}\leq 8)}-\text{R}_b$, $-\text{алкендиил}_{(\text{C}\leq 8)}-\text{R}_b$ или замещенный вариант любой из этих групп, где R_b представляет собой:

водород, гидроксид, гало, амино или меркапто; или

гетероарил $_{(\text{C}\leq 8)}$, алкокси $_{(\text{C}\leq 8)}$, циклоалкокси $_{(\text{C}\leq 8)}$, алкенилокси $_{(\text{C}\leq 8)}$, арилокси $_{(\text{C}\leq 8)}$, аралкокси $_{(\text{C}\leq 8)}$, гетероарилокси $_{(\text{C}\leq 8)}$, ацилокси $_{(\text{C}\leq 8)}$,

алкиламино_(C≤8), циклоалкиламино_(C≤8), диалкиламино_(C≤8),
 ариламино_(C≤8), аралкиламино_(C≤8), гетероариламино_(C≤8),
 алкилсульфониламино_(C≤8), циклоалкилсульфониламино_(C≤8), амидо_(C≤8),
 –OC(O)NH–алкил_(C≤8) или замещенный вариант любой из этих групп;

–(CH₂)_mC(O)R_c, где m равен 0–6, и R_c представляет собой:

водород, гидроксигруппа, гало, амина, –NHOH или меркапто; или

алкил_(C≤8), циклоалкил_(C≤8), алкенил_(C≤8), алкинил_(C≤8), арил_(C≤8),
 аралкил_(C≤8), гетероарил_(C≤8), гетероциклоалкил_(C≤8), алкокси_(C≤8),
 циклоалкокси_(C≤8), алкенилокси_(C≤8), арилокси_(C≤8), аралкокси_(C≤8),
 гетероарилокси_(C≤8), ацилокси_(C≤8), алкиламино_(C≤8),
 циклоалкиламино_(C≤8), диалкиламино_(C≤8), ариламино_(C≤8),
 алкилсульфониламино_(C≤8), циклоалкилсульфониламино_(C≤8), амидо_(C≤8),
 –NH–алкокси_(C≤8), –NH–гетероциклоалкил_(C≤8), –NH–амидо_(C≤8) или
 замещенный вариант любой из этих групп;

R_c и R₃, взятые вместе, представляют собой –O– или –NR_d–, где
 R_d представляет собой водород или алкил_(C≤4); или

R_c и R₄, взятые вместе, представляют собой –O– или –NR_d–, где
 R_d представляет собой водород или алкил_(C≤4); или

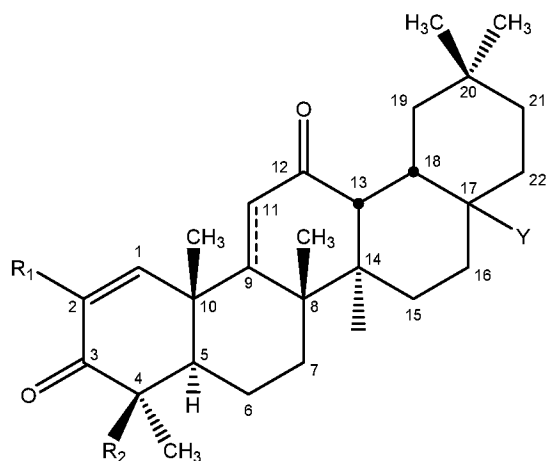
–NHC(O)R_e, где R_e представляет собой:

водород, гидроксигруппа, амина; или

алкил_(C≤8), циклоалкил_(C≤8), алкенил_(C≤8), алкинил_(C≤8), арил_(C≤8),
 аралкил_(C≤8), гетероарил_(C≤8), гетероциклоалкил_(C≤8), алкокси_(C≤8),
 циклоалкокси_(C≤8), арилокси_(C≤8), аралкокси_(C≤8), гетероарилокси_(C≤8),
 ацилокси_(C≤8), алкиламино_(C≤8), циклоалкиламино_(C≤8), диалкиламино_(C≤8),
 ариламино_(C≤8) или замещенный вариант любой из этих групп;

или его фармацевтически приемлемая соль.

108. Способ по п. 107, отличающийся тем, что соединение
 дополнительно определено как:



(II),

где:

R_1 представляет собой $-\text{CN}$, гало, $-\text{CF}_3$ или $-\text{C}(\text{O})\text{R}_a$, где R_a представляет собой $-\text{OH}$, алкокси_(C1-4), $-\text{NH}_2$, алкиламино_(C1-4) или $-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2$ -алкил_(C1-4);

R_2 представляет собой водород или метил;

Y представляет собой:

$-\text{H}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{CN}$, $-\text{F}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{NH}_2$ или $-\text{NCO}$;

алкил_(C≤8), циклоалкил_(C≤8), алкенил_(C≤8), алкинил_(C≤8), арил_(C≤12), аралкил_(C≤12), гетероарил_(C≤8), гетероциклоалкил_(C≤12), алкокси_(C≤8), циклоалкокси_(C≤8), арилокси_(C≤12), ацилокси_(C≤8), алкиламино_(C≤8), циклоалкиламино_(C≤8), диалкиламино_(C≤8), ариламино_(C≤8), аралкиламино_(C≤8), алкилтио_(C≤8), ацилтио_(C≤8), алкилсульфониламино_(C≤8), циклоалкилсульфониламино_(C≤8) или замещенные варианты любой из этих групп;

$-\text{алкандиил}_{(C≤8)}-\text{R}_b$, $-\text{алкендиил}_{(C≤8)}-\text{R}_b$ или замещенный вариант любой из этих групп, где R_b представляет собой:

водород, гидроксигруппа, гало, амино или меркапто; или

гетероарил_(C≤8), алкокси_(C≤8), циклоалкокси_(C≤8), алкенилокси_(C≤8), арилокси_(C≤8), аралкокси_(C≤8), гетероарилокси_(C≤8), ацилокси_(C≤8), алкиламино_(C≤8), циклоалкиламино_(C≤8), диалкиламино_(C≤8), ариламино_(C≤8), аралкиламино_(C≤8), гетероариламино_(C≤8), алкилсульфониламино_(C≤8), циклоалкилсульфониламино_(C≤8), амидо_(C≤8), $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}$ -алкил_(C≤8) или замещенный вариант любой из этих групп;

$-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{R}_c$, где m равен 0-6, и R_c представляет собой:

водород, гидроксигруппа, галоген, аминогруппа, $-\text{NHOH}$ или меркаптогруппа; или алкил_(C≤8), циклоалкил_(C≤8), алкенил_(C≤8), алкинил_(C≤8), арил_(C≤8), аралкил_(C≤8), гетероарил_(C≤8), гетероциклоалкил_(C≤8), алкокси_(C≤8), циклоалкокси_(C≤8), алкенилокси_(C≤8), арилокси_(C≤8), аралкокси_(C≤8), гетероарилокси_(C≤8), ацилокси_(C≤8), алкиламино_(C≤8), циклоалкиламино_(C≤8), диалкиламино_(C≤8), ариламино_(C≤8), алкилсульфониламино_(C≤8), циклоалкилсульфониламино_(C≤8), амидо_(C≤8), $-\text{NH}-$ алкокси_(C≤8), $-\text{NH}-$ гетероциклоалкил_(C≤8), $-\text{NH}-$ амидо_(C≤8) или замещенный вариант любой из этих групп;

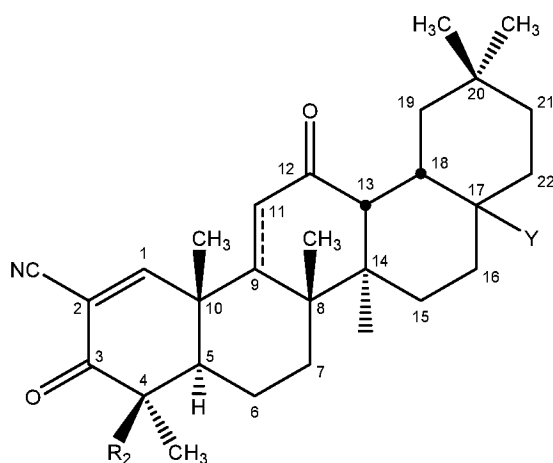
$-\text{NHC}(O)\text{R}_e$, где R_e представляет собой:

водород, гидроксигруппа, аминогруппа; или

алкил_(C≤8), циклоалкил_(C≤8), алкенил_(C≤8), алкинил_(C≤8), арил_(C≤8), аралкил_(C≤8), гетероарил_(C≤8), гетероциклоалкил_(C≤8), алкокси_(C≤8), циклоалкокси_(C≤8), арилокси_(C≤8), аралкокси_(C≤8), гетероарилокси_(C≤8), ацилокси_(C≤8), алкиламино_(C≤8), циклоалкиламино_(C≤8), диалкиламино_(C≤8), ариламино_(C≤8) или замещенный вариант любой из этих групп;

или его фармацевтически приемлемая соль.

109. Способ по п. 108, отличающийся тем, что соединение дополнительно определено как:



(III),

где:

R_2 представляет собой водород или метил;

Y представляет собой:

$-\text{H}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{CN}$, $-\text{F}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{NH}_2$ или $-\text{NCO}$;

алкил_(C≤8), циклоалкил_(C≤8), алкенил_(C≤8), алкинил_(C≤8), арил_(C≤12),

аралкил_(C≤12), гетероарил_(C≤8), гетероциклоалкил_(C≤12), алкокси_(C≤8),
циклоалкокси_(C≤8), арилокси_(C≤12), ацилокси_(C≤8), алкиламино_(C≤8),
циклоалкиламино_(C≤8), диалкиламино_(C≤8), ариламино_(C≤8),
аралкиламино_(C≤8), алкилтио_(C≤8), ацилтио_(C≤8),
алкилсульфониламино_(C≤8), циклоалкилсульфониламино_(C≤8) или
замещенные варианты любой из этих групп;

–алкандиил_(C≤8)–R_b, –алкендиил_(C≤8)–R_b или замещенный вариант
любой из этих групп, где R_b представляет собой:

водород, гидроксигруппа, гало, амино или меркапто; или

гетероарил_(C≤8), алкокси_(C≤8), циклоалкокси_(C≤8), алкенилокси_(C≤8),
арилокси_(C≤8), аралкокси_(C≤8), гетероарилокси_(C≤8), ацилокси_(C≤8),
алкиламино_(C≤8), циклоалкиламино_(C≤8), диалкиламино_(C≤8),
ариламино_(C≤8), аралкиламино_(C≤8), гетероариламино_(C≤8),
алкилсульфониламино_(C≤8), циклоалкилсульфониламино_(C≤8), амидо_(C≤8),
–OC(O)NH–алкил_(C≤8) или замещенный вариант любой из этих групп;

–(CH₂)_mC(O)R_c, где m равен 0–6, и R_c представляет собой:

водород, гидроксигруппа, гало, амино, –NHOH или меркапто; или

алкил_(C≤8), циклоалкил_(C≤8), алкенил_(C≤8), алкинил_(C≤8), арил_(C≤8),
аралкил_(C≤8), гетероарил_(C≤8), гетероциклоалкил_(C≤8), алкокси_(C≤8),
циклоалкокси_(C≤8), алкенилокси_(C≤8), арилокси_(C≤8), аралкокси_(C≤8),
гетероарилокси_(C≤8), ацилокси_(C≤8), алкиламино_(C≤8),
циклоалкиламино_(C≤8), диалкиламино_(C≤8), ариламино_(C≤8),
алкилсульфониламино_(C≤8), циклоалкилсульфониламино_(C≤8), амидо_(C≤8),
–NH–алкокси_(C≤8), –NH–гетероциклоалкил_(C≤8), –NH–амидо_(C≤8) или
замещенный вариант любой из этих групп;

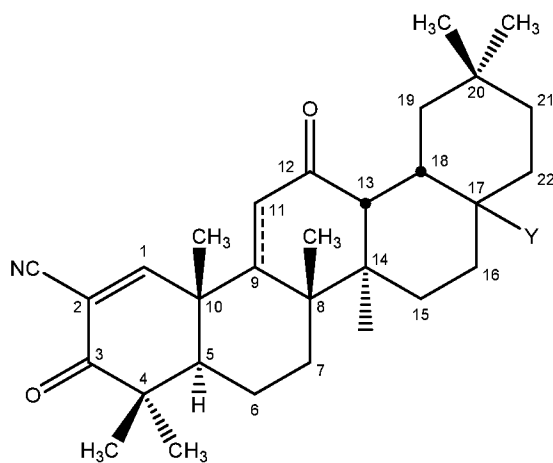
–NHC(O)R_e, где R_e представляет собой:

водород, гидроксигруппа, амино; или

алкил_(C≤8), циклоалкил_(C≤8), алкенил_(C≤8), алкинил_(C≤8), арил_(C≤8),
аралкил_(C≤8), гетероарил_(C≤8), гетероциклоалкил_(C≤8), алкокси_(C≤8),
циклоалкокси_(C≤8), арилокси_(C≤8), аралкокси_(C≤8), гетероарилокси_(C≤8),
ацилокси_(C≤8), алкиламино_(C≤8), циклоалкиламино_(C≤8), диалкиламино_(C≤8),
ариламино_(C≤8) или замещенный вариант любой из этих групп;

или его фармацевтически приемлемая соль.

110. Способ по п. 109, отличающийся тем, что соединение дополнительно определено как:



(IV),

где:

Y представляет собой:

$-H$, $-OH$, $-SH$, $-CN$, $-F$, $-CF_3$, $-NH_2$ или $-NCO$;

алкил_(C≤8), циклоалкил_(C≤8), алкенил_(C≤8), алкинил_(C≤8), арил_(C≤12), аралкил_(C≤12), гетероарил_(C≤8), гетероциклоалкил_(C≤12), алкокси_(C≤8), циклоалкокси_(C≤8), арилокси_(C≤12), ацилокси_(C≤8), алкиламино_(C≤8), циклоалкиламино_(C≤8), диалкиламино_(C≤8), ариламино_(C≤8), аралкиламино_(C≤8), алкилтио_(C≤8), ацилтио_(C≤8), алкилсульфониламино_(C≤8), циклоалкилсульфониламино_(C≤8) или замещенные варианты любой из этих групп;

$-алкандиил_{(C≤8)}-R_b$, $-алкендиил_{(C≤8)}-R_b$ или замещенный вариант любой из этих групп, где R_b представляет собой:

водород, гидроксигруппа, гало, амино или меркапто; или

гетероарил_(C≤8), алкокси_(C≤8), циклоалкокси_(C≤8), алкенилокси_(C≤8), арилокси_(C≤8), аралкокси_(C≤8), гетероарилокси_(C≤8), ацилокси_(C≤8), алкиламино_(C≤8), циклоалкиламино_(C≤8), диалкиламино_(C≤8), ариламино_(C≤8), аралкиламино_(C≤8), гетероариламино_(C≤8), алкилсульфониламино_(C≤8), циклоалкилсульфониламино_(C≤8), амидо_(C≤8), $-OC(O)NH-алкил_{(C≤8)}$ или замещенный вариант любой из этих групп;

$-(CH_2)_mC(O)R_c$, где m равен 0-6, и R_c представляет собой:

водород, гидроксигруппа, гало, амино, $-NHOH$ или меркапто; или

алкил_(C≤8), циклоалкил_(C≤8), алкенил_(C≤8), алкинил_(C≤8), арил_(C≤8), аралкил_(C≤8), гетероарил_(C≤8), гетероциклоалкил_(C≤8), алкокси_(C≤8), циклоалкокси_(C≤8), алкенилокси_(C≤8), арилокси_(C≤8), аралкокси_(C≤8), гетероарилокси_(C≤8), ацилокси_(C≤8), алкиламино_(C≤8), циклоалкиламино_(C≤8), диалкиламино_(C≤8), ариламино_(C≤8), алкилсульфониламино_(C≤8), циклоалкилсульфониламино_(C≤8), амидо_(C≤8), -NH-алкокси_(C≤8), -NH-гетероциклоалкил_(C≤8), -NH-амидо_(C≤8) или замещенный вариант любой из этих групп;

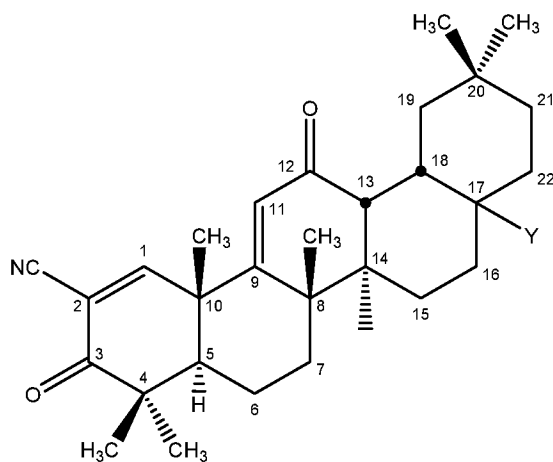
-NHC(O)R_e, где R_e представляет собой:

водород, гидроксид, амино; или

алкил_(C≤8), циклоалкил_(C≤8), алкенил_(C≤8), алкинил_(C≤8), арил_(C≤8), аралкил_(C≤8), гетероарил_(C≤8), гетероциклоалкил_(C≤8), алкокси_(C≤8), циклоалкокси_(C≤8), арилокси_(C≤8), аралкокси_(C≤8), гетероарилокси_(C≤8), ацилокси_(C≤8), алкиламино_(C≤8), циклоалкиламино_(C≤8), диалкиламино_(C≤8), ариламино_(C≤8) или замещенный вариант любой из этих групп;

или его фармацевтически приемлемая соль.

111. Способ по п. 110, отличающийся тем, что соединение дополнительно определено как:



(V),

где:

Y представляет собой:

-H, -OH, -SH, -CN, -F, -CF₃, -NH₂ или -NCO;

алкил_(C≤8), циклоалкил_(C≤8), алкенил_(C≤8), алкинил_(C≤8), арил_(C≤12), аралкил_(C≤12), гетероарил_(C≤8), гетероциклоалкил_(C≤12), алкокси_(C≤8), циклоалкокси_(C≤8), арилокси_(C≤12), ацилокси_(C≤8), алкиламино_(C≤8),

циклоалкиламино_(C≤8), диалкиламино_(C≤8), ариламино_(C≤8),
 аралкиламино_(C≤8), алкилтио_(C≤8), ацилтио_(C≤8),
 алкилсульфониламино_(C≤8), циклоалкилсульфониламино_(C≤8) или
 замещенные варианты любой из этих групп;

–алкандиил_(C≤8)–R_b, –алкендиил_(C≤8)–R_b или замещенный вариант
 любой из этих групп, где R_b представляет собой:

водород, гидроксигруппа, гало, амино или меркапто; или

гетероарил_(C≤8), алкокси_(C≤8), циклоалкокси_(C≤8), алкенилокси_(C≤8),
 арилокси_(C≤8), аралкокси_(C≤8), гетероарилокси_(C≤8), ацилокси_(C≤8),
 алкиламино_(C≤8), циклоалкиламино_(C≤8), диалкиламино_(C≤8),
 ариламино_(C≤8), аралкиламино_(C≤8), гетероариламино_(C≤8),
 алкилсульфониламино_(C≤8), циклоалкилсульфониламино_(C≤8), амидо_(C≤8),
 –OC(O)NH–алкил_(C≤8) или замещенный вариант любой из этих групп;

–(CH₂)_mC(O)R_c, где m равен 0–6, и R_c представляет собой:

водород, гидроксигруппа, гало, амино, –NHOH или меркапто; или

алкил_(C≤8), циклоалкил_(C≤8), алкенил_(C≤8), алкинил_(C≤8), арил_(C≤8),
 аралкил_(C≤8), гетероарил_(C≤8), гетероциклоалкил_(C≤8), алкокси_(C≤8),
 циклоалкокси_(C≤8), алкенилокси_(C≤8), арилокси_(C≤8), аралкокси_(C≤8),
 гетероарилокси_(C≤8), ацилокси_(C≤8), алкиламино_(C≤8),
 циклоалкиламино_(C≤8), диалкиламино_(C≤8), ариламино_(C≤8),
 алкилсульфониламино_(C≤8), циклоалкилсульфониламино_(C≤8), амидо_(C≤8),
 –NH–алкокси_(C≤8), –NH–гетероциклоалкил_(C≤8), –NH–амидо_(C≤8) или
 замещенный вариант любой из этих групп;

–NHC(O)R_e, где R_e представляет собой:

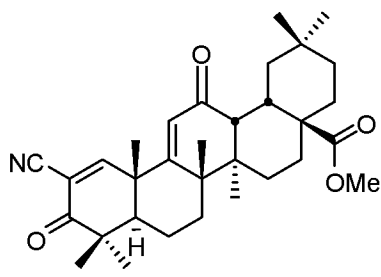
водород, гидроксигруппа, амино; или

алкил_(C≤8), циклоалкил_(C≤8), алкенил_(C≤8), алкинил_(C≤8), арил_(C≤8),
 аралкил_(C≤8), гетероарил_(C≤8), гетероциклоалкил_(C≤8), алкокси_(C≤8),
 циклоалкокси_(C≤8), арилокси_(C≤8), аралкокси_(C≤8), гетероарилокси_(C≤8),
 ацилокси_(C≤8), алкиламино_(C≤8), циклоалкиламино_(C≤8), диалкиламино_(C≤8),
 ариламино_(C≤8) или замещенный вариант любой из этих групп;

или его фармацевтически приемлемая соль.

112. Способ по п. 111, отличающийся тем, что соединение

дополнительно определено как:



113. Способ по любому из пп. 107-112, отличающийся тем, что пациент не имеет сердечно-сосудистого заболевания.

114. Способ по любому из пп. 107-112, отличающийся тем, что пациент имеет сердечно-сосудистое заболевание.

115. Способ по любому из п. 113 или п. 114, отличающийся тем, что сердечно-сосудистое заболевание представляет собой левостороннее заболевание миокарда.

116. Способ по любому из п. 113 или п. 114, отличающийся тем, что сердечно-сосудистое заболевание представляет собой атеросклероз.

117. Способ по любому из п. 113 или п. 114, отличающийся тем, что сердечно-сосудистое заболевание представляет собой рестеноз.

118. Способ по любому из п. 113 или п. 114, отличающийся тем, что сердечно-сосудистое заболевание представляет собой тромбоз.

119. Способ по любому из п. 113 или п. 114, отличающийся тем, что сердечно-сосудистое заболевание представляет собой легочную гипертензию.

120. Способ по п. 119, отличающийся тем, что легочная гипертензия представляет собой легочную гипертензию I класса в соответствии со Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ) (легочная артериальная гипертензия или ЛАГ).

121. Способ по п. 120, отличающийся тем, что легочная гипертензия представляет собой легочную артериальную гипертензию, связанную с заболеванием соединительной ткани.

122. Способ по п. 120, отличающийся тем, что легочная гипертензия представляет собой идиопатическую легочную артериальную гипертензию.

123. Способ по п. 119, отличающийся тем, что легочная гипертензия представляет собой легочную гипертензию II класса в

соответствии с ВОЗ.

124. Способ по п. 119, отличающийся тем, что легочная гипертензия представляет собой легочную гипертензию III класса в соответствии с ВОЗ.

125. Способ по п. 119, отличающийся тем, что легочная гипертензия представляет собой легочную гипертензию IV класса в соответствии с ВОЗ.

126. Способ по п. 119, отличающийся тем, что легочная гипертензия представляет собой легочную гипертензию V класса в соответствии с ВОЗ.

127. Способ по любому из пп. 107-126, отличающийся тем, что пациент не имеет эндотелиальной дисфункции.

128. Способ по любому из пп. 107-126, отличающийся тем, что пациент имеет эндотелиальную дисфункцию.

129. Способ по любому из пп. 107-128, отличающийся тем, что пациент не имеет хронической болезни почек 4 стадии или выше.

130. Способ по любому из пп. 107-128, отличающийся тем, что пациент не имеет расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) менее 45 мл/мин/1,73 м².

131. Способ по любому из пп. 107-128, отличающийся тем, что пациент не имеет повышенного соотношения альбумин/креатинин (ACR), которое выше 2000 мг/г.

132. Способ по любому из пп. 107-131, отличающийся тем, что пациент не имеет диабета.

133. Способ по любому из пп. 107-131, отличающийся тем, что пациент имеет диабет.

134. Способ по любому из п. 132 или п. 133, отличающийся тем, что диабет является сахарным диабетом 2 типа.

135. Способ по любому из пп. 107-134, отличающийся тем, что пациент не имеет осложнения, связанного с диабетом.

136. Способ по любому из пп. 107-134, отличающийся тем, что пациент имеет осложнение, связанное с диабетом.

137. Способ по любому из п. 135 или п. 136, отличающийся тем, что осложнение, связанное с диабетом, представляет собой диабетическую нефропатию.

138. Способ по любому из п. 135 или п. 136, отличающийся тем,

что осложнение выбрано из группы, состоящей из ожирения, инсульта, заболевания периферических сосудов, невропатии, мионекроза, ретинопатии и метаболического синдрома (синдром X).

139. Способ по любому из пп. 107-138, отличающийся тем, что пациент не имеет резистентности к инсулину.

140. Способ по любому из пп. 107-138, отличающийся тем, что пациент имеет резистентность к инсулину.

141. Способ по любому из пп. 107-140, отличающийся тем, что пациент не имеет жировой болезни печени.

142. Способ по любому из пп. 107-140, отличающийся тем, что пациент имеет жировую болезнь печени.

143. Способ по любому из пп. 107-140, отличающийся тем, что пациент не имеет печеночной недостаточности.

144. Способ по любому из пп. 107-140, отличающийся тем, что пациент имеет печеночную недостаточность.

145. Способ по любому из пп. 107-144, отличающийся тем, что пациент не имеет избыточной массы тела.

146. Способ по любому из пп. 107-144, отличающийся тем, что пациент имеет избыточную массу тела.

147. Способ по любому из п. 145 или п. 146, отличающийся тем, что пациент страдает от ожирения.

148. Способ по п. 147, отличающийся тем, что ожирение представляет собой ожирение I класса.

149. Способ по п. 147, отличающийся тем, что ожирение представляет собой ожирение II класса.

150. Способ по п. 147, отличающийся тем, что ожирение представляет собой ожирение III класса.

151. Способ по любому из п. 146 или п. 147, отличающийся тем, что индекс массы тела (ИМТ) пациента составляет от 25 кг/м² до 30 кг/м².

152. Способ по любому из п. 146 или п. 147, отличающийся тем, что ИМТ пациента составляет от 30 кг/м² до 35 кг/м².

153. Способ по любому из п. 146 или п. 147, отличающийся тем, что ИМТ пациента составляет от 35 кг/м² до 40 кг/м².

154. Способ по любому из п. 146 или п. 147, отличающийся тем, что ИМТ пациента составляет от 40 кг/м² до 80 кг/м².

155. Способ по любому из пп. 107-154, отличающийся тем, что пациент имеет рак.

156. Способ по любому из пп. 107-154, отличающийся тем, что пациент не имеет рака.

157. Способ по любому из п. 155 или п. 156, отличающийся тем, что рак представляет собой солидную опухоль или злокачественное новообразование лимфоидной ткани на поздней стадии.

158. Способ по любому из п. 155 или п. 156, отличающийся тем, что рак выбран из групп, состоящих из рака молочной железы, рака предстательной железы, рака толстой кишки, рака мозга, меланомы, рака поджелудочной железы, рака яичников, лейкоза или рака кости.

159. Способ по п. 158, отличающийся тем, что рак представляет собой злокачественную меланому на поздней стадии.

160. Способ по п. 158, отличающийся тем, что рак представляет собой рак поджелудочной железы.

161. Способ по любому из пп. 107-160, отличающийся тем, что пациент не имеет хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

162. Способ по любому из пп. 107-160, отличающийся тем, что пациент имеет хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ).

163. Способ по любому из пп. 107-162, отличающийся тем, что пациент является курильщиком.

164. Способ по любому из пп. 107-162, отличающийся тем, что пациент не является курильщиком.

165. Способ по любому из пп. 107-164, отличающийся тем, что пациент имеет нарушенную функцию почек.

166. Способ по любому из пп. 107-165, отличающийся тем, что пациент имеет повышенный уровень по меньшей мере одного биомаркера, связанного с заболеванием почек.

167. Способ по п. 166, отличающийся тем, что биомаркер представляет собой сывороточный креатинин.

168. Способ по п. 166, отличающийся тем, что биомаркер представляет собой цистатин С.

169. Способ по п. 166, отличающийся тем, что биомаркер представляет собой мочевую кислоту.

170. Способ по любому из пп. 107-169, отличающийся тем, что синдром Альпорта является X-сцепленным.

171. Способ по п. 170, дополнительно включающий получение результатов теста, в котором установлено, что синдромом Альпорта у пациента является Х-сцепленным.

172. Способ по п. 170, отличающийся тем, что синдром Альпорта является аутосомно-рецессивным.

173. Способ по п. 172, дополнительно включающий получение результатов теста, в котором установлено, что синдромом Альпорта у пациента является аутосомно-рецессивным.

174. Способ по п. 170, отличающийся тем, что синдром Альпорта является аутосомно-доминантным.

175. Способ по п. 174, дополнительно включающий получение результатов теста, в котором установлено, что синдромом Альпорта у пациента является аутосомно-доминантным.

176. Способ по любому из пп. 107-169, отличающийся тем, что пациент имеет делецию или нонсенс-мутацию *COL4A5*.

177. Способ по п. 176, дополнительно включающий получение результатов теста, в котором установлено, что пациент имеет делецию или нонсенс-мутацию *COL4A5*.

178. Способ по любому из пп. 107-169, отличающийся тем, что пациент имеет сплайсинговую мутацию *COL4A5*.

179. Способ по п. 178, дополнительно включающий получение результатов теста, в котором установлено, что пациент имеет сплайсинговую мутацию *COL4A5*.

180. Способ по любому из пп. 107-169, отличающийся тем, что пациент имеет миссенс-мутацию *COL4A5*.

181. Способ по п. 180, дополнительно включающий получение результатов теста, в котором установлено, что пациент имеет миссенс-мутацию *COL4A5*.

182. Способ по любому из пп. 107-169, отличающийся тем, что пациент имеет мутацию или в *COL4A3*, или в *COL4A4*.

183. Способ по п. 182, дополнительно включающий получение результатов теста, в котором установлено, что пациент имеет мутацию или в *COL4A3*, или в *COL4A4*.

184. Способ по любому из пп. 107-183, отличающийся тем, что у пациента наблюдается микрогематурия.

185. Способ по п. 184, отличающийся тем, что у пациента

наблюдается гематурия.

186. Способ по любому из пп. 107-185, отличающийся тем, что у пациента дополнительно наблюдается микроальбуминурия.

187. Способ по п. 186, отличающийся тем, что у пациента наблюдается альбуминурия.

188. Способ по любому из п. 186 или п. 187, отличающийся тем, что концентрация альбумина в моче составляет от 30 мкг на мг креатинина до 300 мкг на мг креатинина.

189. Способ по любому из п. 186 или п. 187, отличающийся тем, что концентрация альбумина в моче превышает 300 мкг на мг креатинина.

190. Способ по любому из пп. 107-189, отличающийся тем, что у пациента дополнительно наблюдается протеинурия.

191. Способ по п. 190, отличающийся тем, что у пациента наблюдается выраженная протеинурия.

192. Способ по любому из п. 190 или п. 191, отличающийся тем, что в моче пациентов наблюдается наличие большого количества белков.

193. Способ по любому из пп. 190-192, отличающийся тем, что моча пациента демонстрирует соотношение белка к креатинину, составляющее более 0,2 мг/г.

194. Способ по п. 193, отличающийся тем, что моча пациента демонстрирует соотношение белка к креатинину, составляющее более 1,0 мг/г.

195. Способ по любому из пп. 107-194, отличающийся тем, что рСКФ пациента составляет менее 45 мл/мин/1,73 м².

196. Способ по п. 195, отличающийся тем, что у пациента наблюдается ACR, составляющее менее 2000 мг/г.

197. Способ по любому из пп. 107-196, отличающийся тем, что способ приводит к уменьшению соотношения белка к креатинину в моче пациента до менее чем 50% от уровня в отсутствие лечения.

198. Способ по любому из пп. 107-197, отличающийся тем, что способ приводит к уменьшению соотношения белка к креатинину в моче пациента до менее чем 1,0 мг/г.

199. Способ по любому из пп. 107-198, отличающийся тем, что способ приводит к уменьшению соотношения белка к креатинину в моче

пациента до менее чем 100 мкг/мг.

200. Способ по п. 199, отличающийся тем, что способ приводит к уменьшению соотношения альбумина к креатинину в моче пациента до менее чем 50 мкг/мг.

201. Способ по любому из пп. 107-200, отличающийся тем, что возраст пациента составляет менее 75 лет.

202. Способ по п. 201, отличающийся тем, что возраст пациента составляет менее 60 лет.

203. Способ по п. 202, отличающийся тем, что возраст пациента составляет менее 40 лет.

204. Способ по п. 203, отличающийся тем, что возраст пациента составляет менее 30 лет.

205. Способ по п. 204, отличающийся тем, что возраст пациента составляет менее 25 лет.

206. Способ по любому из пп. 107-205, отличающийся тем, что пациент не имеет по меньшей мере одной из следующих характеристик:

(А) сердечно-сосудистого заболевания;

(В) повышенного исходного уровня натрийуретического пептида В-типа (BNP);

(С) расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) < 45 мл/мин/1,73 м²; и

(D) повышенного соотношения альбумин/креатинин (ACR) > 2000 мг/г.

207. Способ по п. 206, отличающийся тем, что пациент не имеет двух из указанных характеристик.

208. Способ по п. 206, отличающийся тем, что пациент не имеет трех из указанных характеристик.

209. Способ по п. 208, отличающийся тем, что пациент не имеет ни одной из указанных характеристик.

210. Способ по любому из пп. 107-209, отличающийся тем, что пациент является человеком.

211. Способ по любому из пп. 107-210, отличающийся тем, что пациент является мужчиной.

212. Способ по любому из пп. 107-210, отличающийся тем, что пациент является женщиной.

213. Способ по любому из пп. 1-212, отличающийся тем, что по

меньшей мере часть соединения присутствует в виде кристаллической формы, имеющей рентгеновскую дифрактограмму ($\text{CuK}\alpha$), содержащую характерные дифракционные пики при около 8,8, 12,9, 13,4, 14,2 и 17,4 $^{\circ}2\theta$.

214. Способ по п. 213, отличающийся тем, что рентгеновская дифрактограмма ($\text{CuK}\alpha$) по существу такая, как показано на Фиг. 1А или Фиг. 1В.

215. Способ по любому из пп. 1-212, отличающийся тем, что по меньшей мере часть соединения присутствует в виде аморфной формы, имеющей рентгеновскую дифрактограмму ($\text{CuK}\alpha$) с пиком при приблизительно 13,5 $^{\circ}2\theta$, по существу как показано на Фиг. 1С, и температуру стеклования (T_g).

216. Способ по п. 215, отличающийся тем, что значение T_g находится в диапазоне от около 120 $^{\circ}\text{C}$ до около 135 $^{\circ}\text{C}$.

217. Способ по п. 216, отличающийся тем, что значение T_g находится в диапазоне от около 125 $^{\circ}\text{C}$ до около 130 $^{\circ}\text{C}$.

218. Способ по любому из пп. 1-217, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество представляет собой суточную дозу от около 0,1 мг до около 300 мг соединения.

219. Способ по п. 218, отличающийся тем, что суточная доза составляет от около 0,5 мг до около 200 мг соединения.

220. Способ по п. 219, отличающийся тем, что суточная доза составляет от около 1 мг до около 150 мг соединения.

221. Способ по п. 220, отличающийся тем, что суточная доза составляет от около 1 мг до около 75 мг соединения.

222. Способ по п. 221, отличающийся тем, что суточная доза составляет от около 1 мг до около 20 мг соединения.

223. Способ по п. 218, отличающийся тем, что суточная доза составляет от около 2,5 мг до около 30 мг соединения.

224. Способ по п. 223, отличающийся тем, что суточная доза составляет около 2,5 мг соединения.

225. Способ по п. 223, отличающийся тем, что суточная доза составляет около 5 мг соединения.

226. Способ по п. 223, отличающийся тем, что суточная доза составляет около 10 мг соединения.

227. Способ по п. 223, отличающийся тем, что суточная доза составляет около 15 мг соединения.

228. Способ по п. 223, отличающийся тем, что суточная доза составляет около 20 мг соединения.

229. Способ по п. 223, отличающийся тем, что суточная доза составляет около 30 мг соединения.

230. Способ по любому из пп. 1-217, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество представляет собой суточную дозу, которая составляет 0,01 – 100 мг соединения на кг массы тела.

231. Способ по п. 230, отличающийся тем, что суточная доза составляет 0,05-30 мг соединения на кг массы тела.

232. Способ по п. 231, отличающийся тем, что суточная доза составляет 0,1-10 мг соединения на кг массы тела.

233. Способ по п. 232, отличающийся тем, что суточная доза составляет 0,1-5 мг соединения на кг массы тела.

234. Способ по п. 233, отличающийся тем, что суточная доза составляет 0,1-2,5 мг соединения на кг массы тела.

235. Способ по любому из пп. 1-217, отличающийся тем, что соединение вводят пациенту в виде одной дозы в сутки.

236. Способ по любому из пп. 1-217, отличающийся тем, что соединение вводят пациенту в виде двух или более доз в сутки.

237. Способ по любому из пп. 1-217, отличающийся тем, что соединение вводят перорально, внутриартериально или внутривенно.

238. Способ по любому из пп. 1-217, отличающийся тем, что соединение сформулировано в виде твердой или мягкой капсулы или таблетки.

239. Способ по любому из пп. 1-217, отличающийся тем, что соединение сформулировано в виде твердой дисперсии, содержащей (i) соединение и (ii) вспомогательное вещество.

240. Способ по п. 239, отличающийся тем, что вспомогательное вещество представляет собой сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата.

241. Способ по п. 240, отличающийся тем, что сополимер содержит метакриловую кислоту и этилакрилат в соотношении 1:1.

242. Способ по любому из пп. 1-241, дополнительно включающий введение пациенту второй терапии.

243. Способ по п. 242, отличающийся тем, что вторая терапия включает введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества второго лекарственного средства.

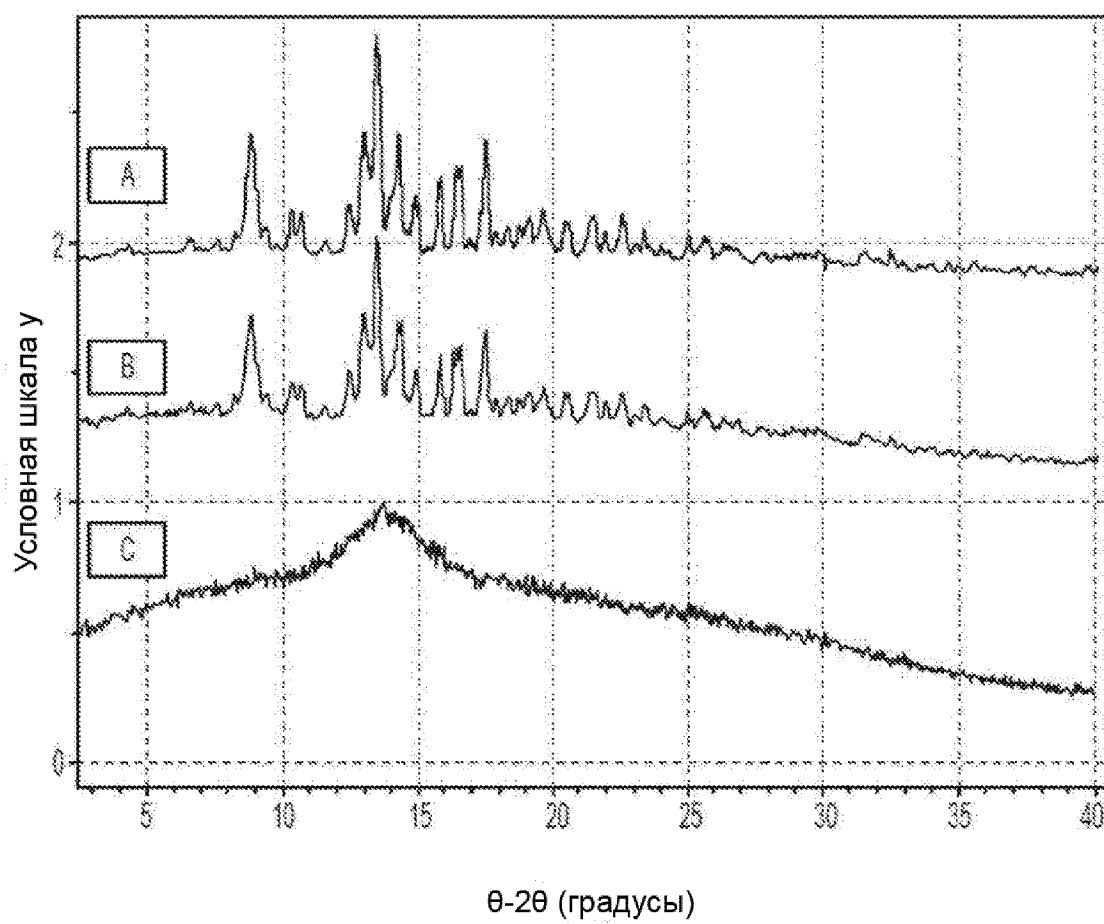
244. Способ по п. 243, отличающийся тем, что второе лекарственное средство представляет собой ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, блокатор рецепторов ангиотензина или антагонист альдостерона.

245. Способ по п. 244, отличающийся тем, что ингибитор ангиотензин-превращающего фермента представляет собой рамиприл, эналаприл, лизиноприл, беназеприл, фозиноприл, квинаприл, цилазаприл, периноприл или трандолаприл.

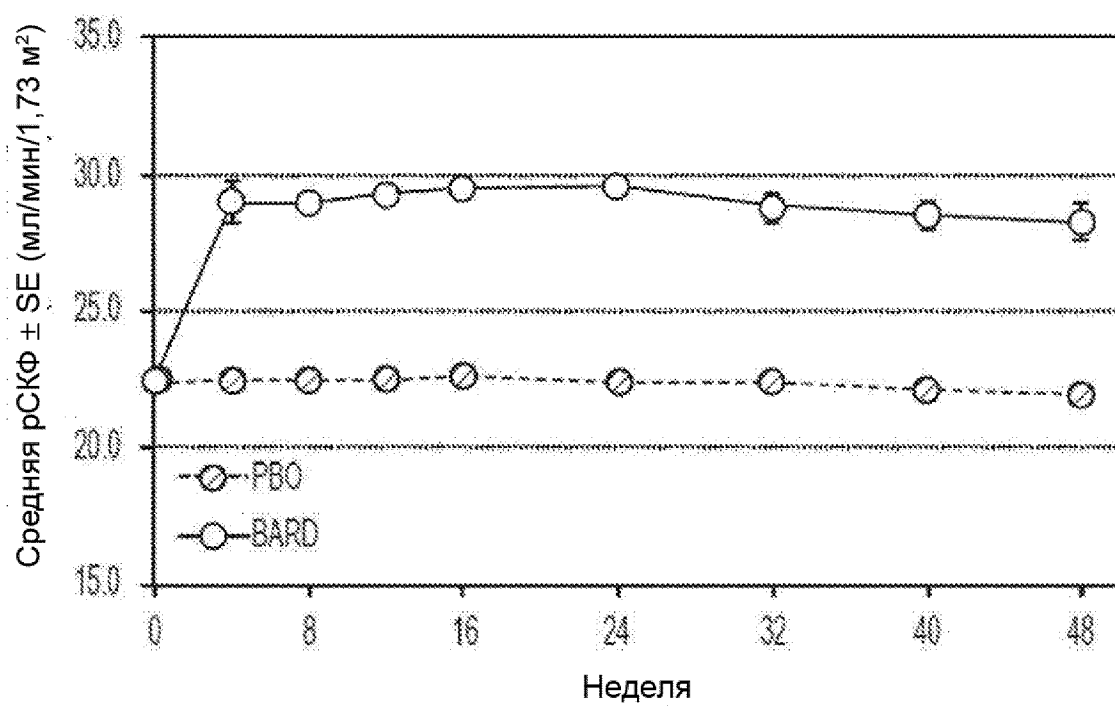
246. Способ по п. 244, отличающийся тем, что блокатор рецепторов ангиотензина представляет собой лозартан, кандесартан, ирбесартан, телмисартан, валсартан или эпросартан.

247. Способ по п. 244, отличающийся тем, что антагонист альдостерона представляет собой спиронолактон.

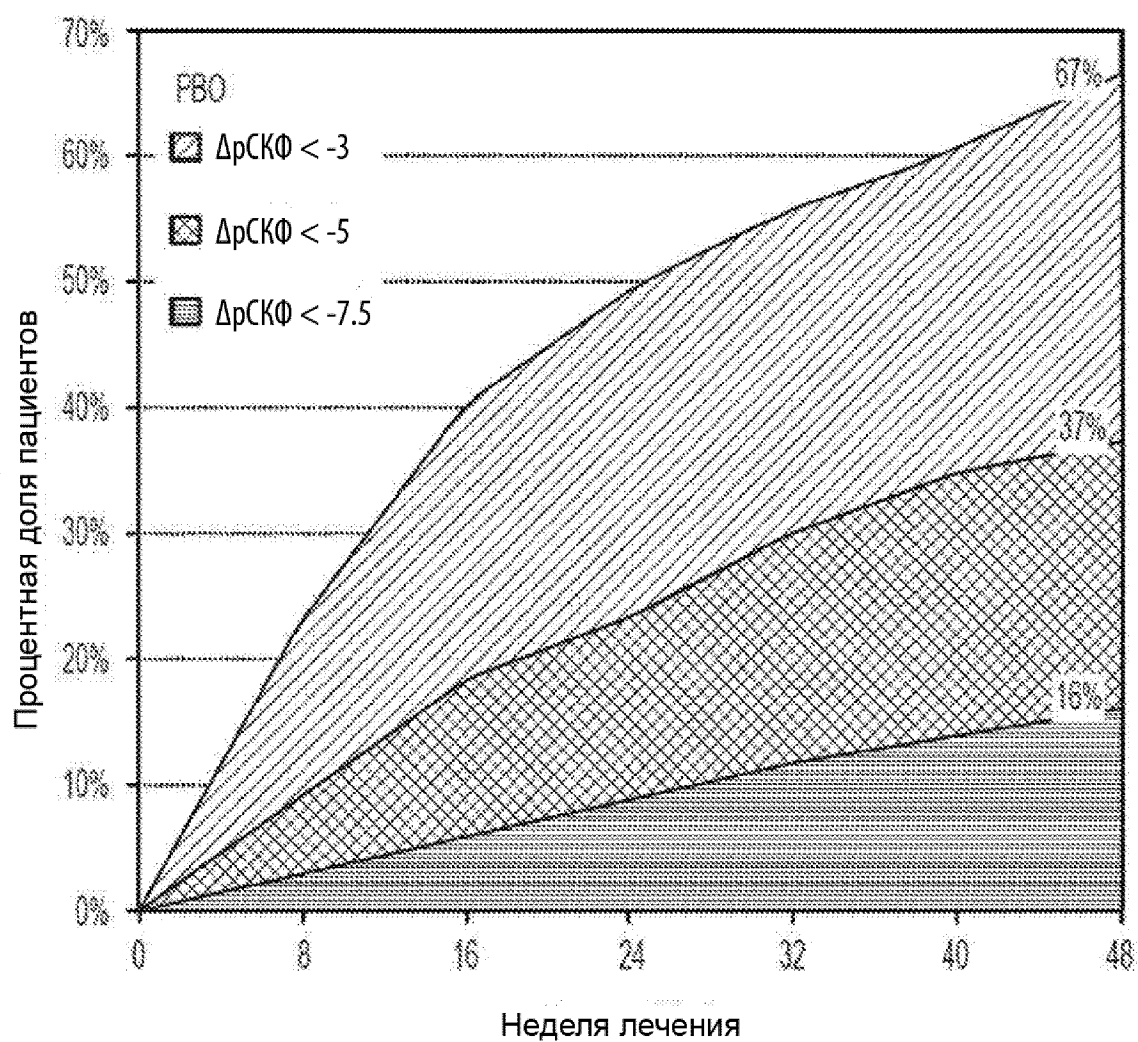
По доверенности



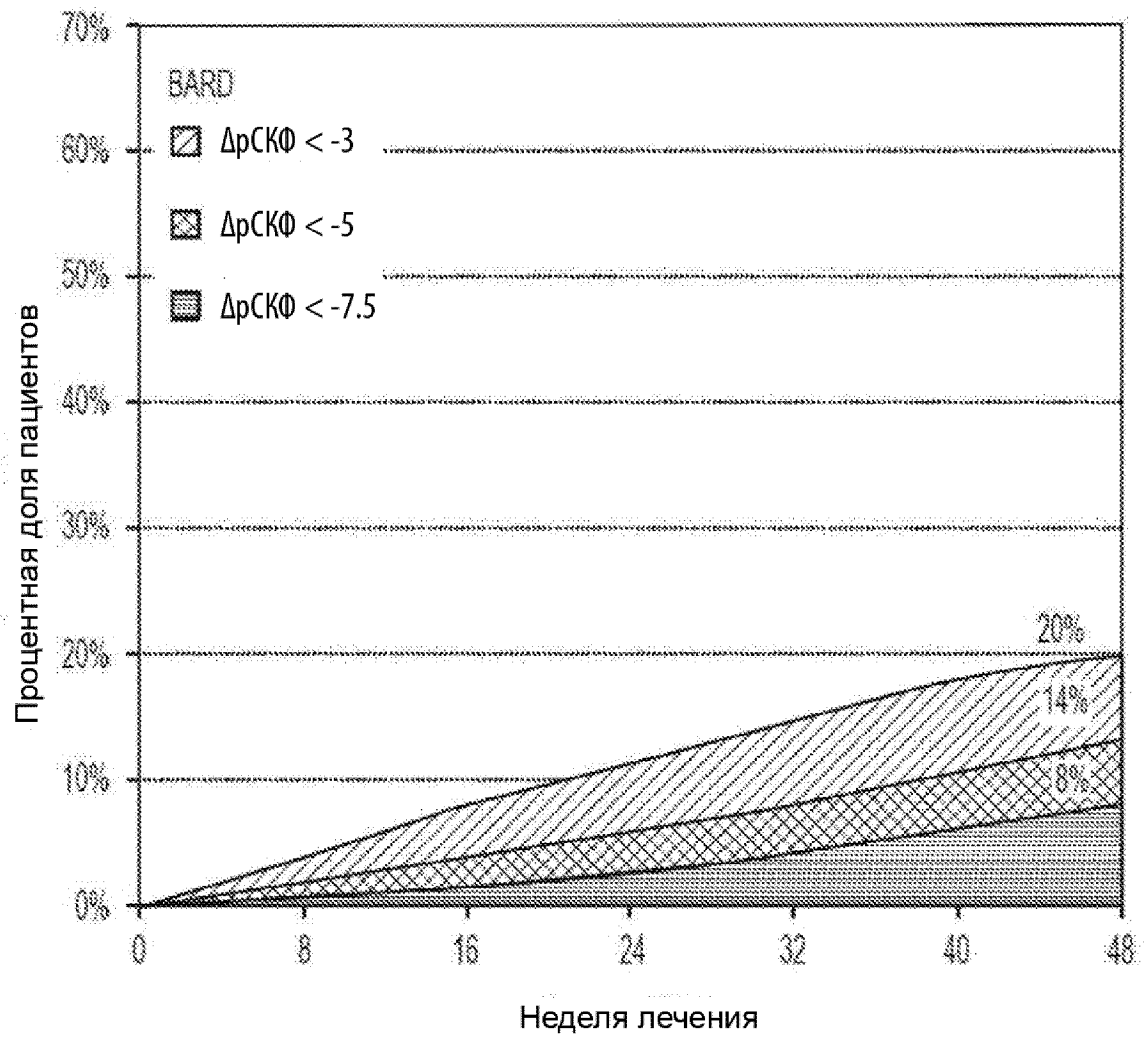
Фиг. 1А-С



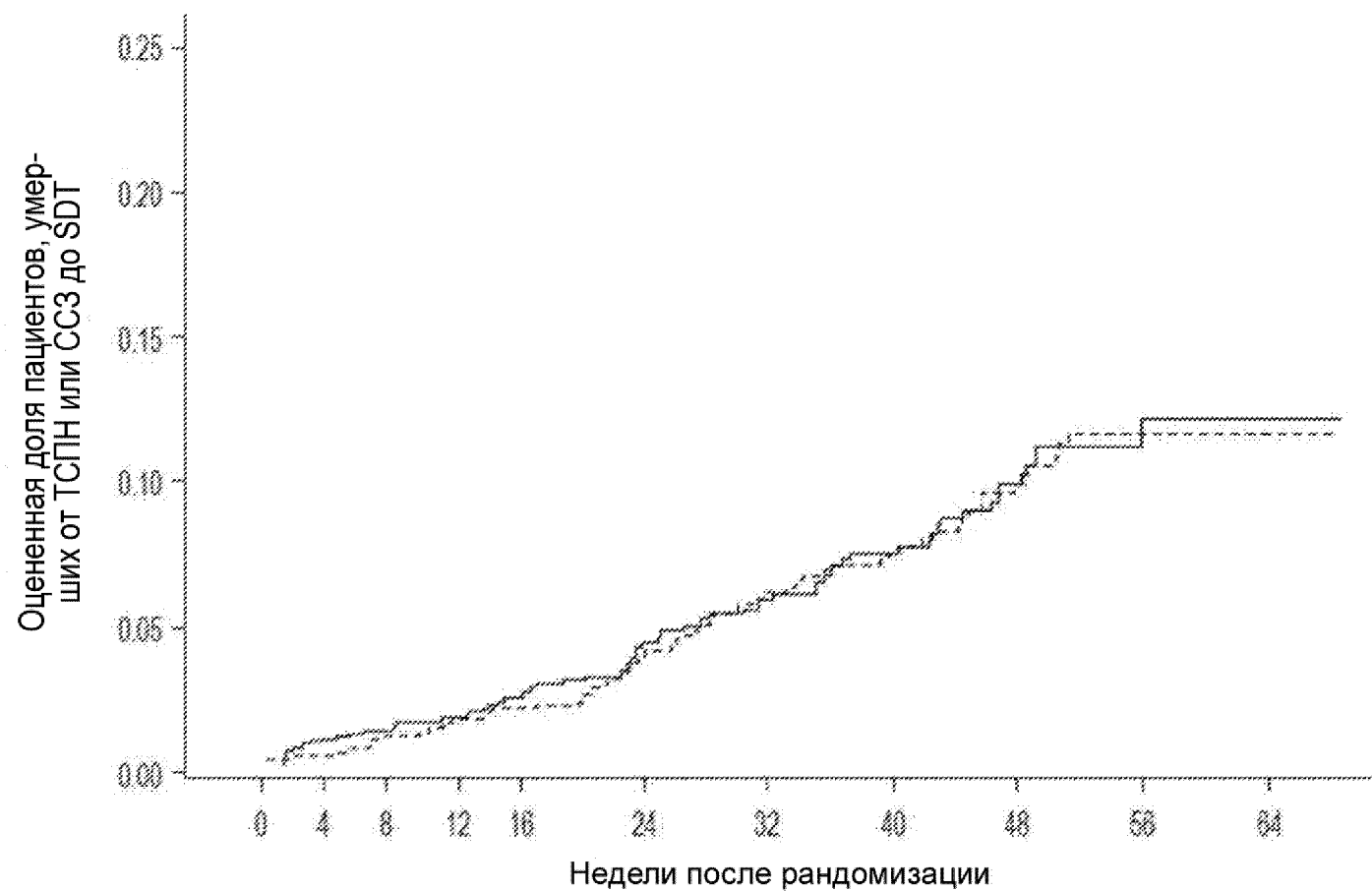
Фиг. 2



Фиг. 3А



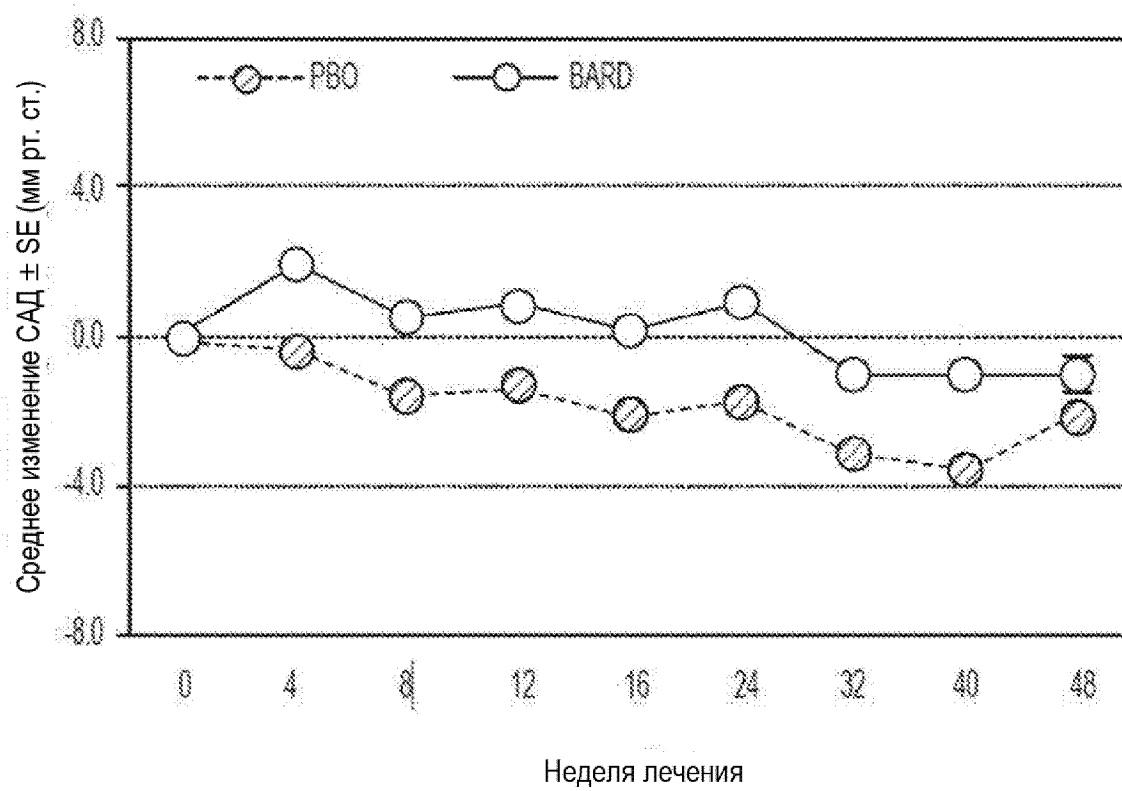
Фиг. 3В



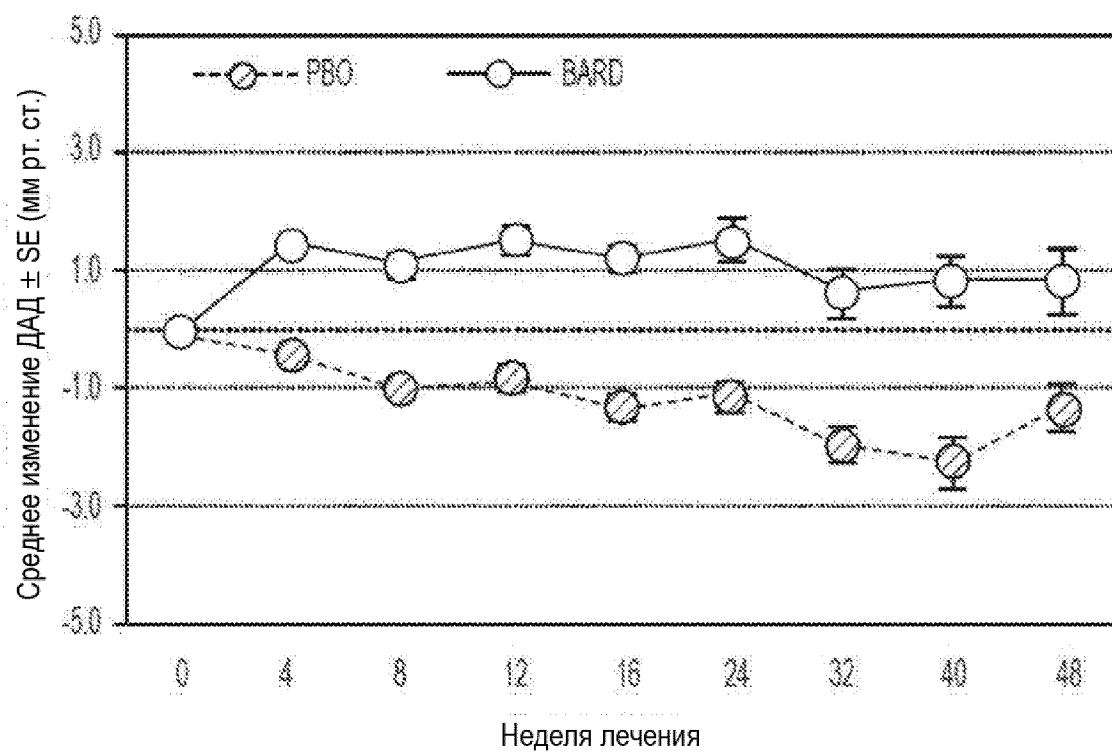
Количество с повышенным риском (ITT популяция)

BARD	—	1088	1077	1050	982	904	756	571	429	297	137	18
PBO	- - - -	1097	1095	1076	1004	922	768	586	439	318	142	19

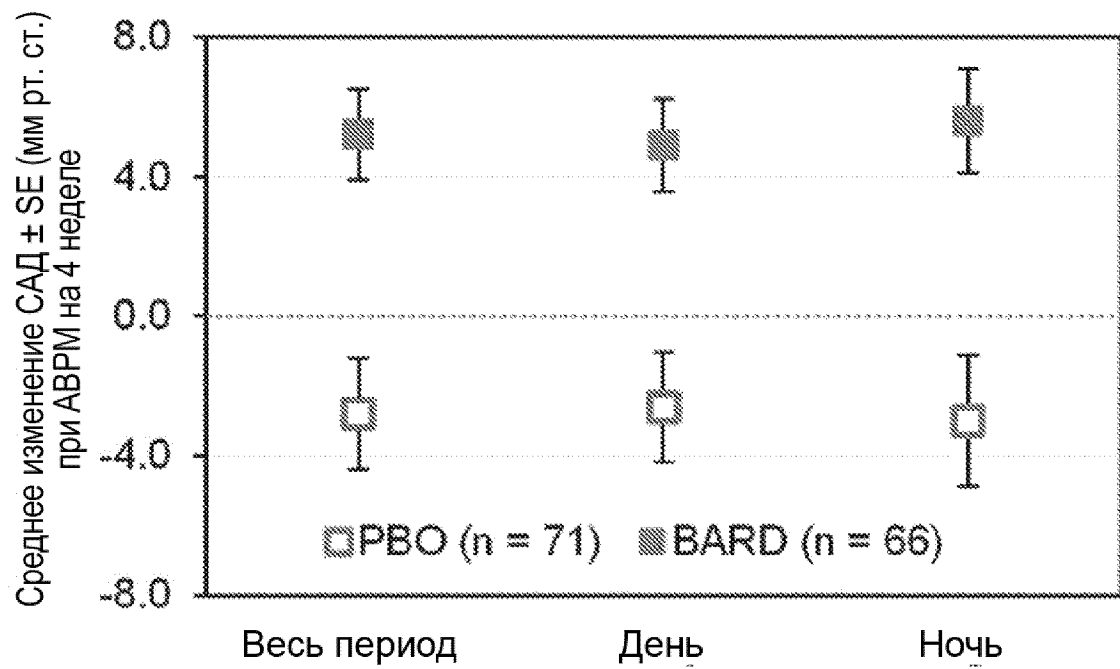
Фиг. 4



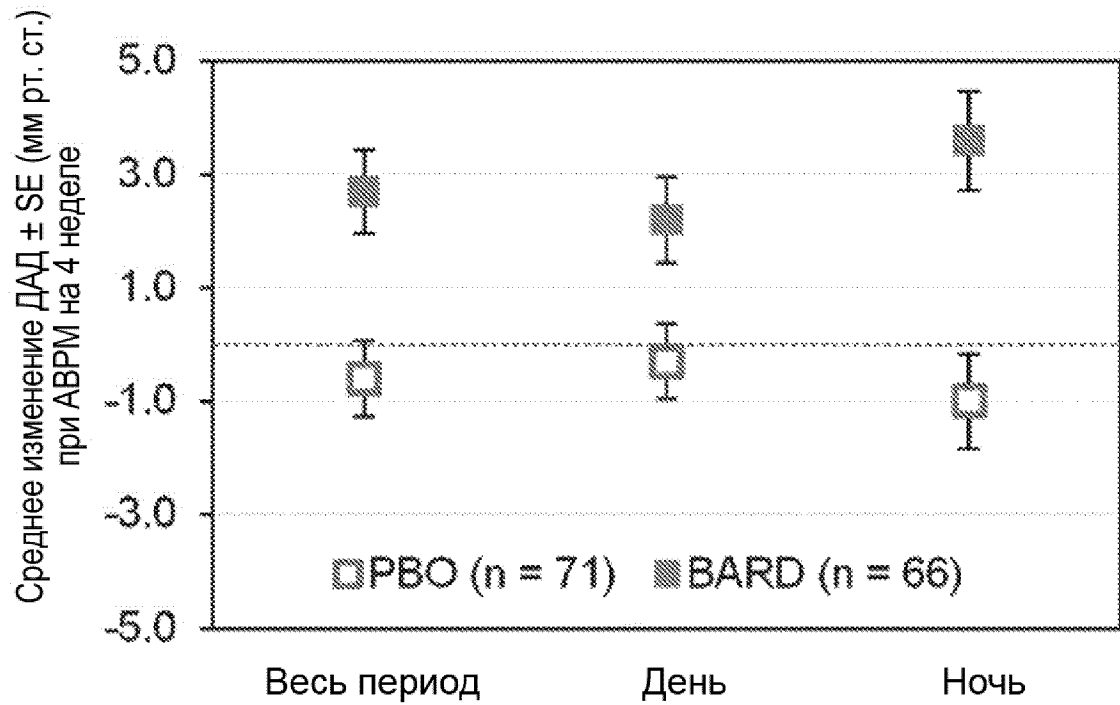
Фиг. 6А



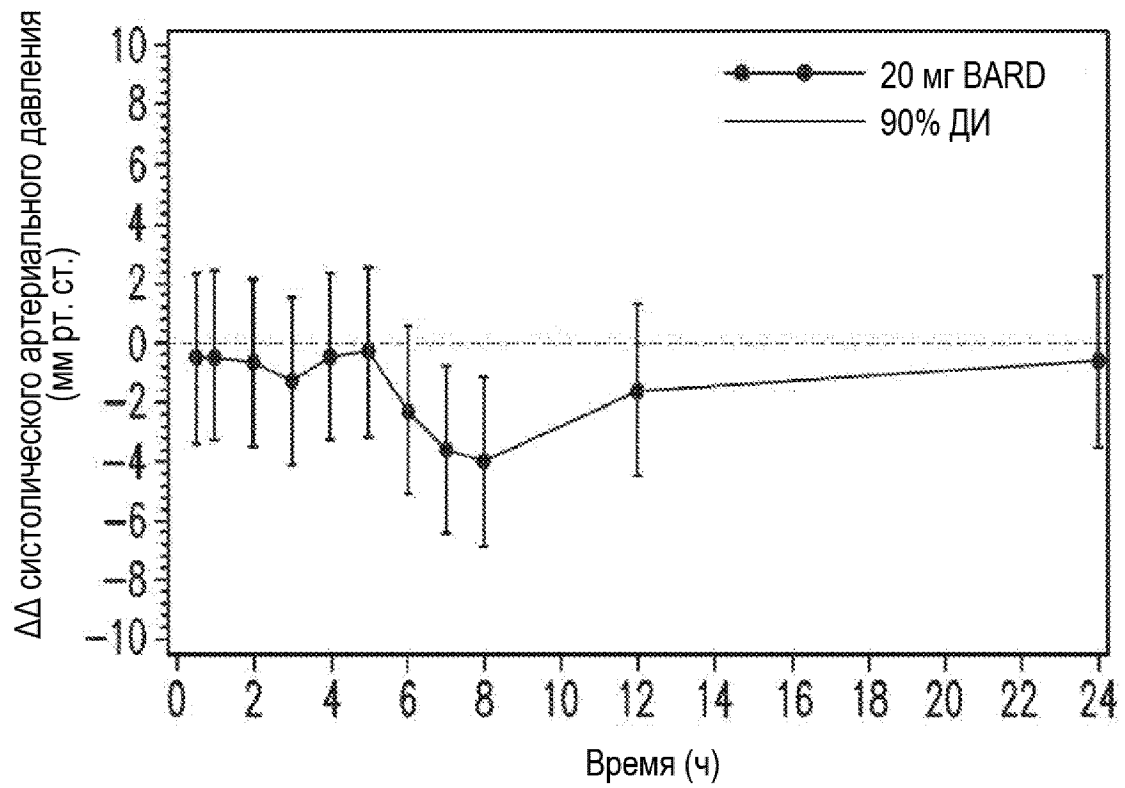
Фиг. 6В



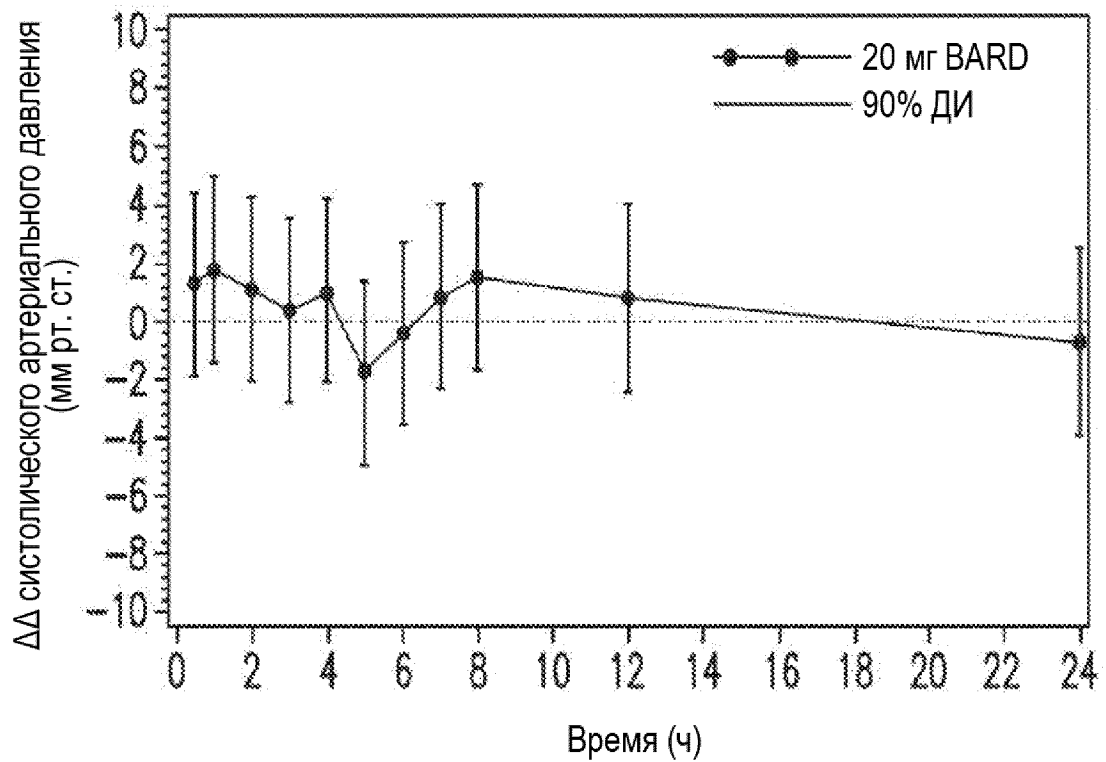
Фиг. 7А



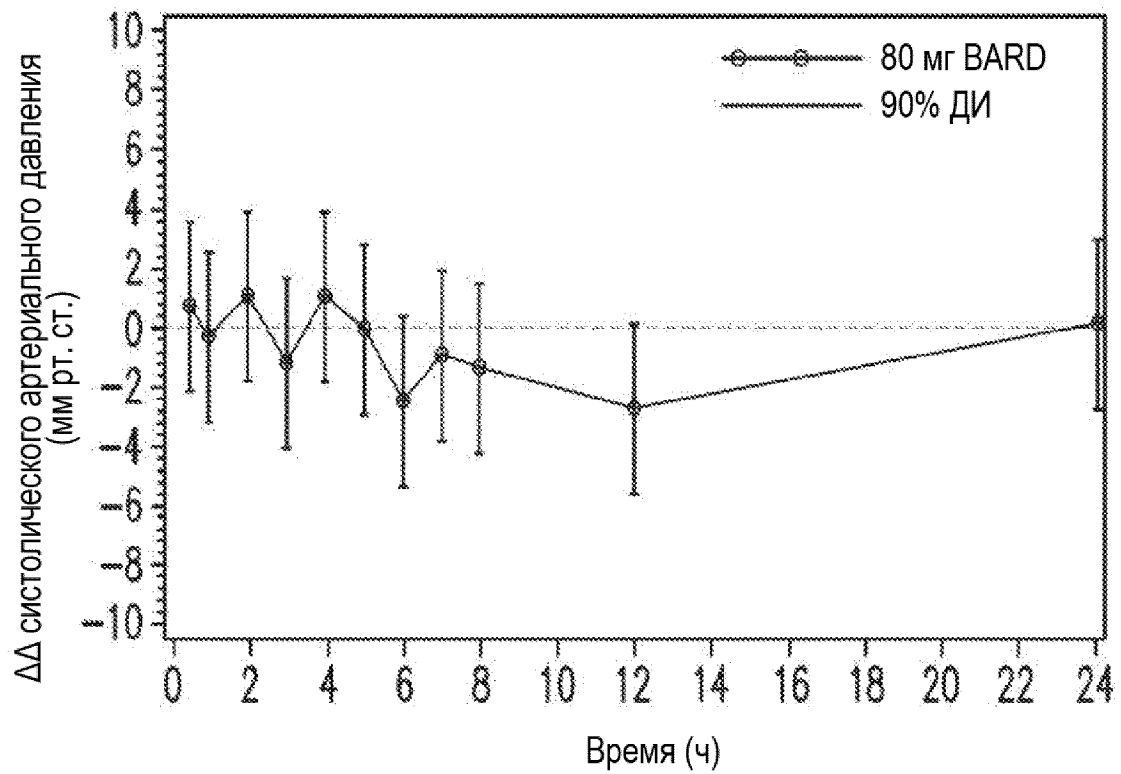
Фиг. 7В



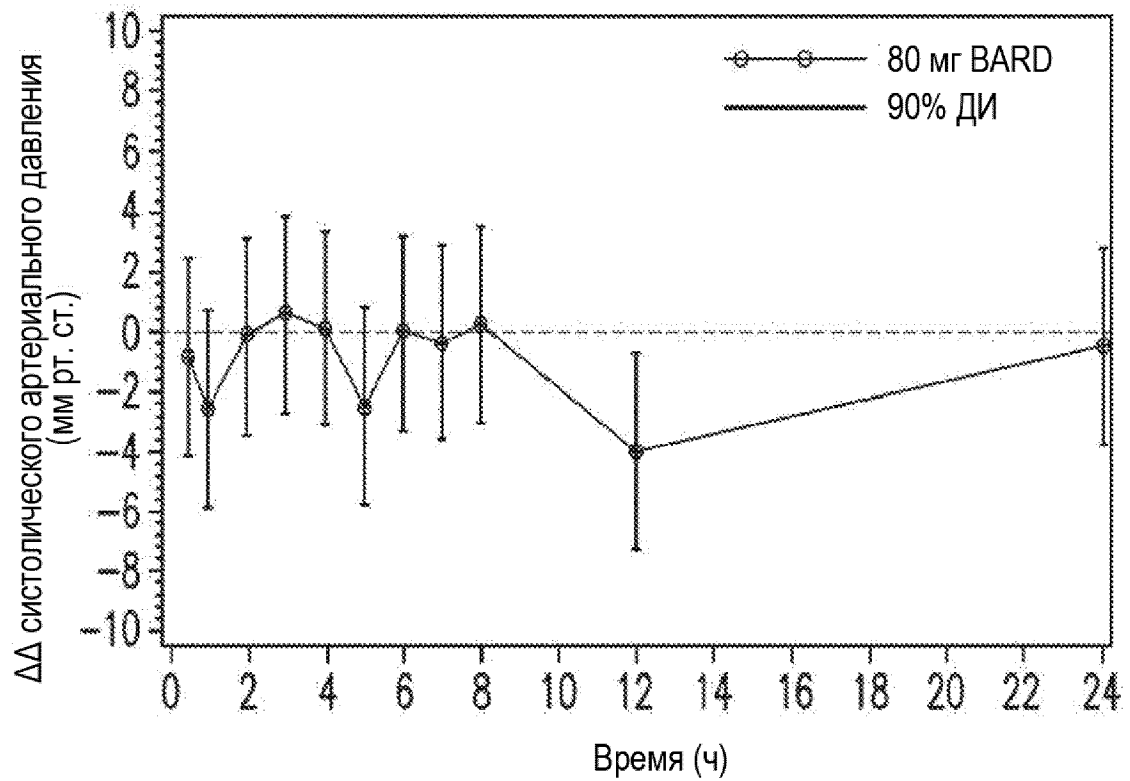
Фиг. 8А



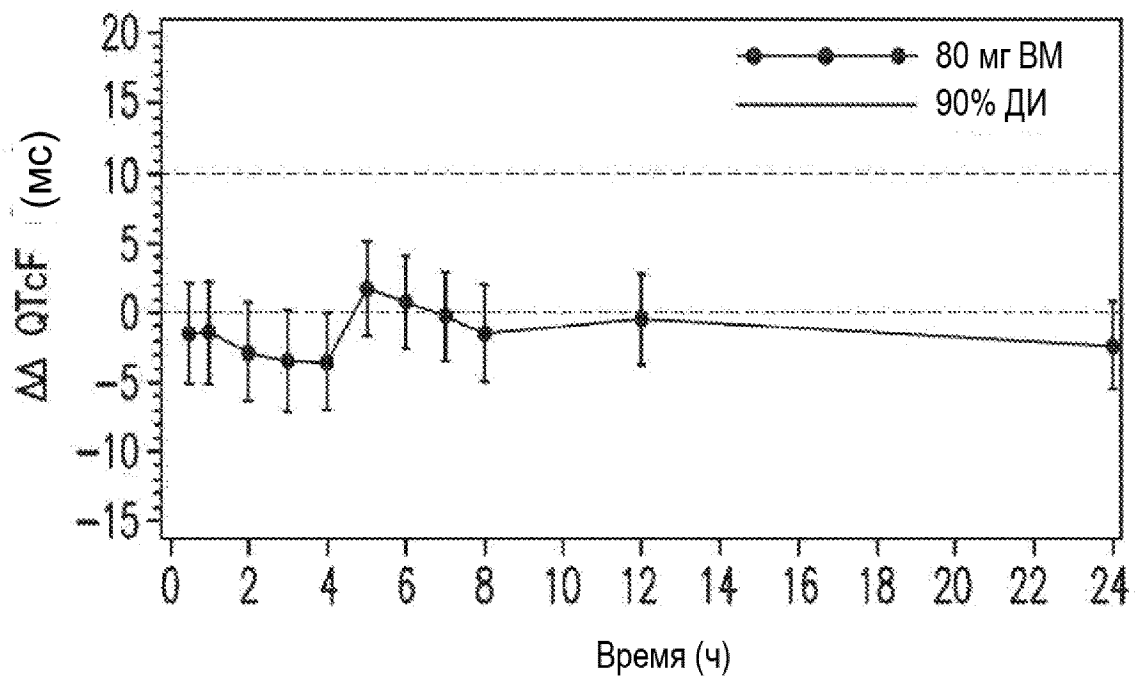
Фиг. 8В



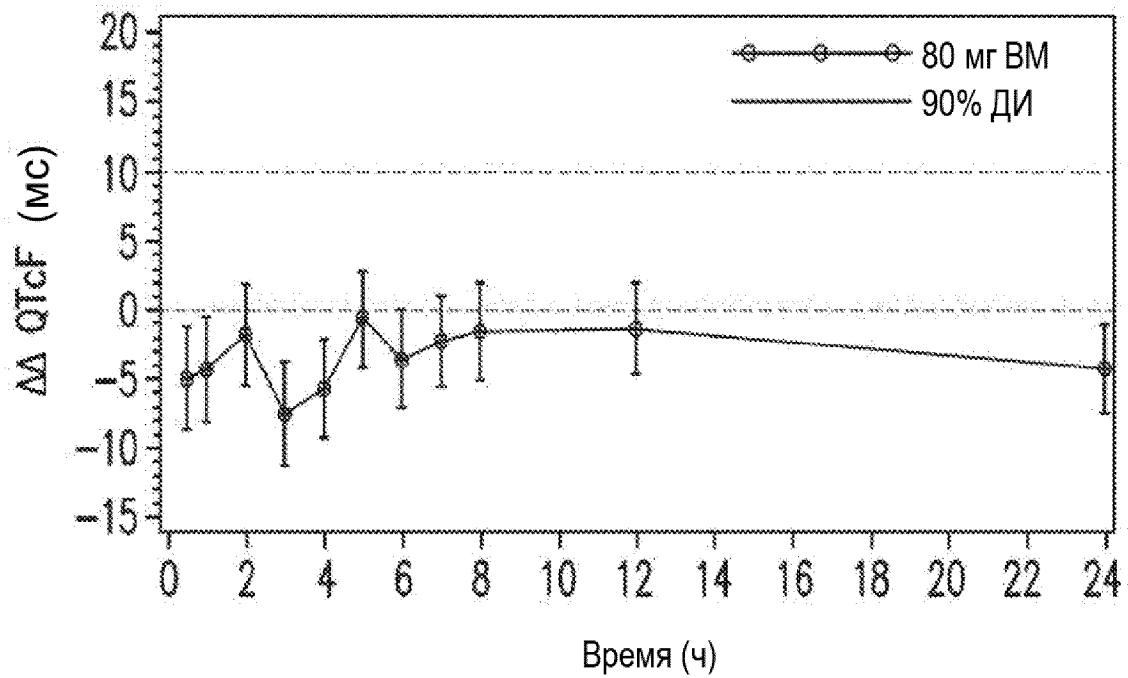
Фиг. 8С



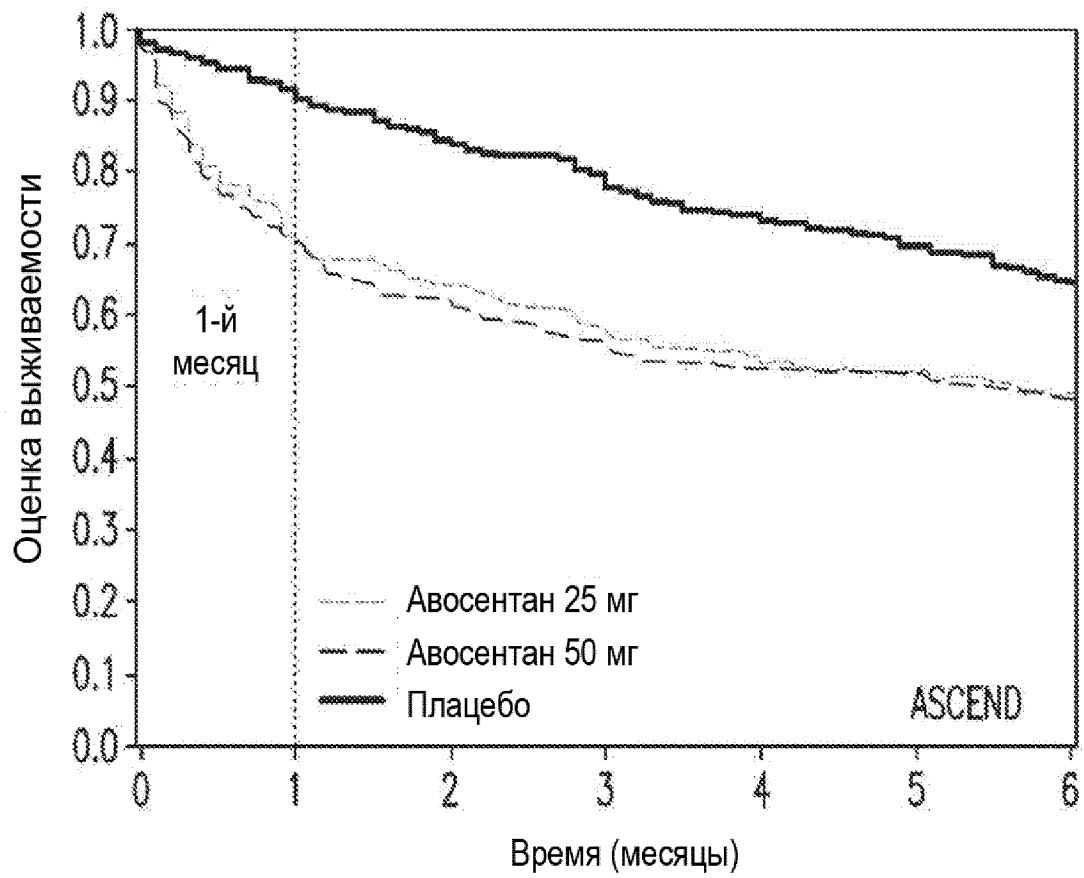
Фиг. 8D



Фиг. 9А

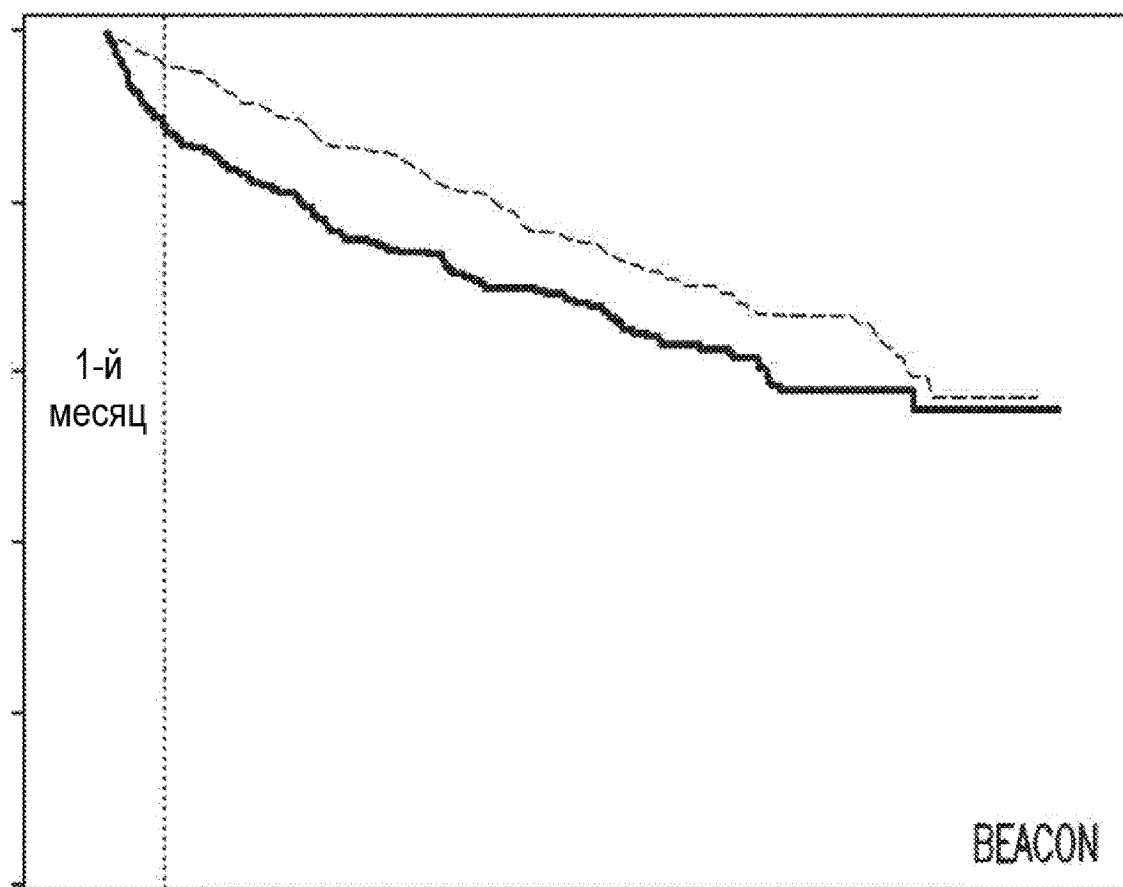


Фиг. 9В

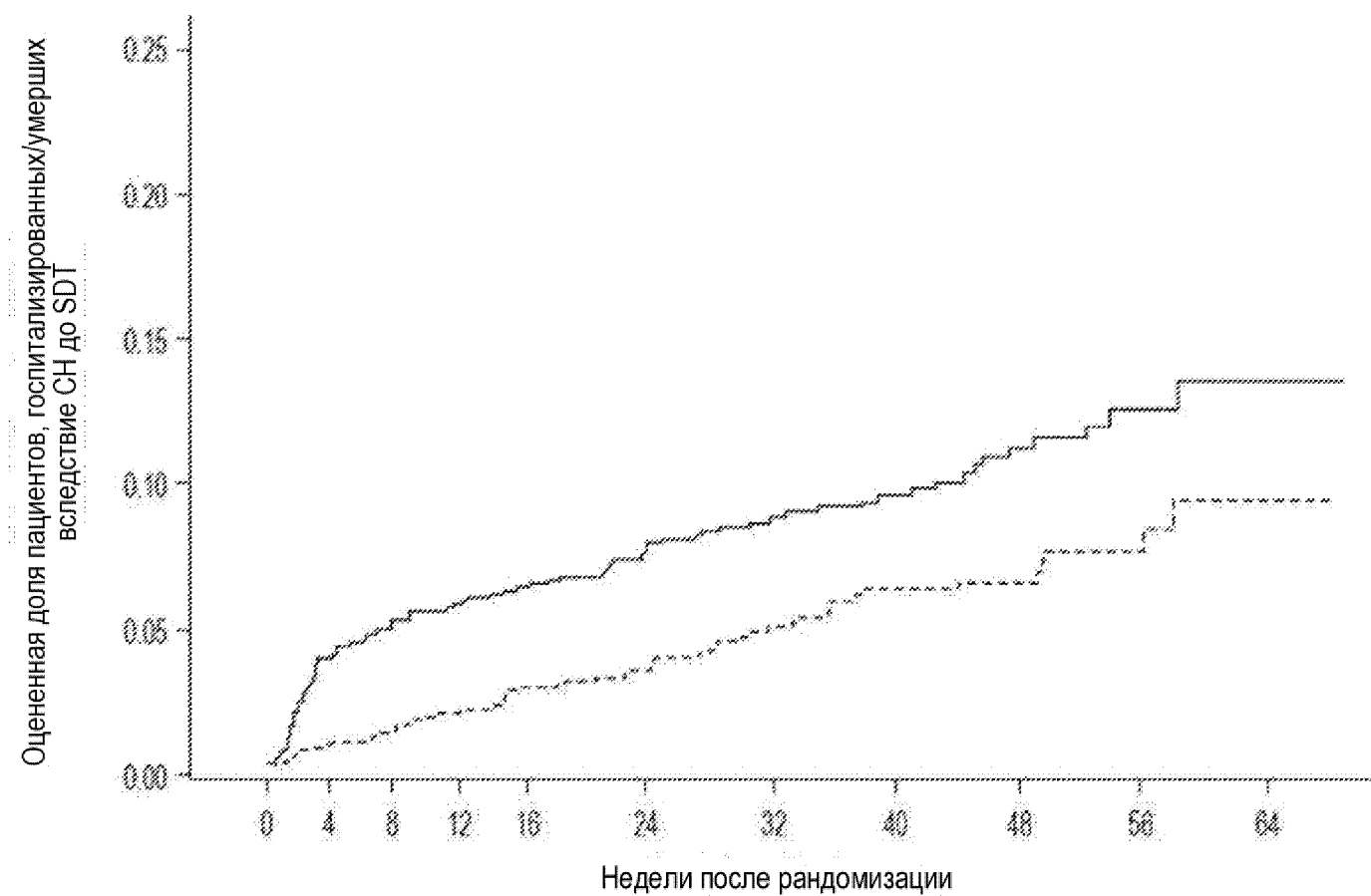


Пациенты с повышенным риском (n)				
25 мг	455	206	141	106
50 мг	478	213	130	96
Плацебо	459	309	211	152

Фиг. 10А



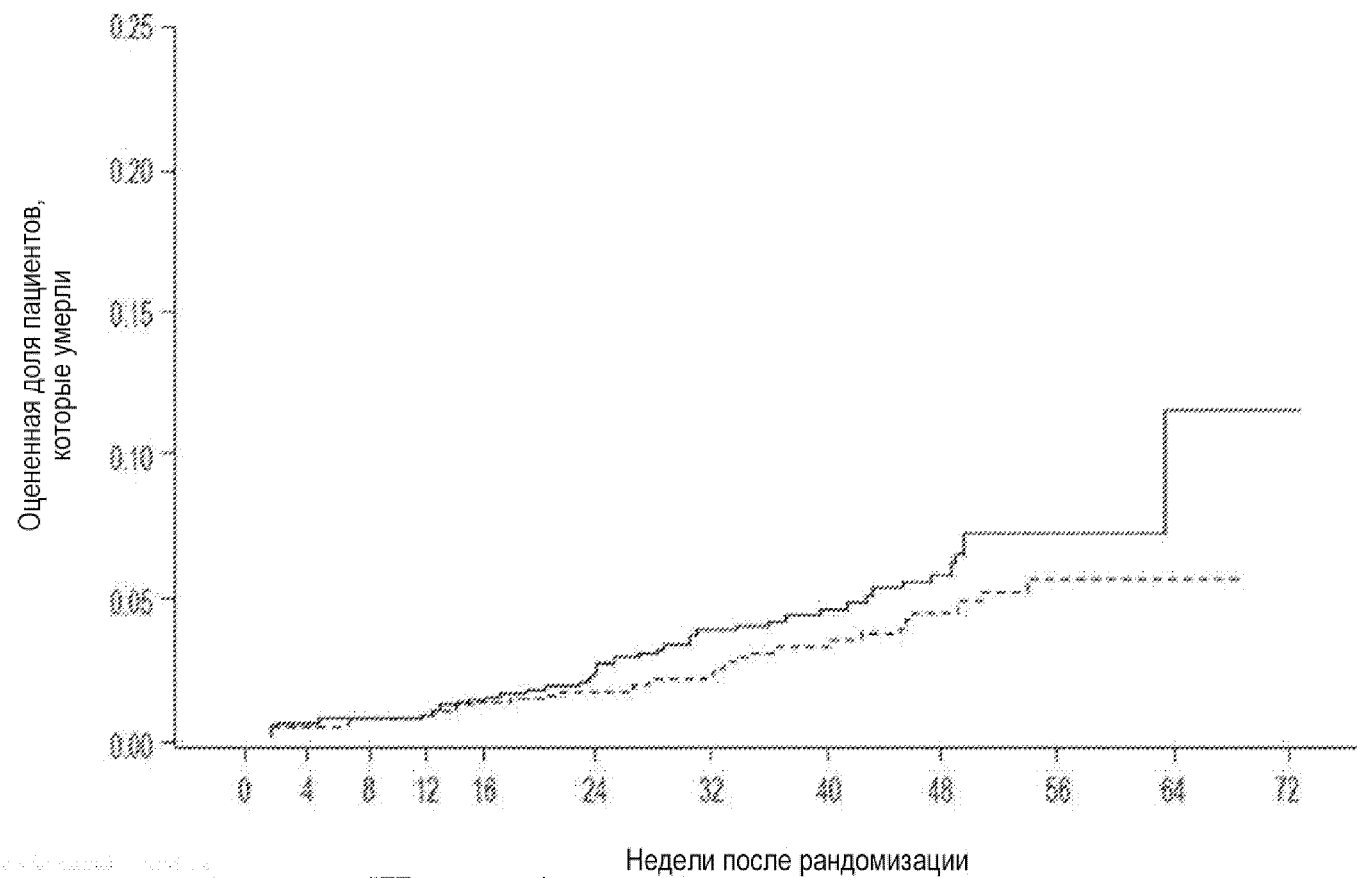
Фиг. 10В



Количество с повышенным риском (ITT популяция)

BARD	1088	1045	1006	942	864	723	548	417	288	133	15
PBO	1097	1089	1070	994	907	762	591	438	315	135	20

Фиг. 11



Количество с повышенным риском (ITT популяция)

BARD	—	1088	1082	1055	993	917	770	590	451	315	144	19	1
пlacebo	- - -	1097	1096	1081	1010	930	786	624	464	341	156	23	0

Фиг. 12