

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **042085**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.01.11

(51) Int. Cl. *A61K 31/52* (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

(21) Номер заявки
201690456

(22) Дата подачи заявки
2014.08.22

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ И ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЧЕК(31) **61/869,527**(32) **2013.08.23**(33) **US**(43) **2016.06.30**(86) **PCT/US2014/052382**(87) **WO 2015/027206 2015.02.26**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**РИТА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ
ХОЛДИНГЗ, ЭлЭлСи (US)**

(72) Изобретатель:
**Чин Мелани Пэй-Хэнг, Мейер Колин
Дж. (US)**

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

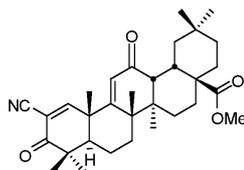
(56) **WO-A2-2009146216**

Q.Q. WU ET AL.: "Bardoxolone methyl (BARD) ameliorates ischemic AKI and increases expression of protective genes Nrf2, PPAR, and H0-1", AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY. RENAL PHYSIOLOGY, vol. 300, no. 5, 2 February 2011 (2011-02-02), pages F1180-F1192, XP055043940, ISSN: 1931-857X, DOI: 10.1152/ajprenal.00353.2010, abstract

MCCULLOUGH ET AL.: "Cardiac and renal function in patients with type 2 diabetes who have chronic kidney disease; potential effects of bardoxolone methyl", DRUG DESIGN DEVELOPMENT AND THERAPY, vol. 6, 2012, pages 141-149, XP002733792, abstract

(57) Изобретение относится к способу лечения или предотвращения заболевания почек у нуждающегося в этом пациента. Способ включает введение пациенту фармацевтически эффективного количества соединения формулы (I), или фармацевтически приемлемой соли, или таутомера указанного соединения, причем было установлено, что указанному пациенту не свойственен повышенный уровень натрийуретического пептида типа В (ВНП), а также не свойственна по меньшей мере одна из следующих характеристик: (а) сердечная недостаточность в анамнезе; (б) рассчитанная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) 20 мл/мин/1,73 м² или менее и (с) увеличенное соотношение альбумин/креатинин (САК).

(I),

**B1****042085****042085 B1**

Заявка на данное изобретение испрашивает приоритет на основании предварительной заявки США № 61/869527, поданной 23 августа 2013 г., полное содержание которой включено в настоящее описание посредством ссылки.

Уровень техники Область техники

Настоящее изобретение относится в общем смысле к области биологии и медицины. Более конкретно, настоящее изобретение относится в некоторых аспектах к способам лечения и/или предотвращения эндотелиальной дисфункции у пациентов, у которых было диагностировано сердечно-сосудистое заболевание или которые подвержены риску сердечно-сосудистого заболевания (в том числе у пациентов, у которых были диагностированы легочная артериальная гипертензия, другие формы легочной гипертензии, атеросклероз, рестеноз, гиперлипидемия, гиперхолестеролемиа, метаболический синдром или ожирение, или которые подвержены риску указанных заболеваний) и других заболеваний или состояний, с применением бардоксолона метила и его аналогов.

Описание предшествующего уровня техники

Заболевания сердечно-сосудистой системы часто сопровождаются окислительным стрессом и воспалением в пораженных тканях. Окислительный стресс возникает в клетках, если образования антиоксидантных белков, таких как глутатион, каталаза и супероксиддисмутаза, недостаточны для противодействия внутриклеточному или местному уровню активных форм кислорода или азота, таких как супероксид, пероксид водорода и пероксинитрит. Несмотря на то, что оксид азота является важной сигнальной молекулой, его чрезмерное образование может также способствовать окислительному стрессу. Воспаление представляет собой биологический процесс, обеспечивающий устойчивость к инфекциям или паразитическим организмам и восстановление поврежденной ткани. Воспаление обычно характеризуется локальной вазодилатацией, покраснением, припухлостью и болью, рекрутированием лейкоцитов в участок инфекции или повреждения, продукцией воспалительных цитокинов, таких как ФНО α и ИЛ-1, и продукцией активных форм кислорода или азота. На поздних стадиях воспаления могут наблюдаться ремоделирование ткани, ангиогенез и образование рубцов (фиброз), что является частью процесса заживления раны. В норме воспалительный ответ является регулируемым и временным и завершается контролируемым образом после того, как инфекция или повреждение были нейтрализованы надлежащим образом. Однако, если регуляторные механизмы нарушены, острое воспаление может стать чрезмерным и жизнеугрожающим. В качестве альтернативы воспаление может стать хроническим и может вызвать кумулятивное повреждение ткани или системные осложнения. Специализированные клетки, которые активируются провоспалительными путями передачи сигналов, такие как макрофаги, могут являться значимым источником активных форм кислорода и азота, вызывая или поддерживая окислительный стресс в окружающих тканях. Воспалительные цитокины, такие как ФНО α , ИЛ-6 и интерферон гамма, могут также стимулировать продукцию активных форм кислорода/азота во множестве клеток и тем самым могут способствовать окислительному стрессу.

Эндотелиальная дисфункция, неспособность эндотелиальных клеток сосудов осуществлять свои нормальные функции, часто является ранним признаком сердечно-сосудистых заболеваний и родственных нарушений, в том числе атеросклероза, гипертензии, заболевания коронарной артерии, хронического заболевания почек, легочной гипертензии, сосудистых осложнений при диабете и сердечно-сосудистых осложнений при многих хронических заболеваниях. См., например, Perine, 1998. В норме эндотелий (один слой клеток, выстилающий по существу всю сосудистую систему) регулирует равновесие между вазоконстрикцией и вазодилатацией. Эндотелий также обладает антикоагулянтными и антитромбоцитарными свойствами и обеспечивает физический барьер между кровотоком и остальным телом, регулируя как миграцию клеток, так и прохождение жидкости в ткани. Известные факторы риска сердечно-сосудистого заболевания, в том числе гиперлипидемия, курение сигарет и диабет, связаны с эндотелиальной дисфункцией. Считают, что повреждение эндотелия является критическим ранним этапом развития атеросклеротических бляшек. Эндотелиальную дисфункцию можно обнаружить клиническим способом по увеличению количества циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК). См., например, Burger (2012).

Признаком эндотелиальной дисфункции является нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации, которая опосредуется оксидом азота (NO), образованным эндотелиальной синтазой оксида азота (eNOS), конститутивной формой NOS, которая преимущественно экспрессируется в эндотелиальных клетках (например, Davignon, 2004). В здоровой сосудистой сети NO, образованный эндотелием, диффундирует в гладкомышечные клетки сосудов (ГМКС), где активирует гуанилатциклазу и стимулирует образование циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), тем самым способствуя релаксации ГМКС и, соответственно, вазодилатации. Другие функции эндотелия (например, ингибирование агрегации тромбоцитов, ингибирование адгезии лейкоцитов и ингибирование пролиферации ГМКС) также опосредуются NO. При дисфункции эндотелия образование NO уменьшается. Окислительный стресс представляет собой основной предрасполагающий фактор развития эндотелиальной дисфункции. Многие факторы риска, связанные с сердечно-сосудистым заболеванием (например, гипертензия, активация ре-

нин/ангиотензиновой системы, гиперхолестеролемию, курение сигарет и диабет), могут активировать НАДФН-оксидазы (NOX) в эндотелиальных клетках, ГМКС и в других клетках стенки сосудов. Активация NOX увеличивает местные концентрации супероксида.

Данный избыток супероксида является непосредственным источником окислительного стресса, а также может активировать другие ферменты, которые образуют активные формы кислорода (например, ксантиноксидазу; Forstermann, 2006). Избыток супероксида может также реагировать с NO с образованием пероксинитрита, который, в свою очередь, может окислять (и исчерпывать) тетрагидробиоптерин (BH4), важный кофактор для образования NO в результате активности eNOS. Когда BH4 исчерпывается, eNOS становится "разобщенной" и образует супероксид вместо NO, что вносит вклад в общее состояние окислительного стресса (например, Forstermann, 2006).

Клинические проявления эндотелиальной дисфункции являются значительными. Эндотелиальная дисфункция приводит к повреждению стенки артерий; данное заболевание считают ранним маркером атеросклероза, возникающим до появления обнаруживаемых атеросклеротических бляшек (например, Davignon, 2004). Как было отмечено выше, эндотелиальная дисфункция вызывает сокращение ГМКС, что приводит к вазоконстрикции и гипертензии. В целом, эндотелиальная дисфункция вовлечена в нарушения, включающие пролиферацию ГМКС, в том числе рестеноз после сосудистой хирургии и легочную артериальную гипертензию (ЛАГ).

Атеросклероз, первопричинная патология, приводящая ко многим формам сердечно-сосудистых заболеваний, возникает, если физический дефект или повреждение выстилки (эндотелия) артерии запускает эндотелиальную дисфункцию и воспалительный ответ, вовлекающий пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и инфильтрацию лейкоцитов в пораженную область. В итоге может возникнуть осложненное поражение, известное как атеросклеротическая бляшка. Такая бляшка содержит вышеупомянутые клетки вместе с отложениями липопротеинов, содержащих холестерин, и других веществ. Данные бляшки могут непосредственно препятствовать надлежащему кровообращению или могут разрываться с образованием тромба (сгустка крови), который провоцирует инфаркт, инсульт или другое ишемическое событие (например, Hansson et al., 2006).

Медикаментозное лечение сердечно-сосудистого заболевания включает профилактическое лечение, такое как применение лекарственных средств, предназначенных для уменьшения кровяного давления или уровней циркулирующих холестерина и липопротеинов, а также вариантов лечения, разработанных для уменьшения тенденции тромбоцитов и других клеток крови к адгезии (посредством чего уменьшается скорость прогрессирования бляшки и риск образования тромба). В последнее время были предложены лекарственные средства, такие как стрептокиназа и активатор тканевого плазминогена, которые применяются для растворения тромба и восстановления тока крови. Хирургические варианты лечения включают аортокоронарное шунтирование для обеспечения альтернативного снабжения кровью, баллонную ангиопластику для сдавливания ткани бляшки и увеличения диаметра просвета артерии и каротидную эндартерэктомию для удаления ткани бляшки в сонной артерии. Такие варианты лечения, в особенности баллонная ангиопластика, могут сопровождаться применением стентов, расширяемых сетчатых трубок, разработанных для поддержания стенок артерий в пораженной области и сохранения сосуда открытым. В последнее время стало распространенным применение стентов, выделяющих лекарственное средство, для предотвращения послеоперационного рестеноза (повторное сужение артерии) в пораженной области. Рестеноз обусловлен, главным образом, пролиферацией ГМКС, которая запускается вызванной повреждением воспалительной передачей сигналов и эндотелиальной дисфункцией. Данные изделия представляют собой проволочные стенты, покрытые биологически совместимой полимерной матрицей, содержащей лекарственное средство, которое ингибирует пролиферацию клеток (например, паклитаксел или рапамицин). Полимер обеспечивает медленное локализованное высвобождение лекарственного средства в пораженной области с минимальным воздействием на нецелевые ткани. Несмотря на значительные преимущества данных вариантов лечения, смертность от сердечно-сосудистого заболевания остается высокой и сохраняется значительная неудовлетворенная потребность в вариантах лечения сердечно-сосудистого заболевания.

Легочная гипертензия (ЛГ) представляет собой состояние, при котором в легочной артерии наблюдается увеличенное давление. Легочную гипертензию определяют как среднее давление в легочной артерии в состоянии покоя более чем 25 мм рт. ст. ЛГ может привести к гипертрофии правого желудочка и к правосторонней сердечной недостаточности, если данное заболевание успешно не лечить. Эндотелиальная дисфункция часто вовлечена в патогенез ЛГ (например, Gologanu et al., 2012; Bolignano et al., 2013; Dumitrascu et al., 2013; Kosmadakis et al., 2013; Guazzi and Galie, 2012). Легочная гипертензия может возникать в связи с различными состояниями. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) выделяет пять классов ЛГ (Bolignano et al., 2013):

(I) идиопатическая, наследственная и ассоциированная легочная артериальная гипертензия, или ЛАГ;

(II) ЛГ, связанная с левосторонним заболеванием сердца;

(III) ЛГ, связанная с заболеваниями легких, такими как ХОЗЛ (хроническое обструктивное заболевание легких), и/или гипоксией (например, в результате апноэ во сне);

(IV) хроническая тромболитическая ЛГ, возникающая в результате непроходимости сосудов легочных артерий; и

(V) ЛГ с неустановленными или многофакторными причинами (например, хроническое заболевание почек, требующее диализа).

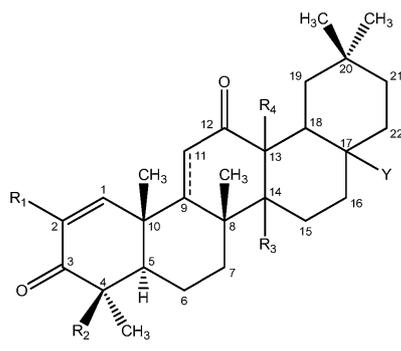
Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), наиболее опасный подтип легочной гипертензии (класс 1 согласно классификации ЛГ ВОЗ), может по своему происхождению быть идиопатической, наследственной, вторичной по отношению к врожденному пороку сердца, вторичной по отношению к заболеванию соединительной ткани, вторичной по отношению к портальной гипертензии и окклюзионному поражению легочных вен или обусловленной контактом с лекарственным средством или токсином (например, Volignano et al., 2013). ЛАГ представляет собой заболевание малых легочных артерий, которое характеризуется чрезмерной вазоконстрикцией, фиброзом, тромбозом, ремоделированием легочных сосудов и гипертрофией правого желудочка (ГПЖ). Считают, что эндотелиальная дисфункция играет ключевую роль в патогенезе данного заболевания (например, см. публикацию Humbert, 2004, которая включена в настоящее описание посредством ссылки во всей своей полноте). ЛАГ вызывает прогрессивное увеличение сопротивления легочных сосудов, которое в итоге приводит к недостаточности правого желудочка и смерти. Несмотря на то, что ЛАГ не образует метастазы или не нарушает границы тканей, ЛАГ характеризуется некоторыми общими чертами с раком, в том числе гиперпролиферацией и устойчивостью к апоптозу некоторых клеток (например, ГМКС), а также гликолитическим метаболизмом данных пролиферирующих клеток (который аналогичен хорошо известному эффекту Варбурга при раке). Также при ЛАГ сообщалось об активации факторов транскрипции, вовлеченных в развитие рака (например, NF-каппа В и STAT3) (например, Paulin et al., 2012; Hosokawa, 2013).

Приблизительно 15000-20000 пациентов в США страдают от ЛАГ. Несмотря на лечение современными вариантами терапии, ЛАГ показатель смертности в течение 1 года для ЛАГ составляет 15% и коэффициент выживаемости в течение 5 лет составляет всего 22-38% (Theppan, 2007). Очевидно, что существует потребность в улучшенных вариантах терапии ЛАГ.

Краткое описание изобретения

Согласно одному аспекту в настоящем изобретении предложены способы лечения и/или предотвращения эндотелиальной дисфункции у пациентов, у которых было диагностировано сердечно-сосудистое заболевание или которые подвержены риску сердечно-сосудистого заболевания (в том числе у пациентов, у которых были диагностированы легочная артериальная гипертензия, другие формы легочной гипертензии, атеросклероз, рестеноз, гиперлипидемия, гиперхолестеролемия, метаболический синдром или ожирение или которые подвержены риску указанных заболеваний), и других заболеваний или состояний с применением бардоксолона метила и его аналогов.

Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем изобретении предложены способы лечения или предотвращения эндотелиальной дисфункции у пациента, который нуждается в таком лечении или предотвращении, включающие введение указанному пациенту фармацевтически эффективного количества соединения формулы



(I),

где R_1 представляет собой $-CN$, галоген, $-CF_3$ 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, гидроксиль, метил или являются такими, как определено ниже для любой из данных групп, взятой вместе с группой R_c ; и

Y представляет собой:

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

алкил $_{(C\leq 8)}$, алкенил $_{(C\leq 8)}$, алкинил $_{(C\leq 8)}$, арил $_{(C\leq 12)}$, аралкил $_{(C\leq 2)}$, гетероарил $_{(C\leq 8)}$, гетероциклоалкил $_{(C\leq 12)}$, алкокси $_{(C\leq 8)}$, арилокси $_{(C\leq 12)}$, ацилокси $_{(C\leq 8)}$, алкиламино $_{(C\leq 8)}$, диалкиламино $_{(C\leq 8)}$, алкениламино $_{(C\leq 8)}$, ариламино $_{(C\leq 8)}$, аралкиламино $_{(C\leq 8)}$, алкилтио $_{(C\leq 8)}$, ацилтио $_{(C\leq 8)}$, алкилсульфониламино $_{(C\leq 8)}$ или замещенные версии любой из данных групп;

-алкандиил $_{(C\leq 8)}$ - R_b , -алкендиил $_{(C\leq 8)}$ - R_b или замещенную версию любой из данных групп, где R_b представляет собой:

водород, гидроксид, галоген, амино или тио; или

гетероарил_(C≤8), алкокси_(C≤8), алкенилокси_(C≤8), арилокси_(C≤8), аралкокси_(C≤8), гетероарилокси_(C≤8), ацилокси_(C≤8), алкиламино_(C≤8), диалкиламино_(C≤8), алкениламино_(C≤8), ариламино_(C≤8), аралкиламино_(C≤8), гетероариламино_(C≤8), алкилсульфониламино_(C≤8), амидо_(C≤8), -OC(O)NH-алкил_(C≤8), -OC(O)CH₂NHC(O)O-*t*-бутил, -OCH₂-алкилтио_(C≤8) или замещенную версию любой из данных групп;

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

водород, гидроксид, галоген, амино, -NHOH,  или тио или

алкил_(C≤8), алкенил_(C≤8), алкинил_(C≤8), арил_(C≤8), аралкил_(C≤8), гетероарил_(C≤8), гетероциклоалкил_(C≤8), алкокси_(C≤8), алкенилокси_(C≤8), арилокси_(C≤8), аралкокси_(C≤8), гетероарилокси_(C≤8), ацилокси_(C≤8), алкиламино_(C≤8), диалкиламино_(C≤8), ариламино_(C≤8), алкилсульфониламино_(C≤8), амидо_(C≤8), -NH-алкокси_(C≤8), -NH-гетероциклоалкил_(C≤8), -NHC(NOH)-алкил_(C≤8), -NH-амидо_(C≤8) или замещенную версию любой из данных групп;

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

R_c и R₄ оба вместе представляют собой -O- или -NR_d-, где R_d представляет собой водород или алкил_(C≤8); или

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

водород, гидроксид, амино или

алкил_(C≤8), алкенил_(C≤8), алкинил_(C≤8), арил_(C≤8), аралкил_(C≤8), гетероарил_(C≤8), гетероциклоалкил_(C≤8), алкокси_(C≤8), арилокси_(C≤8), аралкокси_(C≤8), гетероарилокси_(C≤8), ацилокси_(C≤8), алкиламино_(C≤8), диалкиламино_(C≤8), ариламино_(C≤8), или замещенную версию любой из данных групп;

или фармацевтически приемлемой соли, или таутомера указанного соединения,

причем было установлено, что указанному пациенту не свойственна по меньшей мере одна из следующих характеристик:

- левостороннее заболевание миокарда в анамнезе;
- повышенный уровень натрийуретического пептида типа В (ВНП);
- увеличенное соотношение альбумин/креатинин (САК);
- хроническое заболевание почек (ХЗП).

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения пациент страдает от легочной артериальной гипертензии или у указанного пациента наблюдаются один или более симптомов легочной артериальной гипертензии. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения было установлено, что пациенту не свойственны по меньшей мере две из указанных характеристик. Согласно некоторым вариантам реализации было установлено, что пациенту не свойственны по меньшей мере три из указанных характеристик. Согласно некоторым вариантам реализации было установлено, что пациенту не свойственны все четыре указанные характеристики.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения соединение представляет собой CDDO-Ме. И согласно некоторым из данных вариантов реализации настоящего изобретения по меньшей мере часть CDDO-Ме присутствует в виде полиморфной формы, причем полиморфная форма представляет собой кристаллическую форму, которая характеризуется дифракционной рентгенограммой (CuKα), содержащей значительные дифракционные максимумы приблизительно при 8,8, 12,9, 13,4, 14,2 и 17,4°2θ. В неограничивающих примерах дифракционная рентгенограмма (CuKα) является по существу такой, как показано на фиг. 1А или 1В. Согласно другим вариациям по меньшей мере часть CDDO-Ме присутствует в виде полиморфной формы, причем полиморфная форма представляет собой аморфную форму, которая характеризуется дифракционной рентгенограммой (CuKα) с размытым максимумом приблизительно при 13,5°2θ, как по существу показано на фиг. 1С, а также Т_g. Согласно некоторым вариациям соединение находится в аморфной форме. Согласно некоторым вариациям соединение представляет собой стекловидную твердую форму CDDO-Ме, которая характеризуется порошковой дифракционной рентгенограммой с размытым максимумом приблизительно при 13,5°2θ, как показано на фиг. 1С, а также Т_g. Согласно некоторым вариациям значение Т_g находится в диапазоне от приблизительно 120 до приблизительно 135°С. Согласно некоторым вариациям значение Т_g составляет от приблизительно 125 до приблизительно 130°С.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения соединение вводят местно. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения соединение вводят системно. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения соединение вводят пероральным, интраадипозальным, внутриартериальным, внутрисуставным, интракраниальным, внутрикожным, внутриочаговым, внутримышечным, интраназальным, интраокулярным, интраперикардальным, интраперитонеальным, внутриплевральным, интрапростатическим, интраректальным, интраэкальным, интратрахеальным, внутриопухолевым, интраумбиликальным, интравагинальным, внутривенным, интравезикулярным, интравитеральным, липосомальным, местным, мукозальным, пероральным, парентеральным, ректальным, субконъюнктивальным, подкожным, сублингвальным, наружным, трансбуккальным, чрескож-

ным, вагинальным способами, в креме, в жидких композициях, посредством катетера, посредством лаважа, посредством непрерывной инфузии, посредством инфузии, посредством ингаляции, посредством инъекции, посредством местной доставки, посредством локализованной перфузии, непосредственным промыванием клетки-мишени или с применением комбинации любых указанных способов. Например, согласно некоторым вариациям соединение вводят внутривенным, внутриартериальным или пероральным способом. Например, согласно некоторым вариациям соединение вводят пероральным способом.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения соединение имеет лекарственную форму твердой или мягкой капсулы, таблетки, сиропа, суспензии, твердой дисперсии, облатки или настойки. Согласно некоторым вариациям мягкая капсула представляет собой желатиновую капсулу. Согласно вариациям соединение имеет форму твердой дисперсии. Согласно некоторым вариациям твердая капсула, мягкая капсула, таблетка или облатка также содержит защитное покрытие. Согласно некоторым вариациям лекарственная форма соединения содержит вещество, отсрочивающее всасывание. Согласно некоторым вариациям лекарственная форма соединения также содержит вещество, увеличивающее растворимость или диспергируемость. Согласно некоторым вариациям соединение диспергировано в липосоме, эмульсии "масло в воде" или эмульсии "вода в масле".

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения фармацевтически эффективное количество представляет собой суточную дозу от приблизительно 0,1 до приблизительно 500 мг соединения. Согласно некоторым вариациям суточная доза составляет от приблизительно 1 до приблизительно 300 мг соединения. Согласно некоторым вариациям суточная доза составляет от приблизительно 10 до приблизительно 200 мг соединения. Согласно некоторым вариациям суточная доза составляет приблизительно 25 мг соединения. Согласно другим вариациям суточная доза составляет приблизительно 75 мг соединения. Согласно другим вариациям суточная доза составляет приблизительно 150 мг соединения. Согласно следующим вариациям суточная доза составляет от приблизительно 0,1 до приблизительно 30 мг соединения. Согласно некоторым вариациям суточная доза составляет от приблизительно 0,5 до приблизительно 20 мг соединения. Согласно некоторым вариациям суточная доза составляет от приблизительно 1 до приблизительно 15 мг соединения. Согласно некоторым вариациям суточная доза составляет от приблизительно 1 до приблизительно 10 мг соединения. Согласно некоторым вариациям суточная доза составляет от приблизительно 1 до приблизительно 5 мг соединения. Согласно некоторым вариациям суточная доза составляет от приблизительно 2,5 до приблизительно 30 мг соединения. Согласно некоторым вариациям суточная доза составляет приблизительно 2,5 мг соединения. Согласно другим вариациям суточная доза составляет приблизительно 5 мг соединения. Согласно другим вариациям суточная доза составляет приблизительно 10 мг соединения. Согласно другим вариациям суточная доза составляет приблизительно 20 мг соединения. Согласно другим вариациям суточная доза составляет приблизительно 30 мг соединения.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения фармацевтически эффективное количество представляет собой суточную дозу 0,01-25 мг соединения на 1 кг массы тела. Согласно некоторым вариациям суточная доза составляет 0,05-20 мг соединения на 1 кг массы тела. Согласно некоторым вариациям суточная доза составляет 0,1-10 мг соединения на 1 кг массы тела. Согласно некоторым вариациям суточная доза составляет 0,1-5 мг соединения на 1 кг массы тела. Согласно некоторым вариациям суточная доза составляет 0,1-2,5 мг соединения на 1 кг массы тела.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения фармацевтически эффективное количество вводят в единичной дозе в день. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения фармацевтически эффективное количество вводят в двух или более дозах в день.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения субъект представляет собой примата. Согласно некоторым вариациям примат представляет собой человека. Согласно другим вариациям субъект представляет собой корову, лошадь, собаку, кошку, свинью, мышшь, крысу или морскую свинку.

Согласно некоторым вариациям вышеуказанных способов соединения по существу свободно от оптических изомеров указанного соединения. Согласно некоторым вариациям вышеуказанных способов соединения находится в форме фармацевтически приемлемой соли. Согласно другим вариациям вышеуказанных способов соединения не является солью.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения соединение представлено в виде фармацевтической композиции, содержащей (i) терапевтически эффективное количество соединения и (ii) вспомогательное вещество, которое выбрано из группы, включающей (A) углевод, производное углевода или полимер углевода, (B) синтетический органический полимер, (C) соль органической кислоты, (D) белок, полипептид или пептид и (E) высокомолекулярный полисахарид. Согласно некоторым вариациям вспомогательное вещество представляет собой синтетический органический полимер. Согласно некоторым вариациям вспомогательное вещество выбрано из группы, включающей гидроксипропилметилцеллюлозу, поли[1-(2-оксо-1-пирролидинил)этилен или его сополимер и сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата. Согласно некоторым вариациям вспомогательное вещество представляет собой фталовый эфир гидроксипропилметилцеллюлозы. Согласно некоторым вариациям вспомогательное вещество представляет собой сополимер винилпирролидона и винацетата. Согласно некото-

рым вариациям вспомогательное вещество представляет собой сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата. Согласно некоторым вариациям сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата может присутствовать в соотношении приблизительно 1:1. Согласно некоторым вариациям вспомогательное вещество представляет собой коповидон.

Любой вариант реализации, который обсуждается в настоящем документе в отношении одного аспекта настоящего изобретения, также применим к другим аспектам настоящего изобретения, если конкретно не указано обратное.

Дополнительные аспекты и варианты реализации настоящего изобретения представлены более подробно, например, в разделе "Формула изобретения", который включен в настоящее описание посредством ссылки.

Другие объекты, черты и преимущества настоящего изобретения будут очевидными из следующего подробного описания. Следует понимать, однако, что подробное описание и конкретные примеры, хотя и обозначают конкретные варианты реализации настоящего изобретения, приведены исключительно с целью иллюстрации, поскольку на основании данного подробного описания специалисту в данной области техники будут очевидны различные изменения и модификации в пределах духа и объема настоящего изобретения. Следует отметить, что отнесение конкретного соединения к конкретной генерической формуле не означает, что данное соединение не может также относиться к другой генерической формуле.

Краткое описание чертежей

Следующие чертежи образуют часть настоящего документа и включены для дополнительной демонстрации определенных аспектов настоящего изобретения. Настоящее изобретение можно легче понять посредством ссылки на один или более из данных чертежей в сочетании с подробным описанием конкретных вариантов реализации настоящего изобретения, представленных в настоящем документе.

Фиг. 1А-1С. Спектр порошковой рентгеновской дифрактографии (ПРД) форм А и В RTA 402.

На фиг. 1А представлена немикронизированная форма А.

На фиг. 1В представлена микронизированная форма А.

На фиг. 1С представлена Форма В.

Фиг. 2. Эффект бардоксолона метила на циркулирующие эндотелиальные клетки у пациентов с ХЗП, страдающих от диабета. Циркулирующие эндотелиальные клетки (ЦЭК) и индуцибельную синтазу оксида азота (iNOS) измеряли у пациентов с ХЗП, страдающих от диабета, которые получали лечение бардоксолоном метилом в течение 28 дней (Группа 1; доза = 25, 75 или 150 мг/день) или в течение 56 дней (Группа 2; доза = 25 мг/день в течение 28 дней и 75 мг/день в течение 29-56 дней). Значения представляют собой среднее изменение в День 28 (Группа 1) или в День 56 (Группа 2) по сравнению с исходным уровнем + СОС (стандартная ошибка среднего). (402-С-0801). †p<0,05; *p<0,01 по сравнению с исходным уровнем. Не для всех пациентов каждой группы были доступны образцы, полученные на исходном уровне и после лечения.

Фиг. 3А-3Д. Уровни активных форм кислорода (АФК) и оксида азота (NO) в эндотелиальных клетках человека после обработки бардоксолоном метилом (RTA 402) и RTA 403 (CDDO-Im). Конфлюэнтные эндотелиальные клетки пупочной вены человека (HUVEC) обрабатывали указанными концентрациями бардоксолона метила или RTA 403 в течение 48 ч. В исследуемых концентрациях токсичность не наблюдалась. Уровни АФК отражают измерение митохондриального супероксида с применением реактива mitoSOX. Уровни NO измеряли с применением анализа DAF2-DA. УЕФ = условные единицы флуоресценции.

На фиг. 3А представлены уровни АФК после обработки RTA 402.

На фиг. 3В представлены уровни АФК после обработки RTA 403.

На фиг. 3С представлены уровни NO после обработки RTA 402. На фиг. 3Д представлены уровни NO после обработки RTA 403.

Фиг. 4. Эффект аналога бардоксолона метила на рецепторы ET_A и ET_B на модели хронической почечной недостаточности (ХПН), вызванной давлением (модель 5/6 нефрэктомии), на крысах. Аналог бардоксолона метила RTA dh404 подавляет рецепторы ET_A и индуцирует рецепторы ET_B в почках на модели хронической почечной недостаточности (ХПН), вызванной давлением (модель 5/6 нефрэктомии), на крысах. Аналог бардоксолона метила восстанавливает нормальные уровни ET_A и частично восстанавливает экспрессию ET_B, что способствует вазодилатации. Крысам Спрага-Дуули проводили имитацию операции (контроль) или 5/6 нефрэктомии, чтобы вызвать хроническую почечную недостаточность (ХПН). Крысы с ХПН получали RTA dh404 (2 мг/кг) или наполнитель один раз в день в течение 12 недель (N=9/группа). **p<0,01, ***p<0,001 по сравнению с контролем; †p<0,05, ††p<0,01 по сравнению с ХПН.

Фиг. 5А, 5В. Эффект бардоксолона метила на экспрессию ET_A у нормальных здоровых нечеловекообразных приматов. Бардоксолон метил понижающе регулирует экспрессию рецептора ET_A (~65%) у нормальных обезьян; уровни рецептора ET_A возвращались к уровням, которые наблюдались при введении наполнителя, после периода восстановления длительностью 14 дней. Отличия в экспрессии рецептора ET_B в почках обезьян после введения бардоксолона не наблюдались. Животным вводили BARD (бардоксолон) в сезамовом масле перорально в дозе 30/мг/кг/день в течение 28 дней. Подгруппе животных

вводили BARD в течение 28 дней, после чего следовал период восстановления в течение 14 дней без последующего введения. $**p < 0,01$ по сравнению с контролем (наполнителем).

На фиг. 5A представлен анализ ET_A методом иммуногистохимии.

На фиг. 5B представлен анализ экспрессии ET_A методом денситометрии.

Фиг. 6. Средняя рСКФ (рассчитанная скорость клубочковой фильтрации) в течение времени в исследовании BEACON (популяция для оценки безопасности). Средняя наблюдаемая рСКФ в течение времени в неделю лечения у пациентов, принимавших плацебо, по сравнению с пациентами, принимавшими бардоксолол метил. Включает оценку только рСКФ, измеренной в день приема пациентом последней дозы исследуемого лекарственного средства или до данного дня. Визиты распределены в зависимости от приема пациентом первой дозы исследуемого лекарственного средства. Данные представляют собой средние значения \pm CO (среднеквадратическая ошибка).

Фиг. 7A, 7B. Процент пациентов, у которых уменьшилась рСКФ, среди пациентов, принимавших бардоксолол метил, по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо, в исследовании BEACON (популяция для оценки безопасности). Процент пациентов с изменениями рСКФ по сравнению с исходным уровнем, составляющими <-3 , <-5 или $<-7,5$ мл/мин/1,73 м² в неделю лечения, у пациентов, принимавших плацебо (фиг. 7A), по сравнению с пациентами, принимавшими бардоксолол метил (фиг. 7B). Включает оценку только рСКФ, измеренной в день приема пациентом последней дозы исследуемого лекарственного средства или до данного дня. Визиты распределены в зависимости от приема пациентом первой дозы исследуемого лекарственного средства. Проценты рассчитывали относительно количества пациентов с доступными данными рСКФ на каждом визите.

Фиг. 8. Время до события первичного комбинированного исхода в исследовании BEACON (популяция ITT, intent-to-treat, все пациенты, начавшие принимать лечение). Результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования 3 фазы на пациентах, страдающих от диабета 2 типа, с 4 стадией ХЗП (BEACON, RTA402-C-0903). Пациентам вводили плацебо или 20 мг бардоксолола метила один раз в день. Анализ включает только события смерти по причине ЗППС (заболевание почек последней стадии) или по причине сердечно-сосудистой (СС) патологии, возникшие в день окончания приема исследуемого лекарственного средства или до данного дня (18 октября 2012 г), которые были положительно подтверждены независимым Комитетом по оценке клинических событий (КОКС), как указано в хартии КОКС BEACON.

Фиг. 9. Время до первой госпитализации по причине события сердечной недостаточности или смерти вследствие сердечной недостаточности в исследовании BEACON (популяция ITT). Анализ включает только события сердечной недостаточности, возникшие в день окончания приема исследуемого лекарственного средства или до данного дня (18 октября 2012 г), которые были положительно подтверждены независимым Комитетом по оценке клинических событий, как указано в хартии КОКС BEACON. Верхняя линия представляет собой BARD; нижняя линия представляет собой плацебо.

Фиг. 10 Общая выживаемость пациентов, принимавших бардоксолол метил, по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо, в исследовании BEACON. Результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования 3 фазы на пациентах, страдающих от диабета 2 типа, с 4 стадией ХЗП (BEACON, RTA402-C-0903). Пациентам вводили плацебо или 20 мг бардоксолола метила один раз в день. Анализ включает все смерти, наблюдавшиеся до закрытия доступа к базе данных (4 марта 2013 г.). Верхняя линия представляет собой BARD; нижняя линия представляет собой плацебо.

Фиг. 11. Средние уровни магния в сыворотке пациентов, принимавших бардоксолол метил, по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо, в исследовании BEACON. Средние уровни наблюдаемого магния в сыворотке в течение времени в неделю лечения у пациентов, принимавших плацебо, по сравнению с пациентами, принимавшими бардоксолол метил. Включает только оценку уровня магния в сыворотке, измеренного в день приема пациентом последней дозы исследуемого лекарственного средства или до данного дня. Визиты распределены в зависимости от приема пациентом первой дозы исследуемого лекарственного средства. Данные представляют собой средние значения \pm CO. Верхняя линия представляет собой плацебо; нижняя линия представляет собой бардоксолол метил.

Фиг. 12A, 12B Изменения систолического (фиг. 12A) и диастолического (фиг. 12B) кровяного давления по сравнению с исходным уровнем в течение времени у пациентов, принимавших бардоксолол метил, по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо, в исследовании BEACON (популяция для оценки безопасности). Данные включают только оценки жизненно важных функций, измеренные в день приема пациентом последней дозы исследуемого лекарственного средства или до данного дня. Визиты распределены в зависимости от приема пациентом первой дозы исследуемого лекарственного средства.

Фиг. 13A, 13B. Подисследование амбулаторного контроля кровяного давления (АККД) в течение 24 ч. Изменения систолического (фиг. 13A) и диастолического (фиг. 13B) кровяного давления в неделю 4 по сравнению с исходным уровнем до недели 4 у пациентов, принимавших бардоксолол метил, по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо. Данные включают только пациентов с измеренными в течение 24 ч значениями исходного АККД и АККД в неделю 4. Изменения систолического кровяного давления рассчитывали с применением средних значений всех пригодных измерений, полученных с по-

мощью прибора для амбулаторного контроля кровяного давления пациента, в течение всего периода 24 ч, в дневное время (от 6 до 22 ч) или в ночное время (от 22 до 6 ч следующего дня).

Фиг. 14А-14D. Плацебо-скорректированные изменения систолического кровяного давления по сравнению с исходным уровнем в дни исследования 1 и 6 у здоровых добровольцев, которым вводили бардоксолон метил. Результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исчерпывающего исследования интервала QT с использованием постепенно нарастающих доз на здоровых добровольцах (RTA402-C-1006). Пациенты получали плацебо, 20 или 80 мг бардоксолон метила или 400 мг моксифлоксацина (активный препарат сравнения) один раз в день в течение 6 последовательных дней. Данные представляют собой средние изменения (\pm СО) по сравнению с исходным уровнем в течение 0-24 ч после введения дозы в день исследования 1 и в день исследования 6.

На фиг. 14А представлено введение BARD в дозе 20 мг в день исследования 1.

На фиг. 14В представлено введение BARD в дозе 20 мг в день исследования 6.

На фиг. 14С представлено введение BARD в дозе 80 мг в день исследования 1.

На фиг. 14D представлено введение BARD в дозе 80 мг в день исследования 6.

Фиг. 15А, 15В. Плацебо-скорректированные изменения QTcF (скорректированного интервала QT с поправкой Фредеричиа) по сравнению с исходным уровнем у здоровых добровольцев, которым вводили бардоксолон метил. Результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исчерпывающего исследования интервала QT с использованием постепенно нарастающих доз на здоровых добровольцах (RTA402-C-1006). Изменения интервала QTcF у субъектов, которым вводили бардоксолон метил (20 или 80 мг - фиг. 15А и 15В соответственно), показаны по сравнению с изменениями у пациентов, получавших плацебо, в течение 6 последовательных дней. Данные представляют собой средние значения $\pm 90\%$ ДИ (доверительный интервал), которые оценивали в течение 0-24 ч после введения дозы в день исследования 6, где верхняя граница 90% ДИ эквивалентна верхней границе 95% одностороннего доверительного интервала. Пороговая линия сравнения 10 мс соответствует верхним границам доверительного интервала.

Фиг. 16А, 16В. Графики Каплан-Мейера для событий гиперволемии в исследовании ASCEND (фиг. 16А) и для событий сердечной недостаточности в исследовании BEACON (популяция ИТТ; фиг. 16В). Анализ времени до первого появления события для событий гиперволемии в исследовании ASCEND и для событий сердечной недостаточности в исследовании BEACON. Данные о событиях гиперволемии в исследовании ASCEND получали из отчетов о нежелательных явлениях местных исследователей. Индивидуальные признаки и симптомы форм нежелательных явлений, свидетельствующие о гиперволемии, включали: сердечную недостаточность, отек, гиперволемию, задержку жидкости, плетору, одышку, плевральные и перикардальные экссудаты, асциты, увеличение массы тела, хрипы в легких и отек легких.

Анализ включает только события сердечной недостаточности, возникшие в день окончания приема исследуемого лекарственного средства или до данного дня (18 октября 2012 г), которые были положительно подтверждены независимым Комитетом по оценке клинических событий, как указано в хартии КОКС BEACON.

Фиг. 17А, 17В. Взаимосвязь между эндотелином в плазме и моче и рСКФ. График рассеивания для рСКФ и ET-1 в плазме (фиг. 17А) и график фракционного выведения ET-1 с мочой (фиг. 17В). Отбирали образцы крови и мочи от субъектов с ХЗП (N=115) и без ХЗП (N=27) и проводили анализ ET-1. Рассчитанную СКФ определяли с применением уравнения Кокрофта-Голта.

Фиг. 18. Эффект RTA dh404 на гистологию легких на модели индуцированной монокроталином легочной артериальной гипертензии на крысах. Средние показатели гистологии легких, исследованные ветеринаром-патологоанатомом, сертифицированным министерством здравоохранения США, увеличение тяжести которых оценивали по шкале от 0 до 5. Показатели гистологии анализировали непараметрическим способом для выявления статистически значимых различий с применением рангового однофакторного дисперсионного анализа ANOVA с последующим применением ретроспективного анализа Данна со значимостью, установленной при $p < 0,05$, с помощью программного обеспечения Sigmaplot v12,5 (Systat, San Jose, CA).

Фиг. 19. Эффект RTA dh404 на экспрессию мРНК генов-мишеней Nrf2 в легких крысы. Данные нормировали к "гену домашнего хозяйства" Rp119 и представляли в виде средней кратности изменения по сравнению с контролем (наполнителем) \pm СОС. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ и *** $p < 0,001$ по сравнению с контролем (наполнителем).

Фиг. 20. Эффект RTA dh404 на экспрессию мРНК генов-мишеней NF- κ B в легких крысы. Данные нормировали к среднему значению для "генов домашнего хозяйства" Ppib и Hprt и представляли в виде средней кратности изменения по сравнению с контролем (наполнителем) \pm СОС. * $p < 0,05$ и ** $p < 0,01$ по сравнению с контролем (наполнителем). Все значения ниже, отмеченные звездочками линий, являются значимыми.

Описание иллюстративных вариантов реализации настоящего изобретения

Согласно одному аспекту в настоящем изобретении предложены новые способы лечения и/или пре-

дотвращения эндотелиальной дисфункции и/или легочной артериальной гипертензии у пациентов, у которых было диагностировано сердечно-сосудистое заболевание или которые подвержены риску сердечно-сосудистого заболевания (в том числе у пациентов, у которых были диагностированы легочная артериальная гипертензия, другие формы легочной гипертензии, атеросклероз, рестеноз, гиперлипидемия, гиперхолестеролемия, метаболический синдром или ожирение, или которые подвержены риску указанных заболеваний), и других заболеваний или состояний с применением бардоксолон метила и его аналогов. Данные и другие аспекты настоящего изобретения более подробно описаны ниже.

Характеристика пациентов, которых следует исключить из лечения бардоксолон метилом.

В ходе нескольких клинических исследований было показано, что лечение бардоксолон метилом улучшает маркеры функции почек (в том числе рассчитанную скорость клубочковой фильтрации, или рСКФ), резистентность к инсулину и эндотелиальную дисфункцию (Pergola et al., 2011). Данные наблюдения привели к началу большого исследования 3 фазы бардоксолон метила (BEACON) на пациентах с 4 стадией ХЗП и диабетом 2 типа. Первичной конечной точкой в исследовании BEACON являлось сочетание прогрессирования к заболеванию почек последней стадии (ЗППС) и смерти, вызванной любой причиной. Данное исследование было прекращено вследствие избытка серьезных нежелательных явлений и смертей в группе пациентов, получавших лечение бардоксолон метилом.

Как обсуждается ниже, последующий анализ данных, полученных в исследовании BEACON, продемонстрировал, что большинство серьезных нежелательных явлений и смертей сопровождалось сердечной недостаточностью и были в значительной степени связаны с наличием одного или более факторов риска, включающих (а) повышенные исходные уровни натрийуретического пептида типа В (ВНП; например, >200 пг/мл); (б) исходную рСКФ <20; (с) левостороннее заболевание сердца в анамнезе; (д) высокое исходное соотношение альбумина к креатинину (САК; например, >300 мг/г, которое определяют как протеинурию с результатом анализа с помощью тест-полосок 3+); и (е) преклонный возраст (например, >75 лет). Анализ свидетельствует, что события сердечной недостаточности, вероятно, были связаны с развитием острой гиперволемии в первые три-четыре недели лечения BARD, которая потенциально была вызвана ингибированием передачи сигналов посредством эндотелина-1 в почках. Предшествующее исследование антагониста эндотелинового рецептора на пациентах с 4 стадией ХЗП было прекращено в связи с множеством нежелательных явлений и смертностью, причем данные показатели были аналогичны показателям, которые были зафиксированы в исследовании BEACON. Последующие доклинические исследования подтвердили, что BARD в физиологически значимых концентрациях ингибирует экспрессию эндотелина-1 в эпителиальных клетках проксимального канальца почки и ингибирует экспрессию эндотелинового рецептора в мезангиальных и эндотелиальных клетках человека. Соответственно, пациенты, подверженные риску нежелательных явлений из-за ингибирования передачи сигналов посредством эндотелина, должны быть исключены из последующего клинического применения BARD.

Настоящее изобретение относится к новым способам лечения нарушений, значительным способствующим фактором при которых является эндотелиальная дисфункция. Настоящее изобретение также относится к получению фармацевтических композиций для лечения таких нарушений. Согласно настоящему изобретению пациентов для лечения выбирают на основе нескольких критериев: (1) диагноз нарушения, которое включает в качестве значительного способствующего фактора эндотелиальную дисфункцию; (2) отсутствие повышенных уровней натрийуретического пептида типа В (ВНП; например, титры ВНП должны составлять <200 пг/мл); (3) отсутствие хронического заболевания почек (например, рСКФ >60) или отсутствие запущенного хронического заболевания почек (например, рСКФ >45); (4) отсутствие левостороннего заболевания миокарда в анамнезе и (5) отсутствие высокого САК (например, САК должно составлять <300 мг/г). Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения пациенты с диагнозом диабета 2 типа не включаются в исследование. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения пациенты с диагнозом рака не включаются в исследование. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения пациенты преклонного возраста (например, >75 лет) не включаются в исследование. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения пациентов тщательно наблюдают для выявления быстрого увеличения массы тела, свидетельствующего о гиперволемии. Например, пациенты могут получить указание взвешиваться ежедневно в течение первых четырех недель лечения и связаться с лечащим врачом, если наблюдается увеличение массы тела более чем на пять фунтов.

Не требующую диализа легочную гипертензию, вызванную ХЗП, относят к классу II ВОЗ, а требующую диализа легочную гипертензию, вызванную ХЗП, относят к классу V ВОЗ (Bolognino et al., 2013). Только у небольшого процента пациентов с 4-5 стадией ХЗП при обследовании обнаруживается легочная гипертензия класса I ВОЗ (т.е. легочная артериальная гипертензия), и следует отметить, что данные пациенты не будут включены в исследование согласно критериям, приведенным выше.

Исследование BEACON.

Дизайн исследования.

Исследование 402-C-0903 под названием "Изучение бардоксолон метила у пациентов с хроническим заболеванием почек и диабетом 2 типа: частота событий со стороны почек" (BEACON) представляло собой рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое международное многоцентровое

исследование 3 фазы в параллельных группах, проведенное для сравнения эффективности и безопасности бардоксолона метила (BARD) и плацебо (PBO) у пациентов с хроническим заболеванием почек 4 стадии и диабетом 2 типа. Всего 2185 пациентов рандомизировали в соотношении 1:1 в группы введения бардоксолона метила (20 мг) или плацебо один раз в день. Первичная конечная точка оценки эффективности исследования представляла собой первое появление события комбинированной конечной точки, которое определяли как заболевание почек последней стадии (ЗППС; необходимость хронического диализа, пересадки почки или смерть по причине патологии почек) или смерть по причине сердечно-сосудистой (СС) патологии. Исследование включало три вторичные конечные точки оценки эффективности: (1) изменение рассчитанной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ); (2) первая госпитализация по причине сердечной недостаточности или смерть вследствие сердечной недостаточности; и (3) первое появление события комбинированной конечной точки, включающего несмертельный инфаркт миокарда, несмертельный инсульт, госпитализацию по причине сердечной недостаточности или смерть по причине сердечно-сосудистой патологии.

Подгруппа пациентов исследования BEACON была согласна на проведение дополнительных оценок в течение 24 ч, в том числе амбулаторного контроля кровяного давления (АККД) и сбора мочи в течение 24 ч. Члены независимого Комитета по оценке клинических событий (КОКС), заслепленные относительно распределения групп лечения в исследовании, оценивали, соответствуют ли события со стороны почек, события со стороны сердечно-сосудистой системы и неврологические события ранее установленным определениям первичной и вторичной конечных точек. Члены НКМД (Независимый комитет по мониторингу данных), в который входили внешние клинические эксперты с поддержкой независимой группы статистиков, анализировали незаслепленные данные относительно безопасности в течение всего исследования и давали соответствующие рекомендации.

Демографические показатели и исходные характеристики популяции.

В табл. 1 представлена краткая характеристика статистических данных относительно избранных демографических показателей и исходных характеристик пациентов, включенных в исследование BEACON. Демографические характеристики двух групп лечения были сравнимыми. Во всех объединенных группах лечения средний возраст составлял 68,5 лет, и 57% пациентов являлись мужчинами. Группа бардоксолона метила включала незначительно больше пациентов возрастной подгруппы >75 лет, чем группа плацебо (27% в группе бардоксолона метила по сравнению с 24% в группе плацебо). Средняя масса тела и ИМТ (индекс массы тела) в обеих группах лечения составляли 95,2 и 33,8 кг/м² соответственно. Исходная функция печени была, в целом, аналогична у двух групп лечения; средняя исходная рСКФ, которую измеряли с помощью уравнения модифицированной диеты при заболеваниях почек (МДЗП) с 4 переменными, составляла у объединенных групп лечения 22,5 мл/мин/1,73 м², и геометрическое среднее соотношения альбумин/креатинин (САК) составляло 215,5 мг/г.

Таблица 1

Избранные демографические показатели и исходные характеристики пациентов группы бардоксолона метила (BARD) по сравнению с группой плацебо (PBO) в исследовании BEACON (популяция ИТТ)

	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 информированного согласия (лет)			
n	1088	1097	2185
Среднее (СО)	68,9 (9,7)	68,2 (9,4)	68,5 (9,6)
Диапазон (минимум, максимум)	32, 92	29, 93	29, 93
Возрастная подгруппа, n (%)			
<75	786 (72)	829 (76)	1615 (74)
≥75	302 (27)	268 (24)	570 (26)
Масса тела (кг)			

n	1087	1097	2184
Среднее (СО)	95,1 (22,0)	95,3 (21,1)	95,2 (21,5)
Диапазон (минимум, максимум)	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 (минимум, максимум)	19, 93	19, 64	19, 93
Средняя рСКФ (мл/мин/1,73 м²) (СО)			
n	1088	1097	2185
Среднее (СО)	22,4 (4,3)	22,5 (4,6)	22,5 (4,5)
Диапазон (минимум, максимум)	13, 34	13, 58	13, 58
Подгруппа рСКФ согласно МДЗП, 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)
Геометрическое среднее САК (мг/г)			
n	1088	1097	2185
Геометрическое среднее	210,4	220,7	215,5
(95% ДИ)	(188, 236)	(196, 249)	(198, 234)
Диапазон (минимум, максимум)	<1, 4581	<1, 79466	<1, 79466
Подгруппа САК, 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 бардоксолона метила один раз в день.

Результаты исследования BEACON.

Эффект бардоксолона метила на рСКФ.

Средние значения рСКФ пациентов, получавших лечение бардоксолоном метилом, и пациентов, получавших лечение плацебо, показаны на фиг. 6. В среднем, пациенты, получавшие бардоксолон метил, характеризовались ожидаемым увеличением рСКФ, которое возникало в неделю 4 лечения и сохранялось на уровне выше исходного до недели 48. Напротив, пациенты, получавшие плацебо, в среднем, характеризовались неизменным или незначительно уменьшенным по сравнению с исходным значением рСКФ. Доля пациентов с уменьшением рСКФ была значительно меньше среди пациентов, получавших бардоксолон метил, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (фиг. 7). Кривые рСКФ и соотношения пациентов, у которых наблюдалось уменьшение, определенные в исследовании BEACON через один год лечения, соответствовали прогнозам, полученным посредством моделирования, и результатам исследования BEAM (RTA402-C-0804). Как показано в табл. 2, количество пациентов, испытывавших серьезное нежелательное явление (СНЯ), представляющее собой нарушение со стороны почек и мочевыводящих путей, было ниже в группе бардоксолона метила, чем в группе плацебо (52 по сравнению с 71 соответственно). Кроме того, как обсуждается в следующем разделе, в группе бардоксолона метила наблюдалось незначительно меньше событий ЗППС, чем в группе плацебо. Взятые вместе полученные данные свидетельствуют, что лечение бардоксолоном метилом не вызывало острого или развивающегося в течение времени ухудшения статуса почек.

Таблица 2

Частота возникших после начала лечения серьезных нежелательных явлений в исследовании BEACON в рамках каждого главного класса системы органов (популяция для оценки безопасности)

Класс системы органов согласно MedDRA (медицинский словарь нормативно-правовой деятельности)	Плацебо N=1093 n (%)	Бардоксолон метил N=1092 n (%)
Пациенты с любым серьезным нежелательным явлением	295 (27)	363 (33)
Количество серьезных нежелательных явлений	557	717
Нарушения со стороны сердца	84 (8)	124 (11)
Инфекционные и паразитарные заболевания	63 (6)	79 (7)
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	71 (6)	52 (5)
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	42 (4)	51 (5)
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	39 (4)	46 (4)
Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения	32 (3)	43 (4)
Нарушения со стороны нервной системы	35 (3)	37 (3)
Общие расстройства и нарушения в месте введения	20 (2)	29 (3)
Нарушения со стороны сосудов	18 (2)	20 (2)
Травмы, отравления и осложнения, вызванные проведением исследовательских 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)
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	10 (1)	11 (1)
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	8 (1)	4 (<1)
Нарушения психики	3 (<1)	3 (<1)
Нарушения со стороны органа зрения	2 (<1)	3 (<1)
Лабораторные и инструментальные данные	2 (<1)	3 (<1)
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	3 (<1)	2 (<1)
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	1 (<1)	4 (<1)
Нарушения со стороны органа слуха и равновесия	1 (<1)	3 (<1)

Нарушения со стороны эндокринной системы	1 (<1)	1 (<1)
Нарушения со стороны иммунной системы	0	2 (<1)
Хирургические и терапевтические процедуры	0	2 (<1)

Таблица включает только серьезные нежелательные явления с манифестацией в течение более 30 дней после приема пациентом последней дозы исследуемого лекарственного средства. Цифры и процентное отношение в заголовках столбцов означают количество пациентов в популяции для оценки безопасности. Каждого пациента учитывают не более одного раза в каждом классе системы органов/предпочтительном термине.

Первичная комбинированная конечная точка в исследовании BEACON.

В табл. 3 приведено краткое изложение подтвержденных первичных конечных точек, возникших в день окончания исследования или до данного дня (18 октября 2012 г). Несмотря на незначительное уменьшение количества событий ЗППС в группе лечения бардоксолоном метилом по сравнению с группой лечения плацебо, количество комбинированных первичных конечных точек в двух группах лечения было одинаковым (отношение рисков = 0,98) в связи с незначительным увеличением количества событий смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, что отмечено на графиках анализа первого появления события комбинированной первичной точки (фиг. 8).

Таблица 3

Подтвержденные первичные конечные точки у пациентов, принимавших бардоксолоном метил (BARD), по сравнению пациентами, принимавшими плацебо (PBO), в исследовании BEACON (популяция ITT)

	PBO N=1097 n (%)	BARD N=1088 n (%)	Отношение рисков (95% ДИ) ^a	Значение P ^b
Комбинированная первичная конечная точка оценки эффективности	69 (6)	69 (6)	0,98 (0,70, 1,37)	0,92
Первое событие у пациента				
Заболевание почек последней стадии (ЗППС)	51 (5)	43 (4)		
Постоянный диализ	47 (4)	40 (4)		
Трансплантация почек	3 (<1)	1 (<1)		
Смерть по причине патологии почек	1 (<1)	2 (<1)		
Смерть по причине патологии СС системы	18 (2)	26 (2)		

^a Отношение рисков (бардоксолоном метил/плацебо) и 95% доверительный интервал (ДИ) оценивали с применением модели пропорциональных рисков Кокса с использованием в качестве ковариат группы лечения, непрерывной исходной рСКФ и логарифма непрерывной исходной САК. Применяли метод Бреслоу обработки связей во время события.

^b Сравнения групп лечения с применением критерия хи-квадрат и двустороннего значения p, ассоциированного с переменной группы лечения, в модели пропорциональных рисков Кокса посредством программного обеспечения SAS типа 3.

Эффекты бардоксолона метила на сердечную недостаточность и кровяное давление.

Подтвержденная сердечная недостаточность в исследовании BEACON.

Данные табл. 4 представляют собой ретроспективный анализ демографических характеристик и избранных лабораторных параметров пациентов исследования BEACON, стратифицированных по группе лечения и возникновению подтвержденного события сердечной недостаточности. Количество пациентов с сердечной недостаточностью включает все события до последней даты контакта (популяция ITT).

Сравнение исходных характеристик пациентов с подтвержденными событиями сердечной недостаточности свидетельствует, что пациенты с сердечной недостаточностью, получавшие лечение бардоксолоном метилом, и пациенты, получавшие плацебо, более вероятно, страдали от предшествующего сердечно-сосудистого заболевания и сердечной недостаточности в анамнезе и характеризовались более высокими исходными уровнями натрийуретического пептида типа В (ВНП) и значением скорректированного интервала QT с поправкой Фредеричи (QTcF). Даже несмотря на то, что риск сердечной недостаточности был выше у пациентов, получавших лечение бардоксолоном метилом, эти данные свидетельствуют, что развитие сердечной недостаточности в обеих группах, как представляется, связано с традици-

онными факторами риска сердечной недостаточности. Исходное САК было значительно выше у пациентов с событиями сердечной недостаточности, получавших лечение бардоксолоном метилом, чем у пациентов без данных событий. Также следует отметить, что в обеих группах лечения средний исходный уровень ВНП у пациентов, испытывающих сердечную недостаточность, был значительно увеличен и свидетельствовал, что данные пациенты, вероятно, до рандомизации характеризовались удержанием жидкости и скрытой сердечной недостаточностью.

Таблица 4

Избранные демографические показатели и исходные характеристики пациентов, получавших бардоксолон метил, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, стратифицированных по статусу сердечной недостаточности

Пациенты	С сердечной недостаточностью (СН)		Без сердечной недостаточности		Всего	
	BARD (N=103)	PBO (N=57)	BARD (N=985)	PBO (N=1040)	BARD (N=1088)	PBO (N=1097)
Возраст (лет), 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
СС заболевание 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)
Инфаркт миокарда в анамнезе, N (%)	33 (32) ^a	22 (39) ^b	185 (19)	188 (18)	218 (20)	210 (19)
Фибрилляция предсердий в анамнезе, N (%)	4 (4)	3 (5)	46 (5)	40 (4)	50 (5)	43 (4)
Применение сопутствующих лекарственных средств, N (%)						
Ингибитор ангиотензин-конвертирующего фермента/блокатор рецепторов ангиотензина	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)
Статин	57 (55)	26 (46) ^b	640 (65)	721 (69)	697 (64)	747 (68)
Блокатор кальциевого канала	25 (24) ^a	17 (30) ^b	406 (41)	467 (45)	431 (40)	484 (44)
рСКФ (мл/мин/1,73 м ²), Среднее \pm CO	21,7 \pm 4,6	22,2 \pm 4,7	22,5 \pm 4,2	22,5 \pm 4,6	22,4 \pm 4,3	22,5 \pm 4,6
САК (мг/г), геом. среднее	353,9 ^a	302,0	199,3	216,9	210,4	220,7
СКД, систолическое кровяное давление (мм рт. ст.), среднее \pm CO	139,5 \pm 13,3	142,3 \pm 11,2	139,5 \pm 11,6	139,6 \pm 11,8	139,5 \pm 11,7	139,8 \pm 11,8
ДКД, диастолическое кровяное давление (мм рт. ст.), среднее \pm CO	66,4 \pm 9,1 ^a	69,1 \pm 8,8	70,4 \pm 8,7	70,8 \pm 8,6	70,1 \pm 8,8	70,7 \pm 8,7
ВНП (пг/мл)						
Среднее \pm CO	526,0 \pm 549,4 ^a	429,8 \pm 434,3 ^b	223,1 \pm 257,5	232,3 \pm 347,1	251,2 \pm 309,1	242,7 \pm 354,7
>100, N (%)	78 (76) ^a	43 (75) ^b	547 (56)	544 (52)	625 (57)	587 (54)
QTcF (мс)						
Среднее \pm CO	447,9 \pm 31,2 ^{a,c}	432,5 \pm 27,6 ^b	425,3 \pm 27,8	424,7 \pm 27,9	427,4 \pm 28,9	425,1 \pm 28
>450, N (%)	40 (39) ^a	14 (25)	170 (17)	167 (16)	210 (19)	181 (16)

^ap<0,05 для пациентов BARD с СН по сравнению с пациентами BARD без СН.

^bp<0,05 для пациентов PBO с СН по сравнению с пациентами PBO без СН.

^cp<0,05 для пациентов BARD с СН по сравнению с пациентами PBO с СН.

Оценка клинических параметров, связанных с увеличением ВНП.

В подгруппе пациентов, для которых были доступны данные ВНП на исходном уровне и в неделю 24, проводили ретроспективный анализ ВНП как косвенного показателя задержки жидкости. У пациентов в группе бардоксолона метила наблюдалось значительно большее увеличение ВНП, чем у пациентов

в группе плацебо (среднее \pm CO: 225 \pm 598 по сравнению с 34 \pm 209 пг/мл, $p < 0,01$). Также была отмечена большая часть пациентов, получавших бардоксолон метил, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, с увеличенным ВВП в неделю 24 (табл. 5).

Увеличение ВВП в неделю 24, как представляется, не было связано с исходным уровнем ВВП, исходной рСКФ, изменениями рСКФ или изменениями САК. Однако у пациентов, получавших лечение только бардоксолоном метилом, исходное САК значительно коррелировало с изменениями ВВП по сравнению с исходным уровнем в неделю 24, что свидетельствует о том, что предрасположенность к задержке жидкости может быть связана с исходной тяжестью дисфункции почек, которую определяют по статусу альбуминурии, а не с общими изменениями функции почек, которые оценивают по рСКФ (табл. 6).

Также эти данные свидетельствуют, что увеличения рСКФ, которые являются клубочковыми по происхождению, различаются анатомически, поскольку регуляция натрия и воды происходит в почечных канальцах.

Таблица 5

Анализ значений ВВП и рСКФ пациентов, получавших бардоксолон метил, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, стратифицированных по изменениям ВВП по сравнению с исходным уровнем, в неделю 24

Изменение ВВП, неделя 24	Лечение	N	Медиана ВВП на исходном уровне	Средняя рСКФ на исходном уровне	Среднее Δ рСКФ в неделю 24
Увеличение <25%	PBO	131	119,0	23,5	-0,6
	BARD	84	187,0	22,3	6,1
Увеличение 25% - 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 ВВП в исследовании BEACON в неделю 24.

Таблица 6

Корреляция между изменениями ВВП по сравнению с исходным уровнем в неделю 24 и исходным САК пациентов, получавших бардоксолон метил, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, в исследовании BEACON

Лечение	N	Коэффициент корреляции	Значение p
PBO	216	0,05	0,5
BARD	211	0,20	<0,01

Ретроспективный анализ изменений ВВП в исследовании BEACON в неделю 24. В анализ были включены только пациенты, для которых были определены исходное значение ВВП и значение в неделю 24.

Электролиты в сыворотке.

Клинически значимые изменения уровня калия в сыворотке или натрия в сыворотке в подгруппе пациентов, у которых проводили сбор мочи в течение 24 ч, не отмечались (табл. 7). Изменение уровня магния в сыворотке пациентов, получавших лечение бардоксолоном метилом, согласуется с изменениями, которые наблюдались в предшествующих исследованиях (фиг. 11).

Таблица 7

Изменения уровня электролитов в сыворотке по сравнению с исходным уровнем у пациентов, получавших бардоксолол метил, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, среди пациентов подисследования АККД в течение 24 ч в неделю 4

		Калий в сыворотке (ммоль/л)			Натрий в сыворотке (ммоль/л)			Магний в сыворотке (мЭкв/л)		
		Исходный уровень	Нед. 4	Δ Нед. 4	Исходный уровень	Нед. 4	Δ Нед. 4	Исходный уровень	Нед. 4	Δ Нед. 4
PBO	n	88	87	87	88	87	87	88	87	87
	Среднее ±	4,8 ±	4,7 ±	-0,10 ±	140,2 ±	139,7 ±	-0,3 ±	1,72 ±	1,69 ±	-0,03 ±
	CO	0,1	0,1	0,04*	0,2	0,3	0,2	0,03	0,03	0,02
BARD	n	83	77	77	83	77	77	83	77	77
	Среднее ±	4,7 ±	4,8 ±	0,10 ±	140,1 ±	140,3 ±	0,2 ±	1,74 ±	1,53 ±	-0,21 ±
	CO	0,1	0,1	0,05**	0,3	0,3	0,3	0,02	0,03	0,02**

Данные включают только пациентов BEACON, включенных в подисследование АККД в течение 24 ч. Изменения уровня электролитов в сыворотке рассчитывали только для пациентов с исходными данными и данными в неделю 4. * $p < 0,05$ для недели 4 по сравнению с исходными значениями в каждой группе лечения; † $p < 0,05$ для изменений в неделю 4 у пациентов BARD по сравнению с пациентами PBO.

Сбор мочи в течение 24 ч.

Подгруппа пациентов выразила согласие на дополнительную оценку (подисследование) амбулаторного контроля кровяного давления (АККД) в течение 24 ч и сбор мочи в течение 24 ч на избранных визитах. Данные по экскреции натрия с мочой у пациентов подисследования BEACON показали клинически значимое уменьшение объема мочи и экскреции натрия в неделю 4 относительно исходного уровня у пациентов, получавших лечение бардоксололом метилом (табл. 8). Это уменьшение значительно отличалось от изменений объема мочи и уровня натрия в моче в неделю 4, которые наблюдались у пациентов, получавших плацебо. Также следует отметить, что уменьшение уровня магния в сыворотке не было связано с потерей магния в почках.

Кроме того, в фармакокинетическом исследовании на пациентах с диабетом 2 типа и стадией 3b/4 ХЗП, которым вводили бардоксолол метил в течение 8 недель (402-C-1102), у пациентов 4 стадии ХЗП наблюдалось значительно большее уменьшение уровня натрия в моче и экскреции воды, чем у пациентов со стадией 3b ХЗП (табл. 9).

Таблица 8

Изменения объема мочи, натрия в моче и калия в моче в течение 24 ч в неделю 4 по сравнению с исходным уровнем у пациентов, получавших бардоксолол метил, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, в подисследовании АККД в течение 24 ч

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

Данные включают только пациентов BEACON, включенных в подисследование АККД в течение 24 ч. Изменения в неделю 4 рассчитывали только для пациентов с данными на исходном уровне и в неделю 4. * $p < 0,05$ для недели 4 по сравнению с исходными значениями в каждой группе лечения; † $p < 0,05$ для изменений в неделю 4 у пациентов BARD по сравнению с пациентами PBO.

Таблица 9

Изменения объема мочи в течение 24 ч и натрия в моче в течение 24 ч в неделю 8 по сравнению с исходным уровнем у пациентов, получавших бардоксолон метил, стратифицированных по тяжести ХЗП (из фармакокинетического исследования пациента)

Стадия ХЗП	N	Объем мочи (мл)		Натрий в моче (ммоль/24 ч)	
		Δ Нед. 8	Значение p	Δ Нед. 8	Значение p
Стадия 3b	9	355	0,04	-12	0,02
Стадия 4	6	-610		-89	

Пациенты получали 20 мг бардоксолон метила один раз в день в течение 56 последовательных дней; визит последующего наблюдения после лечения проводили в день исследования 84. Данные представляют собой средние значения. Данные включают пациентов с данными на исходном уровне и в неделю 8.

Карты стационарного больного из данных экспертизы КОКС.

Первую запланированную оценку после исходного уровня в исследовании BEACON проводили в неделю 4. Поскольку множество событий сердечной недостаточности возникло до недели 4, клиническая база данных дает ограниченную информацию для характеристики данных пациентов. Ретроспективный обзор данных КОКС о клинических случаях по причине сердечной недостаточности, возникших до недели 4, проводили для оценки клинических данных, жизненно важных показателей, лабораторных данных и данных визуализации, собранных во время первого события сердечной недостаточности (табл. 10 и 11).

В ходе исследования данных записей были выявлены распространенные сообщения о быстром увеличении массы тела сразу после рандомизации, одышке и одышке в положении лежа, периферическом отеке, центральном отеке/отеке легких при визуализации, увеличении кровяного давления и частоты сердечных сокращений и сохраненной фракции выброса. Эти данные свидетельствуют, что сердечную недостаточность вызывала быстрая задержка жидкости одновременно с сохраненной фракцией выброса и увеличенным кровяным давлением. Сохраненная фракция выброса соответствует клиническим характеристикам сердечной недостаточности, вызванной диастолической дисфункцией, причиной которой является увеличение жесткости желудочка и нарушенная диастолическая релаксация. Данный ряд признаков и симптомов отличается по клиническим характеристикам от сердечной недостаточности с уменьшенной фракцией выброса, возникающей вследствие ослабленной функции сердечного насоса или недостаточности сокращения (Vasan et al., 1999). Вследствие этого быстрое накопление жидкости у пациентов с увеличенной жесткостью желудочков и минимальным почечным резервом, вероятно, приводит к увеличению задержки жидкости в легких и к упомянутым клиническим проявлениям.

Исходные значения из клинической базы данных, полученные центральной лабораторией, сравнивали со значениями местной лаборатории, полученными при госпитализации по причине сердечной недостаточности, которые были включены в данные КОКС. Отсутствие изменений уровня креатинина в сыворотке, концентраций натрия и калия у пациентов с событиями сердечной недостаточности, получавших лечение бардоксолон метилом, в течение первых 4 недель после рандомизации (табл. 11), свидетельствует, что сердечная недостаточность не была связана с острым ухудшением функции почек или с острым повреждением почек. В целом, клинические данные свидетельствуют, что этиология сердечной недостаточности не вызвана непосредственным нефро- или кардиотоксическим эффектом, а, более вероятно, развивается вследствие задержки натрия и жидкости.

Таблица 10

Ретроспективный анализ параметров сердечно-сосудистой системы у пациентов с событиями сердечной недостаточности, возникшими в течение первых 4 недель лечения, принимавших бардоксолон метил, по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо

		ФВЛЖ	СКД (мм рт. ст.)			ДКД (мм рт. ст.)			Частота сердечных сокращений (уд./мин.)		
			Исх. уровень	СН	Δ	Исх. уровень	СН	Δ	Исх. уровень	СН	Δ
PBO	n	4	8	6	6	8	6	6	8	5	5
	Среднее±CO	49*±6%	141±5	148±11	4,7±7,2	65±3	65±5	1,2±3,6	70±3	65±3	-3,6±2,9
BARD	n	23	42	33	33	42	34	34	42	32	32
	Среднее±CO	52*±2%	142±2	154±4	10,5±3,1	67±2	75±2	7,9±2,1	67±1	81±3	14,5±2,7

Ретроспективные анализы клинических случаев сердечной недостаточности в исследовании BEACON. Показатели жизненно важных функций на исходном уровне рассчитывали из средних значений трех стандартных измерений с помощью манжеты. Показатели жизненно важных функций при госпитализации по причине СН были получены из записей при госпитализации, включенных в данные экспертизы КОКС и представляющих собой результаты единичных обследований с применением различного

оборудования для контроля КД (кровяного давления). ФВЛЖ (фракцию выброса левого желудочка) оценивали только в ходе госпитализации по причине СН. Время госпитализации по причине СН, которое рассчитывали от даты начала события и даты начала лечения, составляло для каждого пациента 0-4 недели.

Таблица 11

Ретроспективный анализ электролитов в сыворотке пациентов с событиями сердечной недостаточности, возникшими в течение первых 4 недель лечения, принимавших бардоксолон метил, по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо

		Креатинин в сыворотке (мг/дл)			Натрий в сыворотке (ммоль/л)			Калий в сыворотке (ммоль/л)		
		Исх. уровень	СН	Δ	Исх. уровень	СН	Δ	Исх. уровень	СН	Δ
PBO	n	8	8	8	8	8	8	8	8	8
	Среднее±CO	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
BARD	n	42	38	38	42	30	30	42	34	34
	Среднее±CO	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 клинических случаев сердечной недостаточности в исследовании BEACON.

Показатели клинической биохимии на исходном уровне оценивали в центральной лаборатории. Показатели клинической биохимии при госпитализации по причине СН получали из больничных записей, включенных в данные экспертизы КОКС и представляющих собой оценки, сделанные в различных местных лабораториях.

Кровяное давление в исследовании BEACON.

Средние изменения систолического и диастолического кровяного давления пациентов, получавших бардоксолон метил, и пациентов, получавших плацебо, по сравнению с исходным уровнем рассчитывались на основании среднего результата стандартизированного измерения кровяного давления с помощью манжеты в трех повторах, которое проводили на каждом визите, показаны на фиг. 12. Кровяное давление было увеличено в группе бардоксолон метила по сравнению с группой плацебо, причем в группе бардоксолон метила в неделю 4 (первое обследование после рандомизации) среднее увеличение систолического давления составляло 1,9 мм рт. ст., и среднее увеличение диастолического кровяного давления составляло 1,4 мм рт. ст. Увеличение систолического кровяного давления (СКД), как представляется, уменьшалось к неделе 32, тогда как увеличение диастолического кровяного давления (ДКД) сохранялось.

Увеличение СКД и ДКД в неделю 4 у пациентов, получавших лечение бардоксолоном метилом, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, было более очевидным при проведении АККД (фиг. 13). Данное различие магнитуды могло возникать вследствие различия применяемых методик анализа или вследствие различия исходных характеристик пациентов подисследования АККД. Пациенты в подисследовании АККД имели большее исходное САК, чем популяция в целом. Несмотря на это, данные демонстрируют, что бардоксолон метил увеличивает кровяное давление в популяции пациентов BEACON.

Изменения кровяного давления в предшествующих исследованиях ХЗП

В открытом исследовании с целью определения оптимальной дозы на пациентах с диабетом 2 типа и стадией 3b-4 ХЗП (402-C-0902) дозозависимые тенденции в изменениях кровяного давления или изменение при любом индивидуальном уровне дозы после 85 последовательных дней лечения в дозах, варьирующих от 2,5 до 30 мг бардоксолон метила (аморфный дисперсный состав, который изучали в исследовании BEACON), отсутствовали. Ретроспективный анализ данных относительно кровяного давления, стратифицированных по стадии ХЗП, свидетельствует, что пациенты с 4 стадией ХЗП, получавшие лечение бардоксолоном метилом, характеризуются тенденцией к увеличению кровяного давления по сравнению с исходным уровнем, причем данный эффект наиболее заметен в трех группах с максимальной дозой, тогда как у пациентов со стадией 3b ХЗП, получавших лечение бардоксолоном метилом, не наблюдалось заметных изменений (табл. 12). Несмотря на то, что объем выборки в группах доз, стратифицированных по стадии ХЗП, является небольшим, эти данные свидетельствуют, что эффект лечения бардоксолоном метилом на кровяное давление может быть связан со стадией ХЗП.

Значения кровяного давления из исследования фазы 2b бардоксолон метила (BEAM, 402-C-0804), в котором применяли более ранний кристаллический состав лекарственного средства и использовали дизайн с титрованием дозы, существенно варьировали, и, несмотря на отмечавшееся увеличение в некоторых группах лечения бардоксолоном метилом, четкая дозозависимая тенденция для кровяного давления отсутствовала.

Таблица 12

Изменения систолического и диастолического кровяного давления по сравнению с исходным уровнем у пациентов с диабетом 2 типа и стадиями 3b-4 ХЗП, стратифицированных по стадии ХЗП на исходном уровне, которые получали бардоксолон метил

Доза (мг)	Стадия ХЗП	N	Δскд	Δдкд
2,5	3b/4	14	0,1 ± 4,2	0,2 ± 1,8
	3b	10	0 ± 4,4	1 ± 2
	4	4	0,3 ± 11	-1,5 ± 3,9
5	3b/4	24	-1,5 ± 2,3	-1,4 ± 1,5
	3b	19	-2,1 ± 2	-1,3 ± 1,4
	4	5	0,5 ± 9,1	-1,4 ± 5,6
10	3b/4	24	-2,4 ± 3,1	0,3 ± 1,3
	3b	20	-4,2 ± 3,4	-0,3 ± 1,3
	4	4	6,1 ± 6,7	3,6 ± 4,5
15	3b/4	48	1,1 ± 2,3	-1 ± 1,2
	3b	26	-2,2 ± 3,3	-1,3 ± 1,5
	4	22	5 ± 2,8	-0,6 ± 1,9
30	3b/4	12	7,2 ± 6,2	3,2 ± 2,2
	3b	3	-0,4 ± 13,8	-1,8 ± 3,9
	4	9	9,7 ± 7,3	4,7 ± 2,5

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

Кровяное давление и QTcF у здоровых добровольцев.

Интенсивный контроль кровяного давления применяли в отдельном исчерпывающем исследовании интервала QT, которое проводили на здоровых добровольцах. В обеих группах, получавших лечение бардоксолон метилом, из которых одна группа получала терапевтическую дозу 20 мг, которую также изучали в исследовании BEACON, а вторая группа получала сверхтерапевтическую дозу 80 мг, через 6 дней введения один раз в день изменение кровяного давления не отличалось от изменений, которые наблюдались у пациентов, получавших плацебо (фиг. 14). Бардоксолон метил не увеличивал QTcF, что оценивали по откорректированным по плацебо изменениям QTcF (AAQTcF) через 6 дней лечения в дозе 20 или 80 мг (фиг. 15).

Бардоксолон метил также исследовали в режиме без ХЗП. В ранних клинических исследованиях бардоксолон метила на онкологических пациентах (RTA 402-C-0501, RTA 402-C-0702) через 21 последовательный день лечения в дозах, которые варьировали от 5 до 1300 мг/день (кристаллический состав), среднего изменения кровяного давления во всех группах лечения не наблюдалось. Аналогично, в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании на пациентах с дисфункцией печени (RTA 402-C-0701) 14 последовательных дней лечения бардоксолон метилом в дозах 5 и 25 мг/день (кристаллический состав) приводили к среднему уменьшению систолического и диастолического кровяного давления (табл. 13).

Взяты вместе, эти данные свидетельствуют, что бардоксолон метил не удлиняет интервал QT и не вызывает увеличения кровяного давления у пациентов, которые не страдают от исходного сердечно-сосудистого заболевания или 4 стадии ХЗП.

Таблица 13

Изменения кровяного давления по сравнению с исходным уровнем у пациентов с дисфункцией печени, получавших лечение бардоксолоном метилом

Доза	N	Среднее ДСКД ± СО (мм рт. ст.)		Среднее АДКД ± СО (мм рт. ст.)	
		Д7	Д14	Д7	Д14
РВО	4	-10 ± 8,5	-1,3 ± 5,5	-4,0 ± 2,0	0,0 ± 3,1
5 мг	6	-12,8 ± 5,2	-8,8 ± 5,1	-2,0 ± 2,3	-1,7 ± 3,2
25 мг	6	-11,5 ± 5,2	-1,2 ± 3,6	-4,0 ± 2,8	-1,5 ± 4,1

Краткая характеристика и анализ сердечной недостаточности. Сравнение исходных характеристик пациентов с событиями сердечной недостаточности свидетельствует, что, несмотря на то, что риск сердечной недостаточности был выше у пациентов, получавших лечение бардоксолоном метилом, пациенты с сердечной недостаточностью, получавшие лечение бардоксолоном метилом, и пациенты с сердечной недостаточностью, получавшие плацебо, более вероятно, страдали от предшествующего сердечно-сосудистого заболевания и сердечной недостаточности в анамнезе и, в среднем, характеризовались более высокими исходными САК, ВНП и QTcF. Таким образом, развитие сердечной недостаточности у данных пациентов было, вероятно, связано с традиционными факторами риска сердечной недостаточности. Кроме того, многие пациенты с сердечной недостаточностью имели скрытую сердечную недостаточность до рандомизации, о чем свидетельствуют высокие исходные уровни ВНП таких пациентов.

В подгруппе пациентов, для которых были доступны данные ВНП, проводили ретроспективный анализ ВНП после рандомизации как косвенного показателя задержки жидкости. В неделю 24 увеличение ВНП было значительно большим у пациентов, получавших лечение бардоксолоном метилом, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, причем увеличение ВНП у пациентов, получавших лечение бардоксолоном метилом, напрямую коррелировало с исходным САК. Данные по экскреции натрия с мочой у пациентов из подисследования АККД исследования BEACON показали клинически значимое уменьшение объема мочи и экскреции натрия в неделю 4 относительно исходного уровня у пациентов, получавших лечение только бардоксолоном метилом. В другом исследовании уровни натрия в моче и экскреции воды были уменьшены у пациентов с 4 стадией ХЗП, но не у пациентов со стадией 3b ХЗП. Взятые вместе, эти данные свидетельствуют, что бардоксолоном метил по-разному влияет на удержание натрия и воды, и что задержка натрия и воды более выражена у пациентов с 4 стадией ХЗП.

В соответствии с данным фенотипом задержки жидкости ретроспективный обзор подробных описаний событий сердечной недостаточности, представленных в больничных записях при госпитализации, вместе с единичными сообщениями от исследователей свидетельствует, что у пациентов, получавших лечение бардоксолоном метилом, событиям сердечной недостаточности часто предшествовало быстрое увеличение массы жидкости, и данные события не были связаны с острой декомпенсацией со стороны почек или сердца.

Изменения кровяного давления, свидетельствующие об общей степени обезвоживания, также были увеличены в группе бардоксолона метила по сравнению с группой плацебо, что измеряли посредством стандартизованного контроля кровяного давления с помощью манжеты в исследовании BEACON. Предусмотренный в плане анализ кровяного давления в исследованиях на здоровых добровольцах продемонстрировал отсутствие изменений систолического или диастолического кровяного давления. Несмотря на то, что анализ всех пациентов, начавших получать лечение (ИТТ) в ходе исследований ХЗП фазы 2, проведенных с бардоксолоном метилом, продемонстрировал отсутствие очевидных изменений кровяного давления, ретроспективные анализы данных исследований свидетельствуют, что увеличения систолического и диастолического кровяного давления зависят от стадии ХЗП. Взятые вместе, эти данные свидетельствуют, что эффекты лечения бардоксолоном метилом на кровяное давление могут быть связаны с тяжестью ХЗП.

Таким образом, данные об уровне электролитов в моче, ВНП и кровяном давлении, взятые вместе, подтверждают, что лечение бардоксолоном метилом может по-разному влиять на степень обезвоживания, не оказывая обнаруживаемого клинического эффекта на здоровых добровольцев или пациентов с ранней стадией ХЗП, при этом, вероятно, способствуя задержке жидкости у пациентов с более запущенной дисфункцией почек и с традиционными факторами риска, связанными с сердечной недостаточностью, на исходном уровне. Увеличения рСКФ, вероятно, являются следствием клубочковых эффектов, тогда как эффекты на регуляцию натрия и воды являются по своему происхождению канальцевыми. Поскольку изменение рСКФ не коррелировало с сердечной недостаточностью, эти данные свидетельствуют, что эффекты на рСКФ и регуляцию натрия и воды анатомически и фармакологически различаются.

Увеличенный риск сердечной недостаточности и связанных нежелательных явлений при лечении бардоксолоном метилом в предшествующих исследованиях не наблюдался (табл. 14). Однако, поскольку

предшествующие исследования бардоксолона метила включали в 10 раз меньшее количество пациентов, увеличенный риск, в случае его наличия, мог быть необнаруживаемым. Более того, исследование BEACON ограничивалось включением пациентов с 4 стадией ХЗП, а данная популяция, как известно, подвержена большому риску сердечно-сосудистых событий по сравнению с пациентами со стадией 3b ХЗП. Таким образом, прогрессирующая природа заболевания почек и значительная нагрузка сердечно-сосудистого риска в популяции BEACON (которая проявлялась, среди прочих признаков, в низкой исходной рСКФ, высоком исходном САК и высоком исходном уровне ВНП) были, вероятно, важными причинами наблюдаемого множества сердечно-сосудистых событий.

Для дальнейшего исследования взаимосвязи между ключевыми конечными точками в исследовании BEACON и клинически значимыми пороговыми значениями традиционных факторов риска гиперволемии проводили дополнительный ретроспективный анализ. Различные критерии отбора, связанные с данными факторами риска, применяли для исключения пациентов, подверженных максимальному риску, и изучали полученные в результате исходы исследования BEACON. Комбинации избранных критериев, в том числе исключение пациентов с рСКФ 20 мл/мин/1,73 м² или менее, с заметно увеличенными уровнями протеинурии и в возрасте более 75 лет или с ВНП более 200 пг/мл, устраняют наблюдаемый дисбаланс (табл. 15). Применение этих же критериев к СНЯ также заметно улучшает или устраняет отмеченный дисбаланс (табл. 16). Взятые вместе, данные результаты свидетельствуют о применимости данных и других маркеров почечного и сердечно-сосудистого риска в качестве будущих критериев отбора для клинических исследований бардоксолона метила.

Таблица 14

Частота нежелательных явлений, возникших после начала лечения, связанных с сердечной недостаточностью¹, согласно главному классу системы органов (КСО), которые наблюдались в предшествующих исследованиях бардоксолона метила при хроническом заболевании почек

Исследование		0804 (BEAM)				0902					
		BARD (кристаллическая форма)				BARD (ДВР)					
КСО	Предпочтительный 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)	
НЯ	Метаб.	Периферический отек	3 (5)	3 (5)	1 (2)	3 (5)	0	0	0	0	1 (7)
		Гиперволемия	0	3 (5)	2 (4)	0	-	-	-	-	-
	Общ.	Периферический отек	11 (19)	11 (19)	10 (18)	11 (20)	0	3 (12)	5 (18)	3 (6)	3 (21)
		Генерализованный отек	0	2 (4)	0	0	-	-	-	-	-
	Респ.	Одышка	5 (9)	2 (4)	6 (11)	4 (7)	0	0	0	0	1 (7)
		Одышка при физической нагрузке	0	1 (2)	0	3 (5)	1 (7)	0	0	0	0
		Ортопноэ	1 (2)	0	0	0	-	-	-	-	-
		Отек легких	0	0	1 (2)	0	-	-	-	-	-
	Лаб. и инстр.	Уменьшение фракции выброса	0	1 (2)	0	0	-	-	-	-	-
	Кард.	Периферический отек	1 (2)	4 (7)	3 (5)	4 (7)	0	0	1 (4)	1 (2)	0
	Комбинированная сердечная недостаточность	3 (5)	2 (4)	3 (5)	3 (5)	0	0	1 (4)	0	1 (7)	
	Пароксизмальная ночная одышка	0	0	1 (2)	0	-	-	-	-	-	
СНЯ	Кард.	Комбинированная сердечная недостаточность	3 (5)	2 (4)	2 (4)	2 (4)	0	0	1 (4)	0	1 (7)
	Общ.	Периферический отек	0	0	0	1 (2)	-	-	-	-	-
	Метаб.	Гиперволемия	0	1 (2)	1 (2)	0	-	-	-	-	-
	Респ.	Одышка	1 (2)	0	0	0	-	-	-	-	-
	Отек легких	0	0	1 (2)	0	-	-	-	-	-	

В исследовании 402-C-0804 пациентам вводили 25, 75, 150 мг бардоксолона метила (кристаллический состав) или плацебо один раз в день в течение 52 недель. В исследовании RTA402-C-0903 пациентам вводили дозы бардоксолона метила 2,5, 5, 10, 15 или 30 мг (состав ДВР - дисперсия, высушенная распылением) один раз в день в течение 85 дней.

Нежелательные явления с предпочтительными терминами, соответствующими стандартным запро-

сам MedDRA для сердечной недостаточности, отмеченные в хартии КОКС BEACON (подача сер. № 133, датирована 2 февраля 2012 г.).

Таблица 15

Эффект исключения пациентов с избранными исходными характеристиками на первичные конечные точки, сердечную недостаточность и смерть, вызванную любой причиной, в исследовании BEACON

Событие	Наблюдаемое		Критерий отбора (N)						
		N	ВНП на исх. Уровне ≤ 200	Отсутствие СН в анамнезе	САК на исх. Уровне ≤ 1000	рСКФ на исх. Уровне > 20	Возраст ≤ 75	САК ≤ 1000, рСКФ > 20, возраст ≤ 75 на исх. уровне	САК ≤ 300, рСКФ > 20, ВНП ≤ 200 на исх. уровне
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
ЗППС	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 исходов исследования BEACON. Наблюдаемое общее число пациентов с сердечной недостаточностью, смертью по всем причинам, смертью по причине сердечно-сосудистой патологии и ЗППС включает все события до даты последнего контакта (популяция ITT).

Таблица 16

Эффект исключения пациентов с избранными исходными характеристиками на возникшие после начала лечения серьезные нежелательные явления согласно первичному КСО в исследовании BEACON (популяция ITT)

Первичный КСО	Все пациенты		САК ≤ 1000, рСКФ > 20, возраст ≤ 75 на исх. уровне		САК ≤ 300, рСКФ > 20, ВНП ≤ 200 на исх. уровне	
	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 со стороны сердца	84 (8)	124 (11)	32 (3)	35 (3)	10 (1)	16 (1)
Нарушения со стороны органа слуха и равновесия	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)
Нарушения со стороны органа зрения	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 нарушения в месте 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
Инфекционные и паразитарные заболевания	63 (6)	79 (7)	20 (2)	20 (2)	12 (1)	9 (1)
Травмы, отравления и осложнения, вызванные проведением исследовательских 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 со стороны 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)
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования	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)
Нарушения психики	3 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	71 (6)	52 (5)	14 (1)	9 (1)	2 (<1)	4 (<1)
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	3 (<1)	2 (<1)	0	0	0	0
Нарушения со стороны органов дыхания, 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 терапевтические процедуры	0	2 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)
Нарушения со стороны сосудов	18 (2)	20 (2)	5 (<1)	4 (<1)	2 (<1)	2 (<1)

Ретроспективные анализы возникших после начала лечения серьезных нежелательных явлений в исследовании BEACON.

Общее количество событий включает только СНЯ с манифестацией в течение не более 30 дней после приема пациентом последней дозы исследуемого лекарственного средства.

Потенциальные механизмы гиперволемии в исследовании BEACON.

Данные, представленные в предшествующих разделах, свидетельствуют, что бардоксолон метил способствует задержке жидкости в подгруппе пациентов, подверженных максимальному риску развития сердечной недостаточности, независимо от введения лекарственного средства. Полученные данные свидетельствуют, что такие эффекты не связаны с острой или хронической нефро- или кардиотоксичностью. Вследствие этого для определения того, соответствует ли какая-либо этиология клиническому фенотипу, наблюдаемому при приеме бардоксолона метила, проводили исследование полного перечня хорошо установленных механизмов со стороны почек, влияющих на степень обезвоживания (табл. 17).

Первоначальное исследование было сфокусировано на возможной активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Активация данного пути уменьшает уровень калия в сыворотке вследствие увеличения почечной экскреции. Однако в подисследовании BEACON бардоксолон метил не влиял на уровень калия в сыворотке и незначительно уменьшал уровень калия в моче (табл. 7).

При проведении исследования другого потенциального механизма определяли, может ли изменение чресканальцевого градиента ионов приводить к ресорбции натрия и, как следствие, воды, поскольку бардоксолон метил влияет на уровень магния и других электролитов в сыворотке. Однако в данном механизме также участвует регуляция калия, и исходный уровень магния в сыворотке, как представляется, не связан с задержкой жидкости или с госпитализацией по причине сердечной недостаточности.

После того как из причин, приведенных в табл. 16, были исключены другие этиологии, супрессия передачи сигналов посредством эндотелина осталась первичным потенциальным механизмом регуляции объема жидкости, который согласуется с эффектом лечения бардоксоном метилом в исследовании BEACON. Вследствие этого было проведено широкое исследование модуляции пути эндотелина как по-

тенциального пояснения задержки жидкости, наблюдавшейся в исследовании BEACON.

Таблица 17

Установленные механизмы со стороны почек, влияющие на степень обезвоживания

Механизм	Задержка Na ⁺	Задержка K ⁺	Эффект на СКФ	Примечания
Бардоксолон метил	↑	Отсутствует	↑	- ↑ задержки Na ⁺ вне зависимости от K ⁺ у пациентов с ХЗП 4 стадии, ↑ СКФ
Эндотелин	↓	Отсутствует	↓	- Подавление эндотелина соответствует характеру BARD
Эндотелиальный оксид азота (NO)	↓	Отсутствует	↑	- NO ↓ обратное всасывание Na ⁺ и ↑ СКФ - BARD ↑ Na ⁺ и СКФ - Было показано, что BARD увеличивает уровень биодоступного эндотелиального NO <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> , но эффект на Na ⁺ , вероятно, не зависит от изменений NO и СКФ
Антидиуретический гормон (АДГ)	↑	↑	↓ при ↑ уровней АДГ	- АДГ ↑ Na ⁺ и K ⁺ , но ↓ СКФ - BARD не влияет на K ⁺ и ↑ СКФ
Чресканальцевые градиенты ионов	↑ при ↑ СКФ	↑	Прямой эффект отсутствует	- Градиенты ионов оказывают двойственный эффект на Na ⁺ и K ⁺ ; градиент Cl ⁻ HCO ₃ ⁻ часто образуется в результате поглощения HCO ₃ ⁻ , зависящего от поглощения Na ⁺ - BARD не влияет на K ⁺ или HCO ₃ ⁻
Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС)	↑	↓	↑	- Передача сигналов РААС ↑ выведение K с мочой и ↓ уровни в сыворотке - BARD не влияет на уровни K ⁺ ; было показано, что BARD ↓ уровни AII у пациентов с ХЗП и подавляет передачу сигналов посредством AII <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i>
Давление-натрийурез	↓	↓	Незначительное ↑	- Увеличение объема жидкости приводит к ↑ мозгового потока плазмы и ↓ гипертоничности; ↓ поглощения воды в петле Генле при ↓ Na ⁺ и K ⁺ - Маловероятно, что опосредованная BARD магнитуда увеличения жидкости достаточна для способствования данному эффекту; BARD ↑ Na ⁺ и не влияет на K ⁺
Простагландины (PGE ₂ , PGI ₂)	↓	Незначительное ↓	↑	- ПГ ↑ СКФ и ↑ выведение Na ⁺ с мочой - BARD ↑ задержку, но не выведение Na ⁺

Натрийуретические пептиды	↓	Незначительное ↓	↑	<ul style="list-style-type: none"> - Натрийуретические пептиды оказывают различные эффекты на Na⁺ и СКФ и незначительный эффект на K⁺ - ВНП и другие натрийуретические пептиды ↑ выведение Na⁺ с мочой - BARD ↑ задержку, но не выведение Na⁺ - BARD не препятствует действию натрийуретических пептидов, тогда как СКФ, вероятно, ↓
Околоканальцевые факторы	↑ при ↑ СКФ	↑ при ↑ СКФ	Отсутствует	<ul style="list-style-type: none"> - Na⁺ и K⁺ изменяются при изменении СКФ - BARD не влияет на K⁺

Механизмы и характеристика задержки жидкости.

Модуляция системы эндотелина.

Наиболее схожими клиническими данными для сравнения эффектов известных модуляторов пути эндотелина в исследовании BEACON являются данные, полученные при применении антагониста эндотелинового рецептора (АЭР) авосентана. Авосентан изучали на пациентах с 3-4 стадией ХЗП с диабетической нефропатией в исследовании ASCEND, большом исследовании исходов для оценки времени до первого удвоения креатинина в сыворотке, ЗППС или смерти (Mann et al., 2010). Хотя исходная рСКФ в данном исследовании была незначительно выше средней исходной рСКФ в исследовании BEACON, пациенты в исследовании ASCEND характеризовались средним САК, которое было приблизительно в семь раз выше, чем в исследовании BEACON (табл. 18). Вследствие этого, в целом, профиль сердечно-сосудистого риска в двух данных исследованиях был, вероятно, аналогичным.

Как и исследование BEACON, исследование ASCEND было прекращено досрочно в связи с ранним дисбалансом событий госпитализации по причине сердечной недостаточности и гиперволемии. Важно отметить, что индуцированные авосентаном нежелательные явления, связанные с гиперволемией, в том числе серьезные и несерьезные, увеличивались только в течение первого месяца лечения (фиг. 16).

Изучение ключевых конечных точек исследования ASCEND выявило приблизительно трехкратное увеличение риска застойной сердечной недостаточности (ЗСН) с умеренным незначимым увеличением смертности. Кроме того, также наблюдалось небольшое численное уменьшение событий ЗППС. В исследовании BEACON были получены аналогичные результаты, хотя и с меньшей частотой событий сердечной недостаточности. Тем не менее, в данных двух исследованиях наблюдалось поразительное сходство клинических проявлений и времени сердечной недостаточности, а также влияния на ключевые конечные точки (табл. 19).

Таблица 18

Избранные демографические показатели и исходные характеристики пациентов в исследованиях ASCEND* и BEACON (популяция ИТТ)

Характеристики на исходном уровне	ASCEND			BEACON	
	РБО (N=459)	Авосентан 25 мг (N=455)	Авосентан 50 мг (N=478)	РБО (N=1097)	BARD 20 мг (N=1088)
Возраст	61 ± 9	61 ± 9	61 ± 9	68 ± 9	69 ± 10
ЗСН в анамнезе (% пациентов)	13,5%	14,5%	14,4%	15%	14%
Систолическое кровяное 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 САК (мм/г)	1540	1416	1474	221	210
Ингибитор ангиотензин-конвертирующего фермента/блокатор рецепторов ангиотензина (% пациентов)	100%	100%	100%	84%	85%
Диуретики (% пациентов)	65%	64%	65%	64%	64%

*Результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования на 1392 пациентах с диабетом 2 типа и подтвержденной нефропатией, получавших авосентан (25 или 50 мг) или плацебо, параллельно с продолжением ингибирования ангиотензин-конвертирующего фермента и/или блокадой ангиотензинового рецептора (ASCEND).

Частота смерти, заболевания почек последней стадии или сердечной недостаточности в исследованиях ASCEND и BEACON (популяция ИТТ)

Событие	ASCEND			BEACON	
	РВО (N=459)	Авосентан 25 мг (N=455)	Авосентан 50 мг (N=478)	РВО (N=1097)	БАРД 20 мг (N=1088)
ЗСН	2,2%	5,9%*	6,1%*	5,0%	8,8%*
Смерть	2,6%	3,6%	4,6%	2,8%	4,0%
ЗППС	6,5%	4,4%	5,0%	4,6%	4,0%

Частота подтвержденных событий ЗСН, смерти и ЗППС в исследованиях ASCEND и BEACON.

В исследовании ASCEND в случае события, которое классифицировали как ЗСН, пациент должен был характеризоваться типичными признаками и/или симптомами сердечной недостаточности и получать новую терапию ЗСН, и госпитализация пациента должна была длиться по меньшей мере 24 ч; ЗППС определяли как потребность в диализе или пересадке почки или как рСКФ <15 мл/мин/1,73 м². Процент событий для исследования BEACON включал все события ЗСН и ЗППС до даты последнего контакта и общее количество смертей на момент закрытия доступа к базе данных (21 марта 2013 г.). ЗППС в исследовании BEACON определяли как необходимость хронического диализа, пересадки почки или смерть по причине патологии почек; дополнительные сведения и определения относительно сердечной недостаточности представлены в хартии КОКС BEACON. *p<0,05 по сравнению с плацебо.

Механизм гиперволемии, вызванной антагонистом эндотелинового рецептора.

Проводили всестороннее исследование роли эндотелина в гиперволемии. С применением моделей на мышцах с нокаутом исследователи продемонстрировали, что острое нарушение пути эндотелина с последующей нагрузкой солей способствует гиперволемии. Было показано, что все специфичные нокауты эндотелина-1 (ЕТ-1), эндотелинового рецептора типа А (ЕТА), эндотелинового рецептора типа В (ЕТВ) или комбинации ЕТА и ЕТВ способствуют гиперволемии у животных с клиническим фенотипом, соответствующим опосредованной АЭР гиперволемии у пациентов. Данные эффекты вызваны острой активацией эпителиального натриевого канала (ЕНаС), который экспрессируется в собирающих протоках почки, где данный канал повторно всасывает натрий и способствует задержке жидкости (Vachieri and Davenport, 2009).

Взаимосвязь между эндотелином-1 в плазме и моче у людей.

Об оценке уровней эндотелина-1 (ЕТ-1) в плазме и моче у людей со значениями рСКФ, варьирующими от 5 стадии ХЗП до значений выше нормы (от 8 до 131 мл/мин/1,73 м²), сообщалось ранее (Dhaun et al., 2009). Уровни в плазме демонстрировали значительную обратную корреляцию с рСКФ, но вследствие умеренного наклона кривой значимые различия ЕТ-1 не были очевидным образом выражены в большом диапазоне рСКФ, который оценивали. В качестве косвенного показателя продукции ЕТ-1 в почках, органе, в котором образуется большая часть ЕТ-1, фракционную экскрецию ЕТ-1 рассчитывали путем оценки уровней ЕТ-1 в плазме и в моче. При рСКФ от >100 до приблизительно 30 мл/мин/1,73 м² уровни в моче относительно не изменялись (фиг. 17). Однако уровни ЕТ-1, как представляется, увеличивались экспоненциально при уменьшении рСКФ у пациентов с 4 и 5 стадиями ХЗП. Эти данные свидетельствуют, что регуляция ЕТ-1 в почках нарушена в первую очередь у пациентов с запущенным (стадии 4 и 5) ХЗП. На основании этих опубликованных данных авторы настоящего изобретения высказали предположение, что различные эффекты бардоксолона метила, способствующие удержанию жидкости, если они возникают вследствие модуляции эндотелина, могут быть обусловлены несоразмерным эндогенным образованием ЕТ-1 в почках, которое значительно увеличивается у пациентов с 4 и 5 стадиями ХЗП.

Бардоксолон метил модулирует передачу сигналов посредством эндотелина.

Как описано выше, бардоксолон метил уменьшает экспрессию ЕТ-1 на линиях клеток человека, в том числе на мезангиальных клетках, обнаруженных в почках, а также на эндотелиальных клетках. Более того, данные *in vitro* и *in vivo* свидетельствуют, что бардоксолон метил и его аналоги модулируют путь эндотелина и способствуют вазодилатационному фенотипу посредством подавления вазоконстрикторного рецептора ЕТ_А и восстановления нормальных уровней вазодилатирующего рецептора ЕТ_В. Таким образом, эффективная активация бардоксолоном метилом Nrf2-связанных генов связана с подавлением патологической передачи сигналов посредством эндотелина и облегчает вазодилатацию посредством модуляции экспрессии рецепторов ЕТ.

Основание для прекращения исследования BEACON.

Подтвержденная сердечная недостаточность.

Госпитализация по причине сердечной недостаточности или смерть вследствие сердечной недостаточности присутствовали среди сердечно-сосудистых событий, подтвержденных КОКС. Дисбаланс между подтвержденной сердечной недостаточностью и родственными событиями был основным результатом, который способствовал досрочному прекращению исследования BEACON. Кроме того, НЯ, связанные с сердечной недостаточностью, такие как отек, способствовали более высоким скоростям досрочно-

го завершения терапии, чем ожидалось. В целом, дисбаланс первого появления подтвержденной сердечной недостаточности, как представляется, является следствием большого вклада событий, возникших в течение первых трех-четырех недель после начала лечения. Анализ Каплан-Мейера продемонстрировал, что после данного начального периода частота возникновения событий среди групп лечения, как представляется, сохранялась в параллельных траекториях. Характер, отраженный на фиг. 9, свидетельствует об остром физиологическом эффекте, который ускорил госпитализацию по причине сердечной недостаточности, по сравнению с кумулятивным токсичным эффектом.

Смертность.

На момент окончания исследования большее количество смертей наблюдалось в группе бардоксолон метила, чем в группе плацебо, и взаимосвязь между смертностью и сердечной недостаточностью была неочевидной. Было подтверждено, что большинство летальных исходов (49 из 75 смертей), которые произошли до закрытия доступа к клинической базе данных (4 марта 2013 г.), являются по своей природе сердечно-сосудистыми (29 пациентов, получавших бардоксолон метил, по сравнению с 20 пациентами, получавшими плацебо). Большинство смертей по причине сердечно-сосудистых патологий классифицировали как "сердечная смерть - не обусловленная иным образом" на основании предусмотренных в плане определений, приведенных в хартии КОКС BEACON. Итоговый анализ Каплан-Мейера общей выживаемости продемонстрировал отсутствие явного разделения до приблизительно недели 24 (фиг. 10). Наблюдалось три летальных события сердечной недостаточности, все у пациентов, получавших лечение бардоксолон метилом. Кроме того, как отражено в табл. 16, процент смертей, наблюдавшихся у пациентов в возрасте более 75 лет, был выше у пациентов, получавших лечение бардоксолон метилом, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Примечательно, что, если бы пациенты в возрасте более 75 лет не включались в исследование, количества летальных событий в группе бардоксолон метила по сравнению с группой плацебо составляли бы 20 и 23 соответственно.

Краткое изложение других данных относительно безопасности исследования BEACON.

Помимо эффектов лечения бардоксолон метилом на рСКФ и СНЯ со стороны почек, в группе бардоксолон метила было уменьшено количество СНЯ со стороны гепатобилиарной системы по сравнению с группой плацебо (4 по сравнению с 8 соответственно; табл. 2), и не наблюдались случаи, соответствующие закону Хая. Количество СНЯ, связанных с новообразованием, в обеих группах также было примерно одинаково. Наконец, лечение бардоксолон метилом не было связано с удлинением QTc, которое оценивают с помощью ЭКГ (электрокардиограммы) в неделю 24 (табл. 20).

Таблица 20

Изменение QTcF по сравнению с исходным уровнем в неделю 24 у пациентов, получавших бардоксолон метил, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, в исследовании BEACON (популяция для оценки безопасности)

Временная точка/интервал QTcF (мсек)	Наблюдаемое		Изменение по сравнению с исходным уровнем	
	Плацебо N=1093	Бардоксолон метил N=1092	Плацебо N=1093	Бардоксолон 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 (минимум, максимум)	362, 559	355, 518	-59, 82	-88, 69
Квартили (25-ый, медиана, 75-ый)	408, 426, 445	407, 425, 443	-7, 3, 13	-13, -1, 10

Данные включают только результаты ЭКГ, полученные в день приема пациентом последней дозы исследуемого лекарственного средства или до данного дня. Визиты распределены в зависимости от приема пациентом первой дозы исследуемого лекарственного средства.

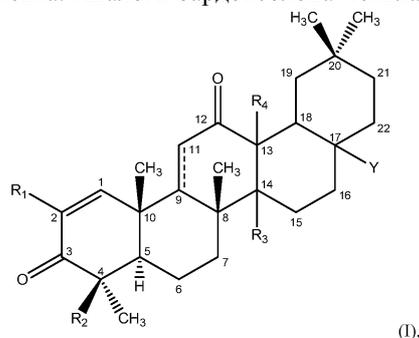
Выводы исследования BEACON.

В заключение, изучение результатов исследований, проведенных с бардоксолон метилом, свидетельствует, что данное лекарственное средство может по-разному регулировать задержку жидкости с отсутствием клинически обнаруживаемого эффекта у здоровых добровольцев или пациентов с ранними стадиями ХЗП и, вероятно, с фармакологическим способствием задержке жидкости у пациентов с запущенной почечной дисфункцией. Поскольку развитие сердечной недостаточности у пациентов, получавших бардоксолон метил, и пациентов, получавших плацебо, было связано с традиционными факторами риска сердечной недостаточности, данный фармакологический эффект у пациентов с исходной дисфункцией сердца может объяснить увеличенный риск сердечной недостаточности при лечении бардоксолон метилом в исследовании BEACON. Полученные данные свидетельствуют, что уменьшение общего риска сердечной недостаточности в будущих клинических исследованиях посредством выбора популяции пациентов с меньшим исходным риском сердечной недостаточности поможет избежать увели-

чения сердечной недостаточности, связанной с лечением бардоксолоном метилом. Важно отметить, что доступные данные продемонстрировали, что гиперволемиа в исследовании BEACON не была вызвана непосредственной нефро- или кардиотоксичностью. Клинический фенотип гиперволемиа аналогичен фенотипу, который наблюдался при введении АЭР пациентам с запущенной ХЗП, и доклинические данные продемонстрировали, что бардоксолоном метил модулирует путь эндотелина. Поскольку известно, что острое нарушение пути эндотелина у пациентов с запущенной ХЗП активирует специфичный натриевый канал (ENaC), который может способствовать острой задержке натрия и жидкости (Schneider, 2007), эти механистические данные, наряду с клиническим профилем бардоксолона метила у пациентов с сердечной недостаточностью, позволили сформулировать обоснованную гипотезу механизма задержки жидкости в исследовании BEACON. Поскольку нарушение функции почек может выступать важным фактором, который способствует невозможности компенсировать краткосрочную гиперволемию у пациента, и в связи с относительно ограниченными количествами пациентов с ранними стадиями ХЗП, которые получили лечение на сегодняшний день, исключение пациентов с ХЗП (например, пациенты с рСКФ <60) из лечения BARD и другими АМВ (антиоксидантными модуляторами воспаления) может быть целесообразным и представляет собой часть настоящего изобретения.

Соединения для лечения или предотвращения эндотелиальной дисфункции, легочной артериальной гипертензии, сердечно-сосудистого заболевания и родственных нарушений.

Согласно одному аспекту настоящего изобретения предложены способы уменьшения давления в легочной артерии пациента, который нуждается в таком уменьшении, включающие введение указанному пациенту бардоксолона метила или его аналога в количестве, достаточном для уменьшения давления в легочной артерии указанного пациента. Аналоги бардоксолона метила включают соединения формулы:



(I),

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

R_2 представляет собой водород или метил;

R_3 и R_4 , каждый независимо, представляют собой водород, гидрокси, метил или являются такими, как определено ниже для любой из данных групп, взятой 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 $_{(\text{C}\leq 8)}$, алкенил $_{(\text{C}\leq 8)}$, алкинил $_{(\text{C}\leq 8)}$, арил $_{(\text{C}\leq 8)}$, аралкил $_{(\text{C}\leq 8)}$, гетероарил $_{(\text{C}\leq 8)}$, гетероциклоалкил $_{(\text{C}\leq 8)}$, алкокси $_{(\text{C}\leq 8)}$, арилокси $_{(\text{C}\leq 8)}$, ацилокси $_{(\text{C}\leq 8)}$, алкиламино $_{(\text{C}\leq 8)}$, диалкиламино $_{(\text{C}\leq 8)}$, алкениламино $_{(\text{C}\leq 8)}$, ариламино $_{(\text{C}\leq 8)}$, аралкиламино $_{(\text{C}\leq 8)}$, алкилтио $_{(\text{C}\leq 8)}$, ацилтио $_{(\text{C}\leq 8)}$, алкилсульфониламино $_{(\text{C}\leq 8)}$ или замещенные версии любой из данных групп;

-алкандиил $_{(\text{C}\leq 8)}$ - R_b , -алкендиил $_{(\text{C}\leq 8)}$ - R_b или замещенную версию любой из данных групп, где R_b представляет собой:

водород, гидрокси, галоген, amino или тио; или

гетероарил $_{(\text{C}\leq 8)}$, алкокси $_{(\text{C}\leq 8)}$, 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 $_{(\text{C}\leq 8)}$, диалкиламино $_{(\text{C}\leq 8)}$, алкениламино $_{(\text{C}\leq 8)}$, ариламино $_{(\text{C}\leq 8)}$,

аралкиламино $_{(\text{C}\leq 8)}$, гетероариламино $_{(\text{C}\leq 8)}$, алкилсульфониламино $_{(\text{C}\leq 8)}$, амидо $_{(\text{C}\leq 8)}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}$ -алкил $_{(\text{C}\leq 8)}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{O}$ - t -бутил, $-\text{OCH}_2$ -алкилтио $_{(\text{C}\leq 8)}$, или замещенную версию любой из данных групп;

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

водород, гидрокси, галоген, amino, $-\text{NHOH}$,  или тио; или

алкил $_{(\text{C}\leq 8)}$, алкенил $_{(\text{C}\leq 8)}$, алкинил $_{(\text{C}\leq 8)}$, арил $_{(\text{C}\leq 8)}$, аралкил $_{(\text{C}\leq 8)}$, гетероарил $_{(\text{C}\leq 8)}$, гетероциклоалкил $_{(\text{C}\leq 8)}$, алкокси $_{(\text{C}\leq 8)}$, 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 $_{(\text{C}\leq 8)}$, диалкиламино $_{(\text{C}\leq 8)}$, ариламино $_{(\text{C}\leq 8)}$, алкилсульфониламино $_{(\text{C}\leq 8)}$, амидо $_{(\text{C}\leq 8)}$, $-\text{NH}$ -алкокси $_{(\text{C}\leq 8)}$, $-\text{NH}$ -гетероциклоалкил $_{(\text{C}\leq 8)}$, $-\text{NHC}(\text{NOH})$ -алкил $_{(\text{C}\leq 8)}$, $-\text{NH}$ -амидо $_{(\text{C}\leq 8)}$ или замещенную версию любой из данных групп;

R_c и R_3 оба вместе представляют собой $-\text{O}-$ или $-\text{NR}_d-$, где R_d представляет собой водород или алкил $_{(\text{C}\leq 4)}$; или

R_c и R_d оба 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, гидроксильная, амино; или

алкил_(C≤8), алкенил_(C≤8), алкинил_(C≤8), арил_(C≤8), аралкил_(C≤8), гетероарил_(C≤8), гетероциклоалкил_(C≤8), алкокси_(C≤8), арилокси_(C≤8), аралкокси_(C≤8), гетероарилокси_(C≤8), ацилокси_(C≤8), алкиламино_(C≤8), диалкиламино_(C≤8), ариламино_(C≤8) или замещенную версию любой из данных групп;

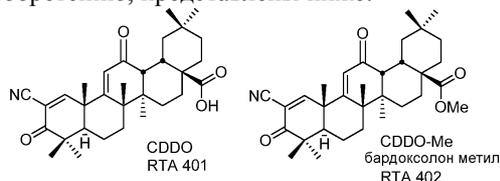
или фармацевтически приемлемой соли, или таутомера указанного соединения.

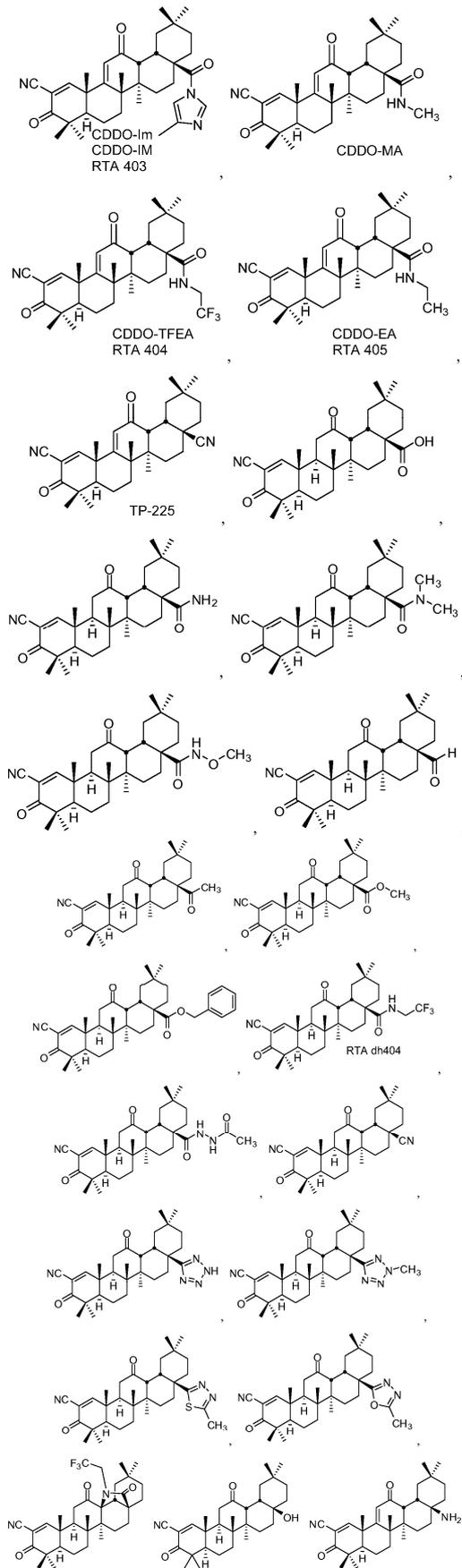
Данные соединения известны как антиоксидантные модуляторы воспаления. Данные соединения продемонстрировали способность активировать Nrf2, что измеряли посредством увеличения экспрессии одного или более генов-мишеней Nrf2 (например, NQO1 или HO-1; Dinkova-Kostova et al., 2005). Также данные соединения способны к опосредованному и прямому ингибированию провоспалительных факторов транскрипции, в том числе NF-κB и STAT3 (Ahmad et al., 2006; Ahmad et al., 2008). Согласно некоторым аспектам настоящего изобретения предложены способы предотвращения легочной артериальной гипертензии у субъекта, который нуждается в таком предотвращении, включающие введение указанному субъекту бардоксолон метила или его аналога в количестве, достаточном для предотвращения легочной артериальной гипертензии у указанного субъекта. Согласно некоторым аспектам настоящего изобретения предложены способы предотвращения прогрессирования легочной артериальной гипертензии у субъекта, который нуждается в таком предотвращении, включающие введение указанному субъекту бардоксолон метила или его аналога в количестве, достаточном для предотвращения прогрессирования легочной артериальной гипертензии у указанного субъекта.

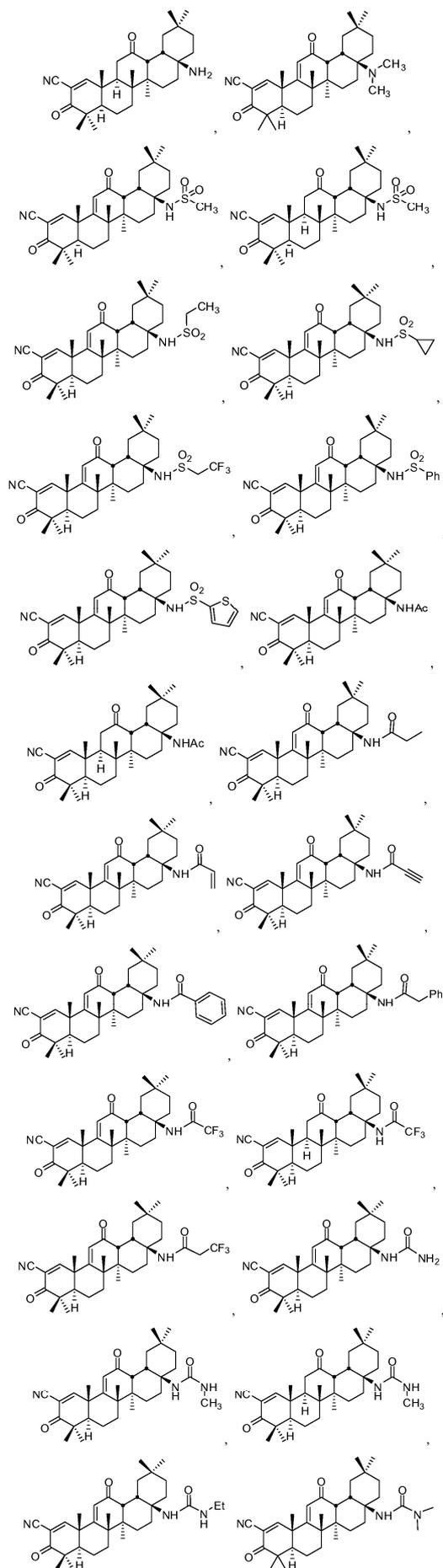
Три萜пеноиды, которые биологическим способом синтезируются в растениях в результате циклизации сквалена, применяют для медицинских целей во многих странах Азии; известно, что некоторые три萜пеноиды, такие как урсоловая и олеаноловая кислоты, являются противовоспалительными и антиканцерогенными веществами (Huang et al., 1994; Nishino et al., 1988). Однако биологическая активность данных существующих в природе молекул относительно низка, и вследствие этого для усиления их активности был предпринят синтез новых аналогов (Honda et al., 1997; Honda et al., 1998). Постоянные попытки улучшения противовоспалительной и антипролиферативной активности аналогов олеаноловой и урсоловой кислот привели к открытию 2-циано-3,12-диоксоолеан-1,9(11)-диен-28-оевой 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). Были обнаружены некоторые активные производные олеаноловой кислоты, в том числе метил-2-циано-3,12-диоксоолеан-1,9-диен-28-оевая кислота (CDDO-Me; RTA 402; бардоксолон метил). RTA 402, антиоксидантный модулятор воспаления (AMB), подавляет индукцию нескольких важных модуляторов воспаления, таких как iNOS, COX-2, ФНОα и ИФНγ, в активированных макрофагах, и тем самым восстанавливает окислительно-восстановительный гомеостаз в воспаленных тканях. Также сообщалось, что RTA 402 активирует путь передачи сигналов Keap1/Nrf2/ARE, что приводит к образованию нескольких противовоспалительных и антиоксидантных белков, таких как гем-оксигеназа-1 (HO-1). HO-1 индуцирует цитопротекторный фактор транскрипции Nrf2 и подавляет активность прооксидантных и провоспалительных факторов транскрипции NF-κB и STAT3. RTA 402 продемонстрировал значительную противовоспалительную активность *in vivo* в режиме монотерапии на нескольких моделях воспаления на животных, таких как поражение почек на цисплатиновой модели и острое повреждение почек на модели ишемии-реперфузии. Кроме того, у пациентов, которые получали лечение RTA 402, наблюдалось значительное уменьшение уровня креатинина в сыворотке.

Соответственно, при патологиях, сопровождающихся окислительным стрессом самим по себе или окислительным стрессом, обостренным воспалением, лечение может включать введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению, такого как соединение, описанное выше или где-либо в настоящем документе. Лечение можно вводить профилактически до возникновения прогнозируемого состояния окислительного стресса (например, до трансплантации органа или введения терапии пациенту, страдающему от рака), либо лечение можно вводить терапевтически в условиях, включающих подтвержденный окислительный стресс и воспаление.

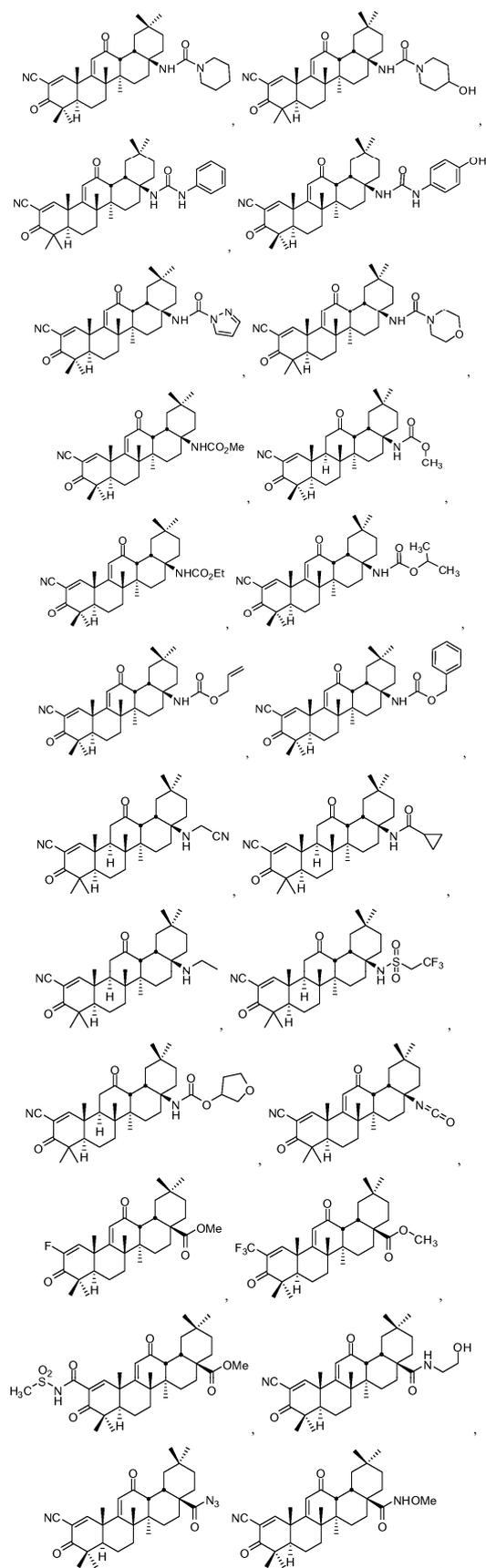
Неограничивающие примеры три萜пеноидов, которые можно применять в соответствии со способами согласно настоящему изобретению, представлены ниже:

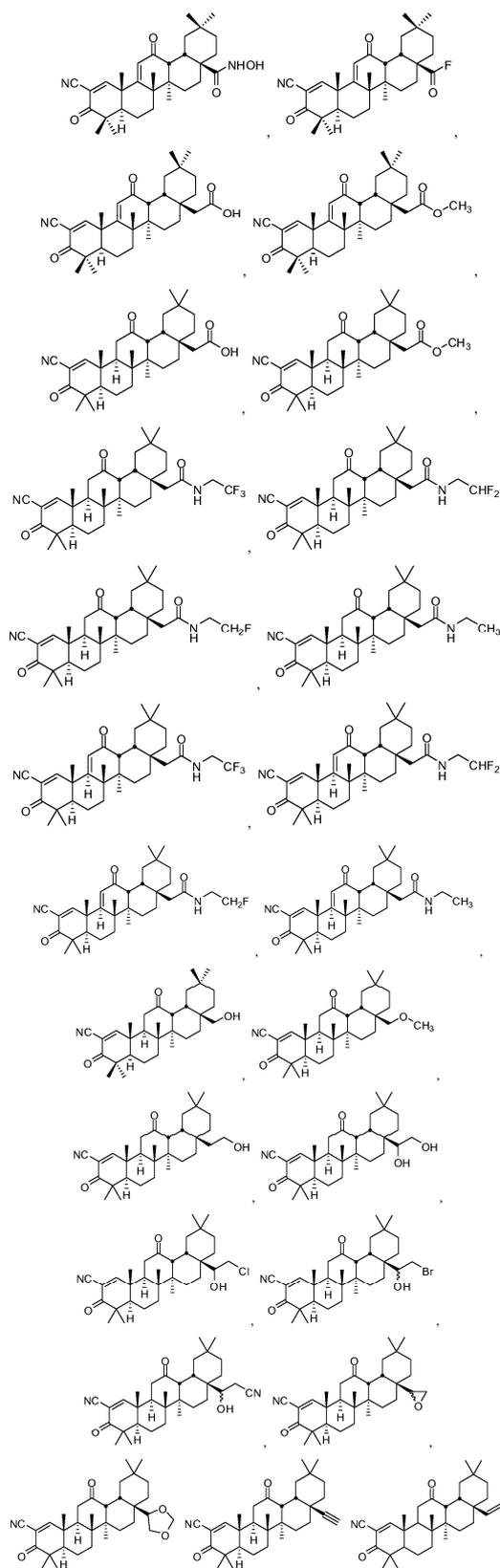




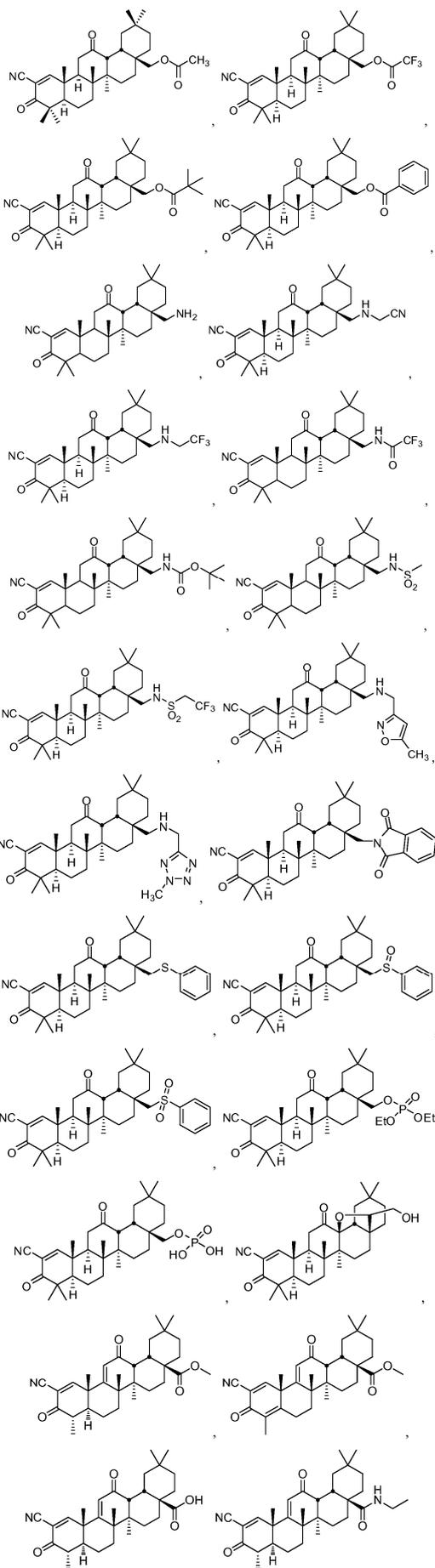


042085

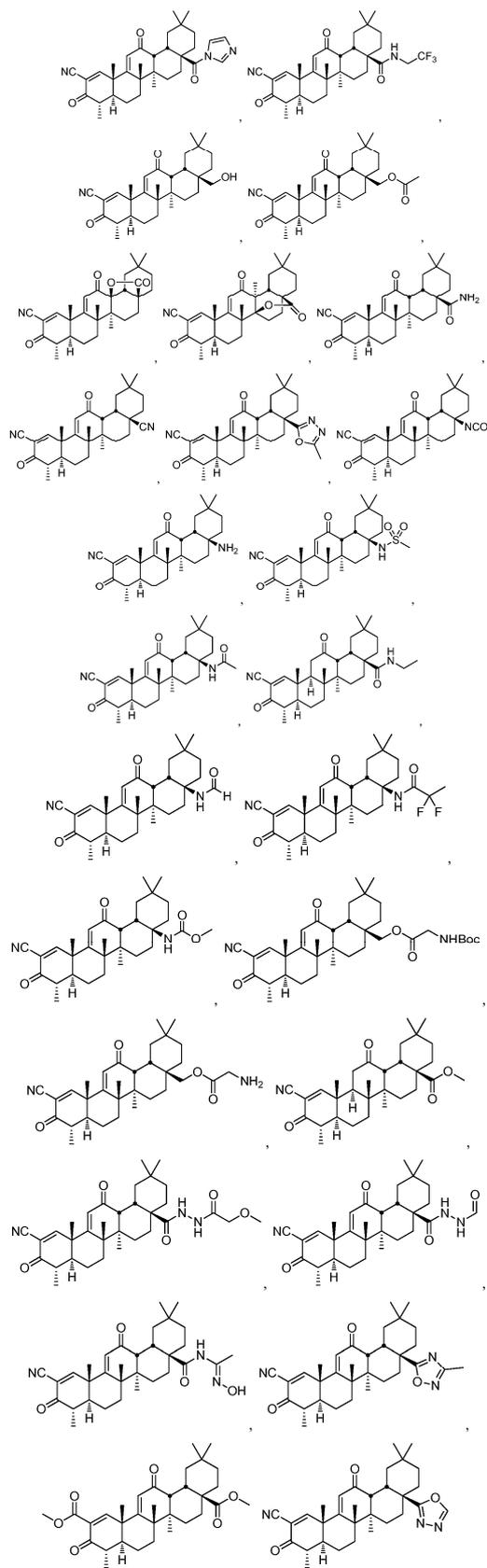




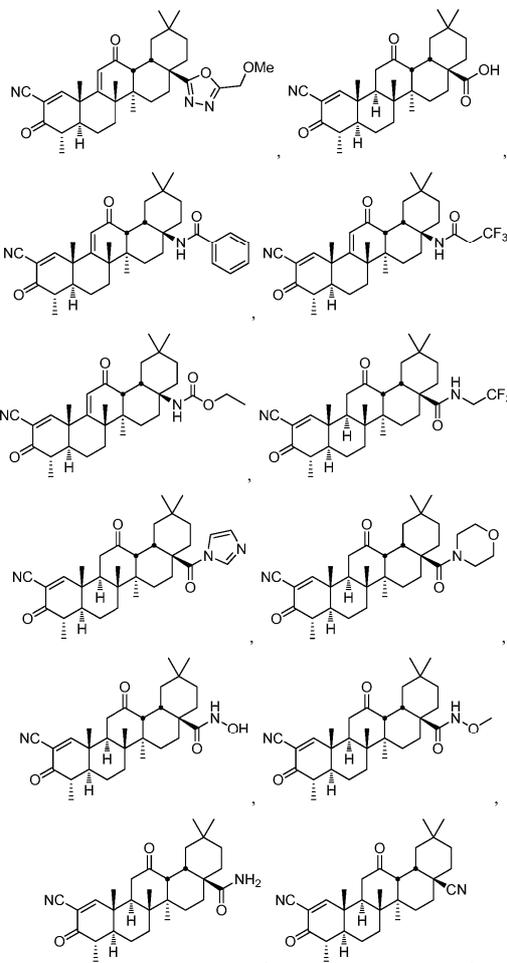
042085



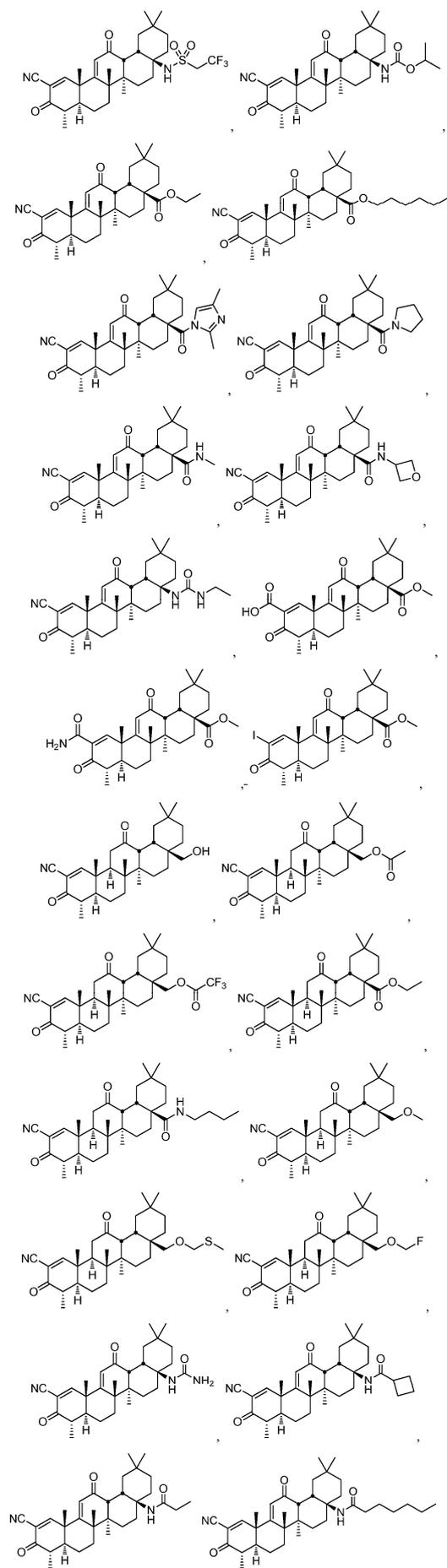
042085



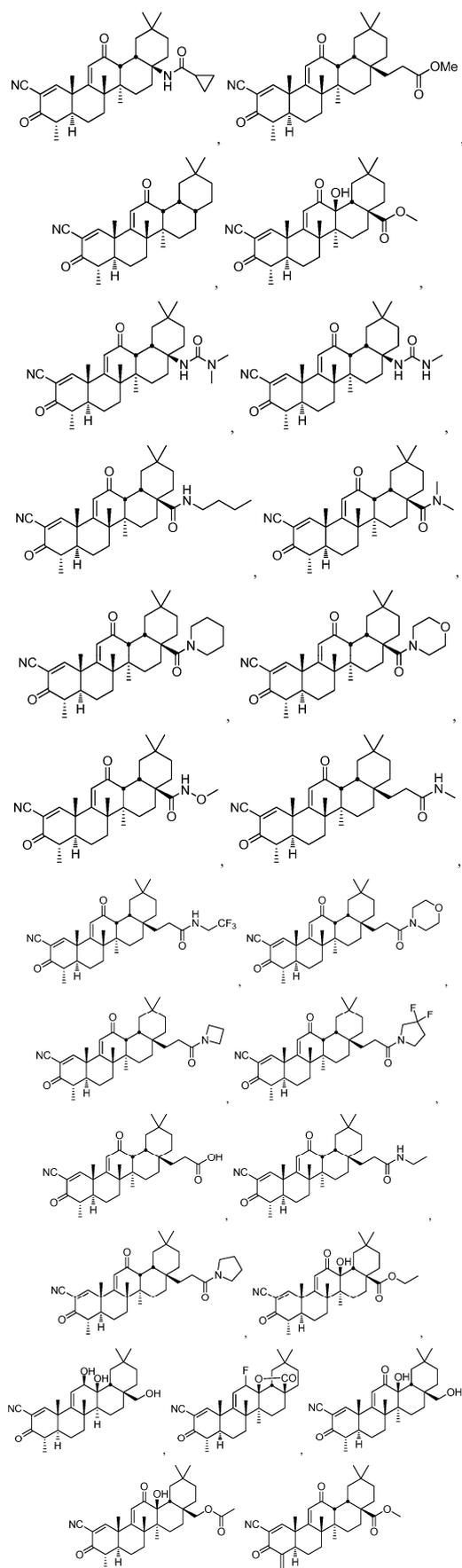
042085



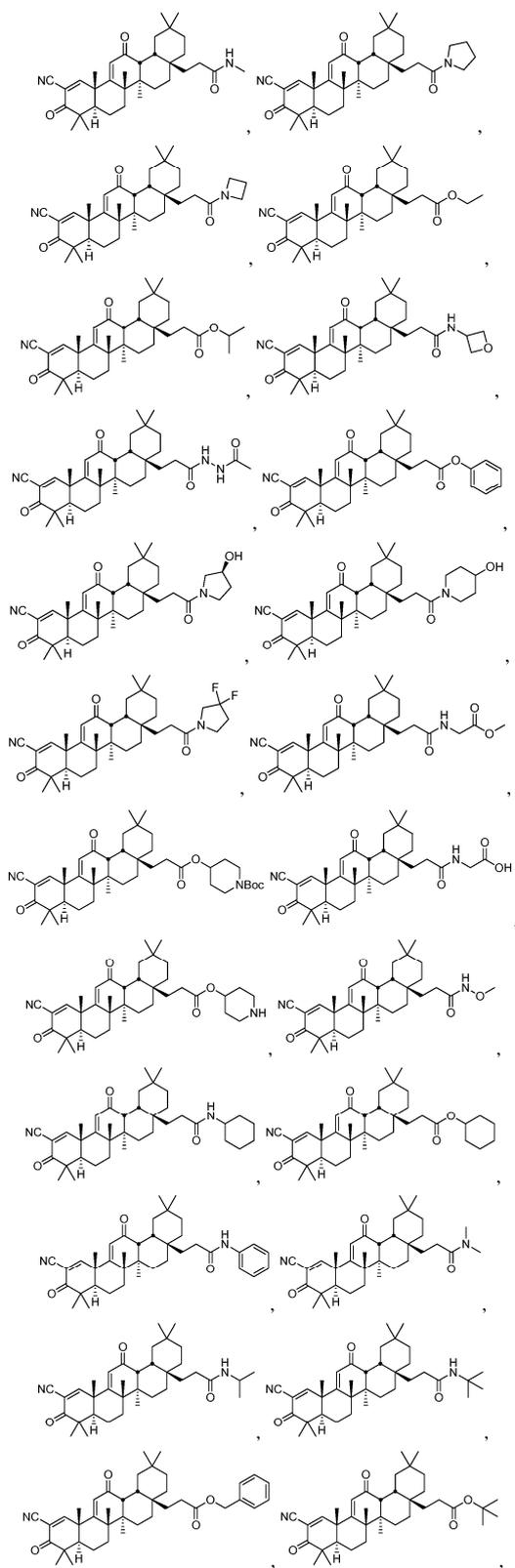
042085



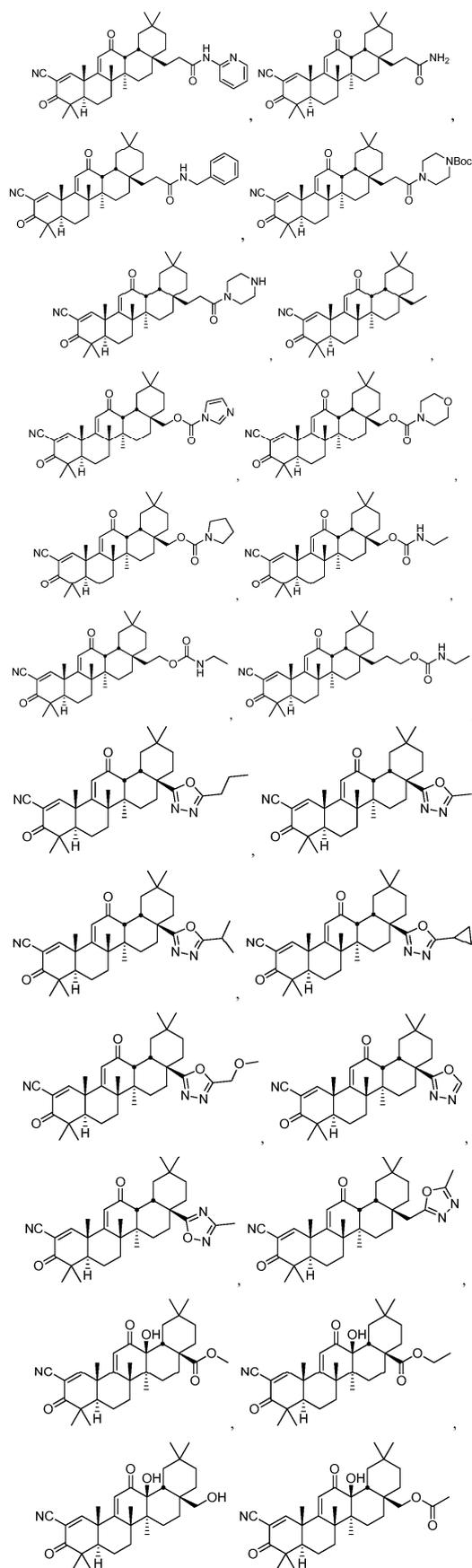
042085

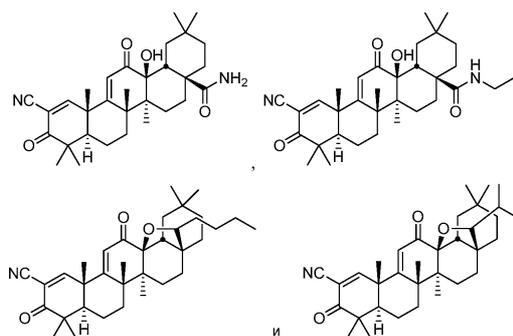


042085



042085





В табл. 21 обобщены результаты исследований некоторых из данных соединений *in vitro*, в которых макрофаги RAW264.7 предварительно обрабатывали ДМСО или лекарственными средствами в различных концентрациях (нМ) в течение 2 ч, после чего обрабатывали 20 нг/мл ИФН γ в течение 24 ч. Концентрацию NO в среде определяли с применением системы на основе реактива Грисса; жизнеспособность клеток определяли с применением реактива WST-1. NQO1 CD представляет собой концентрацию, необходимую для индуцирования двукратного увеличения экспрессии NQO1, Nrf2-регулируемого антиоксидантного фермента, на клетках гепатомы мыши Hepalclc7 (Dinkova-Kostova et al., 2005). Все данные соединения были на порядок более активными, чем, например, родительская молекула олеаноловой кислоты. Отчасти поскольку индукция антиоксидантных путей, которая является следствием активации Nrf2, обеспечивает важные защитные эффекты против окислительного стресса и воспаления, аналоги RTA 402 можно также применять для лечения и/или предотвращения заболеваний, таких как легочная артериальная гипертензия.

Таблица 21

Подавление образования NO, индуцированного ИФН γ

Рабочее название	RAW264.7 (20 нг/мл ИФН 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	н/а
RTA 405	6 нМ	~200 нМ	н/а
TP-225	~0, 4 нМ	75 нМ	0, 28 нМ

н/а - не анализировали.

Не опираясь на какую-либо теорию, считают, что активность соединений согласно настоящему изобретению, например, RTA 402, в значительной степени вызвана добавлением α,β -ненасыщенных карбонильных групп. В анализах *in vitro* значительную часть активности соединений можно было устранить посредством добавления дитиотреитола (DTT), N-ацетил цистеина (NAC) или глутатиона (GSH); тиолсодержащих групп, которые взаимодействуют с α,β -ненасыщенными карбонильными группами (Wang et al., 2000; Ikeda et al., 2003; 2004; Shishodia et al., 2006). В ходе биохимических анализов было установлено, что RTA 402 непосредственно взаимодействует с критически важным остатком цистеина (C179) на ИКК β (см. ниже) и ингибирует его активность (Shishodia et al., 2006; Ahmad et al., 2006). ИКК β контролирует активацию NF- κ B посредством "классического" пути, который сопровождается индуцированной фосфорилированием деградацией ИкВ, приводящей к высвобождению димеров NF- κ B в ядре. В макрофагах данный путь отвечает за продукцию множества провоспалительных молекул в ответ на ФНО α и другие провоспалительные стимулы.

RTA 402 также ингибирует путь передачи сигналов JAK/STAT на многих уровнях. Белки JAK рекрутируются к трансмембранным рецепторам (например, рецептору ИЛ-6) после активации лигандами, такими как интерфероны и интерлейкины. Затем JAK фосфорилируют внутриклеточную часть рецептора, вызывая рекрутирование факторов транскрипции STAT. Затем STAT, фосфорилированные JAK, образуют димеры и транслоцируются в ядро, где активируют транскрипцию нескольких генов, вовлеченных в воспаление. RTA 402 ингибирует конститутивное и индуцированное ИЛ-6 фосфорилирование STAT3, а также образование димера и непосредственно связывается с остатками цистеина в STAT3 (C259) и в киназном домене JAK1 (C1077). В ходе биохимических анализов было также установлено, что тритерпеноиды непосредственно взаимодействуют с критически важными остатками цистеинов на Keap1 (Dinkova-Kostova et al., 2005). Keap1 представляет собой актин-связанный белок, который в норме поддерживает фактор транскрипции Nrf2 секвестрированным в цитоплазме (Kobayashi and Yamamoto, 2005).

Окислительный стресс приводит к окислению регуляторных остатков цистеина на Keap1 и вызывает высвобождение Nrf2. Затем Nrf2 транслоцируется в ядро и связывается с антиоксидант-реагирующими элементами (antioxidant response elements, ARE), что приводит к транскрипционной активации многих антиоксидантных и противовоспалительных генов. Другой мишенью пути Keap1/Nrf2/ARE является гем-оксигеназа 1 (HO-1). HO-1 расщепляет гем с образованием билирубина и монооксида углерода и играет множество антиоксидантных и противовоспалительных ролей (Maines and Gibbs, 2005). Недавно было показано, что HO-1 эффективно индуцируется тритерпеноидами (Liby et al., 2005), в том числе RTA 402. Также было показано, что RTA 402 и многие структурные аналоги являются эффективными индукторами экспрессии других белков Фазы 2 (Yates et al., 2007). RTA 402 является эффективным ингибитором активации NF-κB. Более того, RTA 402 активирует путь Keap1/Nrf2/ARE и индуцирует экспрессию HO-1.

Используемые соединения можно получить с применением способов, описанных Honda et al. (2000a); Honda et al. (2000b); Honda et al. (2002) и в публикациях заявок на патент США 2009/0326063, 2010/0056777, 2010/0048892, 2010/0048911, 2010/0041904, 2003/0232786, 2008/0261985 и 2010/0048887, которые включены в настоящий документ посредством ссылки. Данные способы можно дополнительно модифицировать и оптимизировать с применением принципов и методик органической химии, которые применяются специалистом в данной области техники. Такие принципы и методики изложены, например, в руководстве March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure (2007), которое также включено в настоящий документ посредством ссылки.

Соединения, применяемые в способах согласно настоящему изобретению, могут содержать один или более асимметрично-замещенных атомов углерода или азота и могут быть выделены в оптически активной или рацемической форме. Таким образом, предусмотрены все хиральные, диастереоизомерные, рацемические, эпимерные и геометрические изомерные формы структуры, за исключением тех случаев, когда конкретная стереохимическая или изомерная форма конкретно указаны. Соединения могут присутствовать в виде рацематов и рацемических смесей, единичных энантиомеров, диастереомерных смесей и отдельных диастереомеров. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения получают единичный диастереомер. Хиральные центры соединений согласно настоящему изобретению могут обладать S- или R-конфигурацией.

Полиморфные формы соединений согласно настоящему изобретению, например формы А и В CDDO-Me, можно применять в соответствии со способами согласно настоящему изобретению. Форма В демонстрирует биодоступность, которая является неожиданно лучшей, чем биодоступность формы А. Более конкретно, биодоступность формы В была выше, чем биодоступность формы А CDDO-Me, у обезьян, когда обезьяны получали эквивалентные дозы двух форм пероральным путем в желатиновых капсулах. См. публикацию заявки на патент США 2009/0048204, которая включена в настоящее описание посредством ссылки во всей своей полноте.

"Форма А" CDDO-Me (RTA 402) является несольватированной (неводной) и может быть охарактеризована характерной кристаллической структурой с пространственной группой P4₃2₁2 (№ 96) со следующими параметрами постоянной решетки: a=14,2 Å, b=14,2 Å и c=81,6 Å, и упакованной структурой, посредством которой три молекулы упакованы спиралеобразно вдоль кристаллографической оси b. Согласно некоторым вариантам реализации форму А можно также охарактеризовать по порошковой рентгеновской дифрактограмме (ПРД) (CuKα), содержащей значительные дифракционные максимумы приблизительно при 8,8, 12,9, 13,4, 14,2 и 17,4°θ. Согласно некоторым вариациям порошковая рентгеновская дифрактограмма формы А является такой, как по существу показано на фиг. 1А или 1В.

В отличие от формы А, "форма В" CDDO-Me является однофазной, но в данной форме отсутствует такая определенная кристаллическая структура. Образцы формы В не продемонстрировали молекулярной корреляции в большом диапазоне, т.е. более грубо 20 Å. Более того, термический анализ образцов формы В выявил температуру стеклования (T_g) в диапазоне от приблизительно 120 до приблизительно 130°C. Напротив, неупорядоченное нанокристаллическое вещество не демонстрирует T_g, а только температуру плавления (T_m), выше которой кристаллическая структура становится жидкостью. Форма В характеризуется спектром ПРД (фиг. 1С), который отличается от спектра формы А (фиг. 1А или 1В). Поскольку форма В не имеет определенной кристаллической структуры, форма В аналогично не имеет определенных максимумов ПРД, например, таких, которые характеризуют форму А, и вместо этого характеризуется общим "размытым" характером ПРД. В частности, некристаллическая форма В попадает в категорию "рентгеноаморфных" твердых веществ, поскольку характер ПРД данной формы содержит три или менее первичных дифракционных размытия. В рамках данной категории форма В представляет собой "стекловидное" вещество.

Форму А и форму В CDDO-Me легко получают из множества растворов соединения. Например, форму В можно получить посредством быстрого выпаривания или медленного выпаривания в метил-трет-бутиловом эфире, тетрагидрофуране, толуоле или этилацетате. Форму А можно получить несколькими способами, в том числе посредством быстрого выпаривания, медленного выпаривания или медленного охлаждения раствора CDDO-Me в этаноле или метаноле. Из препаратов CDDO-Me в ацетоне можно получить форму А с применением быстрого выпаривания или форму В с применением медленного вы-

паривания.

Для разделения формы А и формы В CDDO-Ме друг от друга и от других форм CDDO-Ме можно применять сочетание различных способов характеристики. Примерами методик, подходящих для данной цели, являются твердотельный ядерный магнитный резонанс (ЯМР), порошковая рентгеновская дифрактография (ср. фиг. 1А и В с фиг. 1С), рентгеновская кристаллография, дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК), динамическая сорбция/десорбция паров (ДСП), анализ методом Карла Фишера (КФ), высокотемпературная микроскопия, модулируемая дифференциальная сканирующая калориметрия, спектроскопия в инфракрасной области на основе преобразования Фурье и рамановская спектроскопия. В частности, анализ данных ПРД и ДСК позволяет разделить форму А, форму В и гемибензенатную форму CDDO-Ме. См. публикацию заявки на патент США 2009/0048204, которая включена в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Дополнительные сведения относительно полиморфных форм CDDO-Ме описаны в публикации заявки на патент США 2009/0048204, публикации PCT WO 2009/023232 и публикации PCT WO 2010/093944, которые включены в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Неограничивающие конкретные составы соединений, раскрытых в настоящем документе, включают полимерные дисперсии CDDO-Ме. См., например, публикацию PCT WO 2010/093944, которая включена в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте. Некоторые составы, о которых сообщается в настоящем документе, демонстрируют большую биодоступность, чем составы на основе микронизированной формы А или нанокристаллической формы А. Кроме того, составы на основе полимерной дисперсии демонстрируют также неожиданное улучшение пероральной биодоступности по сравнению с составами на основе микронизированной формы В. Например, сополимер метакриловой кислоты, составы типа С и НРМС-Р продемонстрировали большую биодоступность у субъектов-обезьян.

Соединения, применяемые в способах согласно настоящему изобретению, могут также находиться в форме пролекарства. Поскольку пролекарства усиливают множество желательных качеств фармацевтических препаратов, например, растворимость, биодоступность, производство и т.д., соединения, применяемые в некоторых способах согласно настоящему изобретению, можно, при необходимости, доставлять в форме пролекарства. Таким образом, в настоящем изобретении предусмотрены пролекарства соединений согласно настоящему изобретению, а также способы доставки пролекарств. Пролекарства соединений, применяемых согласно настоящему изобретению, можно получить посредством модификации функциональных групп, присутствующих в соединении, такой, что такие модификации могут отщепляться от родительского соединения посредством общепринятой манипуляции или *in vivo*. Соответственно, пролекарства включают, например, соединения, описанные в настоящем документе, в которых гидроксильная, амино- или карбоксильная группа соединена с любой группой, которая при введении пролекарства субъекту отщепляется с образованием гидроксильной, амино- или карбоновой кислоты соответственно.

Следует понимать, что конкретный анион или катион, образующий часть любой соли согласно настоящему изобретению, не является критичным при условии, что соль в целом является фармакологически приемлемой. Примеры фармацевтически приемлемых солей и способов их получения и применения представлены в руководстве Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use (2002), которое включено в настоящий документ посредством ссылки.

Соединения, применяемые в способах согласно настоящему изобретению, могут также характеризоваться тем преимуществом, что данные соединения могут являться более эффективными, менее токсичными, обладать более длительным действием, являться более активными, вызывать меньше побочных эффектов, легче всасываться, обладать лучшим фармакокинетическим профилем (например, высокой пероральной биодоступностью и/или меньшим клиренсом) и/или обладать другими полезными фармакологическими, физическими или химическими свойствами по сравнению с соединениями, известными в предшествующем уровне техники для применения согласно показаниям, указанным в настоящем документе.

ЛАГ представляет собой заболевание, по существу отличное от системной гипертензии. ЛАГ характеризуется высоким давлением в легочной артерии и правом желудочке вследствие увеличения сопротивления легочных сосудов; системная гипертензия характеризуется увеличенным давлением в системном кровообращении. Как правило, пациенты с ЛАГ не страдают от системной гипертензии.

Симптомы ЛАГ хорошо известны. Более того, для оптимизации доз можно применять модели данных состояний на животных (см. публикацию Bauer et al., 2007, которая включена в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте). Квалифицированный практикующий врач способен определить оптимальные дозы без чрезмерного экспериментирования.

В результате наличие эффективности лекарственного средства для лечения системной гипертензии не означает, что данное лекарственное средство будет также эффективным для лечения ЛАГ. Например, сосудорасширяющее лекарственное средство, эффективное для лечения системной гипертензии, такое как ингибитор ангиотензин-конвертирующего фермента каптоприл, может ухудшить легочную артериальную гипертензию и недостаточность ПЖ у пациентов с ЛАГ. Доказательство потенциальных вредных эффектов лекарственных средств, применяемых для лечения системной гипертензии, при ЛАГ приведено

в публикации Rasker (1985), которая включена в настоящий документ посредством ссылки. Известное исключение из данного ограничения представляет собой то, что приблизительно 15-20% пациентов с идиопатической ЛАГ отвечают на лечение блокаторами кальциевых каналов средствами, которые также можно применять для лечения системной гипертензии. Для определения того, страдает ли пациент от так называемой "реактивной" ЛАГ и может ли пациент отвечать на терапию блокатором кальциевого канала, диагностическая оценка ЛАГ включает катетеризацию легочной артерии и острую нагрузку аденозином, простациклином или ингаляцией оксида азота. Если при введении одного из данных веществ уменьшение среднего давления в легочной артерии пациента составляет более 10 мм рт. ст. и среднее давление в легочной артерии уменьшается на 40 мм рт.ст. или менее, то можно проводить анализ для определения того, будет ли данный пациент отвечать на блокатор кальциевого канала (Rich et al., 1992; Badesch et al., 2004). Некоторые клиницисты считают ЛАГ реактивной, если в ответ на аденозин, простациклин или ингаляцию оксида азота наблюдается уменьшение среднего давления в легочной артерии на 20% или более. Причина, по которой исследование острой вазореактивности под действием аденозина, простациклина или ингаляции оксида азота проводят перед исследованием блокатора кальциевого канала, состоит в том, что некоторые пациенты, которым вводили блокатор кальциевого канала и для которых ранее не было подтверждено наличие острой вазореактивности, умерли (Badesch et al., 2004). Такая затрудненная оценка и алгоритм лечения подчеркивают, что лекарственные средства, применяемые для лечения системной гипертензии, необязательно являются подходящими для пациентов с ЛАГ.

Легочная артериальная гипертензия.

Легочная артериальная гипертензия представляет собой жизнеугрожающее заболевание, которое характеризуется заметным и длительным увеличением давления в легочной артерии и увеличением сопротивления легочных сосудов, приводящим к недостаточности правого желудочка (ПЖ) и смерти. Современные терапевтические подходы для лечения хронической легочной артериальной гипертензии, главным образом, обеспечивают облегчение симптомов, а также некоторое улучшение прогноза. Хотя антипролиферативные эффекты постулируются для всех вариантов лечения, непосредственные доказательства таких эффектов для большинства подходов отсутствуют. Кроме того, применению большинства используемых в настоящее время средств препятствуют нежелательные побочные эффекты или неудобные пути введения лекарственного средства. Патологические изменения гипертонических легочных артерий включают повреждение эндотелия, пролиферацию и гиперсокращение гладкомышечных клеток сосудов (ГМК).

ЛАГ, возникающую без очевидной причины, называют первичной легочной гипертензией ("ПЛГ"). Недавно были охарактеризованы различные патофизиологические изменения, связанные с данным нарушением, в том числе вазоконстрикция, ремоделирование сосудов (т.е. пролиферация средней оболочки и интимы резистивных сосудов легких) и местный тромбоз (например, D'Alonzo et al., 1991; Palevsky et al., 1989; Rubin, 1997; Wagenvoort and Wagenvoort, 1970; Wood, 1958). Доказательством нарушения сосудистого и эндотелиального гомеостаза служит уменьшение синтеза простациклина (PGI₂), увеличение образования тромбосана, уменьшение образования оксида азота и увеличение синтеза эндотелина-1 (Gaiad and Saleh, 1995; Hue and Johns, 1995). Сообщалось, что концентрация внутриклеточного свободного кальция в гладкомышечных клетках сосудов при ПЛГ увеличена.

Легочную артериальную гипертензию (ЛАГ) определяют как заболевание легочных сосудов, поражающее легочные артериолы, которое приводит к увеличению давления в легочной артерии и увеличению сопротивления легочных сосудов, но сопровождается нормальным или только незначительно увеличенным давлением левостороннего наполнения (McLaughlin and Rich, 2004). ЛАГ вызвана совокупностью заболеваний, которые поражают сосудистую сеть легких. ЛАГ может быть вызвана или связана с нарушениями со стороны сосудов, связанными с коллагеном, таким как системный склероз (склеродерма), с нескорректированным врожденным пороком сердца, заболеванием печени, портальной гипертензией, ВИЧ-инфекцией, гепатитом С, определенными токсинами, спленэктомией, наследственной геморрагической телеангиэктазией и первичными генетическими нарушениями. В частности, было обнаружено, что мутация в рецепторе морфогенетического белка кости 2 типа (в рецепторе ТФР бета) является причиной наследственной первичной легочной гипертензии (ПЛГ) (Lane et al., 2000; Deng et al., 2000). Согласно оценкам 6% случаев ПЛГ являются наследственными, а остальные являются "спорадическими". Частота ПЛГ согласно оценкам составляет приблизительно 1 случай на 1 миллион популяции. Вторичные причины ЛАГ характеризуются значительно более высокой частотой. Патологическим признаком ЛАГ является сетевидное поражение легкого, вызванное пролиферацией облитерирующих эндотелиальных клеток и гипертрофией гладкомышечных клеток сосудов в малых прекапиллярных легочных артериолах. ЛАГ представляет собой прогрессирующее заболевание, которое характеризуется высокой смертностью. У пациентов с ЛАГ может развиться недостаточность правого желудочка (ПЖ), степень которой позволяет прогнозировать исход (McLaughlin et al., 2002).

Обзор оценки и диагностики приведен в публикациях McLaughlin and Rich (2004) и McGoon et al. (2004). На основании истории болезни, например симптомов затруднения дыхания, случаев заболевания ЛАГ в семье, наличия факторов риска и результатов физического обследования, рентгенограммы груди и электрокардиограммы, можно заподозрить наличие ЛАГ. Следующим этапом является оценка, которая

обычно включает проведение электрокардиографического исследования. Электрокардиограмму можно использовать для оценки давления в легочной артерии после доплеровского анализа струи трикуспидальной регургитации. Электрокардиограмму можно также использовать для оценки функции правого и левого желудочков и наличия порока клапана сердца, такого как митральный стеноз и аортальный стеноз. Электрокардиограмму можно также использовать для диагностики врожденного порока сердца, такого как нескорректированный дефект межпредсердной перегородки или незаращение артериального протока. Результаты электрокардиографического исследования, которые согласуются с диагнозом ЛАГ, включают 1) доказательство увеличения давления в легочной артерии, полученное методом доплеровского анализа; 2) увеличение правого предсердия; 3) увеличение и/или гипертрофию правого желудочка; 4) отсутствие стеноза митрального клапана, стеноза клапана легочной артерии и стеноза аортального клапана; 5) левый желудочек нормального или уменьшенного размера; 6) относительное сохранение функции или нормальная функция левого желудочка. Для подтверждения диагноза ЛАГ обязательно проведение катетеризации сердца для непосредственного измерения давления в правой стороне сердца и в легочной сосудистой сети. Также необходимо проведение точного измерения давления заклинивания в легочных капиллярах (ДЗЛК), которое позволяет однозначно оценить давление в левом предсердии и конечное диастолическое давление в левом желудочке. Если точное ДЗЛК не может быть измерено, тогда рекомендуется проведение непосредственного измерения конечного диастолического давления в ЛЖ посредством катетеризации левой стороны сердца. Согласно определению пациенты с ЛАГ должны иметь низкое или нормальное ДЗЛК. Однако на последних стадиях ЛАГ ДЗЛК может в некоторой степени увеличиться, хотя обычно не более чем на 16 мм рт. ст. (McLaughlin and Rich, 2004; McGoon et al., 2004). Верхняя граница нормы для среднего давления в легочной артерии у взрослого человека составляет 19 мм рт. ст. Широко используемое определение среднего давления в легочной артерии представляет собой одну треть объема систолического давления легочной артерии плюс две трети диастолического давления легочной артерии. Тяжелую ЛАГ можно определить как среднее давление в легочной артерии, большее или равное 25 мм рт. ст. с ДЗЛК, меньшим или равным 15-16 мм рт. ст., а также сопротивление легочных сосудов (СЛС), большее или равное $240 \text{ дин}\cdot\text{с}/\text{см}^5$. Сопротивление легочных сосудов определяют как среднее давление в легочной артерии минус ДЗЛК, разделенное на минутный объем сердца. Данное соотношение умножают на 80, чтобы выразить результат в динах-с/см⁵. СЛС можно также выразить в мм рт.ст. на 1 л-мин; данную размерность называют единицей Вуда. СЛС у взрослого в норме составляет $67\pm 23 \text{ дин}\cdot\text{с}/\text{см}^5$ или 1 единицу Вуда (McLaughlin and Rich, 2004; McGoon et al., 2004; Galie et al., 2005). Пациентов с левосторонним заболеванием миокарда или пороком клапана сердца, как правило, не включают в клинические исследования для определения эффективности лекарственных средств, направленных на ЛАГ (Galie et al., 2005).

Статус легочной артериальной гипертензии у пациентов можно оценить согласно классификации Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) (модифицированной согласно функциональной классификации Нью-Йоркской Ассоциации), как детально описано ниже:

Класс I - Пациенты с легочной гипертензией, не приводящей к ограничениям физической активности. Обычная физическая активность не вызывает одышку или утомление, боль в грудной клетке, предобморочное состояние.

Класс II - Пациенты с легочной гипертензией, приводящей к незначительному ограничению физической активности. Комфортно ощущают себя в покое. Обычная физическая активность вызывает неоправданную одышку или утомление, боль в грудной клетке, предобморочное состояние.

Класс III - Пациенты с легочной гипертензией, приводящей к заметному ограничению физической активности. Комфортно ощущают себя в покое. Небольшая активность вызывает неоправданную одышку или утомление, боль в грудной клетке, предобморочное состояние.

Класс IV - Пациенты с легочной гипертензией, не способные осуществлять физическую активность без появления вышеперечисленных симптомов. У данных пациентов наблюдаются признаки правожелудочковой недостаточности. Одышка и/или утомление могут наблюдаться даже в покое. Дискомфорт возрастает при любой физической активности.

Ранее единственной эффективной длительной терапией ЛАГ в сочетании с антикоагулянтной терапией являлось непрерывное внутривенное введение простаглицина, также известного как эпопростенол (PGI₂) (Barst et al., 1996; McLaughlin et al., 1998). Позже была продемонстрирована эффективность неселективного антагониста эндотелинового рецептора, бозентана, при лечении ЛАГ (Rubin et al., 2002). В качестве первого перорально биодоступного средства, обладающего эффективностью при лечении ЛАГ, бозентан представлял собой значительное достижение. Однако в настоящее время лидирующей категорией для терапии ЛАГ является лечение селективным антагонистом эндотелинового рецептора типа A (Galie et al., 2005; Langleben et al., 2004). Для лечения ЛАГ были одобрены ингибиторы фосфодиэстеразы типа V (ФДЭ-V), в том числе силденафил и тадалафил (Lee et al., 2005; Kataoka et al., 2005). Ингибирование ФДЭ-V приводит к увеличению уровня циклического ГМФ, что вызывает вазодилатацию легочной сосудистой системы.

Трепростинил, аналог PGI₂, можно вводить подкожно пациентам, страдающим от ЛАГ, которые

были выбраны соответствующим образом (Oudiz et al., 2004; Vachier and Naeije, 2004). Кроме того, другой аналог простаглицина, илопрост, можно вводить в распыляемой форме посредством прямой ингаляции (Galie et al., 2002). Риоцигуат, стимулятор растворимой гуанилатциклазы (pГЦ), также одобрен для лечения ЛАГ. Данные средства применяют для лечения ЛАГ множества этиологий, в том числе ЛАГ, связанной с или вызванной следующими заболеваниями: наследственной ЛАГ (первичная легочная гипертензия или ПЛГ), идиопатической ЛАГ, склеродермой, смешанными заболеваниями соединительной ткани, системной красной волчанкой, ВИЧ-инфекцией, токсинами, такими как фентермин/фенфлурамин, врожденным пороком сердца, гепатитом С, циррозом печени, хронической тромбоэмболической гипертензией легочной артерии (дистальной или неоперабельной), наследственной геморрагической телеангиэктазией и спленэктомией. Все одобренные средства для лечения ЛАГ оказывают по существу сосудорасширяющий эффект. Как следствие, данные средства направлены только на часть общей патологии ЛАГ. Не опираясь на какую-либо теорию, считают, что соединения согласно настоящему изобретению, напротив, обладают документально зафиксированными противовоспалительными и антипролиферативными эффектами, помимо эффектов, направленных на тонус сосудов, и потенциально оказывают более комплексное воздействие на патологию ЛАГ. Кроме того, способы, предложенные в настоящем документе, можно применять для активации Nrf2, что оказывает положительные эффекты на функцию митохондрий, и посредством чего осуществляется действие на метаболические и энергетические аспекты ЛАГ (Sutendra, 2014; Hayes and Dinkova-Kostova, 2014).

Сердечно-сосудистое заболевание.

Соединения и способы согласно настоящему изобретению можно применять для лечения пациентов с сердечно-сосудистым заболеванием. См. заявку на патент США 12/352,473, которая включена в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте. Сердечно-сосудистое (СС) заболевание относится к одним из наиболее важных причин смертности во всем мире, и является лидирующей причиной смерти во многих развитых странах. Этиология СС заболевания является комплексной, но большинство случаев связаны с недостаточным или полностью нарушенным снабжением критически важного органа или ткани кровью. Часто такое состояние возникает в результате разрыва одной или более атеросклеротических бляшек, что приводит к образованию тромба, блокирующего ток крови в критически важном сосуде. Такие тромбы являются главной причиной инфарктов, при которых одна или более коронарных артерий блокируются, и ток крови в сердце само по себе нарушается. Образующаяся в результате ишемии наносит значительный вред сердечной ткани вследствие недостатка кислорода во время ишемического события и вследствие чрезмерного образования свободных радикалов после того, как ток крови восстанавливается (феномен, известный как ишемическое/реперфузионное повреждение). Аналогичное повреждение возникает в головном мозге во время тромботического инсульта, когда мозговая артерия или другой главный сосуд блокируется тромбом. Геморрагические инсульты, напротив, включают разрыв кровеносного сосуда и кровотечение в окружающую ткань головного мозга. Такие инсульты вызывают окислительный стресс в области, прилежащей к кровотечению, вследствие наличия больших количеств свободного гема и других реактивных частиц, а также ишемию в других частях головного мозга вследствие нарушения тока крови. Субарахноидальное кровотечение, которое часто сопровождается спазмом мозговых сосудов, также вызывает ишемическое/реперфузионное повреждение головного мозга.

В качестве альтернативы атеросклероз в критически важных кровеносных сосудах может являться настолько обширным, что развивается стеноз (сужение артерий), и ток крови к критически важным органам (в том числе к сердцу) становится хронически недостаточным. Такая хроническая ишемия может привести к повреждениям органа-мишени различных типов, в том числе к гипертрофии сердца, связанной с застойной сердечной недостаточностью.

Атеросклероз, первопричинная патология, приводящая ко многим формам сердечно-сосудистых заболеваний, возникает, если физический дефект или повреждение выстилки (эндотелия) артерии запускает эндотелиальную дисфункцию и воспалительный ответ, вызывающий пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и инфильтрацию лейкоцитов в пораженную область. В итоге может возникнуть осложненное поражение, известное как атеросклеротическая бляшка, которая содержит вышеупомянутые клетки в сочетании с отложениями липопротеинов, содержащих холестерол, и других веществ (например, Hansson et al., 2006).

В одном исследовании было установлено, что RTA dh404 уменьшает атеросклероз, связанный с диабетом. В данном исследовании применяли модель на животных в сочетании с RTA dh404 в качестве заменителя RTA 402. Более конкретно, было обнаружено, что лечение RTA dh404 обратным дозозависимым образом уменьшает бляшки в дуге аорты, грудной и абдоминальной областях аорты, а также ослабляет накопление поражения в пределах синуса аорты (публикация Tarn et al., 2014, которая включена в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте).

Медикаментозное лечение сердечно-сосудистого заболевания включает профилактическое лечение, такое как применение лекарственных средств, предназначенных для уменьшения кровяного давления или циркулирующих уровней холестерина и липопротеинов, а также вариантов лечения, разработанных для уменьшения тенденции тромбоцитов и других клеток крови к адгезии (посредством чего уменьшает-

ся скорость прогрессирования бляшки и риск образования тромба). В последнее время были предложены лекарственные средства, такие как стрептокиназа и активатор тканевого плазминогена, которые применяют для растворения тромба и восстановления тока крови. Хирургические варианты лечения включают аортокоронарное шунтирование для обеспечения альтернативного снабжения кровью, баллонную ангиопластику для сдавливания ткани бляшки и увеличения диаметра просвета артерии и каротидную эндартерэктомию для удаления ткани бляшки в сонной артерии. Такие варианты лечения, в особенности баллонная ангиопластика, могут сопровождаться применением стентов, расширяемых сетчатых трубок, разработанных для поддержания стенок артерий в пораженной области и сохранения сосуда открытым. В последнее время стало распространенным применение стентов, выделяющих лекарственное средство, для предотвращения послеоперационного рестеноза (повторное сужение артерии) в пораженной области. Данные изделия представляют собой проволочные стенты, покрытые биологически совместимой полимерной матрицей, содержащей лекарственное средство, которое ингибирует пролиферацию клеток (например, паклитаксел или рапамицин). Полимер обеспечивает медленное локализованное высвобождение лекарственного средства в пораженной области с минимальным воздействием на нецелевые ткани. Несмотря на значительные преимущества данных вариантов лечения, смертность от сердечно-сосудистого заболевания остается высокой, и сохраняется значительная неудовлетворенная потребность в вариантах лечения сердечно-сосудистого заболевания.

Как отмечалось выше, было показано, что индукция HO-1 оказывает благоприятное действие на различных моделях сердечно-сосудистого заболевания, и низкие уровни экспрессии HO-1 клинически коррелировали с увеличенным риском СС заболевания. Вследствие этого способы согласно настоящему изобретению можно применять для лечения или предотвращения множества нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы, включая, но не ограничиваясь ими, атеросклероз, гипертензию, инфаркт миокарда, хроническую сердечную недостаточность, инсульт, субарахноидальное кровоотечение и рестеноз.

Фармацевтические составы и пути введения.

Введение соединений согласно настоящему изобретению пациенту соответствует общим протоколам введения фармацевтических препаратов с учетом токсичности лекарственного средства в случае наличия таковой. Ожидают, что циклы лечения при необходимости можно повторять.

Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить множеством способов, например перорально или посредством инъекции (например, подкожной, внутривенной, интраперитонеальной и т.д.). В зависимости от пути введения активные соединения можно покрывать веществом для защиты соединения от действия кислот и других природных условий, способных инактивировать соединение. Данные соединения можно также вводить посредством непрерывной перфузии/инфузии в участок заболевания или раны. Конкретные примеры составов, в том числе дисперсии CDDO-Me на основе полимера, которые продемонстрировали улучшенную пероральную биодоступность, приведены в заявке США № 12/191,176, которая включена в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте. Специалисту в данной области техники очевидно, что для получения дисперсий согласно настоящему изобретению с эквивалентными свойствами и применимостью можно использовать другие способы изготовления (см. Perka et al., 2002 и источники, приведенные в настоящем документе). Такие альтернативные способы включают, но не ограничены ими, выпаривание растворителя, экструзию, такую как экструзия горячего расплава, а также другие методики.

Для введения терапевтического соединения путем введения, отличным от парентерального, может быть необходимо покрыть соединение веществом для предотвращения инактивации соединения или вводить соединение совместно с указанным веществом. Например, терапевтическое соединение можно вводить пациенту в соответствующем носителе, например, в липосомах, или в разбавителе. Фармацевтически приемлемые разбавители включают солевой и водный буферный растворы. Липосомы включают CGF эмульсии "вода в масле в воде", а также традиционные липосомы (Strejan et al., 1984).

Терапевтическое соединение можно также вводить парентеральным, интраперитонеальным, интраспинальным или интрацеребральным способами. Дисперсии можно приготовить, например, в глицероле, жидких полиэтиленгликолях, смесях указанных веществ и в маслах. В обычных условиях хранения и применения данные препараты могут содержать консервант для предотвращения роста микроорганизмов.

Фармацевтические композиции, подходящие для инъекционного применения, включают стерильные водные растворы (при условии растворимости в воде) или дисперсии и стерильные порошки для приготовления стерильных инъекционных растворов или дисперсии непосредственно перед применением. Во всех случаях композиция должна быть стерильной и должна являться жидкостью до степени, которая позволяет легко вводить данную композицию шприцом. Композиция должна быть стабильной в условиях изготовления и хранения и должна предохраняться от загрязняющего действия микроорганизмов, таких как бактерии и грибы. Носитель может представлять собой растворитель или диспергирующую среду, содержащую, например, воду, этанол, многоатомный спирт (например, глицерол, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль и подобные вещества), подходящие смеси указанных веществ и растительные масла. Соответствующая текучесть может поддерживаться, например, при помощи покры-

тия, такого как лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсии и при помощи поверхностно-активных веществ. Предохранения от действия микроорганизмов можно достичь за счет различных антибактериальных и противогрибковых средств, например, парабен, хлорбутанола, фенола, аскорбиновой кислоты, тимеросала и подобных. Во многих случаях будет предпочтительно включать в композиции изотонические вещества, например, сахара, хлорид натрия или многоатомные спирты, такие как маннитол, сорбитол. Пролонгированное всасывание инъекционных композиций может быть обеспечено за счет включения в композиции вещества, которое задерживает всасывание, например, моностеарата алюминия и желатина.

Стерильные инъекционные растворы можно получить посредством объединения терапевтического соединения в необходимом количестве с подходящим растворителем с одним или комбинацией компонентов, перечисленных выше, при необходимости, с последующей стерилизующей фильтрацией. Как правило, дисперсии получают, объединяя терапевтическое соединение со стерильным носителем, который содержит основную диспергирующую среду и другие необходимые компоненты из перечисленных выше. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных инъекционных растворов предпочтительными способами получения являются вакуумная сушка и лиофилизация, которые позволяют получить порошок активного компонента (т.е. терапевтического соединения) вместе с любым дополнительным желаемым компонентом из раствора, который содержит данные вещества и который предварительно подвергли стерилизующей фильтрации.

Терапевтическое соединение можно вводить пероральным путем, например, с инертным разбавителем или усваиваемым съедобным носителем. Терапевтическое соединение и другие компоненты могут также быть заключены в желатиновые капсулы с твердой или мягкой оболочкой или спрессованы в таблетки или могут быть включены непосредственно в рацион субъекта. Для цели перорального терапевтического введения терапевтическое соединение может быть объединено с вспомогательными веществами и может использоваться в форме проглатываемых таблеток, защечных таблеток, пастилок, капсул, настоек, суспензий, сиропов, облаток и т.п. Процент терапевтического соединения в композициях и лекарственных средствах, разумеется, может варьировать. Количество терапевтического соединения в таких терапевтически приемлемых композициях является достаточным для получения подходящей дозы.

В особенности желательна приготовить парентеральные композиции в единичной дозированной форме для легкого введения и равномерности дозы. Единичная дозированная форма в настоящем документе означает физически дискретные единицы, пригодные в качестве единичных дозированных форм для субъектов, которые будут получать лечение; каждая единица содержит предварительно определенное количество терапевтического соединения, рассчитанное для получения требуемого терапевтического эффекта, в сочетании с необходимым фармацевтическим носителем. Требования к единичным дозированным формам согласно настоящему изобретению диктуются и непосредственно зависят от (а) уникальных характеристик терапевтического соединения и конкретного терапевтического эффекта, который необходимо достичь, и (б) ограничений, присущих области техники получения соединений, таких как терапевтическое соединение для лечения избранного состояния пациента.

Терапевтическое соединение можно также вводить местно на кожу, глаза или слизистую оболочку. В качестве альтернативы, если желательна местная доставка в легкие, терапевтическое соединение можно вводить посредством ингаляции в составе на основе сухого порошка или аэрозоля.

Терапевтическое соединение можно приготовить в состав в биосовместимой матрице для применения в стенке, выделяющем лекарственное средство.

Фактическое количество соединения согласно настоящему изобретению или композиции, содержащей соединение согласно настоящему изобретению, в дозе, которую вводят субъекту, можно определить на основании физических и физиологических факторов, таких как возраст, пол, масса тела, тяжесть состояния, тип заболевания, которое подвергают лечению, предыдущие или сопутствующие терапевтические вмешательства, идиопатия субъекта и пути введения. Данные факторы может определить специалист в данной области техники. Практикующий врач, ответственный за введение, как правило, определит концентрацию активного компонента (компонентов) в композиции и соответствующую дозу (дозы) для конкретного субъекта. Конкретный врач в случае какого-либо осложнения может откорректировать дозу.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения фармацевтически эффективное количество представляет собой суточную дозу от приблизительно 0,1 до приблизительно 500 мг соединения. Согласно некоторым вариациям суточная доза составляет от приблизительно 1 до приблизительно 300 мг соединения. Согласно некоторым вариациям суточная доза составляет от приблизительно 10 до приблизительно 200 мг соединения. Согласно некоторым вариациям суточная доза составляет приблизительно 25 мг соединения. Согласно другим вариациям суточная доза составляет приблизительно 75 мг соединения. Согласно другим вариациям суточная доза составляет приблизительно 150 мг соединения. Согласно следующим вариациям суточная доза составляет от приблизительно 0,1 до приблизительно 30 мг соединения. Согласно некоторым вариациям суточная доза составляет от приблизительно 0,5 до приблизительно 20 мг соединения. Согласно некоторым вариациям суточная доза составляет от приблизительно 1 до приблизительно 15 мг соединения. Согласно некоторым вариациям суточная доза составляет от приблизительно 1 до приблизительно 10 мг соединения. Согласно некоторым вариациям

суточная доза составляет от приблизительно 1 мг до приблизительно 5 мг соединения.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения фармацевтически эффективное количество представляет собой суточную дозу, составляющую 0,01-25 мг соединения на 1 кг массы тела. Согласно некоторым вариациям суточная доза составляет 0,05-20 мг соединения на 1 кг массы тела. Согласно некоторым вариациям суточная доза составляет 0,1-10 мг соединения на 1 кг массы тела. Согласно некоторым вариациям суточная доза составляет 0,1-5 мг соединения на 1 кг массы тела. Согласно некоторым вариациям суточная доза составляет 0,1-2,5 мг соединения на 1 кг массы тела.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения фармацевтически эффективное количество представляет собой суточную дозу, составляющую 0,1-1000 мг соединения на 1 кг массы тела. Согласно некоторым вариациям суточная доза составляет 0,15-20 мг соединения на 1 кг массы тела. Согласно некоторым вариациям суточная доза составляет 0,20-10 мг соединения на 1 кг массы тела. Согласно некоторым вариациям суточная доза составляет 0,40-3 мг соединения на 1 кг массы тела. Согласно некоторым вариациям суточная доза составляет 0,50-9 мг соединения на 1 кг массы тела. Согласно некоторым вариациям суточная доза составляет 0,60-8 мг соединения на 1 кг массы тела. Согласно некоторым вариациям суточная доза составляет 0,70-7 мг соединения на 1 кг массы тела. Согласно некоторым вариациям суточная доза составляет 0,80-6 мг соединения на 1 кг массы тела. Согласно некоторым вариациям суточная доза составляет 0,90-5 мг соединения на 1 кг массы тела. Согласно некоторым вариациям суточная доза составляет от приблизительно 1 до приблизительно 5 мг соединения на 1 кг массы тела.

Эффективное количество, как правило, варьирует от приблизительно 0,001 до приблизительно 1000 мг/кг, от приблизительно 0,01 до приблизительно 750 мг/кг, от приблизительно 0,1 до приблизительно 500 мг/кг, от приблизительно 0,2 до приблизительно 250 мг/кг, от приблизительно 0,3 до приблизительно 150 мг/кг, от приблизительно 0,3 до приблизительно 100 мг/кг, от приблизительно 0,4 до приблизительно 75 мг/кг, от приблизительно 0,5 до приблизительно 50 мг/кг, от приблизительно 0,6 до приблизительно 30 мг/кг, от приблизительно 0,7 до приблизительно 25 мг/кг, от приблизительно 0,8 до приблизительно 15 мг/кг, от приблизительно 0,9 до приблизительно 10 мг/кг, от приблизительно 1 до приблизительно 5 мг/кг, от приблизительно 100 до приблизительно 500 мг/кг, от приблизительно 1,0 до приблизительно 250 мг/кг или от приблизительно 10,0 до приблизительно 150 мг/кг в одной или более дозах, которые вводят ежедневно в течение одного или нескольких дней (разумеется, в зависимости от способа введения и от факторов, которые обсуждались выше).

Другие подходящие диапазоны доз включают от 1 до 10000 мг в день, от 100 до 10000 мг в день, от 500 до 10000 мг в день и от 500 до 1000 мг в день. Согласно некоторым конкретным вариантам реализации настоящего изобретения указанное количество составляет менее 10000 мг в день с диапазоном, например от 750 до 9000 мг в день.

Эффективное количество может составлять менее 1, менее 500, менее 250, менее 100, менее 50, менее 25, менее 10 или менее 5 мг/кг/день. В качестве альтернативы, эффективное количество может находиться в диапазоне от 1 до 200 мг/кг/день. Например, при лечении пациентов, страдающих от диабета, единичная доза может представлять собой количество, которое уменьшает уровень глюкозы в крови по меньшей мере на 40% по сравнению с субъектом, который не получал лечения. Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения единичная доза представляет собой количество, которое уменьшает уровень глюкозы в крови до уровня, который находится в диапазоне $\pm 10\%$ от уровня глюкозы в крови субъекта, который не страдает от диабета.

В других неограничивающих примерах доза может также содержать от приблизительно 1, от приблизительно 5, от приблизительно 10, от приблизительно 50, от приблизительно 100, от приблизительно 200, от приблизительно 350, от приблизительно 500 мкг/кг/массы тела, от приблизительно 1, от приблизительно 5, от приблизительно 10, от приблизительно 50, от приблизительно 100, от приблизительно 200, от приблизительно 350, от приблизительно 500 до приблизительно 1000 мг/кг/массы тела или более на введение и может находиться в любом диапазоне, выведенном из приведенных диапазонов. В неограничивающих примерах диапазона, выведенного из количеств, приведенных в настоящем документе, можно вводить дозу в диапазоне, составляющем от приблизительно 1 до приблизительно 5 мг/кг/массы тела, в диапазоне, составляющем от приблизительно 5 до приблизительно 100 мг/кг/массы тела, от приблизительно 5 мкг/кг/массы тела до приблизительно 500 мг/массы тела и т.д. исходя из количеств, указанных выше.

Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может включать, например, по меньшей мере приблизительно 0,1% соединения согласно настоящему изобретению. Согласно другим вариантам реализации настоящего изобретения соединение согласно настоящему изобретению может включать от приблизительно 2 до приблизительно 75% массы единицы или от приблизительно 25 до, например, приблизительно 60% и любой диапазон, выведенный из данных диапазонов.

Предусмотрены единичные или многократные дозы средств. Желаемые интервалы времени для доставки многократных доз может определить средний специалист в данной области техники с примени-

ем не более одного общепринятого эксперимента. В качестве примера, субъектам можно вводить две дозы в день с интервалами приблизительно 12 ч. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения средство вводят один раз в день.

Средство (средства) можно вводить согласно установленному режиму. В настоящем описании "установленный режим" означает заранее определенный заданный период времени. Установленный режим может охватывать периоды времени, которые являются идентичными или которые отличаются длительностью, при условии, что режим заранее определен. Например, установленный режим может включать введения два раза в день, каждый день, через день, один раз в три дня, один раз в четыре дня, один раз в пять дней, один раз в шесть дней, один раз в неделю, один раз в месяц или введения, которые проводят с интервалом, составляющим любое установленное количество дней или недель. В качестве альтернативы заранее определенный установленный режим может включать введения два раза в день в течение первой недели с последующим введением один раз в день в течение нескольких месяцев и т.д. Согласно другим вариантам реализации настоящего изобретения в настоящем изобретении предложено, что средство (средства) можно применять пероральным способом и что время приема зависит или не зависит от приема пищи. Таким образом, например, средство можно принимать каждое утро и/или каждый вечер, независимо от того, когда субъект поел или будет есть.

Неограничивающие конкретные составы включают полимерные дисперсии CDDO-Me (см. заявку США № 12/191,176, поданную 13 августа 2008 г., которая включена в настоящий документ посредством ссылки). Некоторые составы, о которых сообщается в настоящем документе, демонстрируют большую биодоступность, чем составы на основе микронизированной формы А или нанокристаллической формы А. Кроме того, составы на основе полимерной дисперсии также демонстрируют неожиданное улучшение пероральной биодоступности по сравнению с составами на основе микронизированной формы В. Например, сополимер метакриловой кислоты, составы типа С и НРМС-Р продемонстрировали большую биодоступность у субъектов-обезьян.

Комбинированная терапия.

Помимо применения в качестве монотерапии, соединения согласно настоящему изобретению также могут найти применение в комбинированных терапиях. Эффективную комбинированную терапию можно проводить с применением единичной композиции или фармакологического состава, который содержит оба средства, либо с применением двух различных композиций или составов, которые вводят одновременно, причем одна композиция содержит соединение согласно настоящему изобретению, а вторая содержит второе средство (средства). В качестве альтернативы, терапия может предшествовать лечению другим средством или осуществляться после лечения другим средством с интервалами, варьирующими от минут до месяцев.

Можно применять различные комбинации, например, если соединение согласно настоящему изобретению представляет собой "А", и "В" представляет собой вторичное средство, неограничивающие примеры таких комбинаций описаны ниже:

A/V/A V/A/V V/B/A A/A/V A/V/B V/A/A A/V/B/V V/A/V/V
V/V/B/A V/V/A/V A/A/V/B A/V/A/V A/V/B/A V/B/A/A
V/A/B/A V/A/A/V A/A/A/V V/A/A/A A/V/A/A A/A/V/A.

Предусмотрено, что другие противовоспалительные средства можно применять в сочетании с вариантами лечения согласно настоящему изобретению. Например, можно применять другие ингибиторы СОХ, в том числе арилкарбоновые кислоты (салициловую кислоту, ацетилсалициловую кислоту, дифлунизал, холин-магний трисалицилат, салицилат, бенорилат, флуфенамовую кислоту, меклофенамовую кислоту, меклофенамовую кислоту и трифлумовую кислоту), арилалкановые кислоты (диклофенак, фенклофенак, алклофенак, фентиазак, ибупрофен, флурбипрофен, кетопрофен, напроксен, фенпрофен, фенбуфен, супрофен, индопрофен, тиапрофеновую кислоту, беноксапрофен, пирпрофен, толметин, зомепирак, клопинак, индометацин и сулиндак) и эноловые кислоты (фенилбутазон, оксифенилбутазон, азапропазон, фепразон, пироксикам и изоксикам). См. также патент США 6025395, который включен в настоящее описание посредством ссылки.

Одобренные FDA (Food and Drug Administration, Управлением по контролю над продуктами питания и лекарственными средствами США) варианты лечения легочной гипертензии включают простаноиды (эпопростенол, илопрост и трепростинил), антагонисты эндотелинового рецептора (бозентан, амбрисентан и мацитентан), ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (силденафил и тадалафил) и стимуляторы рГЦ (риоцигуат). Предусмотрено применение любых из данных средств в сочетании с вариантами лечения согласно настоящему изобретению. При комбинировании с соединением согласно настоящему изобретению такие средства можно вводить в стандартной одобренной дозе или в стандартном одобренном диапазоне доз либо указанные соединения можно вводить в дозе меньшей, чем стандартная доза. Более того, предусмотрено применение следующих средств комбинированной терапии: ингибиторов Ро-киназы, таких как Y-27632, фазудил и H-1152P; производных эпопростенола, таких как простациклин, трепростинил, бераппрост и илопрост; блокаторов серотонина, таких как сарпогрелат; антагонистов эндотелинового рецептора, таких как бесентан, ситаксентан, амбрисентан и ТВС3711; ингибиторов ФДЭ, таких как силденафил, тадалафил, уденафил и варденафил; блокаторов кальциевого канала, таких как амлодипин, бе-

придил, слентиазем, дилтиазем, фендилин, галлопамил, мибефрадил, прениламин, семотиадил, теродилин, верапамил, аранидипин, барнидипин, бенидипин, цилнидипин, эфонидипин, элгодипин, фелодипин, исрадипин, лацидипин, лерканидипин, манидипин, никардипин, нифедипин, нилвадипин, нимодипин, нисолдипин, нитрендипин, циннаризин, флунаризин, лидофлазин, ломеризин, бенциклан, этафенон и пергексиллин; ингибиторов тирозинкиназы, таких как иматиниб; ингаляционного оксида азота и средств-доноров оксида азота, таких как ингаляционный нитрит; ингибиторов I_κB, таких как IMD 1041; агонистов рецептора простаглицина, таких как селексипаг; стимуляторов гематопоеза, таких как ГХА 127 (ангиотензин (1-7)), дарбэпоэтин альфа, эритропоэтин и эпоэтин альфа; антикоагулянтов и средств, ингибирующих тромбоциты; и диуретиков.

В сочетании с соединениями согласно настоящему изобретению можно применять пищевые и биологически активные добавки, обладающие подтвержденными преимуществами для лечения или предотвращения болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, множественного склероза, амиотрофического бокового склероза, ревматоидного артрита, воспалительного заболевания кишечника и всех других заболеваний, патогенез которых, как представляется, включает чрезмерное образование оксида азота (NO) или простаглицидов, такие как ацетил-L-карнитин, октакозанол, масло перцовца вечернего, витамин B6, тирозин, фенилаланин, витамин C, L-допа или комбинация нескольких антиоксидантов.

Другие конкретные варианты вторичной терапии включают иммунодепрессанты (в случае заболеваний почек, вызванных трансплантацией и аутоиммунными заболеваниями), гипотензивные лекарственные средства (в случае заболеваний почек, вызванных высоким кровяным давлением, например, ингибиторы ангиотензин-конвертирующего фермента и блокаторы рецептора ангиотензина), инсулин (в случае заболеваний почек, вызванных диабетом), средства, уменьшающие уровень липидов/холестерола (например, ингибиторы HMG-CoA редуктазы, такие как аторвастатин или симвастатин), варианты лечения гиперфосфатемии или гиперпаратиреоза, связанных с ХЗП (например, ацетат севеламера, цинакальцет), диализ и ограничения рациона (например, белок, соль, жидкость, калий, фосфор).

Диагностические тесты.

Измерение уровней натрийуретического пептида типа В (ВНП).

Натрийуретический пептид типа В (ВНП) представляет собой нейрогормон размером 32 аминокислоты, который синтезируется миокардом желудочка и высвобождается в кровообращение в ответ на дилатацию желудочка и перегрузку давлением. Функции ВНП включают натрийурез, вазодилатацию, ингибирование оси ренин-ангиотензин-альдостерон и ингибирование активности симпатического нерва. Концентрация ВНП в плазме увеличена у пациентов с застойной сердечной недостаточностью (ЗСН), и данное увеличение пропорционально дисфункции левого желудочка и тяжести симптомов ЗСН.

Множество способов и изделий хорошо известны специалисту в данной области техники для измерения уровней ВНП в образцах, полученных от пациента, в том числе в сыворотке и плазме. В отношении полипептидов, таких как ВНП, часто применяют изделия и способы для иммуноанализа. См., например, патенты США 6143576; 6113855; 6019944; 5985579; 5947124; 5939272; 5922615; 5885527; 5851776; 5824799; 5679526; 5525524 и 5480792.

В данных изделиях и способах могут применяться меченые молекулы в различных "сэндвич"-форматах, а также в форматах конкурентного или неконкурентного анализа, для получения сигнала, который связан с наличием или количеством аналита, представляющего интерес. Кроме того, определенные способы и изделия, такие как биосенсоры и оптические иммуноанализы, можно применять для определения наличия или количества аналитов без использования меченой молекулы. См., например, патенты США 5631170 и 5955377. В конкретном примере уровни натрийуретического пептида типа В (ВНП) можно определить с применением следующего способа (способов): иммуноанализов белков, как описано в публикации патента США 2011/0201130, которая включена в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте. Более того, существует множество коммерчески доступных способов (например, см. публикацию Rawlins et al., 2005, которая включена в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте). Измерение соотношения альбумин/креатинин (САК) Обычно протеинурию диагностируют с помощью простого теста с применением тест-полосок. Традиционно тесты для определения белков с применением тест-полосок позволяют получить количественный результат посредством измерения общего количества белка в исследовании сбора мочи в течение 24 ч.

В качестве альтернативы концентрацию белка в моче можно сравнить с уровнем креатинина в образце разовой порции мочи. Данное соотношение называют соотношением белок/креатинин (СБК). В Руководстве по хроническим заболеваниям почек Великобритании (2005; которое включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте) указано, что СБК является более подходящим исследованием, чем измерение белка в моче в течение 24 ч. Протеинурию определяют как соотношение белок/креатинин, составляющее более 45 мг/ммоль (что эквивалентно соотношению альбумин/креатинин более 30 мг/ммоль или приблизительно 300 мг/г, которое определяют как протеинурию с результатом анализа с помощью тест-полосок 3+); очень высоким уровням протеинурии соответствует СБК, составляющее более 100 мг/ммоль.

Измерения белка с применением тест-полосок не стоит путать с количеством белка, обнаруженным во время проведения теста на микроальбуминурию, в результате которого определяют значение белка в

моче в мг/день, по сравнению с определением белка в моче с применением тест-полосок, в результате которого определяют значение белка в мг/дл. Иными словами, существует базальный уровень протеинурии, который может возникать при уровне ниже 30 мг/день, который не считают патологическим. Значения от 30 до 300 мг/день называют микроальбуминурией, которую считают патологической. Результаты лабораторного определения белка в моче для микроальбумина, составляющие >30 мг/день, соответствуют уровню обнаружения в пределах диапазона от "следовых количеств" до "1+" при анализе белка в моче с применением тест-полосок. Вследствие этого положительный результат для любого белка, обнаруженный при анализе мочи с применением тест-полосок, избавляет от необходимости проводить тест на микроальбумин в моче, поскольку верхняя граница микроальбуминурии уже была превышена.

Измерение рассчитанной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ).

Для оценки значения СКФ на основании уровней креатинина в сыворотке было разработано множество формул. Общепринято используемым косвенным показателем для оценки клиренса креатинина (рКК, расчетный клиренс креатинина) является формула Кокрофта-Голта (КГ), которая, в свою очередь, оценивает СКФ в мл/мин. В данной формуле используются результаты измерения креатинина в сыворотке и массы тела пациента для прогнозирования клиренса креатинина. Формула в виде, в котором она была изначально опубликована, представляет собой:

$$\text{СКФ} = \frac{(140 - \text{Возраст}) \times \text{Масса тела (кг)}}{72 \times \text{Креатинин (мг/дл)}}$$

Данная формула предполагает, что масса тела будет измерена в килограммах и креатинин будет измерен в мг/дл, что является стандартом в США. Полученное в результате значение умножают на константу 0,85, если пациент является женщиной. Данная формула является полезной, поскольку расчет является простым, и его часто можно осуществить без помощи калькулятора.

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

$$\text{СКФ} = \frac{(140 - \text{Возраст}) \times \text{Масса тела (кг)} \times 0,85}{72 \times \text{Креатинин (мкмоль/л)}}$$

где Константа представляет собой 1,23 для мужчин и 1,04 для женщин.

Примечательным свойством уравнения Кокрофта-Голта является то, что данное уравнение демонстрирует, как оценка КК зависит от возраста. Числитель возраста представляет собой выражение "(140 - Возраст)". Это означает, что лицо в возрасте 20 лет (140-20=120) будет характеризоваться в два раза большим клиренсом креатинина по сравнению с лицом в возрасте 80 лет (140-80=60) при одинаковом уровне креатинина в сыворотке.

Уравнение КГ предполагает, что у женщины клиренс креатинина будет на 15% ниже, чем у мужчины, при одинаковом уровне креатинина в сыворотке.

В качестве альтернативы значения рСКФ можно рассчитать с применением формулы модификации диеты при заболевании почек (МДЗП). Формула с 4 переменными выглядит следующим образом:

$$\text{рСКФ} = 175 \times \text{Стандартный креатинин в сыворотке}^{-1,154} \times \text{Возраст}^{-0,20a} \times C,$$

где С представляет собой 1,212, если пациент представляет собой чернокожего мужчину, 0,899, если пациент представляет собой чернокожую женщину, и 0,742, если пациент представляет собой не чернокожую женщину. Значения креатинина в сыворотке основаны на (МСИР)-прослеживаемом определении креатинина (см. ниже).

Хроническое заболевание почек определяют как СКФ, составляющую менее 60 мл/мин/1,73 м², которая наблюдается в течение трех или более месяцев.

Измерение давления в легочной артерии.

Существует два основных способа, которые применяют для измерения давления в легочной артерии (ЛА): трансторакальная электрокардиография (ТТЭ) и катетеризация правых отделов сердца.

Электрокардиография представляет собой ультразвуковое исследование сердца; "трансторакальная" означает, что ультразвуковой зонд расположен на внешней стороне грудной клетки (или "торака"). При этом в тело ничего не вводят, поэтому данное исследование называют "неинвазивным", и его можно проводить амбулаторно. С применением ТТЭ можно изучить как правый желудочек, так и начало легочных артерий. С помощью ТТЭ изучают правый желудочек, который перекачивает кровь в легочные артерии. Некоторая часть крови из правого желудочка вместо поступления вперед, в легочные артерии, естественным образом просачивается обратно в правое предсердие через трехстворчатый клапан. Когда давление в ЛА (легочной артерии) выше, чем должно быть, правому желудочку сложнее качать кровь вперед, и вследствие этого больше крови просачивается обратно через трехстворчатый клапан. ТТЭ позволяет измерять количество утечки (или регургитацию), которое можно применять для оценки давления в ЛА. У некоторых пациентов ЛАГ наблюдается только при физической нагрузке. В данных случаях ТТЭ можно проводить для измерения давления в ЛА после проведения теста физической нагрузки (такого как ходьба на беговой дорожке).

Катетеризация правых отделов сердца является более инвазивным исследованием, предполагающим размещение датчика давления непосредственно в легочных артериях. Данная методика позволяет непосредственно измерять систолическое и диастолическое давление в ЛА и, таким образом, часто позволяет проводить более точные измерения.

Измерение уровней креатинина в сыворотке.

При проведении теста для определения креатинина в сыворотке измеряют уровень креатинина в крови и получают рассчитанную скорость клубочковой фильтрации. Значения креатинина в сыворотке в исследованиях BEACON и BEAM основывались на (МСИР)-прослеживаемом определении креатинина (масс-спектрометрия с изотопным разведением). Другие общепринято используемые методики анализа креатинина включают (1) способы с применением щелочного пикрата (например, [классический] метод Яффе и компенсированный [модифицированный] метод Яффе), (2) ферментативные способы, (3) высокоэффективную жидкостную хроматографию, (4) газовую хроматографию и (5) жидкостную хроматографию. Метод МСИР общепризнано считают наиболее точным анализом (см. публикацию Peake and Whiting, 2006, которая включена в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте).

Измерение уровней цистатина С.

Цистатин С можно измерять в выборочной пробе сыворотки с применением иммуноанализов, таких как нефелометрия или усиленная частицами турбидиметрия. Эталонные значения варьируют во многих популяциях, а также в зависимости от пола и возраста. В различных исследованиях средний референтный интервал (который определяют по 5-му и 95-му процентилю) составляет от 0,52 до 0,98 мг/л. Для женщин средний референтный интервал составляет от 0,52 до 0,90 мг/л со средним значением 0,71 мг/л. Для мужчин средний референтный интервал составляет от 0,56 до 0,98 мг/л со средним значением 0,77 мг/л. Значения в норме уменьшаются в течение первого года жизни и остаются относительно постоянными до момента повторного увеличения, в особенности в возрасте старше 50 лет. Уровни креатинина увеличиваются до полового созревания, после чего варьируют в зависимости от пола, что делает проблематичной трактовку данного показателя у пациентов-детей.

В большом исследовании под названием "Национальное исследование состояния здоровья и питания населения США" (Kottgen et al., 2008) референтный интервал (который определяют по 1-ому и 99-ому процентилю) составлял от 0,57 до 1,12 мг/л. Данный интервал составлял 0,55-1,18 у женщин и 0,60-1,11 у мужчин. Нелатиноамериканские чернокожие и мексикано-американцы характеризовались более низкими уровнями цистатина С в норме. В других исследованиях было установлено, что среди пациентов с нарушенной функцией почек женщины характеризуются более низкими, а чернокожие характеризуются более высокими уровнями цистатина С при одинаковой СКФ. Например, граничные значения цистатина С при хроническом заболевании почек у белой женщины в возрасте 60 лет составляют 1,12 мг/л, а у чернокожего мужчины - 1,27 мг/л (увеличение 13%). Для значения креатинина в сыворотке, откорректированного по уравнению МДЗП, данные показатели будут составлять от 0,95 до 1,46 мг/дл (увеличение 54%).

Измерение уровней мочевой кислоты.

Уровни мочевой кислоты в сыворотке, как правило, определяют способами клинической химии, например, посредством спектрофотометрического измерения на основе реакции мочевой кислоты с конкретным реактивом с образованием окрашенного продукта реакции. Поскольку определение мочевой кислоты представляет собой стандартный тест клинической химии, множество продуктов для проведения такого анализа являются коммерчески доступными.

В плазме крови человека референтный интервал для мочевой кислоты составляет, как правило, 3,4-7,2 мг/дл (200-430 мкмоль/л) для мужчин (1 мг/дл=59,48 мкмоль/л) и 2,4-6,1 мг/дл для женщин (140-360 мкмоль/л). Однако результаты анализа крови всегда следует интерпретировать с применением интервала, предоставленного лабораторией, проводившей тест. Концентрации мочевой кислоты в плазме крови выше и ниже нормального интервала называют соответственно гиперурикемией и гипоурикемией. Аналогично, концентрации мочевой кислоты в моче выше и ниже нормы называют гиперурикозурией и гипоурикозурией.

Измерение циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК).

ЦЭК выделяли из цельной крови с применением АТ против CD 146 (антитело против антигена CD 146, который экспрессируется на эндотелиальных клетках и лейкоцитах). После выделения ЦЭК для обнаружения ЦЭК с применением системы CellSearch™ использовали АТ против CD105 (антитело, специфичное к эндотелиальным клеткам), конъюгированное с ФИТЦ (флуоресцеин изотиоцианатом). Для окрашивания лейкоцитов добавляли флуоресцентный конъюгат АТ против CD45, после чего проводили выделение. Общий обзор данного метода см. в публикации Blann et al. (2005), которая включена в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте. Образцы ЦЭК также оценивали на наличие iNOS посредством иммуноокрашивания.

Определения

При использовании в контексте химической группы:

"водород" означает -H;

"гидрокси" означает -OH;

"оксо" означает =O;

"карбонил" означает -C(=O)-;

"карбоксии" означает -C(=O)OH (также пишется -COOH или -CO₂H);

"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 ;

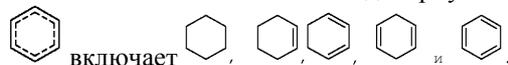
в контексте одновалентного атома "фосфат" означает -OP(O)(OH)_2 или его депротонированную форму;

в контексте двухвалентного атома "фосфат" означает -OP(O)(OH)O- или его депротонированную форму;

"меркапто" означает -SH ;
 "тио" означает =S ;
 "сульфонил" означает -S(O)_2 ;
 "сульфинил" означает -S(O)- .

В контексте химических формул символ " — " означает одинарную связь, " = " означает двойную связь и " ≡ " означает тройную связь. Символ " ---- " означает необязательную связь, которая в случае ее наличия является одинарной или двойной.

Символ " === " означает одинарную связь или двойную связь. Таким образом, например, формула



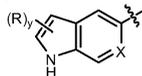
Подразумевают, что ни один из таких атомов кольца не образует часть более чем одной двойной связи. Более того, следует отметить, что символ ковалентной связи " - ", если он соединяет один или два стереогенных атома, не указывает на какую-либо предпочтительную стереохимию. Напротив, данный символ охватывает все стереоизомеры, а также смеси таких стереоизомеров. Символ " ~ ", если он расположен перпендикулярно связи (например, ┆-CH_3 в случае метила) указывает точку присоединения группы. Следует отметить, что точку присоединения, как правило, указывают таким образом только для больших групп для того, чтобы помочь читателю однозначно идентифицировать точку присоединения. Символ " > " означает одинарную связь, в которой группа, присоединенная к толстому концу клина, находится "снаружи от плоскости страницы". Символ " < " означает одинарную связь, в которой группа, присоединенная к толстому концу клина, находится "позади плоскости страницы". Символ " ~ " означает одинарную связь, в которой не определена геометрия вокруг двойной связи (например, E или Z). Вследствие этого предусмотрены оба варианта, а также их комбинации. Порядки связей, описанных выше, не ограничены, когда один из атомов, соединенных связью, представляет собой атом металла (M). В таких случаях подразумевают, что фактическая связь может включать значительную множественность связей и/или ионный характер. Вследствие этого, если не указано обратное, каждая из формул M-C , M=C , M----C и M===C означает связь любого типа и порядка между атомом металла и атомом углерода. Любая неопределенная валентность в структуре атома, представленная в настоящем документе, косвенным образом представляет атом водорода, связанный с данным атомом. Жирная точка над атомом углерода свидетельствует, что водород, присоединенный к данному углероду, ориентирован за плоскость листа.

Если группа "R" представлена как "мигрирующая группа" в кольцевой системе, например, в форму-



ле то R может замещать любой атом водорода, присоединенный к любому из атомов кольца, в том числе к атомам, изображающим, подразумевающим или однозначно обозначающим водород, при условии, что образуется стабильная структура.

Если группа "R" представлена в конденсированной кольцевой системе как "мигрирующая группа",



как, например, в формуле то R может замещать любой водород, присоединенный к любому из атомов кольца любого из конденсированных колец, если не указано обратное.

Замещаемые водороды включают изображенные водороды (например, водород, присоединенный к азоту в формуле выше), подразумеваемые водороды (например, водород формулы выше, который не показан, но подразумевается, что таковой присутствует), однозначно обозначенные водороды и необязательные водороды, присутствие которых зависит от природы атома кольца (например, водород, присоединенный к группе X, когда X представляет собой -CH-), при условии, что образуется стабильная структура. В приведенном примере R может находиться в 5- или 6-членном кольце конденсированной кольцевой системы. В формуле выше подстрочная буква "y" непосредственно после группы "R", включенной в скобки, представляет собой числовую переменную. Если не указано обратное, данная переменная может представлять собой 0, 1, 2 или любое целое число больше 2, ограниченное максимальным количеством

замещаемых атомов водорода кольца или кольцевой системы.

Для групп и классов, представленных ниже, последующие заключенные в скобки подстрочные значения дополнительно определяют группу/класс следующим образом: "(Cn)" означает точное количество (n) атомов углерода в группе/классе. "(C≤n)" означает максимальное количество (n) атомов углерода, которое может присутствовать в группе/классе, с минимальным количеством, как можно меньшим для группы, о которой идет речь, например, подразумевают, что минимальное количество атомов углерода в группе "алкенил_(C≤8)" или в классе "алкен_(C≤8)" составляет два. Например, "алкокси_(C≤10)" означает такие алкоксигруппы, содержащие от 1 до 10 атомов углерода. (Cn-n') означает минимальное (n) и максимальное количество (n') атомов углерода в группе. Аналогично, "алкил_(C2-10)" означает такие алкильные группы, содержащие от 2 до 10 атомов углерода.

Термин "насыщенный" в настоящем документе означает соединение или группу, модифицированную таким образом, что данное соединение не содержит двойных связей углерод-углерод и тройных связей углерод-углерод, за исключением связей, оговоренных ниже. В случае замещенных версий насыщенной группы могут присутствовать одна или более двойных связей углерод-кислород или двойных связей углерод-азот. В случае если такая связь присутствует, не исключены двойные связи углерод-углерод, которые могут присутствовать как часть кето-енольной таутомерии или имино-енаминовой таутомерии.

Термин "алифатический" при использовании без модификатора "замещенный" означает, что соединение/группа, модифицированная таким образом, представляет собой ациклическое или циклическое, но неароматическое углеводородное соединение или группу. В алифатических соединениях/группах атомы углерода могут быть соединены в неразветвленных цепях, разветвленных цепях или неароматических кольцах (алициклических). Алифатические соединения/группы могут являться насыщенными, связанными одинарными связями (алканы/алкил) или ненасыщенными с одной или более двойными связями (алкены/алкенил) или с одной или более тройными связями (алкины/алкинил).

Термин "алкил" при использовании без модификатора "замещенный" означает одновалентную насыщенную алифатическую группу с атомом углерода в качестве точки присоединения, неразветвленную или разветвленную, цикло-, циклическую или ациклическую структуру, не содержащую атомов, отличных от углерода и водорода. Таким образом, в настоящем документе циклоалкил представляет собой подгруппу алкила с атомом углерода, который образует точку присоединения, также являющуюся членом одной или более неароматических кольцевых структур, причем циклоалкильная группа не содержит атомов, отличных от углерода и водорода. В настоящем описании данный термин не исключает присутствия одной или более алкильных групп (с учетом разрешенного количества углеродов), присоединенных к кольцу или к кольцевой системе. Группы -CH₃ (Me), -CH₂CH₃ (Et), -CH₂CH₂CH₃ (n-Pr или пропил), -CH(CH₃)₂ (i-Pr, ⁱPr или изопропил), -CH(CH₂)₂ (циклопропил), -CH₂CH₂CH₂CH₃ (n-Bu), -CH(CH₃)CH₂CH₃ (втор-бутил), -CH₂CH(CH₃)₂ (изобутил), -C(CH₃)₃ (трет-бутил, т-бутил, t-Bu или ^tBu), -CH₂C(CH₃)₃ (неопентил), циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогексилметил являются неограничивающими примерами алкильных групп.

Термин "алкандиил" при использовании без модификатора "замещенный" означает двухвалентную насыщенную алифатическую группу с одним или двумя насыщенными атомами углерода в точке (точках) присоединения, неразветвленную или разветвленную, цикло-, циклическую или ациклическую структуру, не содержащую двойных или тройных связей углерод-углерод и атомов, отличных от углерода и водорода. Группы -CH₂- (метилен), -CH₂CH₂-, -CH₂C(CH₃)₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂- и  являются неограничивающими примерами алкандиильных групп.

Термин "алкилиден" при использовании без модификатора "замещенный" означает двухвалентную группу =CRR', где R и R' независимо представляют собой водород, алкил или R и R' оба вместе представляют собой алкандиил, содержащий по меньшей мере два атома углерода. Неограничивающие примеры групп алкилиден включают =CH₂, =CH(CH₂CH₃) и =C(CH₃)₂.

"Алкан" означает соединение H-R, где R представляет собой алкил согласно определению данного термина, приведенному выше. Когда любой из данных терминов используют с модификатором "замещенный", один или более атомов водорода были независимо замещены -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -OS(O)CH₃ или -S(O)₂NH₂. Следующие группы являются неограничивающими примерами замещенных алкильных групп: -CH₂OH, -CH₂Cl, -CF₃, -CH₂CN, -CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)OCH₃, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂C(O)CH₃, -CH₂OCH₃, -CH₂OC(O)CH₃, -CH₂NH₂, -CH₂N(CH₃)₂ и -CH₂CH₂Cl.

Термин "галогеналкил" представляет собой подгруппу замещенного алкила, в которой один или более атомов водорода были замещены группой галогена, и какие-либо другие атомы, за исключением углерода, водорода и галогена, отсутствуют. Группа -CH₂Cl представляет собой неограничивающий пример галогеналкила.

Термин "фторалкил" представляет собой подгруппу замещенного алкила, в которой один или более атомов водорода были замещены группой фтора, и какие-либо другие атомы, за исключением углерода, водорода и фтора, отсутствуют. Группы -CH₂F, -CF₃ и -CH₂CF₃ являются неограничивающими примерами группы фторалкил.

Термин "алкенил" при использовании без модификатора "замещенный" означает одновалентную ненасыщенную алифатическую группу с атомом углерода в качестве точки присоединения, неразветвленную или разветвленную, цикло-, циклическую или ациклическую структуру, которая содержит по меньшей мере одну неароматическую двойную связь углерод-углерод, не содержит тройных связей углерод-углерод и атомов, отличных от углерода и водорода. Неограничивающие примеры алкенильной группы включают $-\text{CH}=\text{CH}_2$ (винил), $-\text{CH}=\text{CHCH}_3$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ (аллил), $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$, $-\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}_2$ и $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$.

Термин "алкендиил" при использовании без модификатора "замещенный" означает двухвалентную ненасыщенную алифатическую группу с двумя атомами углерода в качестве точки присоединения, неразветвленную или разветвленную, цикло-, циклическую или ациклическую структуру, которая содержит по меньшей мере одну неароматическую двойную связь углерод-углерод, не содержит тройных связей углерод-углерод и атомов, отличных от углерода и водорода. Группы $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ и  являются неограничивающими примерами алкендиильных групп. Следует отметить, что, хотя алкендиильная группа является алифатической, при соединении с обоих концов не исключено образование данной группой ароматической структуры.

Термины "алкен" или "олефин" являются синонимами и означают соединение, имеющее формулу $\text{H}-\text{R}$, где R представляет собой алкенил согласно определению данного термина, приведенному выше. "Алкен с концевой двойной связью" означает алкен, содержащий только одну двойную связь углерод-углерод, причем данная связь образует винильную группу на одном конце молекулы.

Когда любой из данных терминов используют с модификатором "замещенный", один или более атомов водорода были независимо замещены $-\text{OH}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{SH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 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.

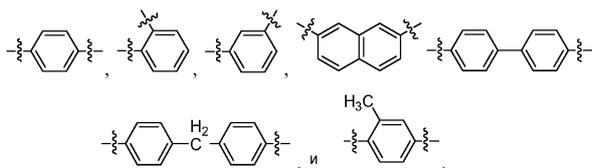
Термин "алкинил" при использовании без модификатора "замещенный" означает одновалентную ненасыщенную алифатическую группу с атомом углерода в качестве точки присоединения, неразветвленную или разветвленную, цикло-, циклическую или ациклическую структуру, которая содержит по меньшей мере одну тройную связь углерод-углерод и не содержит атомов, отличных от углерода и водорода. В настоящем описании термин алкинил не исключает присутствия 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" означает соединение $\text{H}-\text{R}$, где R представляет собой алкинил.

Когда любой из данных терминов используют с модификатором "замещенный", один или более атомов водорода были независимо замещены $-\text{OH}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{SH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ или $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$.

Термин "арил" при использовании без модификатора "замещенный" означает одновалентную ненасыщенную ароматическую группу с ароматическим атомом углерода в качестве точки присоединения, причем указанный атом углерода образует часть одной или более шестичленных ароматических кольцевых структур, в которых все атомы кольца представляют собой углерод, причем указанная группа не содержит атомов, отличных от углерода и водорода. В случае присутствия более одного кольца такие кольца могут являться конденсированными или неконденсированными. В настоящем описании данный термин не исключает присутствия одной или более алкильных или аралкильных групп (с учетом разрешенного количества углеродов), присоединенных к первому ароматическому кольцу или к любому присутствующему дополнительному ароматическому кольцу. Неограничивающие примеры арильных групп включают фенил (Ph), метилфенил, (диметил)фенил, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_3$ (этилфенил), нафтил и одновалентную группу, полученную из бифенила.

Термин "арендиил" при использовании без модификатора "замещенный" означает двухвалентную ароматическую группу с двумя ароматическими атомами углерода в качестве точек присоединения, причем указанные атомы углерода образуют часть одной или более шестичленных ароматических кольцевых структур, в которых все атомы кольца представляют собой углерод, причем указанная одновалентная группа не содержит атомов, отличных от углерода и водорода. В настоящем описании данный термин не исключает присутствия одной или более алкильных, арильных или аралкильных групп (с учетом разрешенного количества углеродов), присоединенных к первому ароматическому кольцу или к любому присутствующему дополнительному ароматическому кольцу. В случае присутствия более одного кольца такие кольца могут являться конденсированными или неконденсированными. Неконденсированные кольца могут быть соединены с помощью одного или более из следующих способов: посредством ковалентной связи, алкандиильной или алкендиильной группы (с учетом разрешенного количества углеродов). Неограничивающие примеры арендиильных групп включают:



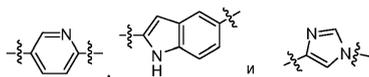
"Арен" означает соединение H-R, где R представляет собой арил согласно определению данного термина, приведенному выше. Бензол и толуол являются неограничивающими примерами аренов. Когда любой из данных терминов используют с модификатором "замещенный", один или более атомов водорода были независимо замещены -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -OC(O)CH₃ или -S(O)₂NH₂.

Термин "аралкил" при использовании без модификатора "замещенный" означает одновалентную группу -алкандиил-арил, в которой каждый из терминов "алкандиил" и "арил" используются согласно соответствующим определениям, приведенным выше. Неограничивающими примерами аралкилов являются: фенилметил (бензил, Bn) и 2-фенил-этил. Когда термин "аралкил" используют с модификатором "замещенный", один или более атомов водорода алкандиильной и/или арильной группы были независимо замещены -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -OC(O)CH₃ или -S(O)₂NH₂. Неограничивающими примерами замещенных аралкилов являются: (3-хлорфенил)метил и 2-хлор-2-фенил-эт-1-ил.

Термин "гетероарил" при использовании без модификатора "замещенный" означает одновалентную ароматическую группу с ароматическим атомом углерода или атомом азота в качестве точки присоединения, причем указанный атом углерода или атом азота образуют часть одной или более ароматических кольцевых структур, в которых по меньшей мере один атом кольца представляет собой азот, кислород или серу, и причем указанная гетероарильная группа не содержит атомов, отличных от углерода, водорода, ароматического азота, ароматического кислорода и ароматической серы. В случае присутствия более одного кольца такие кольца могут являться конденсированными или неконденсированными. В настоящем описании данный термин не исключает присутствия одной или более алкильных, арильных и/или аралкильных групп (с учетом разрешенного количества углеродов), присоединенных к ароматическому кольцу или к ароматической кольцевой системе. Неограничивающие примеры гетероарильных групп включают фуранил, имидазолил, индолил, индазолил (Im), изоксазолил, метилпиридинил, оксазолил, фенилпиридинил, пиридинил, пирролил, пиримидинил, пиразинил, хинолил, хиназолил, хиноксалинил, триазинил, тетразолил, тиазолил, тиенил и триазолил.

Термин "N-гетероарил" означает гетероарильную группу с атомом азота в качестве точки присоединения.

Термин "гетероарендиил" при использовании без модификатора "замещенный" означает двухвалентную ароматическую группу с двумя ароматическими атомами углерода, двумя ароматическими атомами азота или одним ароматическим атомом углерода и одним ароматическим атомом азота в качестве двух точек присоединения, причем указанные атомы образуют часть одной или более ароматических кольцевых структур, в которых по меньшей мере один атом кольца представляет собой азот, кислород или серу, и причем указанная двухвалентная группа не содержит атомов, отличных от углерода, водорода, ароматического азота, ароматического кислорода и ароматической серы. В случае присутствия более одного кольца такие кольца могут являться конденсированными или неконденсированными. Неконденсированные кольца могут быть соединены с помощью одного или более из следующих способов: посредством ковалентной связи, алкандиильной или алкендиильной группы (с учетом разрешенного количества углеродов). В настоящем описании данный термин не исключает присутствия одной или более алкильных, арильных и/или аралкильных групп (с учетом разрешенного количества углеродов), присоединенных к ароматическому кольцу или ароматической кольцевой системе. Неограничивающие примеры гетероарендиильных групп включают:



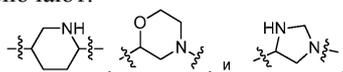
"Гетероарен" означает соединение H-R, где R представляет собой гетероарил. Пиридин и хинолин являются неограничивающими примерами гетероаренов. Когда данные термины используются с модификатором "замещенный", один или более атомов водорода были независимо замещены -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -OC(O)CH₃ или -S(O)₂NH₂.

Термин "гетероциклоалкил" при использовании без модификатора "замещенный" означает одновалентную неароматическую группу с атомом углерода или атомом азота в качестве точки присоединения, причем указанный атом углерода или атом азота образует часть одной или более неароматических кольцевых структур, в которых по меньшей мере один атом кольца представляет собой азот, кислород или серу, и причем указанная гетероциклоалкильная группа не содержит атомов, отличных от углерода, водорода, азота, кислорода и серы. В случае присутствия более одного кольца такие кольца могут являться

конденсированными или неконденсированными. В настоящем описании данный термин не исключает присутствия одной или более алкильных групп (с учетом разрешенного количества углеродов), присоединенных к кольцу или к кольцевой системе. Также данный термин не исключает присутствия одной или более двойных связей в кольце или в кольцевой системе, вследствие чего полученная в результате группа остается неароматической. Неограничивающие примеры гетероциклоалкильных групп включают азиридинил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пиранил, оксиранил и оксетанил.

Термин "N-гетероциклоалкил" означает гетероциклоалкильную группу с атомом азота в качестве точки присоединения.

Термин "гетероциклоалкандиил" при использовании без модификатора "замещенный" означает двухвалентную циклическую группу с двумя атомами углерода, двумя атомами азота или одним атомом углерода и одним атомом азота в качестве двух точек присоединения, причем указанные атомы образуют часть одной или более кольцевых структур, в которых по меньшей мере один атом кольца представляет собой азот, кислород или серу, и причем указанная двухвалентная группа не содержит атомов, отличных от углерода, водорода, азота, кислорода и серы. В случае присутствия более одного кольца такие кольца могут являться конденсированными или неконденсированными. Неконденсированные кольца могут быть соединены с помощью одного или более из следующих способов: посредством ковалентной связи, алкандиильной или алкендиильной группы (с учетом разрешенного количества углеродов). В настоящем описании данный термин не исключает присутствия одной или более алкильных групп (с учетом разрешенного количества углеродов), присоединенных к кольцу или к кольцевой системе. Также данный термин не исключает присутствия одной или более двойных связей в кольце или в кольцевой системе, вследствие чего полученная в результате группа остается неароматической. Неограничивающие примеры гетероциклоалкандиильных групп включают:



Когда данные термины используются с модификатором "замещенный", один или более атомов водорода были независимо замещены -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -OC(O)CH₃, -S(O)₂NH₂ или -C(O)OC(CH₃)₃ (трет-бутилоксикарбонил, BOC).

Термин "ацил" при использовании без модификатора "замещенный" означает группу -C(O)R, где R представляет собой водород, алкил, арил, аралкил или гетероарил согласно определениям данных терминов, приведенным выше. Группы -CHO, -C(O)CH₃ (ацетил, Ac), -C(O)CH₂CH₃, -C(O)CH₂CH₂CH₃, -C(O)CH(CH₃)₂, -C(O)CH(CH₂)₂, -C(O)C₆H₅, -C(O)C₆H₄CH₃, -C(O)CH₂C₆H₅, -C(O)(имидазолил) являются неограничивающими примерами ацильных групп.

"Тиоацил" определен аналогичным способом, за исключением того, что атом кислорода группы -C(O)R был замещен атомом серы, -C(S)R. Термин "альдегид" соответствует алкану согласно определению данного термина, приведенному выше, в котором по меньшей мере один из атомов водорода был замещен группой -CHO. Когда любой из данных терминов используют с модификатором "замещенный", один или более атомов водорода (в том числе атом водорода, непосредственно присоединенный к карбонильной или тиокарбонильной группе, при ее наличии) были независимо замещены -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -OC(O)CH₃ 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" означает группу -OR, где R представляет собой алкил согласно определению данного термина, приведенному выше. Неограничивающие примеры алкоксигрупп включают -OCH₃ (метокси), -OCH₂CH₃ (этокси), -OCH₂CH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂ (изопропокси), -O(CH₃)₃ (трет-бутокси), -OCH(CH₂)₂, -O-циклопентил и -O-циклогексил.

Термины "алкенилокси", "алкинилокси", "арилокси", "аралкокси", "гетероарилокси", "гетероциклоалкокси" и "ацилокси" при использовании без модификатора "замещенный" означают группы, которые определены как -OR, где R представляет собой алкенил, алкинил, арил, аралкил, гетероарил, гетероциклоалкил и ацил соответственно.

Термин "алкоксидиил" означает двухвалентную группу -O-алкандиил-, -O-алкандиил-O- или -алкандиил-O-алкандиил-.

Термины "алкилтио" и "ацилтио" при использовании без модификатора "замещенный" означают группу -SR, где R представляет собой алкил и ацил соответственно.

Термин "спирт" соответствует алкану согласно определению данного термина, приведенному выше, в котором по меньшей мере один из атомов водорода был замещен гидроксигруппой.

Термин "эфир" соответствует алкану согласно определению данного термина, приведенному выше, в котором по меньшей мере один из атомов водорода был замещен алкоксигруппой. Когда любой из данных терминов используют с модификатором "замещенный", один или более атомов водорода были

независимо замещены -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -OC(O)CH₃ или -S(O)₂NH₂.

Термин "алкиламино" при использовании без модификатора "замещенный" означает группу -NHR, где R представляет собой алкил согласно определению данного термина, приведенному выше. Неограничивающие примеры групп алкиламино включают -NHCH₃ и -NHCH₂CH₃.

Термин "диалкиламино" при использовании без модификатора "замещенный" означает группу -NRR', где R и R' могут являться одинаковыми или различными алкильными группами или R и R' могут оба вместе представлять собой алкандиил. Неограничивающие примеры групп диалкиламино включают -N(CH₃)₂, -N(CH₃)(CH₂CH₃) и N-пирролидинил.

Термины "алкоксиамино", "алкениламино", "алкиниламино", "ариламино", "аралкиламино", "гетероариламино", "гетероциклоалкиламино" и "алкилсульфониламино" при использовании без модификатора "замещенный" означают группы, которые определены как -NHR, где R представляет собой алкокси, алкенил, алкинил, арил, аралкил, гетероарил, гетероциклоалкил и алкилсульфонил соответственно. Неограничивающий пример группы ариламино представляет собой -NHC₆H₅.

Термин "амидо" (ациламино) при использовании без модификатора "замещенный" означает группу -NHR, где R представляет собой ацил согласно определению данного термина, приведенному выше. Неограничивающий пример амидогруппы представляет собой -NHC(O)CH₃.

Термин "алкилимино" при использовании без модификатора "замещенный" означает двухвалентную группу =NR, где R представляет собой алкил согласно определению данного термина, приведенному выше.

Термин "алкиламинодиил" означает двухвалентную группу -NH-алкандиил-, -NH-алкандиил-NH- или -алкандиил-NH-алкандиил-.

Когда любой из данных терминов используют с модификатором "замещенный", один или более атомов водорода были независимо замещены -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -OC(O)CH₃ или -S(O)₂NH₂. Группы -NHC(O)OCH₃ и -NHC(O)NHCH₃ являются неограничивающими примерами замещенной амидогруппы.

Термины "алкилсульфонил" и "алкилсульфинил" при использовании без модификатора "замещенный" означают группы -S(O)₂R и -S(O)R, соответственно, где R представляет собой алкил согласно определению данного термина, приведенному выше.

Термины "алкенилсульфонил", "алкинилсульфонил", "арилсульфонил", "аралкилсульфонил", "гетероарилсульфонил" и "гетероциклоалкилсульфонил" определены аналогичным способом.

Когда любой из данных терминов используют с модификатором "замещенный", один или более атомов водорода были независимо замещены -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -OC(O)CH₃ или -S(O)₂NH₂.

Термин "алкилфосфат" при использовании без модификатора "замещенный" означает группу -OP(O)(OH)(OR), где R представляет собой алкил согласно определению данного термина, приведенному выше. Неограничивающие примеры алкилфосфатных групп включают -OP(O)(OH)(OMe) и -OP(O)(OH)(OEt).

Термин "диалкилфосфат" при использовании без модификатора "замещенный" означает группу -OP(O)(OR)(OR'), где R и R' могут являться одинаковыми или различными алкильными группами или R и R' могут оба вместе представлять собой алкандиил. Неограничивающие примеры диалкилфосфатных групп включают -OP(O)(OMe)₂, -OP(O)(OEt)(OMe) и -OP(O)(OEt)₂.

Когда любой из данных терминов используют с модификатором "замещенный", один или более атомов водорода были независимо замещены -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -OC(O)CH₃ или -S(O)₂NH₂.

Применение названия объекта в единственном числе при использовании в сочетании с термином "содержащий" в формуле изобретения и/или описании может означать один соответствующий объект, но также соответствует значению "один или более объектов", "по меньшей мере один объект" и "один или более одного объекта".

В настоящем описании термин "приблизительно" используют для обозначения того, что приведенное значение включает присущую изменчивость погрешности прибора, метода, который применяют для определения значения, или вариации, которые существуют среди субъектов исследования.

В настоящем описании средняя молекулярная масса означает массу средней молекулярной массы (Mw), которую определяют методом статического рассеивания света.

В настоящем описании "хиральный вспомогательный элемент" означает удаляемую хиральную группу, которая способна влиять на стереоселективность реакции. Специалистам в данной области техники известны такие соединения, многие из которых являются коммерчески доступными.

Термины "содержать", "иметь" и "включать" представляют собой неограничивающие глаголы-связки. Любые формы или времена одного или более из данных глаголов, такие как "содержит", "содержащий", "имеет", "имеющий", "включает" и "включающий", также являются неограничивающими. Например, любой способ, который "содержит", "имеет" или "включает" один или более этапов, не ограни-

чен включением только данных одного или более этапов, но также охватывает другие, не перечисленные этапы.

Термин "эффективный" согласно значению, в котором данный термин используется в спецификации и/или формуле изобретения, означает "соответствующий 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 указанному субъекту или пациенту для лечения заболевания является достаточным для осуществления такого лечения заболевания. В случае ЛАГ человека медицинский ответ на терапевтически эффективное количество может включать любой один или более параметров из следующих:

1) улучшение при проведении теста шестиминутной ходьбы на 5-10 м, 10-20 м, 20-30 м или более по сравнению с исходным исследованием, предшествующим началу терапии;

2) улучшение функционального класса Всемирной организации здравоохранения с класса IV до класса III, с класса IV до класса II, с класса IV до класса I, с класса III до класса II, с класса III до класса I или с класса II до класса I, причем предыдущий класс представляет собой класс ВОЗ, предшествующий началу терапии;

3) уменьшение среднего давления в легочной артерии на 2-4, 4-6, 6-10 мм рт. ст. или более по сравнению с исходным исследованием, которое проводили до начала терапии;

4) увеличение сердечного индекса на 0,05-0,1, 0,1-0,2, 0,2-0,4 л/мин/м² или более по сравнению с исходным исследованием, которое проводили до начала терапии;

5) улучшение СЛС (т.е. уменьшение) на 25-100, 100-200, 200-300 дин·с/см⁵ или более по сравнению с исходными значениями, которые были получены до начала терапии;

6) уменьшение давления в правом предсердии на 0,1-0,2, 0,2-0,4, 0,4-1,1-5 мм рт. ст. или более по сравнению с исходным исследованием, которое проводили до начала терапии;

7) улучшение выживаемости по сравнению с группой пациентов, которые не получали терапию.

Время между исходным исследованием, предшествующим началу терапии, и моментом оценки эффективности может варьировать, но, как правило, находится в диапазоне 4-12 недель, 12-24 недель или 24-52 недель. Примеры конечных точек оценки терапевтической эффективности приведены в публикациях McLaughlin et al. (2002), Galie et al. (2005), Barst et al. (1996), McLaughlin et al. (1998), Rubin et al. (2002), Langleben et al. (2004) и Badesch et al. (2000).

Термин "гидрат" при использовании в качестве модификатора соединения означает, что соединение содержит менее одной (например, гемигидрат), одну (например, моногидрат) или более одной (например, дигидрат) молекул воды, ассоциированных с каждой молекулой соединения, такого как соединения в твердой форме.

В настоящем описании термин "IC₅₀" означает ингибирующую дозу, которая обеспечивает 50% от максимального полученного результата. Данное количественное определение указывает, какое количество конкретного лекарственного средства или другого вещества (ингибитора) необходимо для ингибирования данного биологического, биохимического или химического процесса (или компонента процесса, т.е. фермента, клетки, рецептора клетки или микроорганизма) наполовину.

"Изомер" первого соединения представляет собой отдельное соединение, в котором каждая молекула содержит те же составляющие атомы, что и первое соединение, но при этом имеет место другая трехмерная конфигурация данных атомов.

В настоящем описании термин "пациент" или "субъект" означает млекопитающий организм, такой как человек, обезьяна, корова, овца, коза, собака, кошка, мышь, крыса, морская свинка или трансгенные виды данных организмов. Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения пациент или субъект является приматом. Неограничивающие примеры субъектов-людей включают взрослых и юных индивидуумов, младенцев и плоды.

"Фармацевтически приемлемый", как данный термин в общем виде используется в настоящем документе, означает такие соединения, вещества, композиции и/или лекарственные формы, которые, согласно обоснованному медицинскому суждению, являются подходящими для применения в контакте с тканями, органами и/или жидкостями организма человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергического ответа или других проблем или осложнений и соответствующие разумному соотношению польза/риск.

Термин "фармацевтически приемлемые соли" означает соли соединений согласно настоящему изобретению, являющиеся фармацевтически приемлемыми согласно приведенному выше определению, которые обладают желаемой фармакологической активностью. Такие соли включают соли присоединения кислоты, образуемые с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т.п.; или с органическими кислотами, такими как 1,2-этанedisульфоная кислота, 2-гидроксиэтансульфоная кислота, 2-нафталинсульфоная кислота, 3-фенилпропионая кислота, 4,4'-метилен-бис-(3-гидрокси-2-ен-1-карбоновая кислота), 4-метилбисцикло[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, коричневая кислота, лимонная кислота, циклопентанпропионовая кислота, этансульфоновая кислота, фумаровая кислота, глюкогептоновая кислота, глюконовая кислота, глутамовая кислота, гликолевая кислота, гептановая кислота, гексановая кислота, гидроксинафтойная кислота, молочная кислота, лаурилсульфоновая кислота, малеиновая кислота, яблочная кислота, малоновая кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, муконовая кислота, о-(4-гидроксibenzoил)бензойная кислота, щавелевая кислота, п-хлорбензолсульфоновая кислота, фенилзамещенные алкановые кислоты, пропионовая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, пировиноградная кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, янтарная кислота, виннокаменная кислота, трет-бутилуксусная кислота, триметилуксусная кислота и т.п.

Фармацевтически приемлемые соли также включают соли присоединения основания, которые могут образовываться, когда имеющиеся кислотные протоны способны реагировать с неорганическими или органическими основаниями. Приемлемые неорганические основания включают гидроксид натрия, карбонат натрия, гидроксид калия, гидроксид алюминия и гидроксид кальция. Приемлемые органические основания включают этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, трометамин, N-метилглюкозамин и т.п. Следует понимать, что конкретный анион или катион, входящий в любую предлагаемую соль, не является критически важным, если соль в целом фармацевтически приемлема. Дополнительные примеры фармацевтически приемлемых солей и способов их приготовления и применения приведены в руководстве Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use (P.H. Stahl & C.G. Wermuth eds., Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002).

Термин "фармацевтически приемлемый носитель" в настоящем документе означает фармацевтически приемлемое вещество, композицию или носитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное вещество, растворитель или инкапсулирующее вещество, вовлеченное в перенос или транспортирование химического средства.

"Профилактика" или "предотвращение" включает (1) ингибирование манифестации заболевания у субъекта или пациента, который может быть подвержен риску и/или предрасположен к заболеванию, но пока не испытывает или не демонстрирует какой-либо или всей патологии или симптоматики заболевания, и/или (2) замедление манифестации патологии или симптоматики заболевания у субъекта или пациента, который может быть подвержен риску и/или предрасположен к заболеванию, но пока не испытывает или не демонстрирует какой-либо или всей патологии или симптоматики заболевания.

"Пролекарство" означает соединение, которое метаболически превращается *in vivo* в ингибитор согласно настоящему изобретению. Само по себе пролекарство может проявлять или может не проявлять активность в отношении данного белка-мишени. Например, соединение, содержащее гидроксильную группу, можно вводить в виде сложного эфира, который *in vivo* превратится путем гидролиза в гидроксильное соединение. Подходящие сложные эфиры, которые могут превращаться *in vivo* в гидроксильные соединения, включают ацетаты, цитраты, лактаты, фосфаты, тартраты, малонаты, оксалаты, салицилаты, пропионаты, сукцинаты, фумараты, малеаты, метиленбис- β -гидроксинафтоат, гентизаты, изетионаты, ди-п-толуилтартраты, метансульфонаты, этансульфонаты, бензолсульфонаты, п-толуолсульфонаты, циклогексилсульфаматы, хинаты, эфиры аминокислот и т.п. Аналогично, соединение, содержащее аминокислотную группу, можно вводить в виде эфира, который *in vivo* превратится путем гидролиза в аминокислотное соединение.

"Стереизомер" или "оптический изомер" представляет собой изомер данного соединения, в котором одни и те же атомы связаны с такими же другими атомами, но при этом трехмерная конфигурация данных атомов отличается.

"Энантиомеры" представляют собой стереоизомеры данного соединения, являющиеся его зеркальным отображением, как левая и правая руки.

"Диастереомеры" представляют собой стереоизомеры данного соединения, не являющиеся энантиомерами.

Хиральные молекулы содержат хиральный центр, также называемый стереоцентром или стереогенным центром, который представляет собой любую точку, хотя необязательно атом, в молекуле, несущей такие группы, что взаимный обмен любых двух данных групп приводит к образованию стереоизомера. В органических соединениях хиральный центр, как правило, представляет собой атом углерода, фосфора или серы, хотя другие атомы также могут являться стереоцентрами в органических и неорганических соединениях. Молекула может содержать несколько стереоцентров, вследствие чего может образоваться множество стереоизомеров. В соединениях, стереоизомерия которых обусловлена тетраэдрическими стереогенными центрами (например, тетраэдрический углерод), общее количество гипотетически возможных стереоизомеров не будет превышать 2^n , где n представляет собой количество тетраэдрических стереоцентров. Молекулы, обладающие симметрией, часто имеют меньшее количество стереоизомеров, чем максимально возможное.

Смесь энантиомеров в соотношении 50:50 называют рацемической смесью. В качестве альтернативы смесь энантиомеров может быть энантиомерно обогащенной, в результате чего один энантиомер присутствует в количестве более 50%. Как правило, энантиомеры и/или диастереомеры могут быть отделены или разделены с применением методик, известных в данной области техники. Предусмотрено, что для

любого стереоцентра или оси хиральности, для которой стереохимия не установлена, указанные стереоцентр или ось хиральности могут присутствовать в R-форме, S-форме или в смеси форм R и S, включая рацемические и нерацемические смеси.

В настоящем описании фраза "по существу свободна от других стереоизомеров" означает, что композиция содержит $\leq 15\%$, более предпочтительно $\leq 10\%$, еще более предпочтительно $\leq 5\%$ или наиболее предпочтительно $\leq 1\%$ другого стереоизомера (стереоизомеров).

"Лечение" включает (1) ингибирование заболевания у субъекта или пациента, испытывающего или демонстрирующего патологию или симптоматику заболевания (например, прекращение дальнейшего развития патологии и (или) симптоматики), (2) улучшение течения заболевания у субъекта или пациента, испытывающего или демонстрирующего патологию или симптоматику заболевания (например, обратное развитие патологии и (или) симптоматики), и/или (3) обеспечение любого измеряемого уменьшения заболевания у субъекта или пациента, испытывающего или демонстрирующего патологию или симптоматику заболевания.

Приведенные выше определения даны взамен любого противоречивого определения, приведенного в любом из источников, включенных в настоящий документ посредством ссылки. В то же время тот факт, что некоторым терминам даны определения, не означает, что любой термин, которому не дано определение, является неопределенным. Напротив, считается, что все употребляемые для описания изобретения термины таковы, что специалист в данной области техники сможет понять объем и реализацию настоящего изобретения на практике.

Примеры

Следующие примеры включены для демонстрации предпочтительных вариантов реализации настоящего изобретения. Специалисту в данной области техники очевидно, что методики, описываемые в примерах, которые сопровождают представленные методики, открытые изобретателем, для надлежащего выполнения при реализации настоящего изобретения на практике, могут рассматриваться как образующие предпочтительные способы реализации настоящего изобретения на практике. Однако специалистам в данной области техники в свете настоящего изобретения следует понимать, что в конкретные раскрытые варианты реализации можно внести множество изменений и все еще получить сходный или аналогичный результат без отхода от духа и объема настоящего изобретения.

Пример 1. Бардоксолон метил облегчает эндотелиальную дисфункцию.

В клинических исследованиях бардоксолона метила (BARD) у пациентов со стадией 3b или 4 хронического заболевания почек и диабетом 2 типа были отмечены значительные улучшения уровней циркулирующих эндотелиальных клеток (фиг. 2). Также отмечалось улучшение количества ЦЭК, положительных при проведении теста на индуцибельную синтазу оксида азота (iNOS), фермент, стимулирующий воспаление. В доклинических исследованиях было показано, что BARD и другие AMB могут уменьшать уровни АФК и увеличивать биодоступность NO в эндотелиальных клетках (фиг. 3).

В доклинических исследованиях было также показано, что BARD может уменьшить экспрессию эндотелина-1 (ET-1) в мезангиальных клетках (обнаруженных в почках) и в эндотелиальных клетках (табл. 22). В данном исследовании BARD также уменьшал экспрессию сосудосуживающего рецептора ET_A, хотя и увеличивал экспрессию сосудорасширяющего рецептора ET_B (табл. 22). ET-1, существующий в природе пептид, представляет собой наиболее эффективный эндогенный сосудосуживающий фактор, вовлеченный в патогенез нескольких сердечно-сосудистых заболеваний. ET-1 может также выступать в качестве митогена и провоспалительной сигнальной молекулы. Избыточная активность ET-1 является источником эндотелиальной дисфункции отчасти вследствие ингибирования передачи сигналов посредством NO (Sud and Black, 2009) и отчасти вследствие провоспалительных эффектов (Pernow, 2012). Таким образом, ингибирование избыточной передачи сигналов ET-1 считают потенциально успешной стратегией для терапии определенных сердечно-сосудистых заболеваний. Антагонисты рецептора эндотелина изучали при нескольких данных заболеваниях, и два из таких антагонистов были одобрены для лечения легочной артериальной гипертензии. Однако, как обсуждалось выше, подавление передачи сигналов ET-1 может иметь нежелательные последствия в определенных популяциях пациентов, и пациентов данных групп следует исключать из лечения средствами, которые препятствуют передаче сигналов ET-1.

Таблица 22

Эффект бардоксолон метила на мишени Nrf2 и экспрессию гена эндотелина в мезангиальных и эндотелиальных клетках человека

	Мезангиальные клетки		Эндотелиальные клетки	
	BARD (50 нМ)	BARD (250 нМ)	BARD (50 нМ)	BARD (250 нМ)
NQO1	+2,83	+2,83	ИО	ИО
SRXN1	+3,25	+4,29	+1,15	+1,87
GCLC	+2,64	+4,92	ИО	+1,62
GCLM	+2,14	+4,59	+2,14	+3,03
ЕТ-1	-1,74	-4,59	-1,32	-3,73
Рецептор ЕТ А	ИО	-1,62	ИО	ИО
Рецептор ЕТ В	ИО	ИО	+2,00	+4,92

Мезангиальные и эндотелиальные клетки человека обрабатывали бардоксолоном метилом (50 или 250 нМ) или наполнителем. Количественно определяли уровни мРНК генов-мишеней Nrf2 (NQO1, SRXN1, GCLC и GCLM), а также эндотелина-1 и эндотелиновых рецепторов А и В. Значения представляли в виде кратности изменения по сравнению с контролем (наполнителем); ИО = изменения отсутствуют.

Обработка AMB *in vivo* также изменяет уровни экспрессии эндотелиновых рецепторов. Аналог бардоксолон метила, RTA dh404, исследовали на модели хронической почечной недостаточности (модель 5/6 нефрэктомии) у крыс, которая представляет собой широко используемую модель гиперfiltrации, повреждения и недостаточности почек, вызванных перегрузкой давлением. Увеличение окислительного стресса и воспаления, вызванного увеличением NF-κB и уменьшением активации Nrf2, на модели 5/6 нефрэктомии приводит к увеличению систолического и диастолического кровяного давления приблизительно на 30% (Kim, 2010). Более того, модель 5/6 нефрэктомии связана с внутри- и внепочечной гипертензией и эндотелиальной дисфункцией.

На модели 5/6 нефрэктомии, помимо обеспечения гистологической защиты и подавления экспрессии провоспалительных и профибротических медиаторов, аналог бардоксолон метила RTA dh404 способствовал вазодилатационному фенотипу эндотелинового рецептора, посредством чего полностью подавлялась индукция рецептора ЕТ_А, и частично было обращено уменьшение экспрессии рецептора ЕТ_В (фиг. 4). Эти данные дополнительно подтверждают то, что бардоксолон метил и его аналоги модулируют путь эндотелина для обращения эндотелиальной дисфункции и способствования вазодилатации.

Пример 2. Эффект RTA dh404 на историю заболеваний легких на модели легочной артериальной гипертензии, индуцированной монокроталином, на крысах.

Эффекты перорального введения аналога бардоксолон метила RTA dh404 оценивали на модели легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), индуцированной монокроталином (МКТ), на крысах. МКТ представляет собой макролитический пирролизидиновый алкалоид, который активируется до токсичного метаболита (т.е. дегидромонокроталина) в печени под действием ферментов цитохрома P450 и который затем вызывает развитие синдрома, характеризующегося ЛАГ, легочным мононуклеарным васкулитом и гипертрофией правого желудочка (Gomez-Arroyo et al., 2012).

При исследовании RTA dh404 самцы крыс Спрага-Дуули получали единичную инъекцию МКТ в день 1, а затем наполнитель (сезамовое масло), RTA dh404 (2, 10 или 30 мг/кг/день) или положительный контроль силденафил (60 мг/кг/день) в течение 21 дня. Затем ткань легких анализировали гистопатологическим методом для выявления артериальной гипертрофии, инфильтратов клеток и отека легких. Поражения легких после введения наполнителя представлялись более тяжелыми в связи с низким наполнением во время функционирования вследствие, отчасти, утраты податливости из-за повреждения и отека. RTA dh404 ингибировал микроскопические изменения в легких, индуцированные МКТ (т.е. артериальную гипертрофию, отек легких и инфильтраты клеток и фибрина), при всех уровнях доз, причем доза RTA dh404 10 мг/кг являлась столь же эффективной, как и положительный контроль (силденафил). Отек легких полностью устранялся при лечении 10 мг/кг/день RTA dh404 и 60 мг/кг/день силденафила (фиг. 18).

Подавление ЛАГ, индуцированной МКТ, посредством инъекции RTA dh404 также было связано с дозозависимой и значительной индукцией экспрессии мРНК антиоксидантных генов-мишеней Nrf2 и с уменьшением экспрессии провоспалительных генов-мишеней NF-κB (фиг. 19 и 20).

В целом, эти данные свидетельствуют, что введение RTA dh404 вызывает улучшение гистопатологии легких на модели ЛАГ, индуцированной МКТ, на крысах, которое связано с индукцией антиоксидантных генов-мишеней Nrf2 и с подавлением провоспалительных генов-мишеней NF-κB.

Пример 3. Исследование эффективности и безопасности бардоксолон метила у пациентов с легочной артериальной гипертензией с целью определения оптимальной дозы

В ходе данного состоящего из двух частей исследования 2 фазы будет проведено изучение безопасности, переносимости и эффективности бардоксолон метила у пациентов с ЛАГ группы 1 согласно ВОЗ. Часть 1 будет представлять собой период лечения двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования с целью определения оптимальной дозы, часть 2 будет представлять собой продленный период. Соответствующие критериям включения пациенты должны получать пероральную специфичную к заболеванию терапию ЛАГ, включающую антагонист эндотелинового рецептора (АЭР) и/или ингибитор фосфодиэстеразы типа-5 (ФДЭ5и). Дозы предшествующей терапии должны являться стабильными в течение по меньшей мере 90 дней, предшествующих дню 1.

Часть 1: Часть 1 исследования будет включать когорты с повышением дозы и когорты с дозой, достигнутой во время фазы повышения дозы до максимально переносимой (когорты с максимально переносимой дозой). В когорты с повышением дозы будут включаться одну когорту в каждый момент времени. В каждую когорту будут включены следующие восемь соответствующих критериям включения пациентов, рандомизированных с применением соотношения 3:1 при распределении на группы, получающие бардоксолон метил или соответствующее плацебо один раз в день в течение 16 недель. Начальная доза бардоксолон метила будет составлять 2,5 мг с последующими дозами 5, 10, 20 и 30 мг.

Для каждой когорты с повышением дозы после завершения всеми восемью пациентами визита недели 4 Комитет по рассмотрению вопросов безопасности протокола (КРВБП) оценит безопасность и переносимость бардоксолон метила с использованием всех доступных данных исследования для определения соответствующей дозы для следующей когорты с повышением дозы. КРВБП примет решение проводить рандомизацию пациентов в когорту со следующей большей дозой, с меньшей дозой или в другую когорту с повышением дозы с текущей дозой. Для первоначальной оценки безопасности и переносимости бардоксолон метила в исследование будет включено не более восьми когорт с повышением дозы.

В каждом исследовании с повышением дозы КРВБП будет также оценивать данные относительно признаков фармакодинамической активности и эффективности и может рекомендовать добавление когорты с максимально переносимой дозой для дополнительной характеристики безопасности и эффективности до двух доз бардоксолон метила. В когорты с максимально переносимой дозой будут включены по одной когорте одновременно, и каждая когорта будет включать минимум 24 пациента, рандомизированных с применением соотношения 3:1 при распределении на группы, получающие бардоксолон метил или соответствующее плацебо. Две когорты с максимально переносимой дозой будут рандомизированы в дозах, выбранных КРВБП. Когорты с максимально переносимой дозой будут включаться только в подгруппах сайтов, выбранных Спонсором для оценки с применением кардиопульмональных тестов с физической нагрузкой (КПТФН), и оценка КПТФН будет требоваться для всех пациентов, включенных в когорты с максимально переносимой дозой. Проведение дополнительных мышечных тестов методом спектроскопии в ближней инфракрасной области (БИК-спектроскопии), а также биопсии мышц необязательно для когорты с максимально переносимой дозой в отобранных сайтах. Когорты с максимально переносимой дозой могут быть включены в исследование параллельно с когортами с повышением дозы, однако рандомизация данных когорт будет проходить независимо. Размер когорты с максимально переносимой дозой можно увеличить на не более 10 пациентов в сумме в обеих когортах, в результате чего по меньшей мере у 24 пациентов в каждой когорте будет проведен полностью поддающийся оценке анализ КПТФН на исходном уровне для сравнения с анализом в неделю 16. Таким образом, численность двух когорт с максимально переносимой дозой в сумме не будет превышать 58 пациентов.

Все пациенты в части 1 исследования (т.е. с повышением дозы и с максимально переносимой дозой) будут иметь одинаковый график визитов. После рандомизации обследование пациентов будут проводить при личном визите в ходе лечения в недели 1, 2, 4, 8, 12 и 16 и посредством телефонного контакта в дни 3, 10 и 21. Пациенты, которые не вступят в часть 2 исследования (т.е. продленный период), поскольку они прекратили прием исследуемого лекарственного средства в ходе части 1 или, как и планировалось, закончили 16-недельный период лечения, но решили не принимать участие в части 2 исследования, пройдут визит окончания лечения, а также визит последующего наблюдения через четыре недели после даты введения последней дозы исследуемого лекарственного средства.

Часть 2 (продленный период): Пациенты, которые прекратили лечение досрочно в части 1 исследования, не соответствуют критериям включения для продолжения части 2 исследования. Все пациенты части 1, которые, как и планировали, закончили 16-недельный период лечения, будут соответствовать критериям для продолжения участия непосредственно в продленном периоде исследования для оценки промежуточной и долговременной безопасности и эффективности бардоксолон метила. День 1 продленного периода будет соответствовать визиту недели 16 периода лечения, и пациенты, продолжающие продленный период, вследствие этого продолжат принимать исследуемое лекарственное средство в той же дозе. Пациенты, рандомизированные в части 1 исследования в группу плацебо, будут получать в течение продленного периода бардоксолон метил в дозе, соответствующей их когорте. В течение первых четырех недель продленного периода всех пациентов будут обследовать с применением такого же графика визитов в течение первых четырех недель, как и в части 1, и затем будут наблюдать каждые

12 недель в течение длительности продленного периода при условии, что пациент продолжает прием исследуемого лекарственного средства. После завершения введения исследуемого лекарственного средства в течение части 2 исследования пациентов будут обследовать при личном визите на заключительном визите последующего наблюдения, проходящем через 4 недели после даты введения последней дозы исследуемого лекарственного средства. Продленный период, как планируется, будет длиться по меньшей мере 12 недель после того, как последний пациент поступит в продленную часть исследования.

Популяция пациентов.

В часть 1 исследования будут включены до 122 пациентов (64 в когортах с повышением дозы и 58 в когортах с максимально переносимой дозой). Все соответствующие критериям включения пациенты из части 1 будут включены в часть 2, и новые пациенты не будут рандомизированы в часть 2 исследования.

Основными критериями включения являются:

1. Взрослые пациенты мужчины и женщины в возрасте от ≥ 18 до ≤ 75 лет на момент подписания согласия на участие в исследовании.

2. ИМТ $> 18,5$ кг/м².

3. Симптоматическая легочная артериальная гипертензия ФК (функционального класса) согласно ВОЗ/НЙКА (Нью-Йоркской кардиологической ассоциации) класса II и III.

4. Один из следующих подтипов ЛАГ группы 1 согласно ВОЗ:

а) идиопатическая или наследственная ЛАГ;

б) ЛАГ, связанная с заболеванием соединительной ткани;

в) ЛАГ, связанная с простыми врожденными системно-легочными шунтами, по меньшей мере через 1 год после восстановления шунта;

д) ЛАГ, связанная с анорексигеном;

е) ЛАГ, связанная с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).

5. Диагностированная катетеризация правых отделов сердца, проведенная и документально подтвержденная в течение 36 месяцев, предшествующих скринингу, которая подтверждает диагноз ЛАГ согласно всем следующим критериям:

а) среднее давление в легочной артерии ≥ 25 мм рт. ст. (в состоянии покоя);

б) давление заклинивания в легочных капиллярах (ДЗЛК) ≤ 15 мм рт.ст.;

в) сопротивление легочных сосудов > 240 дин с/см⁵ или > 3 мм рт.ст./л/мин.

6. Уровень ВПН ≤ 200 пг/мл.

7. Средняя дистанция 6-минутной ходьбы (Д6МХ) от ≥ 150 до ≤ 450 м в двух последовательных тестах, проведенных в различные дни во время скрининга, причем результаты обоих тестов отличаются не более чем на 15%.

8. Введение пероральной специфичной к заболеванию терапии ЛАГ, включающей антагонист эндотелинового рецептора (АЭР) и/или ингибитор фосфодиэстеразы типа-5 (ФДЭ5и). Терапия ЛАГ должна проводиться в стабильной дозе в течение по меньшей мере 90 дней, предшествующих дню 1; (согласно поправке "по меньшей мере один, но не более двух специфичных к заболеванию вариантов терапии ЛАГ, в том числе терапии антагонистами эндотелинового рецептора (АЭР), риоцигуатом, ингибиторами фосфодиэстеразы типа-5 (ФДЭ5и) или простациклинами (подкожно, перорально или посредством ингаляции)").

9. Поддержание стабильной дозы в течение 30 дней, предшествующих дню 1, при приеме любой из следующих терапий, которые могут влиять на ЛАГ: сосудорасширяющие средства (в том числе блокаторы кальциевого канала), дигоксин, добавка L-аргинина или добавка кислорода.

10. В случае приема преднизона поддержание стабильной дозы ≤ 20 мг/день (или эквивалентной дозы в случае другого кортикостероида) в течение по меньшей мере 30 дней, предшествующих дню 1. В случае получения лечения заболевания соединительной ткани (ЗСТ) другими лекарственными средствами, дозы должны являться стабильными в течение длительности исследования.

11. Прохождение теста функции легких (ТФЛ) в течение 90 дней, предшествующих дню 1, с отсутствием доказательства значительного паренхиматозного заболевания легких согласно следующим критериям:

а) объем воздуха при форсированном выдохе за 1 с (ОВФВ1) $\geq 65\%$ (расчетный);

б) соотношение ОВФВ1/форсированной жизненной емкости (ОВФВ1/ФЖЕ) $\geq 65\%$; или

в) общая емкость легких $\geq 65\%$ (расчетная), следует измерять у пациентов с заболеванием соединительной ткани.

12. Прохождение вентиляционно-перфузионного сканирования (V/Q) легких, спиральной/электронно-лучевой компьютерной томографии (КТ) или ангиограммы легких до скрининга, результаты которых не демонстрируют доказательства тромбоэмболической болезни (т.е. должна отмечаться нормальная или низкая вероятность эмболии легких). Если скан V/Q не соответствует норме (т.е. были получены результаты, отличные от нормальной или низкой вероятности), подтверждающая КТ или селективная ангиография легких должны исключить хроническую тромбоэмболическую болезнь.

13. Надлежащая функция почек, которую определяют как рассчитанная скорость клубочковой

фльтрации (рСКФ) ≥ 60 мл/мин/1,73 м² с применением формулы модификации диеты при заболеваниях почек (МДЗП) с 4 переменными (примечание: впоследствии данный критерий был снижен до ≥ 45 мл/мин/1,73 м²).

14. Желание и способность выполнять запланированные визиты, план лечения, лабораторные исследования и другие процедуры исследования.

15. Доказательство лично подписанного и датированного документа - информированного согласия, свидетельствующего, что пациент (или законный представитель) информирован обо всех соответствующих аспектах исследования, до начала каких-либо предписываемых пациенту процедур.

Основными критериями невключения являются:

1. Участие в других исследовательских клинических исследованиях, включающих исследование фармацевтических продуктов или применение фармацевтических продуктов путем, отличным от одобренной формы применения, либо применение в рамках неодобренного показания, в течение 30 дней, предшествующих дню 1.

2. Участие в программе интенсивной физической нагрузки для легочной реабилитации в течение 90 дней, предшествующих скринингу.

3. Прием хронического лечения простациклином/аналогом простациклина в течение 60 дней, предшествующих дню 1. Допускается применение простациклина в ходе острого исследования вазодилатации при катетеризации правых отделов сердца.

4. Необходимость приема внутривенных инотропных средств в течение 30 дней, предшествующих дню 1.

5. Некоррелированная системная гипертензия, которая подтверждается систолическим кровяным давлением (КД) в положении сидя >160 мм рт. ст. или диастолическим кровяным давлением в положении сидя >100 мм рт. ст. в ходе скрининга после периода покоя.

6. Систолическое КД <90 мм рт. ст. в ходе скрининга после периода покоя.

7. Клинически значимое левостороннее заболевание сердца и/или клинически значимое заболевание сердца, включая, но не ограничиваясь ими, любое из следующих заболеваний в анамнезе:

а) врожденный или приобретенный порок клапана в случае его клинической значимости, за исключением недостаточности трехстворчатого клапана вследствие легочной гипертензии;

б) констрикция перикарда;

в) рестриктивная или застойная кардиомиопатия;

г) Фракция изгнания левого желудочка $<40\%$ на эхокардиограмме (ЭХОКГ) при скрининге А;

е) Любое текущее или предшествующее симптоматическое заболевание коронарной артерии в анамнезе (предшествующий инфаркт миокарда, чрескожное коронарное вмешательство, аортокоронарное шунтирование или стенокардическая боль в груди).

8. Острая декомпенсированная сердечная недостаточность в течение 30 дней, предшествующих дню 1, согласно оценке исследователя.

9. Более двух из следующих клинических факторов риска диастолической дисфункции левого желудочка:

а) возраст >65 лет;

б) ИМТ ≥ 30 кг/м²;

в) Системная гипертензия в анамнезе;

г) диабет 2 типа в анамнезе;

д) фибрилляция предсердий в анамнезе;

10. Предсердная септостомия в анамнезе в течение 180 дней, предшествующих дню 1.

11. Обструктивное апноэ во сне в анамнезе, которое не подвергали лечению.

12. Для пациентов с ЛАГ, связанной с ВИЧ, любой из следующих показателей:

а) сопутствующие активные оппортунистические инфекции в течение 180 дней, предшествующих скринингу;

б) обнаруживаемая вирусная нагрузка в течение 90 дней, предшествующих скринингу;

в) количество Т-клеток кластера дифференцировки (CD⁺) <200 мм³ в течение 90 дней, предшествующих скринингу;

г) изменения антиретровирусного режима в течение 90 дней, предшествующих скринингу;

д) применение ингаляционных пентамидинов.

13. Портальная гипертензия или хроническое заболевание печени в анамнезе, в том числе гепатит В и/или гепатит С (с доказательством недавнего инфицирования и/или активной репликации вируса), которые определяют как печеночная недостаточность от умеренной до тяжелой степени (класс А-С согласно Чайлду-Пью).

14. Уровни аминотрансферазы в сыворотке (аланинаминотрансферазы или аспартатаминотрансферазы) $>$ верхней границы нормы (ВГН) при скрининге.

15. Концентрация гемоглобина (Hgb) $<8,5$ г/дл при скрининге.

16. Диагноз синдрома Дауна.

17. Злокачественное новообразование в анамнезе в течение 5 лет, предшествующих скринингу, за исключением локализованных карцином кожи или шейки матки.

18. Активная бактериальная, грибковая или вирусная инфекция, несовместимая с исследованием.

19. Известная или подозреваемая активная наркотическая или алкогольная зависимость.

20. Крупное хирургическое вмешательство в течение 30 дней, предшествующих скринингу, или планируемое в течение исследования.

21. Нежелание использовать способы предупреждения беременности (для мужчин, партнерши которых способны к деторождению, и для женщин, способных к деторождению) в ходе скрининга, во время приема исследуемого лекарственного средства и в течение по меньшей мере 30 дней после приема последней дозы исследуемого лекарственного средства.

22. Беременные или кормящие женщины.

23. Любая инвалидность или патология, которая делает невозможным выполнение Д6МХ.

24. Любое отклонение от нормы результатов лабораторных анализов, которое, по мнению исследователя, может подвергать пациента риску после включения в исследование.

25. Неспособность пациента, по мнению исследователя, выполнять требования протокола исследования или несоответствие пациента исследованию по любой причине.

26. Известная гиперчувствительность к любому компоненту исследуемого лекарственного средства.

27. Неспособность общаться или взаимодействовать с исследователем вследствие языковых проблем, низкого умственного развития или нарушенной функции головного мозга.

Процедуры.

В течение части 1 исследования бардоксолон метил (2,5, 5, 10, 20 или 30 мг) или плацебо будут вводить перорально один раз в день утром в течение 16 недель. В течение части 2 исследования бардоксолон метил (2,5, 5, 10, 20 или 30 мг) будут вводить перорально один раз в день утром в течение продолженного периода.

Объем выборки, составляющий 8 пациентов, рандомизированных в соотношении 3:1 (бардоксолон метил: плацебо) при распределении на группы в каждой когорте с повышением дозы, предполагает определение сигналов безопасности на 6 пациентах, получающих лечение бардоксолоном метилом. Небольшое количество пациентов для каждой дозы, как ожидается, не позволит исчерпывающе охарактеризовать безопасность, вследствие этого вопросы, вызывающие беспокойство, зафиксированные только у 1 из 6 пациентов (16%), получавших лечение бардоксолоном метилом, могут свидетельствовать о необходимости сбора дополнительной информации перед повышением дозы путем добавления другой когорты с текущим уровнем дозы или с меньшей дозой, что определяет КРВБП. Для каждой из двух доз, выбранных для когорт с максимально переносимой дозой, размеры объединенных когорт из 32 пациентов (N=8 из когорты с повышением дозы; N=24 из когорты с максимально переносимой дозой) при соотношении назначения 3:1 обеспечивают, что анализ характеристик безопасности, переносимости и эффективности можно проводить минимум на 24 пациентах, получающих лечение бардоксолоном метилом.

Исходы.

Целью настоящего исследования является определение рекомендуемого диапазона дозы для следующего исследования бардоксолона метила, оценка изменения по сравнению с исходным уровнем дистанции 6-минутной ходьбы (Д6МХ) у пациентов, получавших лечение бардоксолоном метилом, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, в течение 16 недель, а также оценка безопасности и переносимости лечения бардоксолоном метилом в течение 16 недель по сравнению с введением плацебо в течение 16 недель.

Будут оцениваться следующие критерии.

Эффективность: Изменения по сравнению с исходным уровнем дистанции 6-минутной ходьбы (Д6МХ) в неделю 16; уровень N-концевого пронатрийуретического пептида типа В (NT-Pro BNP); индекс одышки Борга; функциональный класс (ФК) легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) согласно ВОЗ/НЙКА; параметры, определяемые в ходе доплеровской эхокардиографии (ЭХОКГ), кардиопульмональные тесты с физической нагрузкой (КПТФН), необязательная магнитно-резонансная томография сердца (МРТ), необязательные мышечные тесты методом спектроскопии в ближней инфракрасной области (БИК-спектроскопии) и необязательная биопсия мышц; а также клиническое ухудшение.

Безопасность: Частота, интенсивность и связь с исследуемым лекарственным средством нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений, сопутствующие лекарственные средства и изменение по сравнению с исходным уровнем следующих оценок: физического обследования, измерения показателей жизненно важных функций, амбулаторного контроля кровяного давления (АККД) в течение 24 ч, электрокардиограммы в 12 отведениях (ЭКГ), измерения клинических лабораторных показателей и массы тела.

Фармакокинетика: Данные о концентрации бардоксолона метила в плазме в зависимости от времени, данные о концентрации метаболита в зависимости от времени и рассчитанные фармакокинетические параметры для каждого анализа.

Все способы, раскрытые и заявленные в настоящем документе, могут быть получены и проведены в свете настоящего изобретения без чрезмерного экспериментирования. Хотя композиции и способы со-

гласно настоящему изобретению были описаны в отношении предпочтительных вариантов реализации, специалистам в данной области техники очевидно, что можно применять вариации способов, а также вариации на этапах или в последовательности этапов способа, описанного в настоящем документе, без отхода от концепции, духа и объема настоящего изобретения. Более конкретно, следует понимать, что определенные средства, родственные с химической и физиологической точки зрения, могут заменить средства, описанные в настоящем документе, и при этом будут достигнуты такие же или аналогичные результаты. Все подобные аналогичные замены и модификации, очевидные для специалистов в данной области техники, охватываются духом, объемом и концепцией изобретения, которые определены прилагаемой формулой изобретения.

Ссылки

Следующие источники, в той степени, в которой они предоставляют пример процедур или других данных, дополнительных к изложенным в настоящем документе, конкретно включены в настоящий 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 № 12/352473.
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 № 2011/02 01130.
Публикация PCT WO 2009/023232.
Публикация PCT WO 2010/093944.

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

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

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

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

Bolignano et al., Pulmonary Hypertension in CKD, *Am. J. Kidney Dis.*, 61:612-622, 2013.

Joint Specialty Committee on Renal Medicine of the Royal College of Physicians and the Renal Association, and the Royal College of General Practitioners. Chronic kidney disease in adults: UK guidelines for identification, management and referral. London: Royal College of Physicians, 2006.

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

Dhaun et al., Urinary endothelin-1 in chronic kidney disease and as a marker of disease activity in lupus nephritis. *American Journal of Physiology - Renal Physiology*, 296:F1477-F1483, 2009.

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

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

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

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

Gomez-Arroyo et al., The monocrotaline model of pulmonary hypertension in perspective. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.*, 302:L363-L369, 2012.

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

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

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

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

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

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

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

Hosokawa, *Cardiovascular Res.*, 99:35-43, 2013.

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

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

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

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

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

Kottgen et al., Serum cystatin C in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, *Am. J. Kidney Dis.*, 51:385-394, 2008.

Langleben et al., STRIDE 1: Effects of the Selective ETA Receptor Antagonist, Sitaxsentan Sodium, in a Patient Population with Pulmonary Arterial Hypertension that meets Traditional Inclusion Criteria of Previous Pulmonary Arterial Hypertension Trials. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 44:S80-S84.9, 2004.

Lee et al., Sildenafil for pulmonary hypertension. *Ann. Pharmacother.*, 39:869-884, 2005.

Mann et al., Avosentan for overt diabetic nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, 21,:527-535, 2010.

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

McGoon et al., Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 126:14S-34S, 2004.

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

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

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

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

Packer, Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension. Limitations and hazards. *Ann. Intern. Med.*, 103:258-270, 1985.

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

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

Pergola et al., Bardoxolone methyl and kidney function in CKD with type 2 diabetes., *New Engl. J. Med.*, 365, 327-336, 2011.

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

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

Rubin et al., Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.*, 346:896-903, 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.

Sussan et al., Targeting Nrf2 with the triterpenoid CDDO-

imidazolidine attenuate cigarette smoke-induced emphysema and cardiac dysfunction in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 106:250-255, 2009.

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

Tam et al., A derivative of Bardoxolone methyl, dh404, in an inverse dose-dependent manner, lessens diabetes-associated atherosclerosis and improves diabetic kidney disease. *Diabetes*, doi:10.2337/db13-1743, 2014.

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

Thenappan et al., A USA-based registry for pulmonary arterial hypertension: 1982-2006. *European Respiratory Journal*, 30:1103-1110, 2007.

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

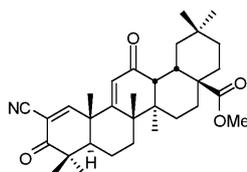
Vachiery and Naeije, Treprostinil for pulmonary hypertension. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.*, 2:183-191, 2004.

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

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения или предотвращения заболевания почек у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту фармацевтически эффективного количества соединения формулы

(I),



или фармацевтически приемлемой соли, или таутомера указанного соединения, причем было установлено, что указанному пациенту не свойственен повышенный уровень натрийуретического пептида типа В (ВНП), а также не свойственна по меньшей мере одна из следующих характеристик:

- (a) сердечная недостаточность в анамнезе;
- (b) рассчитанная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) 20 мл/мин/1,73 м² или менее;
- (c) увеличенное соотношение альбумин/креатинин (САК).

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что заболевание почек представляет собой хроническое заболевание почек (ХЗП).

3. Способ по любому из пп.1 или 2, отличающийся тем, что указанному пациенту, как установлено, не свойственны все три указанные характеристики.

4. Способ по п.1 или 2, отличающийся тем, что у указанного пациента отсутствует сердечная недостаточность в анамнезе.

5. Способ по п.1, отличающийся тем, что уровень ВНП у пациента составляет не более 200 пг/мл.

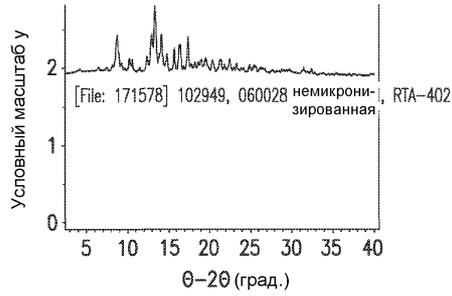
6. Способ по любому из пп.1, 2, 4 и 5, отличающийся тем, что указанный пациент не характеризуется увеличенным САК.

7. Способ по п.6, отличающийся тем, что уровень САК у пациента составляет не более 300 мг/г.

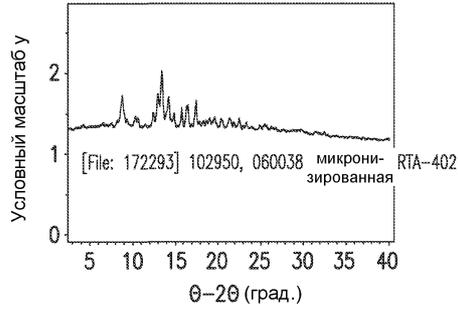
8. Способ по любому из пп.1-7, отличающийся тем, что рассчитанная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) указанного пациента больше или равна 20 мл/мин/1,73 м².

9. Способ по любому из пп.1-7, отличающийся тем, что рассчитанная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) указанного пациента больше или равна 30 мл/мин/1,73 м².
10. Способ по любому из пп.1-7, отличающийся тем, что рассчитанная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) указанного пациента больше или равна 45 мл/мин/1,73 м².
11. Способ по любому из пп.1-7, отличающийся тем, что рассчитанная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) указанного пациента больше или равна 60 мл/мин/1,73 м².
12. Способ по любому из пп.1-7, отличающийся тем, что рассчитанная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) указанного пациента меньше 60 мл/мин/1,73 м².
13. Способ по любому из пп.1-12, отличающийся тем, что указанный пациент, как установлено, не страдает от ХОЗЛ.
14. Способ по любому из пп.1-12, отличающийся тем, что указанный пациент не является курильщиком сигарет.
15. Способ по любому из пп.1-12, отличающийся тем, что указанный пациент не страдает от 4 стадии ХЗП.
16. Способ по любому из пп.1-15, отличающийся тем, что указанный пациент, как установлено, не страдает от рака.
17. Способ по любому из пп.1-15, отличающийся тем, что указанный пациент, как установлено, не страдает от диабета 2 типа.
18. Способ по любому из пп.1-17, отличающийся тем, что пациентом является человек.
19. Способ по любому из пп.1-18, отличающийся тем, что по меньшей мере часть указанного соединения присутствует в кристаллической форме, которая характеризуется дифракционной рентгенограммой (CuK α), содержащей значительные дифракционные максимумы приблизительно при 8,8, 12,9, 13,4, 14,2 и 17,4°2 θ .
20. Способ по п.19, отличающийся тем, что указанная дифракционная рентгенограмма (CuK α) является такой, как по существу показано на фиг. 1А или 1В.
21. Способ по любому из пп.1-18, отличающийся тем, что по меньшей мере часть указанного соединения присутствует в аморфной форме, которая характеризуется дифракционной рентгенограммой (CuK α) с размытым максимумом приблизительно при 13,5°2 θ , как по существу показано на фиг. 1С, а также температурой стеклования (T_g).
22. Способ по п.21, отличающийся тем, что значение T_g находится в диапазоне от приблизительно 120 до приблизительно 135°С.
23. Способ по п.22, отличающийся тем, что значение T_g находится в диапазоне от приблизительно 125 до приблизительно 130°С.
24. Способ по любому из пп.1-18, отличающийся тем, что фармацевтически эффективное количество представляет собой суточную дозу от приблизительно 0,1 до приблизительно 300 мг указанного соединения.
25. Способ по п.24, отличающийся тем, что суточная доза составляет от приблизительно 0,5 до приблизительно 200 мг указанного соединения.
26. Способ по любому из пп.1-18, отличающийся тем, что указанное соединение вводят пероральным, внутриартериальным или внутривенным способами.
27. Способ по любому из пп.1-18, отличающийся тем, что указанное соединение имеет форму твердой или мягкой капсулы или таблетки.
28. Способ по любому из пп.1-18, отличающийся тем, что указанное соединение имеет форму твердой дисперсии, содержащей (i) указанное соединение и (ii) вспомогательное вещество.
29. Способ по п.28, отличающийся тем, что указанное вспомогательное вещество представляет собой сополимер метакриловой кислоты - этилакрилата.
30. Способ по п.29, отличающийся тем, что указанный сополимер содержит метакриловую кислоту и этилакрилат в соотношении 1:1.
31. Способ по любому из пп.1-30, дополнительно включающий вторую терапию, где вторая терапия включает введение указанному пациенту фармацевтически эффективного количества второго лекарственного средства, где второе лекарственное средство представляет собой антагонист эндотелинового рецептора, ингибитор фосфодиэстеразы (ФДЭ) или кортикостероид.

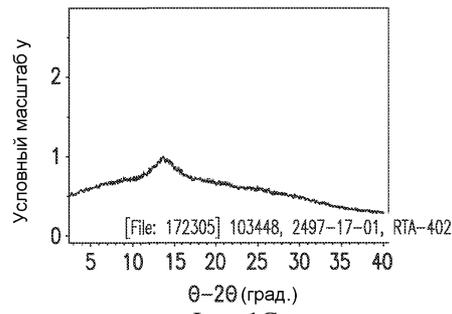
042085



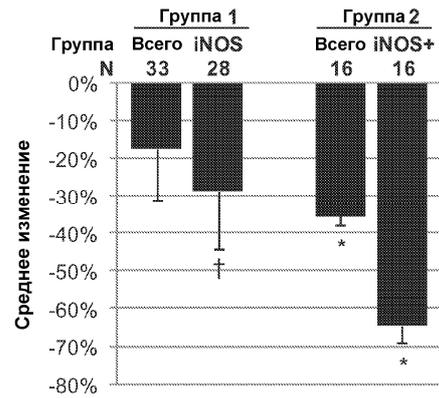
Фиг. 1А



Фиг. 1В

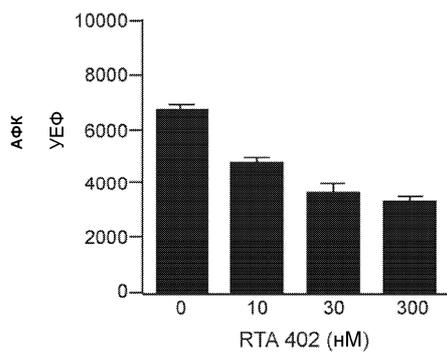


Фиг. 1С

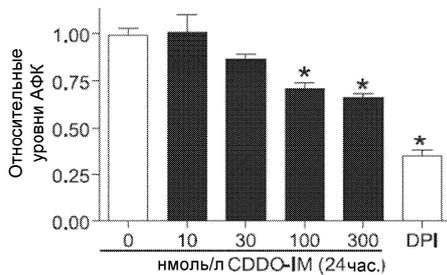


Фиг. 2

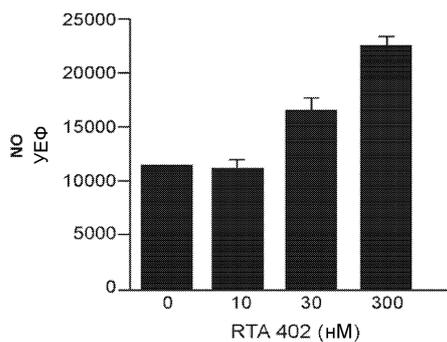
042085



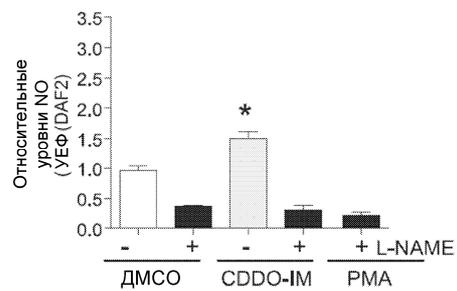
Фиг. 3А



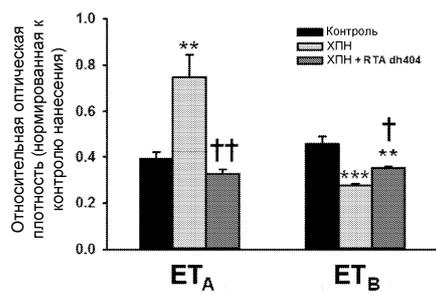
Фиг. 3В



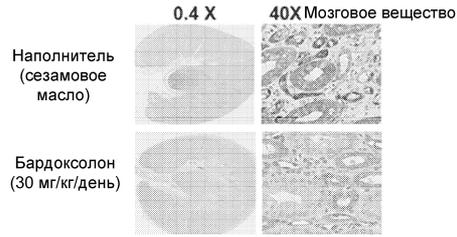
Фиг. 3С



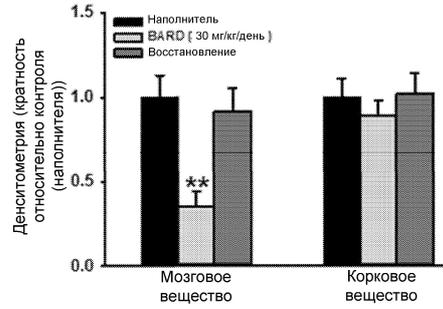
Фиг. 3Д



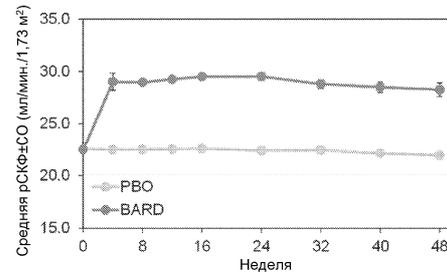
Фиг. 4



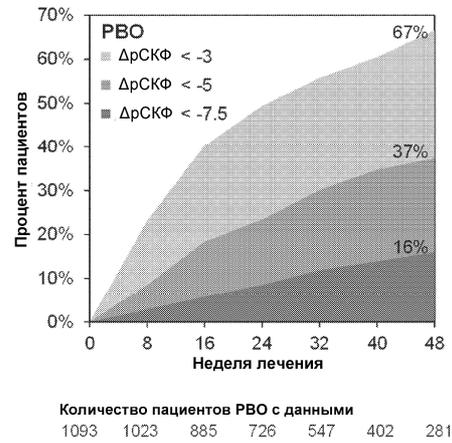
Фиг. 5А



Фиг. 5В



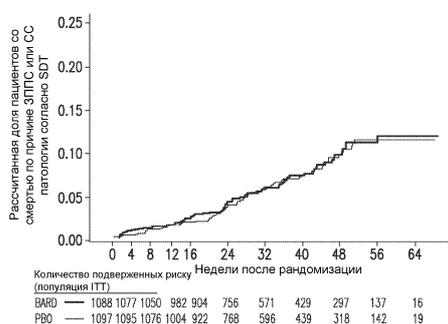
Фиг. 6



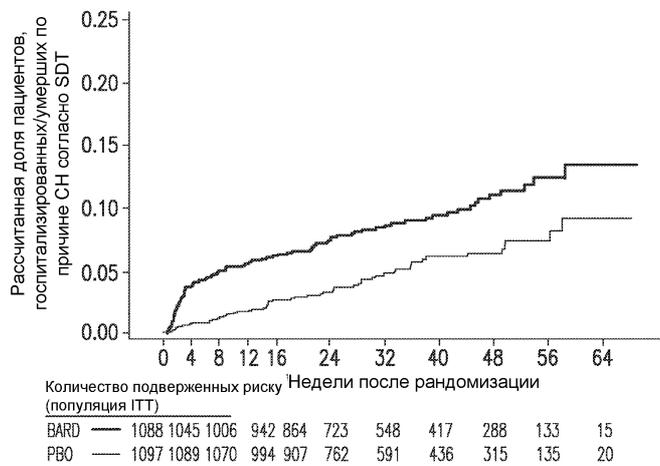
Фиг. 7А



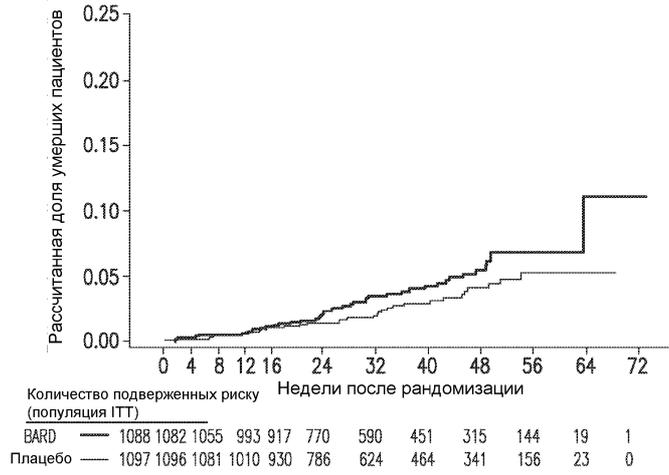
Фиг. 7В



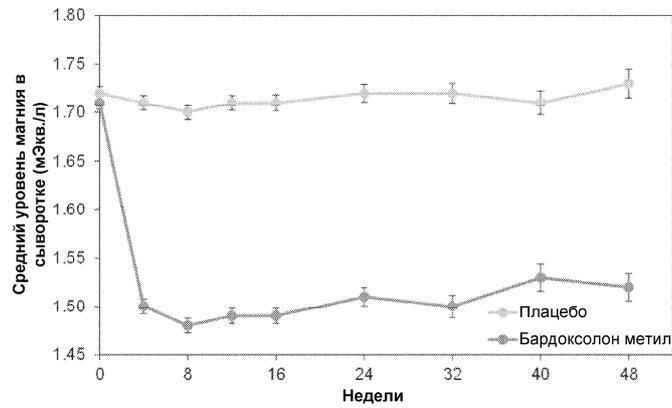
Фиг. 8



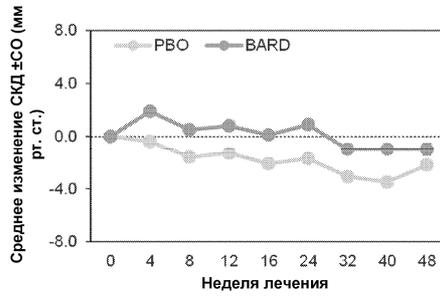
Фиг. 9



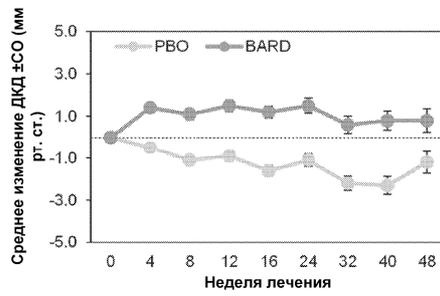
Фиг. 10



Фиг. 11

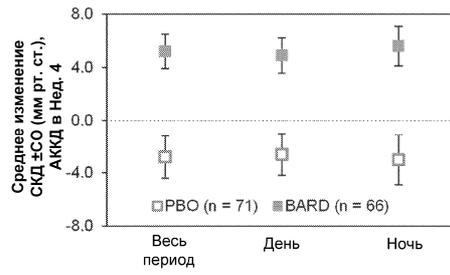


Фиг. 12А

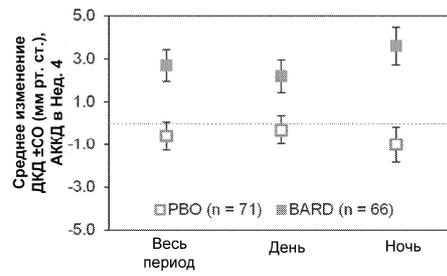


Фиг. 12В

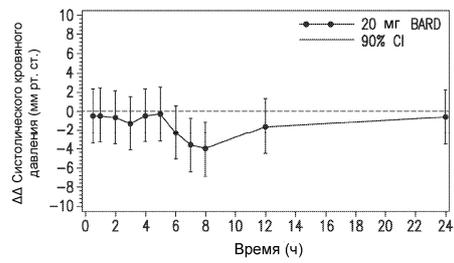
042085



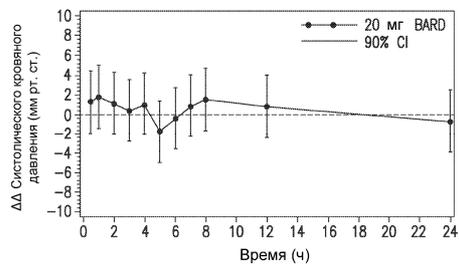
Фиг. 13А



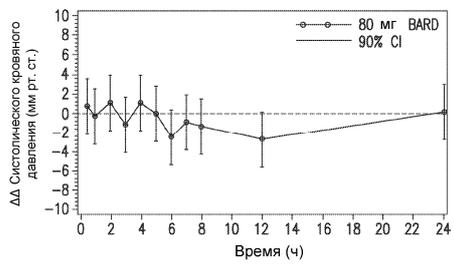
Фиг. 13В



Фиг. 14А

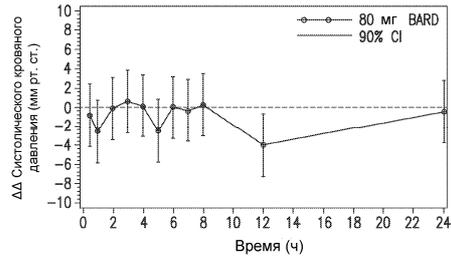


Фиг. 14В

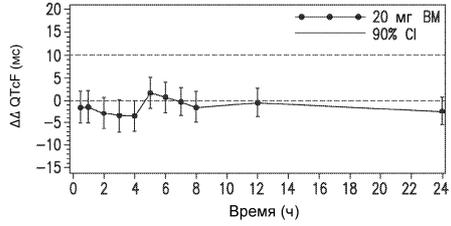


Фиг. 14С

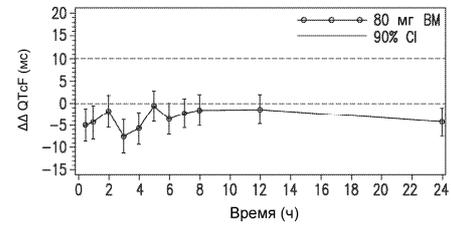
042085



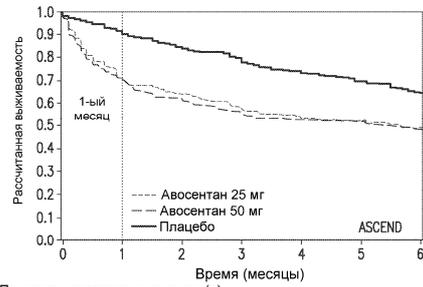
Фиг. 14D



Фиг. 15A

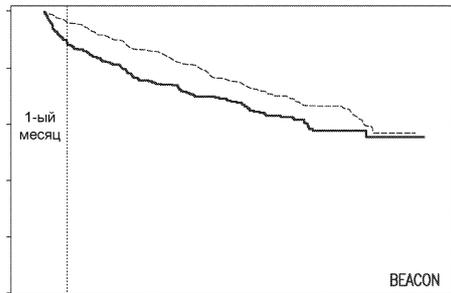


Фиг. 15B

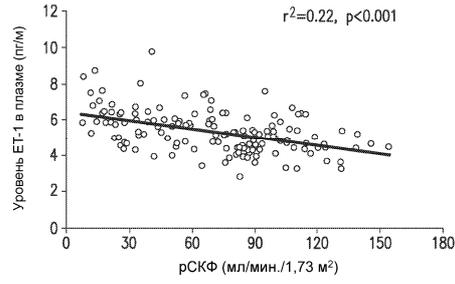


Пациенты, подверженные риску (n)			
25 мг	455	206	141
50 мг	478	213	130
Плацебо	459	309	211
			106
			96
			152

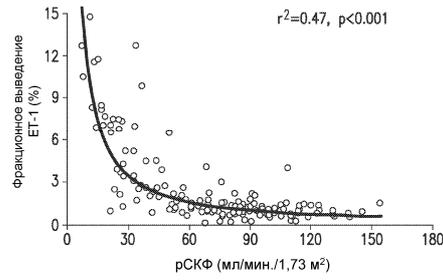
Фиг. 16A



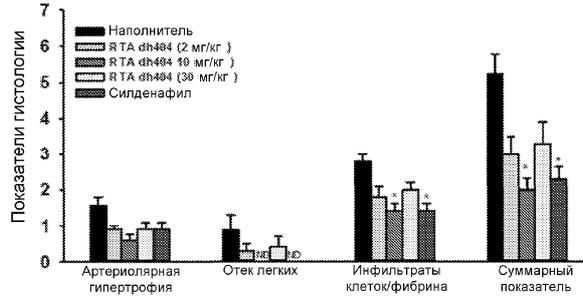
Фиг. 16B



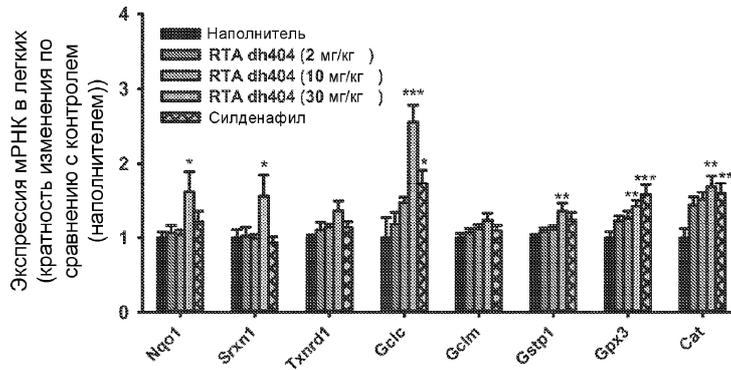
Фиг. 17А



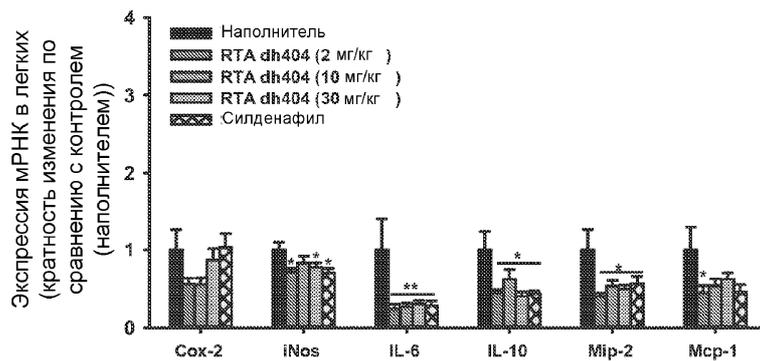
Фиг. 17В



Фиг. 18



Фиг. 19



Фиг. 20



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2