



No. 10-098518- -00011-0000

Fecha: 2013-02-28 15:21:46
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 523 RESPUESTADep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 91**Clarke, Model & C**

COLOMBIA

P-2629

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: Expediente No. 10.098.518

Solicitud de patente a nombre de **REATA
PHARMACEUTICALS, INC. Y TRUSTEES OF
DARTMOUTH COLLEGE**

Yo, DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **REATA PHARMACEUTICALS, INC. Y TRUSTEES OF DARTMOUTH COLLEGE**, solicitantes de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 19161 notificado por fijación en lista el 23 de octubre de 2012, y considerando el memorial de solicitud de prórroga por 30 días radicado el 14 de enero de 2013, me permito manifestar:

1. SOLICITUD DE DIVISIONALES

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 36 de la Decisión 486 al solicitante para dividir en dos o más solicitudes fraccionarias, en cualquier momento del trámite, me permito presentar:

1.1 La patente divisional titulada **TRIPTENOIDES SINTÉTICOS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES** cuya memoria descriptiva corresponde a la descripción inicialmente presentada para la solicitud Colombiana No. 10.098.518 y con nuevo capítulo reivindicatorio que consta de 11 reivindicaciones.

Para este efecto acompaño la siguiente documentación:

- a) Solicitud y capítulo reivindicatorio correspondiente, junto con los extractos y la memoria descriptiva que explica, ilustra y sustenta las reivindicaciones.
- b) Recibo de pago, correspondiente al valor de la tasa oficial por concepto de la presentación de la solicitud divisional y recibo de pago por concepto de una (1) reivindicación adicional a la décima.

000001

c) Igualmente, solicito a ese despacho tener en cuenta el Protocolo No. 17.398 en relación con los poderes.

1.1.1 Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 36 de la Decisión 486, ruego a ese despacho tener en cuenta que la solicitud divisional que ahora presento, se beneficie de la fecha de presentación de la prioridad de la solicitud inicial, es decir, de la prioridad US61/020,624 de 11 de enero de 2008.

1.1.2 Finalmente, me permito aclarar que la solicitud divisional no involucra ampliación alguna de la divulgación contenida en la solicitud inicial.

2. SOLICITUD ORIGINAL No. 10-098.518

2.1 Claridad de la Solicitud

Inicialmente, se aclara que el título de la solicitud se ha modificado a **“COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN TRIPTENOIDES PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES”**

Claridad de las reivindicaciones:

La nueva reivindicación 1 se encuentra dirigida a la Forma A de CDDO-Me, que ahora está identificada por 20 picos de XRPD, por encima de 5. Los picos adicionales se basan en los espectros mostrados en las Figs. 12A y 12B de la descripción. De esta manera, respetuosamente solicitamos se tenga por superada la objeción hecha en cuanto a la falta de claridad y concisión de dicha reivindicación 1.

De otro lado, se pone de presente que la nueva reivindicación 2 está dirigida a la Forma B de CDDO-Me, y ahora también especifica el intervalo de temperatura de transición vítrea. Este rango además se especifica en las reivindicaciones 3 y 4.

Con respecto a la reivindicación 5, es deseo del solicitante poner de presente que dicha reivindicación depende de la reivindicación 1, la cual es tanto novedosa como inventiva, tal como se demostrará a continuación. EN consecuencia, cabe aclarar que al ser una composición novedosa e inventiva, no se deben revelar los excipientes específicos que la comprenden y que el solicitante con el ánimo de limitar aun más su invención en contra de copias de posibles infractores ha incluido dicha reivindicación 5 en donde se mencionan algunos de los excipientes

000002

que puede contener la composición novedosa e inventiva de la presente invención.

Por consiguiente, se considera que con las modificaciones efectuadas siguiendo las observaciones realizadas por el Señor Examinador se debe tener por superada las objeciones formuladas con base al no cumplimiento de las disposiciones de los artículos 28 y 30.

3. Requisitos de Patentabilidad

El examinador ha rechazado las reivindicaciones 1-11, porque considera que se hubieran derivado de manera obvia en vista de los documentos D1 y D2, por lo que respetuosamente nos permitimos decir que no nos encontramos de acuerdo con dichas premisas teniendo en cuenta las siguientes razones:

En primer lugar con respecto a la objeción del Examinador, se pone de presente que la presente invención describe las Formas sólidas A y B, que son adecuadas para las formulaciones basadas en comprimidos o cápsulas en el contexto del tratamiento y la prevención renal/enfermedad renal, resistencia a la insulina/diabetes, enfermedad de hígado graso, y/o disfunción endotelial/enfermedad cardiovascular.

Así, en contraste, D2 describe el uso de formas **no sólidas** de CDDO-Me en el contexto del tratamiento del cáncer en combinación con otro fármaco anti-cáncer, tal como gemcitabina.

- Ejemplo 1: El CDDO-Me se disuelve en DMSO. Ver la página 75, renglones 22-24.
- Ejemplo 2: Se utilizaron soluciones de CDDO-Me 0,1 μ M, 0,5 μ M, 1 μ M y 5 μ M. Ver la página 84, renglones 10-32.
- Ejemplo 3: Se inyectó el CDDO (no el CDDO-Me) como una solución en ratones a razón de 3 inyecciones por día. Ver la página 103, renglones 27-30.
- Ejemplo 4: Se utilizó el CDDO-Me como una solución 1 μ M. Ver la página 107, renglones 26-27.
- Ejemplo 5: Se utilizó el CDDO-Me como una solución 1 μ M. Ver la página 113, renglones 22-24.
- Ejemplo 6: Se utilizó CDDO-Me en soluciones 0,1 μ M, 0,3 μ M, 0,5 μ M, y 1 μ M. Ver la página 115, renglones 14-16.
- Ejemplo 8: El CDDO-Me se inyectó por vía intravenosa o se suministró con una sonda oral, en ambos casos la forma de la droga

es una solución. Ver páginas 124-128. Los estudios farmacocinéticos de predicción, sugeridos al final del Ejemplo 8 de D2, están dirigidos al uso de compuestos-CDDO en forma de solución. Ver la página 129, renglones 32-33.

- Ejemplo 9: El CDDO (no el CDDO-Me) se inyectó como una solución en ratones. Ver la página 131, renglones 5-7.

En cuanto a D1, se aclara que dicho documento también se diferencia de la presente invención. Así, las cosas, si bien estas anterioridades no revelan si CDDO-Me se **encontraba en forma de sólido en solución**, sólo reporta que alcanza niveles plasmáticos "superiores a 1 ng/mL". En contraste, la presente invención describe concentraciones en plasma superiores a 3 ng /mL y 10 ng/mL para las Formas A y B, respectivamente. Véase la FIG. 15. **La capacidad de alcanzar concentraciones en plasma más altas se considera una característica particularmente prometedora**, ya que típicamente permite una reducción en la cantidad de fármaco que se necesita, lo que reduce el riesgo de cualquier efecto secundario potencialmente negativo.

Con base en el análisis anterior, ni D1 ni D2, **ya sea solos o en combinación, enseñan o sugieren el uso de formas sólidas de CDDO-Me**, por no hablar de las formas específicas A o B. D1 y D2 tampoco sugieren que el intento de hacer cualquiera de tales formas sólidas conduciría a cualquiera de las propiedades deseables. Y estas referencias ciertamente no enseñan o sugieren que se puedan alcanzar concentraciones más altas en plasma de CDDO-Me (3-10 ng/mL reportados en la presente invención frente a 1 ng/mL reportado en D1).

En consecuencia, respetuosamente solicitamos se tenga por superada la objeción en cuanto a la aparente falta de nivel inventivo.

Por consiguiente, teniendo en cuenta los argumentos presentados, se concluye que las enseñanzas de la anterioridad citada por su Despacho no lleva a un técnico versado en la materia a obtener la presente invención ya que no revelan o enseñan las características técnicas esenciales relacionadas con la misma, de manera tal acá es reivindicada. Lo anterior si se tiene en cuenta que para el estudio de nivel inventivo el Examinador no puede adoptar la posición de un inventor y que además no puede partir de la solución dada sino simplemente de lo que expresamente revelen el o los documentos más cercanos del estado del arte.

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese despacho, atentamente solicitamos se conceda el privilegio de patente de invención a la

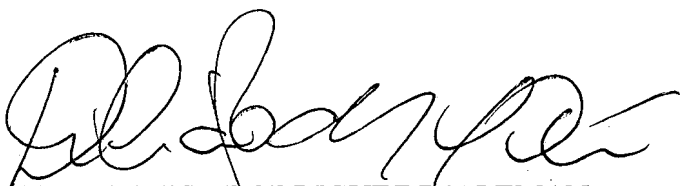
000004

solicitud en estudio o si el examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención rogamos expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo-, 35 y 59 del Código Contencioso Administrativo que señala que: *"habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión que será motivada al menos en forma sumaria si afecta a particulares" y "(.) deberá proferirse la decisión definitiva. Esta se motivará en sus aspectos de hecho y de derecho, y en los de conveniencia si es el caso", respectivamente (El subrayado es nuestro).*

En consecuencia, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional.

Adjuntamos recibo de caja por concepto de 10 reivindicaciones adicionales.

Señor Superintendente,

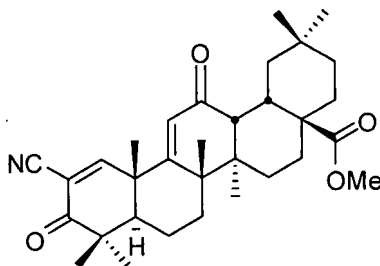


DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN
C.C. 41.654.882 de Bogotá
T.P. 20824 del C.S.J.
notificaciones@clarkemodet.com.co

000005

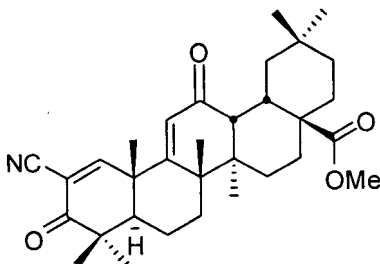
REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende una forma polimorfa de un compuesto
5 de fórmula:



que en polvo tiene un patrón de difracción de rayos X ($\text{CuK}\alpha$) que
comprende los picos de difracción significativos en 8.8, 10.4, 10.7, 11.5,
12.4, 12.9, 13.4 (pico de intensidad máxima), 14.2, 14.9, 15.8, 16.6, 17.4,
10 19.6, 20.4, 21.4, 22.5, 23.3, 25.0 y 32.5 $^{\circ}2\theta$ entre otros picos con menor
intensidad.

2. Una composición farmacéutica composición que comprende una forma
polimorfa de un compuesto de fórmula:



15

en donde al menos una porción del compuesto se encuentra en forma polimorfa
y en donde la forma polimorfa es una forma amorfa que tiene un patrón
de difracción de rayos X ($\text{CuK}\alpha$) con un pico de halo de 13.5 $^{\circ}2\theta$, y un
20 valor de T_g en el rango entre 120 y 135 $^{\circ}\text{C}$.

000006

3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizada porque el valor de T_g se encuentra en el rango de 125 °C hasta 130 °C.
4. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizada porque el valor de T_g es 125°C.
5. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 caracterizada porque además comprende un excipiente, en donde el excipiente es (A) un carbohidrato, un derivado de carbohidrato, o un polímero de carbohidrato; (B) un polímero orgánico sintético; (C) una sal de ácido orgánico; (D) una proteína, un polipéptido o péptido y (E) un polisacárido de elevado peso molecular.
6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizada porque el excipiente es un polímero orgánico sintético.
7. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizada porque el excipiente se selecciona del grupo integrado por una hidroxipropil-metil-celulosa, un poli [1-(2-oxo-1-pirrolidinil)etileno o uno de sus copolímeros y un copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo.
8. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizada porque el excipiente es ester ftalato de hidroxipropil-metil-celulosa.
9. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizada porque el excipiente es PVP/VA.

000007

10. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizada porque el excipiente es copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo (1:1).

5

11. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizada porque el excipiente es copovidona.

10

000008

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1. Identificación del Trámite

☐ Conversión

☒ División

☐ Fusión

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural

Persona Jurídica

REATA PHARMACEUTICALS, INC. y TRUSTEES OF DARTMOUTH COLLEGE.

Nombre o denominación / Nombre o razón social

Nombre del representante legal

Tipo de empresa

Micro

Pequeña

Mediana

Otra

Documento de identificación:

C.C.

C.E.

NIT

Otro

Número

Nacionalidad/País de constitución	Dirección del titular	Ciudad
Estados Unidos de América Estados Unidos de América	2801 Gateway Drive, Suite 150 Irving, Rope Ferry Road Hanover,	TX 75062 NH 03766
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

RODRÍGUEZ D'ALEMAN DILIA MARÍA

C.C. 41.654.882

20824 CSJ

Apellidos y Nombre

Documento de identificación

Tarjeta profesional

Dirección y domicilio	Ciudad	
Carrera 11 No. 86-53, Piso 6, Bogotá D.C., Colombia	Bogotá D.C.	
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
clarkemodet@clarkemodet.com.co	6350824	6181088

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sirvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

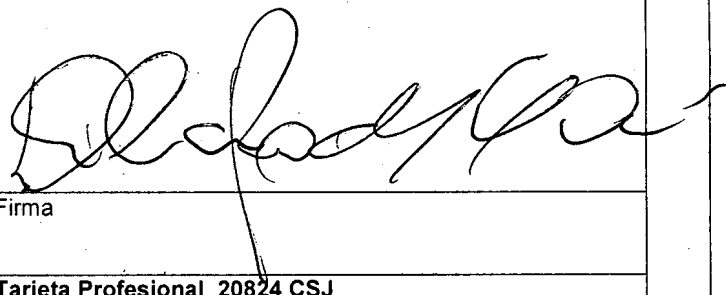
P-3675

000009

4. Datos del trámite		
CONVERSION Expediente _____ _____ _____ De: _____ A: _____	DIVISION Expediente <u>10-098.518A</u> De: _____ A: _____	FUSION Expediente _____ _____ _____ De: _____ A: _____

5. Comprobante de Pago No.	Fecha
----------------------------	-------

6. Anexos
☐ Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación
☐ Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación
☐ Número de documento que ordena la comisión o fusión o división
☐ Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud
☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma	
DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN Nombre y apellidos	 Firma
C.C. 41.654.882	Tarjeta Profesional 20824 CSJ

000000

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. 10-098.518A

54. TITULO: USO DE TRITERPENOIDES SINTÉTICOS EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K 31/275

71. SOLICITANTE: REATA PHARMACEUTICALS, INC y TRUSTEES OF DARTMOUTH COLLEGE

DOMICILIO: Texas, Estados Unidos de América y New Hampshire Estados Unidos de América

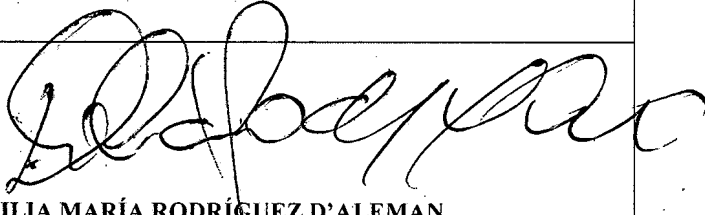
74. APODERADO DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C.

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	Espacio reservado para el adhesivo de radicación 10-098.518A
--	--

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL – PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/US2009/030771	Fecha 12 de Enero de 2009
Publicación Internacional No.		WO 2009/089545 A1	Fecha 16 de Julio de 2009
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
USO DE TRITERPENOIDES SINTÉTICOS EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP) A61K 31/275		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. * Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
REATA PHARMACEUTICALS, INC y TRUSTEES OF DARTMOUTH COLLEGE			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN: 2801 Gateway Drive, Suite 150 Irving, y No. TELÉFONO:			
11 Rope Ferry Road Hanover, CORREO ELECTRONICO:			
CIUDAD: Texas 75062, y New Hampshire 03766			
PAÍS DE RESIDENCIA: Estados Unidos de América y		LUGAR DE CONSTITUCIÓN: Estados Unidos de	
Estados Unidos de América		América	
7	INVENTOR (ES) VER HOJA INFORMACION COMPLEMENTARIA		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
DIRECCIÓN		CIUDAD	ESTADO
			PAÍS RESIDENCIA
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
RODRIGUEZ D'ALEMAN		DILIA MARIA	C.C.41.654.882 T.P.20824 CSJ
DIRECCIÓN Cra. 11 No. 86 – 53, Piso 6		No. TELÉFONO	6181088
CIUDAD Bogotá, D.C.		CORREO ELECTRÓNICO	notificaciones@clarkemodet.com.co.
PAÍS Colombia			
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☐ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO
1.Estados Unidos de América		US	61/020.624
2.Estados Unidos de América		US	61/109.114
			(32) FECHA AAA/MM/DD
			2008/01/11
			2008/10/28

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 13-010093// 13-002414	Fecha 01/02/2013 10/01/2013
16	FIRMA DEL APODERADO :		
 DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN C.C. 41.654.882 T.P. 20824 CSJ			
17	ANEXOS		
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica	
1. ☒ Descripción N° de folios: 57		9. ☐ Poderes, si fuera el caso.	
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 11		10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.	
3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios: 15		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. Reducción de tasas	
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		Micro, pequeñas o medianas empresas	
7. ☐ Arte final 12 x 12.		☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.	
8. ☐ Anexo formato digital.		☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.	
		Universidades públicas o privadas	
		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación	
		Entidades sin ánimo de lucro	
		☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.	
		☐ Hoja de información complementaria.	
		☐ Otros, especificar	
		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.	
		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.	
		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.	
		17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.	

ANEXO INVENTORES

- 1.) **SPORN, Michael**
(9 Sporn Drive Tunbridge, Vermont 05077, Estados Unidos de América);
- 2.) **LIBY, Karen**
(131 North Main Street West Lebanon, New Hampshire 03784, Estados Unidos de América);
- 3.) **GRIBBLE, Gordon, W.**
(15 Eldridge Street Lebanon, New Hampshire 03766, Estados Unidos de América);
- 4.) **HONDA, Tadashi**
(16 Macdonald Drive Hanover, New Hampshire 03755, Estados Unidos de América);
- 5.) **KRAL, Robert, M.**
(2405 Brittany Lane Grapevine, Texas 76051, Estados Unidos de América);
- 6.) **MEYER, Colin, J.**
(3884 Truman Drive Frisco, Texas 75034, Estados Unidos de América).

000011

USO DE TRITERPENOIDES SINTÉTICOS EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5 La presente solicitud reivindica el beneficio de prioridad a las Solicitudes de Patente Provisionales de EE. UU. Número 61/020.624, presentada el 11 de enero, 2008, y Número 61/109.114, presentada el 28 de octubre, 2008, cuyo contenido completo se incorpora por referencia a este documento.

I. Campo de la invención

10 La presente invención se relaciona en general al campo de la biología y de la medicina. Concretamente, tiene que ver con composiciones y métodos para el tratamiento y/o la prevención de la nefropatía, resistencia a la insulina, diabetes, disfunción endotelial, esteatosis hepática y patología cardiovascular.

II. Descripción de materias relacionadas

15 La insuficiencia renal, que es el resultado de una depuración inadecuada de los desechos metabólicos de la sangre y de concentraciones anormales de electrolitos en la sangre, es un problema médico importante en todo el mundo, especialmente en los países desarrollados. La diabetes y la hipertensión están entre las causas más importantes de la insuficiencia renal crónica, que también se denomina nefropatía crónica, pero también está
20 asociada con otras afecciones tales como el lupus o la patología cardiovascular sistémica. La disfunción del endotelio vascular se produce comúnmente en tales afecciones y se cree que es un factor de suma importancia en el desarrollo de la nefropatía crónica. La insuficiencia renal aguda puede surgir de la exposición a ciertos fármacos (por ejemplo, acetaminofeno) o a ciertas sustancias químicas tóxicas o debido a una lesión de isquemia-reperfusión asociada con el choque o con intervenciones quirúrgicas tales como el
25 trasplante, y pueden eventualmente desencadenar una nefropatía crónica. En muchos pacientes, la nefropatía crónica evoluciona hacia una nefropatía terminal que exige un trasplante renal o diálisis regular para que el paciente pueda seguir viviendo. Estos dos procedimientos son sumamente invasivos y están asociados con importantes efectos
30 secundarios y problemas de calidad de vida. Aunque hay tratamientos eficaces para algunas de las complicaciones de la insuficiencia renal, tales como el hiperparatiroidismo y la hiperfosfatemia, no se dispone de ningún tratamiento para el cual se haya demostrado que detiene o revierte la evolución subyacente de la insuficiencia renal. Por lo tanto, los agentes

000012

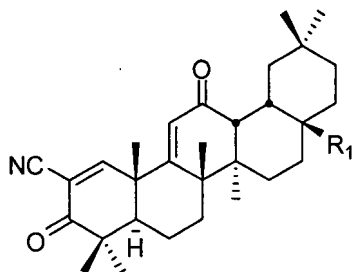
que puedan mejorar una función renal comprometida representarían un avance importante en el tratamiento de la insuficiencia renal.

Los triterpenoides, que se sintetizan en las plantas por ciclación del escualeno, se usan con fines medicinales en muchos países asiáticos; se sabe que algunos de ellos, como el ácido ursólico y el ácido oleanólico, son antiinflamatorios y anti-carcinogénicos (Huang y col., 1994; Nishino y col., 1988). Sin embargo, la actividad biológica de estas moléculas naturales es relativamente débil; por lo tanto, se intentó la síntesis de nuevos análogos para aumentar su potencia (Honda y col., 1997; Honda y col., 1998). Se está intentando mejorar la actividad antiinflamatoria y antiproliferativa de análogos del ácido oleanólico y del ácido ursólico, que ha llevado al descubrimiento del ácido 2-ciano-3,12-dioxo-oleano-1,9(11)-dien-28-oico (CDDO) y de compuestos relacionados (Honda y col., 1997, 1998, 1999, 2000a, 2000b, 2002; Suh y col., 1998; 1999; 2003; Place y col., 2003; Liby y col., 2005). Se han identificado varios derivados potentes del ácido oleanólico, que incluyen el ácido metil-2-ciano-3,12-dioxo-oleano-1,9-dien-28-oico (CDDO-Me; RTA 402). El RTA 402 inhibe la inducción de varios mediadores importantes de la inflamación, como iNOS, COX-2, TNF α e IFN γ , en macrófagos activados. También se ha informado que el RTA 402 activa la vía de señalización Keap1/Nrf2/ARE, con producción de varias proteínas antiinflamatorias y antioxidantes, tal como la hem oxigenasa-1 (HO-1). Debido a estas propiedades, el RTA 402 es un candidato para el tratamiento de enfermedades neoplásicas y proliferativas, como el cáncer. Todavía no se ha probado la capacidad de este compuesto y de moléculas relacionadas para tratar y/o prevenir la nefropatía y la patología cardiovascular.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona nuevos métodos para tratar y/o prevenir la nefropatía, resistencia a la insulina, diabetes, disfunción endotelial, esteatosis hepática, patología cardiovascular y trastornos relacionados. Los compuestos correspondientes a las fórmulas genéricas o específicas indicadas a continuación o que se nombren específicamente se denominan “compuestos de la invención,” “compuestos de la presente invención,” o “triterpenoides sintéticos” en esta solicitud.

En un aspecto de la presente invención, se proporcionan métodos para tratar o prevenir la nefropatía, resistencia a la insulina, diabetes, disfunción endotelial, esteatosis hepática o patología cardiovascular en un sujeto, que comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto con la estructura:



, Fórmula I

en donde R_1 es: $-CN$, o C_1-C_{15} -acilo o C_1-C_{15} -alquilo, en donde cualquiera de estos grupos está sustituido o no sustituido con un heteroátomo; o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato de dicho compuesto.

En algunas representaciones, se proporcionan métodos para tratar la nefropatía. En algunas variantes, la nefropatía es nefropatía diabética. En otras variantes, la nefropatía es el resultado de una agresión tóxica, por ejemplo, en donde la agresión tóxica se debe a un agente de contraste o un fármaco. Por ejemplo, el fármaco puede ser un agente de quimioterapia. En otra variante adicional, la nefropatía es el resultado de una lesión por isquemia/reperfusión. En aun otra variante, la nefropatía se debe a diabetes o hipertensión. En otras variantes adicionales, la nefropatía se debe a una enfermedad autoinmune. En otras variantes, la nefropatía es una nefropatía crónica. En aun otras variantes, la nefropatía es una nefropatía aguda.

En algunas representaciones, el sujeto se ha sometido a diálisis o se está sometiendo a diálisis. En algunas representaciones, el sujeto se ha sometido a un trasplante de riñón o es candidato para dicho trasplante. En algunas representaciones, el método trata la nefropatía y la resistencia a la insulina. En algunas variantes de las anteriores representaciones, el método trata la resistencia a la insulina y la disfunción endotelial. En algunas representaciones, el método trata la nefropatía y diabetes. En algunas representaciones, el método trata la resistencia a la insulina.

000014

En algunas representaciones, el método trata la diabetes. La cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto también puede tratar eficazmente una o más de las complicaciones asociadas con la diabetes. Por ejemplo, las complicaciones se pueden seleccionar del grupo integrado por la obesidad, hipertensión, aterosclerosis, cardiopatía coronaria, accidente cerebrovascular, vasculopatía periférica, hipertensión, nefropatía, neuropatía, mionecrosis, úlceras de los pies por diabetes y otras úlceras por diabetes, retinopatía y síndrome metabólico (síndrome X). Como ejemplo adicional, la complicación puede ser síndrome metabólico (síndrome X). En algunas variantes, la diabetes se debe a resistencia a la insulina.

En algunas representaciones, el método trata la nefropatía y disfunción endotelial. En otras representaciones, el método trata la nefropatía y patología cardiovascular. En algunas representaciones, el método trata la patología cardiovascular. En algunas variantes, la patología cardiovascular es el resultado de la disfunción endotelial.

En algunas representaciones, el método trata la disfunción endotelial y/o la resistencia a la insulina. En algunas representaciones, el método trata la esteatosis hepática. En algunas variantes, la esteatosis hepática es esteatosis hepática no alcohólica. En otras variantes, la esteatosis hepática es esteatosis hepática alcohólica. En algunas variantes, el método trata la esteatosis hepática y uno o más de los siguientes trastornos: nefropatía, resistencia a la insulina, diabetes, disfunción endotelial y patología cardiovascular.

En algunas representaciones, los métodos además comprenden la identificación de un sujeto que necesite tratamiento por cualquiera de las enfermedades, disfunciones, resistencias o trastornos indicados. En algunas representaciones, el sujeto tiene antecedentes familiares o personales de cualquiera de las enfermedades, disfunciones, resistencias o trastornos indicados. En algunas representaciones, el sujeto tiene síntomas de cualquiera de las enfermedades, disfunciones, resistencias o trastornos indicados.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un método para mejorar el índice de filtración glomerular (IFG) o la depuración de creatinina en un sujeto que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato de dicho compuesto.

En algunas representaciones, el compuesto se administra en forma local. En algunas representaciones, el compuesto se administra en forma sistémica. En algunas representaciones, el compuesto se administra por vía oral, intra-adiposal, intraarterial, intraarticular, intracranial, intradérmica, intralesional, intramuscular, intranasal, intraocular, intrapericardial, intraperitoneal, intrapleural, intraprostática, intrarrectal, intratecal, intratraqueal, intratumoral, intraumbilical, intravaginal, intravenosa, intravesicular,

000015

intravítrea, liposomal, local, mucosal, oral, parenteral, rectal, subconjuntival, subcutánea, sublingual, tópica, transbucal, transdérmica, vaginal, en cremas, composiciones lipídicas, a través de un catéter, por lavado, por infusión continua, por infusión, por inhalación, por inyección, por colocación local, por perfusión local, por baño local de las células objetivo, o cualquier combinación de estos métodos. Por ejemplo, en algunas variantes, el compuesto se administra por vía intravenosa, intra-arterial u oral. Por ejemplo, en algunas variantes, el compuesto se administra por vía oral.

En algunas representaciones, el compuesto se formula en forma de cápsula dura o blanda, una tableta, un jarabe, una suspensión, una dispersión de un sólido, una oblea o un elixir. En algunas variantes, la cápsula blanda es una cápsula de gelatina. En variantes, el compuesto se formula como una dispersión de un sólido. En algunas variantes, la cápsula dura, cápsula blanda, tableta u oblea comprenden además un revestimiento protector. En algunas variantes, el compuesto formulado comprende un agente que retrasa la absorción. En algunas variantes, el compuesto formulado además comprende un agente que mejora la solubilidad o dispersibilidad. En algunas variantes, el compuesto se dispersa en un liposoma, una emulsión de aceite en agua o una emulsión de agua en aceite.

En algunas representaciones, la cantidad farmacéuticamente eficaz es una dosis diaria de 25 mg a 500 mg del compuesto. En algunas representaciones, la cantidad farmacéuticamente eficaz es una dosis diaria de 0,1 – 1000 mg de compuesto por kg de peso corporal. En algunas variantes, la dosis diaria es 0,15 – 20 mg de compuesto por kg de peso corporal. En algunas variantes, la dosis diaria es 0,20 – 10 mg de compuesto por kg de peso corporal. En algunas variantes, la dosis diaria es 0,40 – 3 mg de compuesto por kg de peso corporal. En algunas variantes, la dosis diaria es 0,50 – 9 mg de compuesto por kg de peso corporal. En algunas variantes, la dosis diaria es 0,60 – 8 mg de compuesto por kg de peso corporal. En algunas variantes, la dosis diaria es 0,70 – 7 mg de compuesto por kg de peso corporal. En algunas variantes, la dosis diaria es 0,80 – 6 mg de compuesto por kg de peso corporal. En algunas variantes, la dosis diaria es 0,90 – 5 mg de compuesto por kg de peso corporal. En algunas variantes, la dosis diaria es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 5 mg de compuesto por kg de peso corporal.

En algunas representaciones, la cantidad farmacéuticamente eficaz se administra como una sola dosis por día. En algunas representaciones, la cantidad farmacéuticamente eficaz se administra en dos o más dosis por día.

En algunas representaciones, el método de tratamiento comprende además una segunda terapia. En algunas variantes, la segunda terapia comprende administrar a dicho sujeto una cantidad farmacéuticamente eficaz de un segundo fármaco. En algunas representaciones, el segundo fármaco es un medicamento para reducir el colesterol, un anti-

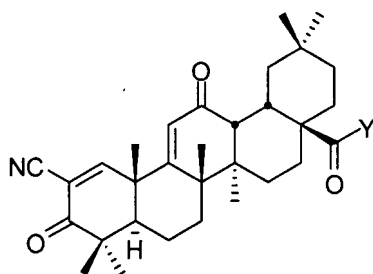
000016

hiperlipidémico, un bloqueador de los canales del calcio, un agente anti-hipertensivo o un inhibidor de la HMG-CoA reductasa. Los ejemplos no limitantes de segundos fármacos son amlodipina, aspirina, ezetimibe, felodipina, lacidipina, lercanidipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina y nitrendipina. Otros ejemplos no limitantes de segundos fármacos son atenolol, bucindolol, carvedilol, clonidina, doxazosin, indoramina, labetalol, metildopa, metoprolol, nadolol, oxprenolol, fenoxibenzamina, fentolamina, pindolol, prazosina, propranolol, terazosina, timolol y tolazolina. En algunas variantes, el segundo fármaco es una estatina. Ejemplos no limitantes de las estatinas son atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, mevastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina. En algunas variantes, el segundo fármaco es un inhibidor de la dipeptidil-peptidasa-4 (DPP-4). Ejemplos no limitantes de inhibidores de DPP-4 son sitagliptina, vildagliptina, SYR-322, BMS 477118 y GSK 823093. En algunas variantes, el segundo fármaco es una biguanida. Por ejemplo, la biguanida puede ser metformina. En algunas variantes, el segundo fármaco es una tiazolidindiona (TZD). Ejemplos no limitantes de tiazolidindionas son pioglitazona, rosiglitazona y troglitazona. En algunas variantes, el segundo fármaco es un derivado de sulfonilurea. Ejemplos no limitantes de derivados de sulfonilurea son tolbutamida, acetohexamida, tolazamida, clorpropamida, glipizida, gliburida, glimepirida y gliclazida. En algunas variantes, el segundo fármaco es una meglitinida. Los ejemplos no limitantes de meglitinidas incluyen la repaglinida, mitiglinida y nateglinida. En algunas variantes, el segundo fármaco es insulina. En algunas variantes, el segundo fármaco es un inhibidor de la alfa-glucosidasa. Ejemplos no limitantes de inhibidores de la alfa-glucosidasa son acarbosa, miglitol y voglibosa. En algunas variantes, el segundo fármaco es un análogo del péptido-1 semejante al glucagon. Ejemplos no limitantes de análogos del péptido-1 semejante al glucagon son exenatida y liraglutida. En algunas variantes, el segundo fármaco es un análogo del péptido gástrico inhibitorio. En algunas variantes, el segundo fármaco es un agonista de GPR40. En algunas variantes, el segundo fármaco es un agonista de GPR119. En algunas variantes el segundo fármaco es un agonista de GPR30. En algunas variantes, el segundo fármaco es un activador de la glucoquinasa. En algunas variantes, el segundo fármaco es un antagonista de receptores de glucagon. En algunas variantes, el segundo fármaco es un análogo de amilina. Un ejemplo no limitante de un análogo de amilina es pramlintida. En algunas variantes, el segundo fármaco es un antagonista de receptores IL-1 β . Un ejemplo no limitante de un antagonista de receptores de IL-1 β es anakinra. En algunas variantes, el segundo fármaco es un antagonista o un agonista inverso de receptores de endocannabinoides. Un ejemplo no limitante de un antagonista de receptores de endocannabinoides o un agonista inverso de éstos es rimonabant. En algunas variantes, el segundo fármaco es Orlistat. En algunas

variantes, el segundo fármaco es Sibutramina. En algunas variantes, el segundo fármaco es un factor de crecimiento. Ejemplos no limitantes de factores de crecimiento son TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 1.2, VEGF, factor de crecimiento semejante a la insulina I o II, BMP2, BMP4, BMP7, un análogo de GLP-1, un análogo de GIP, un inhibidor de DPP-IV, un agonista de GPR119, un agonista de GPR40, gastrina, factor de crecimiento epidérmico (EGF), betacelulina, factor de crecimiento de queratinocitos (KGF), factor de crecimiento nervioso (NGF), insulina, hormona de crecimiento, HGF, un factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), un homólogo de FGF, un factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), leptina, prolactina, lactógeno placentario, PTHrP, activina, inhibina y proteína asociada a la neogénesis insular (INGAP). Ejemplos adicionales y no limitantes de factores de crecimiento son hormona paratiroidea, calcitonina, interleucina-6 e interleucina-11.

En algunas representaciones, el sujeto es un primate. En algunas variantes, el primate es un ser humano. En otras variantes, el sujeto es una vaca, caballo, perro, gato, cerdo, ratón, rata o cobayo.

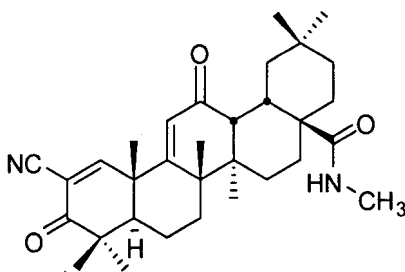
En algunas representaciones, el compuesto se define como:



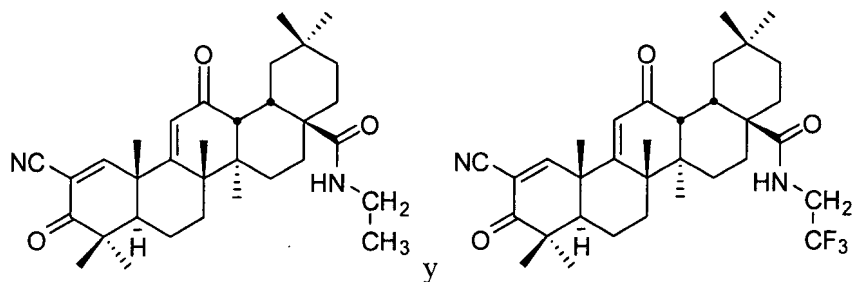
, Fórmula II

en donde Y es: -H, hidroxilo, amino, halógeno, o C₁-C₁₄-alcoxilo, C₂-C₁₄-alqueniloxilo, C₂-C₁₄-alquiniloxilo, C₁-C₁₄-ariloxilo, C₂-C₁₄-arilalcoxilo, C₁-C₁₄-alquilamino, C₂-C₁₄-alquenilamino, C₂-C₁₄-alquinilamino, C₁-C₁₄-arilamino, C₃-C₁₀-arilo, o C₂-C₁₄-arilalquilamino, en donde cualquiera de estos grupos está sustituido o no con un heteroátomo; o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato de dicho compuesto.

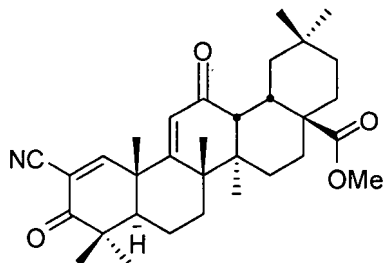
En algunas representaciones, Y es un C₁-C₄-alquilamino no sustituido con heteroátomo, tal que el compuesto de la invención es, por ejemplo:



En algunas representaciones, Y es un C₂-C₄-alquilamino sustituido o no con heteroátomo, tal que el compuesto de la invención es, por ejemplo:



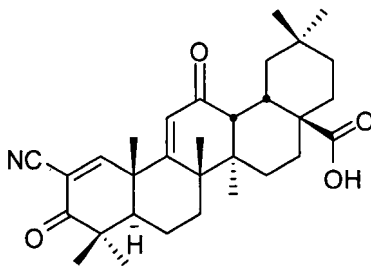
En algunas representaciones, Y es un C₁-C₄-alcoxilo sustituido o no con heteroátomo, tal como un C₁-C₂-alcoxilo no sustituido con heteroátomo. Por ejemplo, un ejemplo no limitante de tal compuesto es:



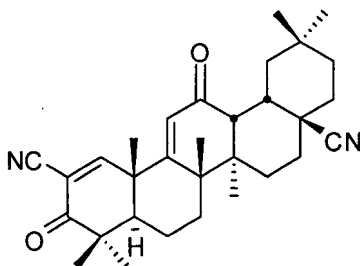
(CDDO-Me, RTA-402).

En algunas variantes, el compuesto es una forma amorfa. En algunas variantes, el compuesto es una forma sólida vidriosa de CDDO-Me que en polvo tiene un patrón de difracción de rayos X con un pico de halo a aproximadamente 13.5 °2θ, como se indica en la FIG. 12C, y una T_g. En algunas variantes, el valor de T_g está dentro de límites entre aproximadamente 120 °C y aproximadamente 135 °C. En algunas variantes, el valor de T_g es entre aproximadamente 125 °C y aproximadamente 130 °C.

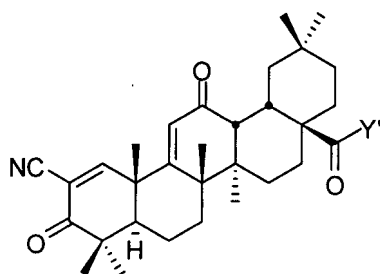
En algunas representaciones, Y es hidroxilo, tal que el compuesto de la invención es, por ejemplo:



En algunas representaciones, el compuesto es:



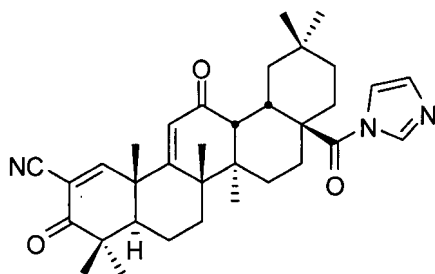
En algunas representaciones, el compuesto se define como:



, Fórmula III

en donde Y' es un C₁-C₁₄-arilo sustituido o no con heteroátomo; o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato de dicho compuesto.

5 En algunas representaciones, el compuesto es:



En algunas variantes de los métodos antedichos, el compuesto está mayormente exento de isómeros ópticos. En algunas variantes de los métodos antedichos, el compuesto está en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. En otras variantes de los métodos antedichos, el compuesto no es una sal.

10

En algunas representaciones, el compuesto se formula como una composición farmacéutica que comprende (i) una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto y (ii) un excipiente seleccionado del grupo integrado por (A) un carbohidrato, un derivado de carbohidrato, o un polímero de carbohidrato, (B) un polímero orgánico sintético, (C) una sal de ácido orgánico, (D) una proteína, polipéptido o péptido, y (E) un polisacárido de elevado peso molecular. En algunas variantes, el excipiente es un polímero orgánico sintético. En algunas variantes, el excipiente se selecciona del grupo integrado por una hdroxipropil-metil-celulosa, un poli[1-(2-oxo-1-pirrolidinil)etileno o uno de sus copolímeros, y un copolímero de ácido metacrílico – metacrilato de metilo. En algunas variantes, el excipiente es un éster ftalato de hidroxipropil-metil-celulosa. En algunas variantes, el excipiente es PVP/VA. En algunas variantes, el excipiente es un copolímero de ácido metacrílico – acrilato de etilo (1:1). En algunas variantes, el excipiente es copovidona.

15

20

Cualquier representación que se analice en este documento con respecto a un aspecto de la invención se aplica también a otros aspectos de la invención, excepto cuando se especifique algo diferente.

25

000020

Otros objetos, características y ventajas de la presente invención serán aparentes de la siguiente descripción detallada y los dibujos incluidos. Sin embargo, debe entenderse que la descripción detallada y los ejemplos específicos o dibujos suministrados, que indican representaciones específicas de la invención, se proporcionan con fines ilustrativos

- 5 solamente, ya que las personas peritas en la materia entenderán, a partir de esta descripción detallada, que se pueden hacer diversos cambios y modificaciones que están dentro del espíritu y alcance de la invención.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Los siguientes dibujos forman parte de esta especificación y se incluyen para demostrar más claramente ciertos aspectos de la presente invención. Se puede entender mejor la invención si se hace referencia a uno o más de estos dibujos junto con la descripción detallada de representaciones específicas que se presentan en este documento.

FIGS. 1a-d: El RTA 402 reduce el daño renal luego de la isquemia-reperfusión. Se administró a ratones 2 mg/kg de RTA 402 o simplemente el vehículo (aceite de sésamo) diariamente por gavage oral, empezando en el día 2. En el día 0, se colocó una pinza en la arteria renal izquierda durante 17 minutos y luego se quitó, para inducir isquemia-reperfusión. (FIG. 1a) En el día 1, se obtuvo sangre de los animales en que se realizó el pinzado y en los animales control que se sometieron a cirugía sin pinzar la arteria renal. Se determinaron las concentraciones de nitrógeno ureico en sangre (BUN) como marcador indirecto del daño renal. (FIGS. 1b-d) Se analizaron muestras histológicas de riñón de los ratones tratados con RTA 402 o tratados con vehículo y se les asignaron puntajes con respecto al daño histológico (FIGS. 1b & 1d) e inflamación (FIG. 1c). (FIG. 1d) Las flechas negras (grupo tratado con vehículo) indican dos (entre muchos) túbulos gravemente dañados en la médula externa. Las flechas rojas (grupo RTA 402) muestran dos (entre muchos) de los túbulos no dañados en la médula externa.

FIGS. 2a-c: El RTA 402 reduce la toxicidad renal inducida por cisplatino. Se administró a ratas 10 mg/kg de RTA 402 o simplemente el vehículo (aceite de sésamo) diariamente por gavage oral, empezando en el día -1. En el día 0, se les colocó a las ratas una inyección intravenosa de cisplatino, 6 mg/kg. Se tomaron muestras de sangre en los días indicados y se determinaron las concentraciones de creatinina (FIG. 2a) y nitrógeno ureico en sangre (BUN) (FIG. 2b) como marcadores del daño renal. Se observó una diferencia estadísticamente significativa entre las ratas tratadas con vehículo y las ratas tratadas con RTA 402, en el día 3 (creatinina) y el día 5 (creatinina y BUN). (FIG. 2c) Se observa menos daño en los túbulos proximales de los animales tratados con RTA 402 que en los animales tratados con vehículo.

FIGS. 3a-d: El RTA 402 reduce la concentración de creatinina sérica en monos, perros y ratas. (FIG. 3a) Se administró RTA 402 por vía oral a monos cangrejeros (*Cynomolgus*) en las dosis indicadas, una vez por día durante 28 días. Se muestra la reducción porcentual de creatinina sérica en el día 28 en los monos tratados con RTA 402 en comparación con los monos control tratados con vehículo. (FIG. 3b) Se administró RTA 402 por vía oral a perros "beagle" en las dosis indicadas, diariamente durante tres meses. Los animales del grupo control recibieron vehículo (aceite de sésamo). Se muestra

000022

el cambio porcentual en la creatinina sérica a los tres meses, en comparación con el nivel basal. (FIG. 3c) Se administró RTA 402 a ratas Sprague-Dawley por vía oral en las dosis indicadas, una vez por día durante un período de un mes. Se muestra la reducción porcentual en creatinina sérica al completarse el estudio en las ratas tratadas con RTA 402 en comparación con las ratas control tratadas con vehículo. (FIG. 3d) Se administró a ratas Sprague-Dawley la forma amorfa de RTA 402 por vía oral en las dosis indicadas, una vez por día durante un período de tres meses. Se muestra la reducción porcentual en creatinina sérica al completarse el estudio en las ratas tratadas con RTA 402 en comparación con las ratas control tratadas con vehículo. Nota: En las FIGS. 3A, 3C y 3D, “% reducción” en el eje vertical indica el cambio porcentual. Por ejemplo, un valor de -15 en este eje indica un reducción del 15% en la creatinina sérica.

FIGS. 4A-B: El RTA 402 reduce las concentraciones de creatinina sérica y aumenta el índice de filtración glomerular estimado (IFGe) en pacientes humanos con cáncer. FIG. 4A: Se determinó la creatinina sérica en pacientes tratados con RTA 402 que estaban inscritos en un ensayo clínico de Fase I para el tratamiento de cáncer. Los pacientes recibieron RTA 402 (por vía oral) una vez por día durante 21 días en dosis entre 5 mg/día y 1300 mg/día. Se muestra la reducción porcentual en la creatinina sérica con respecto a los niveles basales para los días de estudio indicados. Se observaron disminuciones significativas en las concentraciones de creatinina sérica en los días 15 y 21. FIG. 4B: Se calculó el índice de filtración glomerular estimado (IFGe) para los pacientes, en la FIG. 4A. Se observó un aumento significativo en el IFGe en ambos grupos. Todos los pacientes: $n = 24$; pacientes con valores basales $\geq 1,5$: $n = 5$. Para las FIGS. 4A y 4B, * indica $p \leq 0,04$; † indica $p = 0,01$, y ‡ indica $p \leq 0,01$. Nota: en la FIG. 4A, “% Reducción con respecto al valor basal” en el eje vertical indica el cambio porcentual. Por ejemplo, una lectura de -15 en este eje indica una reducción del 15% en la creatinina sérica.

FIG. 5: El RTA 402 aumenta el IFG en pacientes humanos con cáncer. Se determinó el índice de filtración glomerular estimado (IFGe) en pacientes tratados con RTA 402 inscritos en un ensayo clínico de varios meses para el tratamiento del cáncer. En el análisis se incluyeron todos los pacientes ($n = 11$) dosificados durante seis meses. La información de dosificación para estos pacientes se indica en el Ejemplo 5, más abajo.

FIG. 6: La actividad del RTA 402 se correlaciona con la gravedad. Se presenta la reducción en la hemoglobina A1c como una fracción del valor basal inicial. En los grupos con valores basales más altos, por ejemplo, con un valor basal medio $\geq 7,0\%$ A1c o $\geq 7.6\%$ A1c, se encontró una mayor reducción. El grupo de intención de tratar (ITT) incluye a todos los pacientes ($n = 53$), inclusive a los pacientes que comienzan con un valor de A1c normal.

FIG. 7: La actividad de RTA 402 depende de la dosis. Se presenta la reducción de la hemoglobina A1c con respecto al valor basal inicial. En la gráfica de barras se muestran los resultados medios para todos los pacientes, todos los pacientes con valores basales de A1c $\geq 7,0\%$, cohortes de dosis individuales del grupo $\geq 7,0\%$, y pacientes con nefropatía de Estadio 4 (IFG 15-29 mL/min), en donde n es el número de pacientes por grupo.

FIG. 8: El RTA 402 reduce el número de células endoteliales circulantes (CEC) y CEC positivas para iNOS. Se muestra el número medio de CEC, en células/mL, para el grupo de intención de tratar (ITT) y el grupo con valores basales elevados, antes y después de 28 días de tratamiento con RTA. La reducción para el grupo ITT fue aproximadamente 20%, y la reducción para el grupo con valores basales elevados (>5 CEC/mL) fue aproximadamente 33%. La fracción de CEC positivas para iNOS se redujo en aproximadamente un 29%.

FIG. 9: Aumento en el IFG reversible y dependiente de la dosis, en 28 días. El tratamiento con RTA 402 aumenta el IFG en forma dependiente de la dosis. Se incluyeron todos los pacientes evaluables. Se observó un aumento de $> 30\%$ en los pacientes con nefropatía de Estadio 4.

FIGS. 10A-B: Reducción en los indicadores de gravedad de la nefropatía diabética y resultados. Mejoraron las concentraciones de adiponectina (FIG. 10A) y angiotensina II (FIG. 10B), que están elevadas en los pacientes con nefropatía diabética y se correlacionan con la gravedad de la patología renal. La adiponectina sirve para predecir la mortalidad por todas las causas y nefropatía de estadio final en pacientes con nefropatía diabética. Se incluyen todos los datos disponibles.

FIGS. 11A-C: El RTA 402 reduce los solutos urémicos significativamente. Las gráficas presentan los cambios medios en BUN (FIG. 11A), fosfatos (FIG. 11B) y ácido úrico (FIG. 11C) para todos los pacientes y para los pacientes con valores basales elevados para algún soluto específico.

FIGS. 12A-C: Espectros de difracción de rayos X de muestras en polvo (XRPD) de las formas A y B del RTA-402. La FIG. 12A muestra la forma no micronizada A; la FIG. 12B muestra la forma micronizada A; la FIG. 12C muestra la forma B.

FIG. 13: Curva modulada de calorimetría de escaneo diferencial (MDSC) para la forma A de RTA-402. La sección de curva que se muestra en la parte ampliada concuerda con una temperatura de transición a vidrio (T_g).

FIG. 14: Curva modulada de calorimetría de escaneo diferencial (MDSC) para la forma B de RTA-402. La sección de curva que se muestra en la parte ampliada concuerda con una temperatura de transición a vidrio (T_g).

FIG. 15: Mejor disponibilidad biológica de la forma B (amorfa) en monos cangrejeros. La figura muestra una gráfica representativa del área bajo la curva para la forma A y la forma B, luego de una administración oral de 4,1 mg/kg a monos cangrejeros. Cada punto representa la media de la concentración plasmática de éster metílico de CDDO en 8 animales. Las barras de error representan la desviación estándar dentro de la población estudiada.

DESCRIPCIÓN DE LAS REPRESENTACIONES ILUSTRATIVAS

I. La presente invención

La presente invención se refiere a nuevos métodos de tratamiento y prevención de la nefropatía y trastornos relacionados, incluyendo la diabetes y patología cardiovascular, que involucran el uso de triterpenoides.

II. Definiciones

Tal como se usa en este documento, el término “amino” significa $-NH_2$; el término “nitro” significa $-NO_2$; el término “halógeno” designa $-F$, $-Cl$, $-Br$ o $-I$; el término “mercapto” significa $-SH$; el término “ciano” significa $-CN$; el término “sililo” significa $-SiH_3$, y el término “hidroxilo o hidroxilo” significa $-OH$.

El término “sustituido con heteroátomo,” cuando se usa para modificar una clase de radicales orgánicos (por ejemplo, alquilo, arilo, acilo, etc.), significa que un átomo de hidrógeno, o más de uno, de ese radical ha sido reemplazado por un heteroátomo, o por un grupo que contiene un heteroátomo. Los ejemplos de heteroátomos y grupos que contienen heteroátomos incluyen: hidroxilo, ciano, alcoxilo, $=O$, $=S$, $-NO_2$, $-N(CH_3)_2$, amino o $-SH$. Más adelante se definen específicamente y en mayor detalle algunos radicales orgánicos sustituidos con un heteroátomo.

El término “no sustituido con heteroátomo,” cuando se usa para modificar una clase de radicales orgánicos (por ejemplo, alquilo, arilo, acilo, etc.), significa que ningún átomo de hidrógeno de dicho radical ha sido reemplazado por un heteroátomo o por un grupo que contiene un heteroátomo. La sustitución de un átomo de hidrógeno por un átomo de carbono o por un grupo integrado solamente por átomos de carbono y átomos de hidrógeno, no es suficiente para que un grupo esté sustituido con heteroátomo. Por ejemplo, el grupo $-C_6H_4C\equiv CH$ es un ejemplo de un grupo arilo no sustituido con heteroátomo, y el grupo $-C_6H_4F$ es un ejemplo de un grupo arilo sustituido con heteroátomo. Más adelante se definen específicamente y en mayor detalle algunos radicales orgánicos no sustituidos con heteroátomo.

El término “alquilo” incluye grupos alquilo de cadena recta, grupos alquilo de cadena ramificada, grupos cicloalquilo (alícíclicos), grupos cicloalquilo sustituidos con un heteroátomo de alquilo y grupos alquilo sustituidos con un heteroátomo de cicloalquilo. El término “ C_n -alquilo no sustituido con heteroátomo” se refiere a un radical que tiene una estructura lineal o ramificada, cíclica o acíclica, que además no tiene enlaces carbono-carbono dobles o triples, que además tiene un total de n átomos de carbono, todos los cuales son no aromáticos, 3 o más átomos de hidrógeno y ningún heteroátomo. Por ejemplo, un C_1 - C_{10} -alquilo no sustituido con heteroátomo tiene 1 a 10 átomos de carbono. Los grupos

$-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_2)_2$ (ciclopropilo),
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$,
 ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo son todos ejemplos de grupos alquilo no sustituidos
 con un heteroátomo. El término “ C_n -alquilo sustituido con heteroátomo” se refiere a un

- 5 radical que tiene un solo átomo de carbono saturado como punto de unión, ningún enlace
 carbono-carbono doble o triple, que además tiene una estructura lineal o ramificada, cíclica
 o acíclica, que además tiene un total de n átomos de carbono, todos los cuales son no
 aromáticos, 0, 1, o más de un átomo de hidrógeno, por lo menos un heteroátomo, en donde
 cada heteroátomo se selecciona independientemente del grupo integrado por N, O, F, Cl,
 10 Br, I, Si, P y S. Por ejemplo, C_1 - C_{10} -alquilo sustituido con heteroátomo tiene 1 a 10 átomos
 de carbono. Los siguientes grupos son todos ejemplos de grupos alquilo sustituidos con
 heteroátomo: trifluorometilo, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$,
 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_2)_2$,
 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$,
 15 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_2)_2$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{I}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_2)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$,
 20 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ y $-\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$.

El término “ C_n -alquenilo no sustituido con heteroátomo” se refiere a un radical que
 tiene una estructura lineal o ramificada, cíclica o acíclica, que además tiene por lo menos
 un enlace carbono-carbono doble y no aromático, pero ningún enlace carbono-carbono
 triple, un total de n átomos de carbono, tres o más átomos de hidrógeno y ningún

- 25 heteroátomo. Por ejemplo, un C_2 - C_{10} -alquenilo no sustituido con heteroátomo tiene 2 a 10
 átomos de carbono. Los grupos alquenilo no sustituidos con un heteroátomo incluyen:
 $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_3$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{CH}=\text{CHCH}(\text{CH}_2)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}(\text{CH}_2)_2$ y
 30 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$. El término “ C_n -alquenilo sustituido con heteroátomo” se refiere a un
 radical que tiene un solo átomo de carbono no aromático como punto de unión y por lo
 menos un enlace carbono-carbono doble y no aromático, pero ningún enlace carbono-
 carbono triple, que además tiene una estructura lineal o ramificada, cíclica o acíclica, que
 además tiene un total de n átomos de carbono, 0, 1, o más de un átomo de hidrógeno, y por
 35 lo menos un heteroátomo, en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente
 del grupo integrado por N, O, F, Cl, Br, I, Si, P y S. Por ejemplo, un C_2 - C_{10} -alquenilo

sustituido con heteroátomo tiene 2 a 10 átomos de carbono. Los grupos $-\text{CH}=\text{CHF}$, $-\text{CH}=\text{CHCl}$ y $-\text{CH}=\text{CHBr}$ son ejemplos de grupos alquenilo sustituidos con heteroátomo.

El término " C_n -alquinilo no sustituido con heteroátomo" se refiere a un radical que tiene una estructura lineal o ramificada, cíclica o acíclica, que además tiene por lo menos un enlace carbono-carbono triple, un total de n átomos de carbono, por lo menos un átomo de hidrógeno y ningún heteroátomo. Por ejemplo, un C_2 - C_{10} -alquinilo no sustituido con heteroátomo tiene 2 a 10 átomos de carbono. Los grupos $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{CCH}_3$, y $-\text{C}\equiv\text{CC}_6\text{H}_5$ son ejemplos de grupos alquinilo no sustituidos con heteroátomo. El término " C_n -alquinilo sustituido con heteroátomo" se refiere a un radical que tiene un solo átomo de carbono no aromático como punto de unión y por lo menos un enlace carbono-carbono triple, que además tiene una estructura lineal o ramificada, cíclica o acíclica, y con un total de n átomos de carbono, 0, 1, o más de un átomo de hidrógeno y por lo menos un heteroátomo, en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente del grupo integrado por N, O, F, Cl, Br, I, Si, P y S. Por ejemplo, un C_2 - C_{10} -alquinilo sustituido con heteroátomo tiene 2 a 10 átomos de carbono. El grupo $-\text{C}\equiv\text{CSi}(\text{CH}_3)_3$ es un ejemplo de un grupo alquinilo sustituido con heteroátomo.

El término " C_n -arilo no sustituido con heteroátomo" se refiere a un radical que tiene un solo átomo de carbono como punto de unión, en donde el átomo de carbono es parte de una estructura de anillo aromático que contiene solamente átomos de carbono, que además tiene un total de n átomos de carbono, 5 o más átomos de hidrógeno y ningún heteroátomo. Por ejemplo, un C_6 - C_{10} -arilo no sustituido con heteroátomo tiene 6 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos arilo no sustituidos con heteroátomo incluyen fenilo, metilfenilo, (dimetil)fenilo, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_2)_2$, $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{CHCH}_3$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{C}\equiv\text{CCH}_3$, naftilo y el radical derivado de bifenilo. El término "arilo no sustituido con heteroátomo" incluye los grupos arilo carbocíclicos, grupos biarilo y radicales derivados de hidrocarburos policíclicos fusionados (PAH). El término " C_n -arilo sustituido con heteroátomo" se refiere a un radical que tiene un solo átomo de carbono aromático o un solo heteroátomo aromático como punto de unión, que además tiene un total de n átomos de carbono, por lo menos un átomo de hidrógeno, y por lo menos un heteroátomo, y además en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente del grupo integrado por N, O, F, Cl, Br, I, Si, P y S. Por ejemplo, un C_1 - C_{10} -heteroarilo no sustituido con heteroátomo tiene 1 a 10 átomos de carbono. El término "arilo sustituido con heteroátomo" incluye los grupos heteroarilo. También incluye aquellos grupos derivados de los compuestos: pirrol, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, triazol, pirazol, piridina, pirazina, piridazina, pirimidina, y semejantes. Otros ejemplos de grupos arilo sustituidos con heteroátomo

incluyen los grupos: $-\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{I}$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$,
 $-\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{OCOCH}_3$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{OC}_6\text{H}_5$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}_2$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{NHCH}_3$,
 $-\text{C}_6\text{H}_4\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$,
 $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$,
5 $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$,
 $-\text{C}_6\text{H}_4\text{C}\equiv\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{COH}$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{COCH}_3$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{COCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{COCH}_2\text{CF}_3$,
 $-\text{C}_6\text{H}_4\text{COC}_6\text{H}_5$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CONH}_2$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CONHCH}_3$,
 $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, furanilo, tienilo, piridilo, pirrolilo, pirimidilo, pirazinilo, imidazoilo,
quinolilo e indolilo.

10 El término “ C_n -arilalquilo no sustituido con heteroátomo” se refiere a un radical que
tiene un solo átomo de carbono saturado como punto de unión, que además tiene un total de
n átomos de carbono, en donde por lo menos 6 de los átomos de carbono forman una
estructura de anillo aromático que contiene solamente átomos de carbono, 7 o más átomos
de hidrógeno y ningún heteroátomo. Por ejemplo, un C_7 - C_{10} -arilalquilo no sustituido con
15 heteroátomo tiene 7 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos de arilalquilos no sustituidos
con heteroátomo incluyen fenilmetilo (bencilo) y feniletilo. El término “ C_n -arilalquilo
sustituido con heteroátomo ” se refiere a un radical que tiene un solo átomo de carbono
saturado como punto de unión, que además tiene un total de n átomos de carbono, 0, 1, o
más de un átomo de hidrógeno, y por lo menos un heteroátomo, en donde por lo menos uno
20 de los átomos de carbono está incorporado en una estructura de anillo aromático, y además
en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente del grupo integrado por N,
O, F, Cl, Br, I, Si, P y S. Por ejemplo, un C_2 - C_{10} -heteroarilalquilo sustituido con
heteroátomo tiene 2 a 10 átomos de carbono.

El término “ C_n -acilo no sustituido con heteroátomo” se refiere a un radical que tiene
25 un solo átomo de carbono de un grupo carbonilo como punto de unión, que además tiene
una estructura lineal o ramificada, cíclica o acíclica, que además tiene un total de n átomos
de carbono, 1 o más átomos de hidrógeno, un total de un átomo de oxígeno y ningún
heteroátomo adicional. Por ejemplo, un C_1 - C_{10} -acilo no sustituido con heteroátomo tiene 1
a 10 átomos de carbono. Los grupos $-\text{COH}$, $-\text{COCH}_3$, $-\text{COCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$,
30 $-\text{COCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{COCH}(\text{CH}_2)_2$, $-\text{COC}_6\text{H}_5$, $-\text{COC}_6\text{H}_4\text{CH}_3$, $-\text{COC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_3$,
 $-\text{COC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{COC}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{COC}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_2)_2$, y $-\text{COC}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_2$, son
ejemplos de grupos acilo no sustituidos con heteroátomo. El término “ C_n -acilo sustituido
con heteroátomo” se refiere a un radical que tiene un solo átomo de carbono como punto de
unión, siendo el átomo de carbono parte de un grupo carbonilo, que además tiene una
35 estructura lineal o ramificada, cíclica o acíclica, que además tiene un total de n átomos de
carbono, 0, 1, o más de un átomo de hidrógeno, por lo menos un heteroátomo adicional

además del oxígeno del grupo carbonilo, en donde cada heteroátomo adicional se selecciona independientemente del grupo integrado por N, O, F, Cl, Br, I, Si, P y S. Por ejemplo, un C_1 - C_{10} -acilo sustituido con heteroátomo tiene 1 a 10 átomos de carbono. El término acilo sustituido con heteroátomo incluye los grupos carbamoilo, tiocarboxilato y ácido tiocarboxílico. Los grupos $-\text{COCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_2)_2$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHCH}_3$, $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CONHCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CONHCH}(\text{CH}_2)_2$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ y $-\text{CONHCH}_2\text{CF}_3$, son ejemplos de grupos acilo sustituidos con heteroátomo.

El término " C_n -alcoxilo no sustituido con heteroátomo" se refiere a un grupo que tiene la estructura $-\text{OR}$, en donde R es C_n -alquilo no sustituido con heteroátomo, según se ha definido ese término anteriormente. Los grupos alcoxilo no sustituidos con heteroátomo incluyen: $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ y $-\text{OCH}(\text{CH}_2)_2$. El término " C_n -alcoxilo sustituido con heteroátomo" se refiere a un grupo que tiene la estructura $-\text{OR}$, en donde R es un C_n -alquilo sustituido con heteroátomo, según se ha definido ese término anteriormente. Por ejemplo, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ es un grupo alcoxilo sustituido con heteroátomo.

El término " C_n -alqueniloxilo no sustituido con heteroátomo" se refiere a un grupo que tiene la estructura $-\text{OR}$, en donde R es un C_n -alquenilo no sustituido con heteroátomo, según se ha definido ese término anteriormente. El término " C_n -alqueniloxilo sustituido con heteroátomo" se refiere a un grupo que tiene la estructura $-\text{OR}$, en donde R es un C_n -alquenilo sustituido con heteroátomo, según se ha definido ese término anteriormente.

El término " C_n -alquiniloxilo no sustituido con heteroátomo" se refiere a un grupo que tiene la estructura $-\text{OR}$, en donde R es un C_n -alquinilo no sustituido con heteroátomo, según se ha definido ese término anteriormente. El término " C_n -alquiniloxilo sustituido con heteroátomo" se refiere a un grupo que tiene la estructura $-\text{OR}$, en donde R es un C_n -alquinilo sustituido con heteroátomo, según se ha definido ese término anteriormente.

El término " C_n -ariloxilo no sustituido con heteroátomo" se refiere a un grupo que tiene la estructura $-\text{OAr}$, en donde Ar es un C_n -arilo no sustituido con heteroátomo, según se ha definido ese término anteriormente. Un ejemplo de un grupo ariloxilo no sustituido con heteroátomo es $-\text{OC}_6\text{H}_5$. El término " C_n -ariloxilo sustituido con heteroátomo" se refiere a un grupo que tiene la estructura $-\text{OAr}$, en donde Ar es un C_n -arilo sustituido con heteroátomo, según se ha definido ese término anteriormente.

El término " C_n -arilalquiloxilo no sustituido con heteroátomo" se refiere a un grupo que tiene la estructura $-\text{OR}_{\text{Ar}}$, en donde R_{Ar} es un C_n -arilalquilo no sustituido con heteroátomo, según se ha definido ese término anteriormente. El término " C_n -arilalquiloxilo no sustituido con heteroátomo" se refiere a un grupo que tiene la estructura $-\text{OR}_{\text{Ar}}$, en

donde R_{Ar} es un C_n -arilalquilo sustituido con heteroátomo, según se ha definido ese término anteriormente.

El término " C_n -aciloxilo no sustituido con heteroátomo" se refiere a un grupo que tiene la estructura $-OAc$, en donde Ac es un C_n -acilo no sustituido con heteroátomo, según se ha definido ese término anteriormente. Un grupo aciloxilo no sustituido con heteroátomo incluye grupos alquilcarboniloxilo y arilcarboniloxilo. Por ejemplo, $-OCOCH_3$ es un ejemplo de un grupo aciloxilo no sustituido con heteroátomo. El término " C_n -aciloxilo sustituido con heteroátomo" se refiere a un grupo que tiene la estructura $-OAc$, en donde Ac es un C_n -acilo sustituido con heteroátomo, según se ha definido ese término anteriormente. Un grupo aciloxilo sustituido con heteroátomo incluye grupos alcoxicarboniloxilo, ariloxicarboniloxilo, carboxilato, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo y alquiltiocarbonilo.

El término " C_n -alquilamino no sustituido con heteroátomo" se refiere a un radical que tiene un solo átomo de nitrógeno en el punto de unión, que además tiene uno o dos átomos de carbono saturados unidos al átomo de nitrógeno, que además tiene una estructura lineal o ramificada, cíclica o acíclica, que contiene un total de n átomos de carbono, todos los cuales son no aromáticos, 4 o más átomos de hidrógeno, un total de 1 átomo de nitrógeno y ningún heteroátomo adicional. Por ejemplo, un C_1 - C_{10} -alquilamino no sustituido con heteroátomo tiene 1 a 10 átomos de carbono. El término " C_n -alquilamino no sustituido con heteroátomo" incluye grupos que tienen la estructura $-NHR$, en donde R es un C_n -alquilo no sustituido con heteroátomo, según se ha definido ese término anteriormente. Un grupo alquilamino no sustituido con heteroátomo incluiría $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-NHCH_2CH_2CH_3$, $-NHCH(CH_3)_2$, $-NHCH(CH_2)_2$, $-NHCH_2CH_2CH_2CH_3$, $-NHCH(CH_3)CH_2CH_3$, $-NHCH_2CH(CH_3)_2$, $-NHC(CH_3)_3$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_3)CH_2CH_3$, $-N(CH_2CH_3)_2$, *N*-pirrolidinilo y *N*-piperidinilo. El término " C_n -alquilamino sustituido con heteroátomo" se refiere a un radical que tiene un solo átomo de nitrógeno en el punto de unión, que además tiene uno o dos átomos de carbono saturados unidos al átomo de nitrógeno, ningún enlace carbono-carbono doble o triple, que además tiene una estructura lineal o ramificada, cíclica o acíclica, que además tiene un total de n átomos de carbono, todos los cuales son no aromáticos, 0, 1, o más de un átomo de hidrógeno, y por lo menos un heteroátomo adicional, es decir, además del átomo de nitrógeno en el punto de unión, en donde cada heteroátomo adicional se selecciona independientemente del grupo integrado por N, O, F, Cl, Br, I, Si, P y S. Por ejemplo, un C_1 - C_{10} -alquilamino sustituido con heteroátomo tiene 1 a 10 átomos de carbono. El término " C_n -alquilamino sustituido con heteroátomo" incluye grupos que tienen la estructura $-NHR$, en donde R es un C_n -alquilo sustituido con heteroátomo, según se ha definido ese término anteriormente.

El término “C_n-alquenilamino no sustituido con heteroátomo” se refiere a un radical que tiene un solo átomo de nitrógeno en el punto de unión, que además tiene uno o dos átomos de carbono unidos al átomo de nitrógeno, que además tiene una estructura lineal o ramificada, cíclica o acíclica, que contiene por lo menos un enlace carbono-carbono doble y no aromático, un total de n átomos de carbono, 4 o más átomos de hidrógeno, un total de un átomo de nitrógeno y ningún heteroátomo adicional. Por ejemplo, un C₂-C₁₀-alquenilamino no sustituido con heteroátomo tiene 2 a 10 átomos de carbono. El término “C_n-alquenilamino no sustituido con heteroátomo” incluye grupos que tienen la estructura -NHR, en donde R es un C_n-alquenilo no sustituido con heteroátomo, según se ha definido ese término anteriormente. Los ejemplos de grupo C_n-alquenilamino no sustituidos con heteroátomo también incluyen grupos dialquenilamino y alquil(alquenil)amino. El término “C_n-alquenilamino sustituido con heteroátomo” se refiere a un radical que tiene un solo átomo de nitrógeno en el punto de unión y por lo menos un enlace carbono-carbono doble y no aromático, sin ningún enlace carbono-carbono triple, que además tiene uno o dos átomos de carbono unidos al átomo de nitrógeno, que además tiene una estructura lineal o ramificada, cíclica o acíclica, que además tiene un total de n átomos de carbono, 0, 1, o más de un átomo de hidrógeno, y por lo menos un heteroátomo adicional, es decir, además del átomo de nitrógeno en el punto de unión, en donde cada heteroátomo adicional se selecciona independientemente del grupo integrado por N, O, F, Cl, Br, I, Si, P y S. Por ejemplo, un C₂-C₁₀-alquenilamino sustituido con heteroátomo tiene 2 a 10 átomos de carbono. El término “C_n-alquenilamino sustituido con heteroátomo” incluye grupos que tienen la estructura -NHR, en donde R es un C_n-alquenilo sustituido con heteroátomo, según se ha definido ese término anteriormente.

El término “C_n-alquinilamino no sustituido con heteroátomo” se refiere a un radical que tiene un solo átomo de nitrógeno en el punto de unión, que además tiene uno o dos átomos de carbono unidos al átomo de nitrógeno, que además tiene una estructura lineal o ramificada, cíclica o acíclica, que contiene por lo menos un enlace carbono-carbono triple, un total de n átomos de carbono, por lo menos un átomo de hidrógeno, un total de un átomo de nitrógeno y sin ningún heteroátomo adicional. Por ejemplo, un C₂-C₁₀-alquinilamino no sustituido con heteroátomo tiene 2 a 10 átomos de carbono. El término “C_n-alquinilamino no sustituido con heteroátomo” incluye grupos que tienen la estructura -NHR, en donde R es un C_n-alquinilo no sustituido con heteroátomo, según se ha definido ese término anteriormente. Un grupo alquinilamino incluye grupos dialquinilamino y alquil(alquinil)amino. El término “C_n-alquinilamino sustituido con heteroátomo” se refiere a un radical que tiene un solo átomo de nitrógeno en el punto de unión, que además tiene uno o dos átomos de carbono unidos al átomo de nitrógeno, que además tiene por lo menos

un enlace carbono-carbono triple y no aromático, que además tiene una estructura lineal o ramificada, cíclica o acíclica, y que además tiene un total de n átomos de carbono, 0, 1, o más de un átomo de hidrógeno, y por lo menos un heteroátomo adicional, es decir, además del átomo de nitrógeno en el punto de unión, en donde cada heteroátomo adicional se

5 selecciona independientemente del grupo integrado por N, O, F, Cl, Br, I, Si, P y S. Por ejemplo, un C_2 - C_{10} -alquilamino sustituido con heteroátomo tiene 2 a 10 átomos de carbono. El término " C_n -alquilamino sustituido con heteroátomo" incluye grupos que tienen la estructura $-NHR$, en donde R es un C_n -alquilo sustituido con heteroátomo, según se ha definido ese término anteriormente.

10 El término " C_n -arilamino no sustituido con heteroátomo" se refiere a un radical que tiene un solo átomo de nitrógeno en el punto de unión, que además tiene por lo menos una estructura de anillo aromático unida al átomo de nitrógeno, en donde la estructura de anillo aromático contiene solamente átomos de carbono, que además tiene un total de n átomos de carbono, 6 o más átomos de hidrógeno, un total de un átomo de nitrógeno y ningún

15 heteroátomo adicional. Por ejemplo, un C_6 - C_{10} -arilamino no sustituido con heteroátomo tiene 6 a 10 átomos de carbono. El término " C_n -arilamino no sustituido con heteroátomo" incluye grupos que tienen la estructura $-NHR$, en donde R es un C_n -arilo no sustituido con heteroátomo, según se ha definido ese término anteriormente. Un grupo arilamino no sustituido con heteroátomo incluye grupos diarilamino y alquil(aril)amino. El término " C_n -

20 arilamino sustituido con heteroátomo" se refiere a un radical que tiene un solo átomo de nitrógeno en el punto de unión, que además tiene un total de n átomos de carbono, por lo menos un átomo de hidrógeno, por lo menos un heteroátomo adicional, es decir, además del átomo de nitrógeno en el punto de unión, en donde por lo menos uno de los átomos de carbono está incorporado en una o más estructuras de anillo aromático, y además en donde

25 cada heteroátomo adicional se selecciona independientemente del grupo integrado por N, O, F, Cl, Br, I, Si, P y S. Por ejemplo, un C_6 - C_{10} -arilamino sustituido con heteroátomo tiene 6 a 10 átomos de carbono. El término " C_n -arilamino sustituido con heteroátomo" incluye grupos que tienen la estructura $-NHR$, en donde R es un C_n -arilo sustituido con heteroátomo, según se ha definido ese término anteriormente. Un grupo arilamino

30 sustituido con heteroátomo incluye los grupos heteroarilamino.

El término " C_n -arilalquilamino no sustituido con heteroátomo" se refiere a un radical que tiene un solo átomo de nitrógeno en el punto de unión, que además tiene uno o dos átomos de carbono saturados unidos al átomo de nitrógeno, que además tiene un total de n átomos de carbono, en donde por lo menos 6 de los átomos de carbono forman una

35 estructura de anillo aromático que contiene solamente átomos de carbono, 8 o más átomos de hidrógeno, un total de un átomo de nitrógeno y ningún heteroátomo adicional. Por

ejemplo, un C_7 - C_{10} -arilalquilamino no sustituido con heteroátomo tiene 7 a 10 átomos de carbono. El término " C_n -arilalquilamino no sustituido con heteroátomo" incluye grupos que tienen la estructura $-NHR$, en donde R es un C_n -arilalquilo no sustituido con heteroátomo, según se ha definido ese término anteriormente. Un grupo arilalquilamino incluye grupos

5 diarilalquilamino. El término " C_n -arilalquilamino sustituido con heteroátomo" se refiere a un radical que tiene un solo átomo de nitrógeno en el punto de unión, que además tiene por lo menos uno o dos átomos de carbono saturados unidos al átomo de nitrógeno, que además tiene un total de n átomos de carbono, 0, 1, o más de un átomo de hidrógeno, por lo menos un heteroátomo adicional, es decir, además del átomo de nitrógeno en el punto de unión, en

10 donde por lo menos uno de los átomos de carbono está incorporado en un anillo aromático, y además, en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente del grupo integrado por N, O, F, Cl, Br, I, Si, P y S. Por ejemplo, un C_7 - C_{10} -arilalquilamino sustituido con heteroátomo tiene 7 a 10 átomos de carbono. El término "un C_n -arilalquilamino sustituido con heteroátomo" incluye grupos que tienen la estructura $-NHR$, en donde R es

15 un C_n -arilalquilo sustituido con heteroátomo, según se ha definido ese término anteriormente. El término "arilalquilamino sustituido con heteroátomo" incluye el término "heteroarilalquilamino".

El término amido incluye grupos *N*-alquil-amido, *N*-aril-amido, *N*-arilalquil-amido, acilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino y ureído. El grupo $-NHCOCH_3$ es un

20 ejemplo de un grupo amido no sustituido con heteroátomo. El término " C_n -amido no sustituido con heteroátomo" se refiere a un radical que tiene un solo átomo de nitrógeno en el punto de unión, que además tiene un grupo carbonilo unido a través de su átomo de carbono al átomo de nitrógeno, que además tiene una estructura lineal o ramificada, cíclica o acíclica, que además tiene un total de n átomos de carbono, 1 o más átomos de hidrógeno,

25 un total de un átomo de oxígeno, un total de un átomo de nitrógeno y ningún heteroátomo adicional. Por ejemplo, un C_1 - C_{10} -amido no sustituido con heteroátomo tiene 1 a 10 átomos de carbono. El término " C_n -amido no sustituido con heteroátomo" incluye grupos que tienen la estructura $-NHR$, en donde R es un C_n -acilo no sustituido con heteroátomo, según se ha definido ese término anteriormente. El término " C_n -amido sustituido con

30 heteroátomo" se refiere a un radical que tiene un solo átomo de nitrógeno en el punto de unión, que además tiene un grupo carbonilo unido a través de su átomo de carbono al átomo de nitrógeno, que además tiene una estructura lineal o ramificada, cíclica o acíclica, que además tiene un total de n átomos de carbono aromáticos o no aromáticos, 0, 1, o más de un átomo de hidrógeno, por lo menos un heteroátomo adicional además del oxígeno del

35 grupo carbonilo y el átomo de nitrógeno en el punto de unión, en donde cada heteroátomo adicional se selecciona independientemente del grupo integrado por N, O, F, Cl, Br, I, Si, P

y S. Por ejemplo, un C₁-C₁₀-amido sustituido con heteroátomo tiene 1 a 10 átomos de carbono. El término "C_n-amido sustituido con heteroátomo" incluye grupos que tienen la estructura -NHR, en donde R es un C_n-acilo no sustituido con heteroátomo, según se ha definido ese término anteriormente. El grupo -NHCO₂CH₃, es un ejemplo de un grupo amido sustituido con heteroátomo.

Asimismo, la intención es que los átomos que integran los compuestos de la presente invención incluyan todas las formas isotópicas de dichos átomos. Los isótopos, conforme a este documento, incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero distinto número de masa. Como ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen el tritio y el deuterio, y los isótopos del carbono incluyen ¹³C y ¹⁴C. En forma semejante, se contempla que uno o más carbonos de un compuesto de la presente invención podrían reemplazarse por átomos de silicio. En forma semejante, se contempla que uno o más átomos de oxígeno de un compuesto de la presente invención podrían reemplazarse por átomos de azufre o de selenio.

Cualquier valencia no definida en un átomo de una estructura indicada en esta solicitud implícitamente representa un átomo de hidrógeno unido al átomo.

Conforme a este documento, un "auxiliar quiral" se refiere a un grupo quiral separable que es capaz de influenciar la selectividad estérica de una reacción. Las personas peritas en la materia conocen dichos compuestos, y muchos de éstos están disponibles en el comercio.

El uso de la palabra "un" o "una" junto con el término "que comprende" en las reivindicaciones y/o las especificaciones puede tener el significado "uno" pero también concuerda con el significado "uno o más", "por lo menos un" y "uno o más de un".

En toda esta solicitud, el término "aproximadamente" indica que un valor incluye la variación debida al error inherente para el dispositivo, el método usado para determinar el valor o la variación que existe entre los sujetos del estudio.

Los términos "comprenden," "tienen" e "incluyen" son verbos indefinidos. Cualquier forma o conjugación de uno o más de estos verbos, tales como "comprende," "que comprenden," "tiene," "con," "incluye" y "que incluyen," son también formas indefinidas. Por ejemplo, cualquier método que "comprende," "tiene" o "incluye" uno o más pasos no está limitado a tener solamente dichos pasos, sean uno o más, y también se refiere a otros pasos no listados.

El término "eficaz," cuando se usa en la especificación y/o las reivindicaciones, significa adecuado para lograr un resultado deseado, anticipado o previsto.

El término "hidrato" o "hidratado" cuando se usa como modificador de un compuesto significa que el compuesto tiene agua asociada a cada una de sus moléculas, que

000035

puede ser menos de una molécula de agua (por ejemplo, semihidrato), una molécula (por ejemplo, monohidrato), o más de una (por ejemplo, dihidrato), como por ejemplo en las formas sólidas del compuesto.

Según se usa en este documento, el término “CI₅₀” se refiere a una dosis inhibidora que consigue el 50% de la máxima respuesta obtenida.

Un “isómero” de un primer compuesto es un compuesto independiente en donde cada molécula contiene los mismo átomos que el primer compuesto, pero en el cual difiere la configuración tridimensional de esos átomos.

Según se usa en este documento, el término “paciente” o “sujeto” se refiere a un organismo de mamífero vivo, tal como un ser humano, mono, vaca, oveja, cabra, perro, gato, ratón, rata, cobayo o especies transgénicas de éstos. En ciertas representaciones, el paciente o el sujeto son un primate. Los ejemplos no limitantes de sujetos humanos son adultos, jóvenes, niños, lactantes y fetos.

“Farmacéuticamente aceptable” significa algo que es útil para preparar una composición farmacéutica que por lo general es inocuo, no tóxico, no tiene cualidades biológicamente indeseables ni indeseables por otros motivos e incluye lo que es aceptable para uso veterinario, además del uso farmacéutico para seres humanos.

“Sales farmacéuticamente aceptables” significa sales de compuestos de la presente invención que son farmacéuticamente aceptables, como se ha definido más arriba, y que tienen la actividad farmacológica deseada. Dichas sales incluyen sales de adición formadas con ácidos inorgánicos como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y semejantes; o con ácidos orgánicos como el ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido 2-naftalensulfónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido 4,4'-metilen-bis(3-hidroxi-2-en-1-carboxílico), ácido 4-metil-biciclo[2.2.2]oct-2-en-1-carboxílico, ácido acético, ácidos alifáticos mono- y dicarboxílicos, ácidos alifáticos sulfúricos, ácidos aromáticos sulfúricos, ácido bencensulfónico, ácido benzoico, ácido alcanforsulfónico, ácido carbónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido heptanoico, ácido hexanoico, ácido hidroxinaftoico, ácido láctico, ácido laurilsulfúrico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido mucónico, ácido *o*-(4-hidroxibenzoíl)benzoico, ácido oxálico, ácido *p*-clorobencensulfónico, ácidos alcancoicos fenil-sustituídos, ácido propiónico, ácido *p*-toluensulfónico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido terc-butylacético, ácido trimetilacético, y semejantes. Las sales farmacéuticamente aceptables también incluyen sales de adición básica que se pueden formar cuando los protones ácidos presentes

son capaces de reaccionar con bases orgánicas o inorgánicas. Las bases inorgánicas aceptables incluyen el hidróxido de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de aluminio e hidróxido de calcio. Las bases orgánicas aceptables incluyen la etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, *N*-metilglucamina y semejantes.

- 5 Se debe reconocer que el anión o catión que forman parte de alguna sal de esta invención no tienen importancia crítica siempre que la sal total sea farmacológicamente aceptable. Se presentan ejemplos adicionales de sales farmacéuticamente aceptables y sus métodos de preparación y uso en *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use* (P. H. Stahl & C. G. Wermuth editores, Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002),

- 10 Según se usa en este documento, “predominantemente un enantiómero” significa que un compuesto tiene por lo menos aproximadamente 85% de un enantiómero, o de mayor preferencia, por lo menos aproximadamente 90% de un enantiómero, o de aún mayor preferencia, por lo menos aproximadamente 95% de un enantiómero, o de máxima preferencia por lo menos aproximadamente 99% de un enantiómero. En forma semejante,
- 15 la frase “esencialmente exento de otros isómeros ópticos” significa que la composición contiene como máximo aproximadamente 15% de otro enantiómero o diastereoisómero, de mayor preferencia, como máximo aproximadamente 10% de otro enantiómero o diastereoisómero, de aún mayor preferencia, como máximo aproximadamente 5% de otro enantiómero o diastereoisómero, y de máxima preferencia como máximo aproximadamente
- 20 1% de otro enantiómero o diastereoisómero.

- “Prevención” o “prevenir” incluyen: (1) inhibir el inicio de una enfermedad en un sujeto o paciente que podrían estar en riesgo y/o predispuestos a la enfermedad pero que aún no experimenten ni muestren la patología o sintomatología totales o parciales de la enfermedad, y/o (2) retrasar el inicio de la patología o sintomatología de una enfermedad en
- 25 un sujeto o paciente que podrían estar en riesgo y/o predispuestos a la enfermedad pero que aún no experimenten ni muestren la patología o sintomatología totales o parciales de la enfermedad.

El término “saturado” cuando se refiere a un átomo significa que el átomo está conectado a otros átomos solamente a través de enlaces simples.

- 30 Un “estereoisómero” o “un isómero óptico” es un isómero de cierto compuesto en donde los mismos átomos están unidos a los mismos otros átomos, pero con diferente configuración tridimensional de dichos átomos. Los “enantiómeros” son estereoisómeros de cierto compuesto en que uno es la imagen especular del otro, como una mano izquierda y una mano derecha. Los “diastereoisómeros” son estereoisómeros de cierto compuesto que no
- 35 son enantiómeros.

“Cantidad terapéuticamente eficaz” o “cantidad farmacéuticamente eficaz” significan una cantidad que cuando se administra a un sujeto o paciente para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento para la enfermedad.

“Tratamiento” o “tratar” incluyen (1) inhibir una enfermedad en un sujeto o paciente que experimentan o muestran la patología o sintomatología de la enfermedad (por ejemplo, detener el desarrollo de la patología y/o sintomatología), (2) mejorar la enfermedad en un sujeto o paciente que experimentan o muestran la patología o sintomatología de la enfermedad (por ejemplo, revertir la patología y/o sintomatología), y/o (3) efectuar cualquier disminución cuantificable de la enfermedad en un sujeto o paciente que experimentan o muestran la patología o sintomatología de la enfermedad.

Según se usa en este documento, el término “hidrosoluble” o “soluble en agua” significan que el compuesto se disuelve en agua por lo menos hasta 0,010 mol/litro o que se clasifica como soluble en la literatura precedente.

Otras abreviaturas usadas en este documento son las siguientes: DMSO, dimetilsulfóxido; NO, óxido nítrico; iNOS, óxido nítrico sintetasa inducible; COX-2, ciclooxigenasa-2; NGF, factor de crecimiento nervioso; IBMX, isobutilmetilxantina; FBS, suero bovino fetal; GPDH, glicerol 3-fosfato deshidrogenasa; RXR, receptor de retinoide X; TGF- β , factor de crecimiento transformante β ; IFN γ o IFN- γ , interferón- γ ; LPS, lipopolisacárido endotóxico bacteriano; TNF α o TNF- α , factor de necrosis tumoral α ; IL-1 β , interleucina 1 β ; GAPDH, gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa; MTBE, metil-*tert*-butil-éter; MTT, bromuro de 3-[4,5-dimetiltiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazolio; TCA, ácido tricloroacético; HO-1, hem oxigenasa inducible.

Las definiciones anteriores sobreseen cualquier definición diferente que aparezca en cualquier referencia que esté incorporada en este documento por referencia.

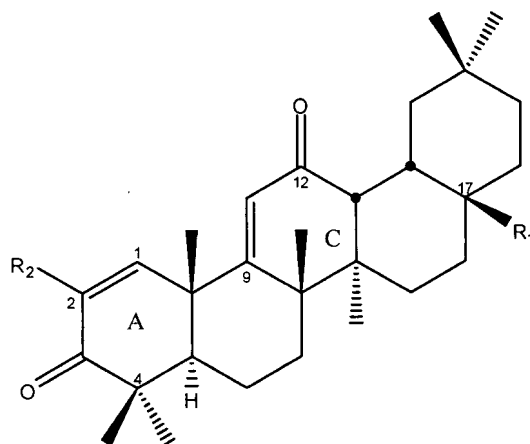
III. Triterpenoides sintéticos

Los triterpenoides, que se sintetizan en las plantas por ciclación del escualeno, se usan con fines medicinales en muchos países asiáticos; se sabe que algunos de ellos, como el ácido ursólico y el ácido oleanólico, son antiinflamatorios y anti-carcinogénicos (Huang y col., 1994; Nishino y col., 1988). Sin embargo, la actividad biológica de estas moléculas naturales es relativamente débil; por lo tanto, se intentó la síntesis de nuevos análogos para aumentar su potencia (Honda y col., 1997; Honda y col., 1998). Las investigaciones posteriores han identificado varios compuestos sintéticos con mejor actividad que los triterpenoides naturales.

El trabajo continuo en el mejoramiento de la actividad antiinflamatoria y anti-proliferativa de los análogos del ácido oleanólico y del ácido ursólico llevó al

descubrimiento del ácido 2-ciano-3,12-dioxoolean-1,9(11)-dien-28-oico (CDDO, RTA-402) y compuestos relacionados (por ejemplo, CDDO-Me, TP-225, CDDO-Im) (Honda y col., 1997, 1998, 1999, 2000a, 2000b, 2002; Suh y col., 1998; 1999; 2003; Place y col., 2003; Liby y col., 2005). En la inducción de genes citoprotectores a través de la

5 señalización Keap1-Nrf2-elemento de respuesta antioxidante (ARE), una evaluación reciente de la actividad de estructuras de 15 triterpenoides notó la importancia de los grupos aceptores de Michael en los anillos A y C, un grupo nitrilo en C-2 del anillo A, y que los sustituyentes en C-17 afectaban la acción farmacodinámica *in vivo* (Yates y col., 2007).



- 10 En general, el CDDO es el prototipo de un gran número de compuestos en una familia de agentes que han demostrado ser útiles en diversos contextos. Por ejemplo, se informa que el CDDO-Me y CDDO-Im tienen la habilidad de modular el factor de crecimiento transformante β (TGF- β)/señalización Smad en varios tipos de células (Suh y col., 2003; Minns y col., 2004; Mix y col., 2004). Se sabe que ambos son potentes inductores de la
- 15 señalización de hem-oxigenasa-1 y la señalización Nrf2/ARE (Liby y col., 2005), y se ha demostrado que una serie de análogos sintéticos de triterpenoides (TP) también son potentes inductores de la respuesta de fase 2, es decir, el aumento de la oxidorreductasa NAD(P)H-quinona y hem oxigenasa 1 (HO-1), que es un importante protector contra el estrés oxidativo y electrofílico en las células (Dinkova-Kostova y col., 2005). Así como los
- 20 inductores de fase 2 previamente identificados, se ha demostrado que los análogos de TP usan la vía de señalización Nrf2-Keap1-ARE.

El RTA 402 (metil bardoxolona), uno de los compuestos para usar con los métodos de esta invención, es un Antioxidante Modulador de la Inflamación (AMI) que está en desarrollo clínico para indicaciones de inflamación y relacionadas al cáncer; inhibe la

25 inflamación mediada por la respuesta inmune al restaurar la homeostasis oxidorreductiva in los tejidos inflamados. Induce el factor de transcripción citoprotector Nrf2 e inhibe las actividades de los factores de transcripción NF- κ B y STAT3, que son pro-oxidantes y pro-inflamatorios. *In vivo*, el RTA 402 ha demostrado una importante actividad antiinflamatoria

000039

como agente único, en varios modelos animales de inflamación tal como el daño renal en el modelo del cisplatino y la lesión renal aguda en el modelo de isquemia-reperfusión. Asimismo, se han observado disminuciones significativas en la creatinina sérica en pacientes tratados con RTA 402.

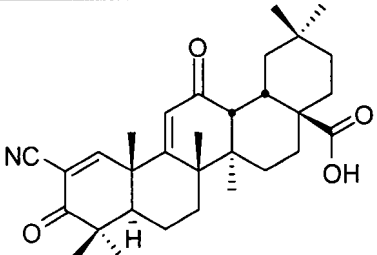
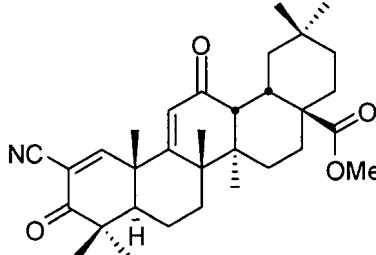
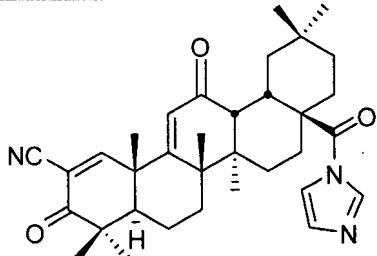
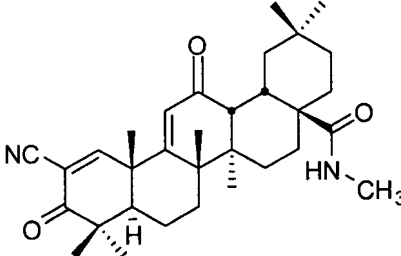
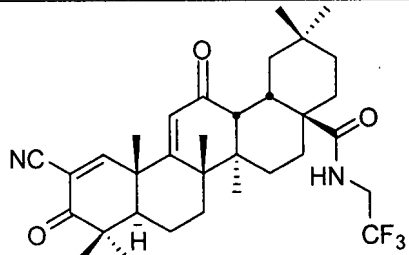
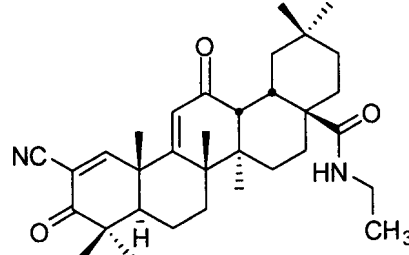
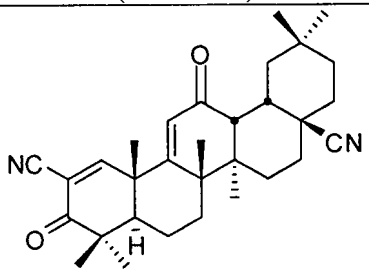
5 En un aspecto de la invención, los compuestos de la presente invención se pueden usar para tratar a un sujeto que tiene una enfermedad renal o afección renal causada por niveles elevados de estrés oxidativo en uno o más tejidos. El estrés oxidativo puede estar acompañado de inflamación aguda o inflamación crónica. El estrés oxidativo puede estar
10 causado por una exposición aguda a un agente externo como radiación ionizante o un agente de quimioterapia citotóxico (por ejemplo, doxorrubicina), por traumatismo o alguna otra lesión aguda al tejido, por lesión debida a isquemia/reperfusión, por mala circulación o anemia, por hipoxia o hiperoxia localizadas o sistémicas, o por algún otro estado fisiológico anormal como la hiperglicemia o hipoglicemia.

 Por lo tanto, en las patologías que involucran el estrés oxidativo en forma aislada o
15 el estrés oxidativo exacerbado por la inflamación, el tratamiento puede comprender la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de esta invención, tales como los que se han descrito anteriormente o en toda esta especificación. El tratamiento se puede administrar en forma preventiva antes de un estado previsible de estrés oxidativo (por ejemplo, transplante de un órgano o administración de terapia a un
20 paciente con cáncer), o se puede administrar en forma terapéutica en situaciones que establecidamente conllevan el estrés oxidativo e inflamación.

 Se han encontrado nuevos derivados amida de CDDO que son agentes prometedores, por ejemplo por su capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica. Además de la metilamida de CDDO (CDDO-MA), según han informado Honda y col.,
25 (2002), la invención permite el uso de otros derivados amida de CDDO, tal como la etilamida (CDDO-EA), además de derivados amida fluorados del CDDO, tal como el derivado 2,2,2-trifluoroetilamida del CDDO (CDDO-TFEA).

 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar según los métodos enseñados por Honda y col. (1998), Honda y col. (2000b), Honda y col. (2002), Yates y
30 col. (2007), y las Patentes de EE. UU. No. 6.326.507 y No. 6.974.801, todos los cuales se incorporan por referencia a este documento.

Aquí se muestran ejemplos no limitantes de triterpenoides que se pueden usar de acuerdo con los métodos de esta invención.

 CDDO (TP-151) (RTA 401)	 CDDO-Me metil bardoxolona (TP-155) (RTA 402)
 CDDO-Im (TP-235) (RTA 403)	 CDDO-MA (TP-224)
 CDDP-TFEA (TP-500) (RTA 404)	 CDDO-EA (TP-319) (RTA 405)
 TP-225	

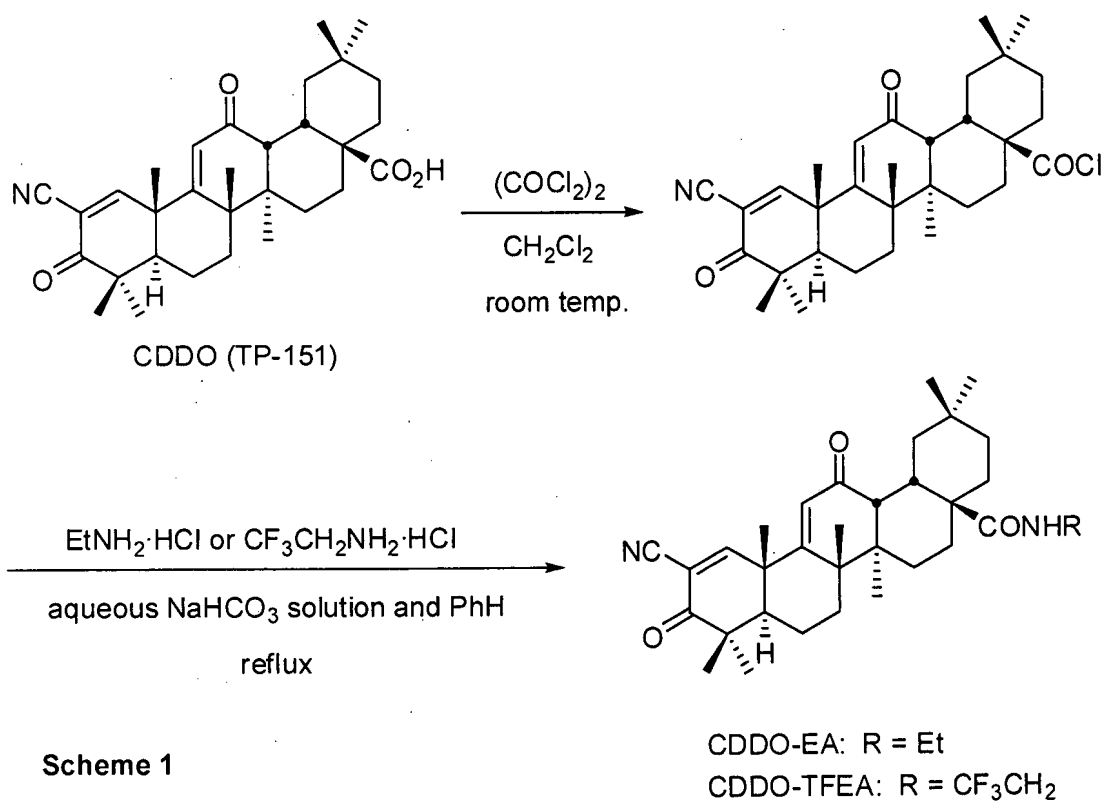
Los compuestos a usar con la presente invención, como los indicados en la tabla anterior, son estructuralmente semejantes al RTA-402 y en muchos casos tienen propiedades biológicas semejantes, como se ha notado más arriba. Como ejemplo adicional, en la Tabla 1 se resumen los resultados *in vitro* de varios de estos compuestos, en donde se aplicó a macrófagos RAW264.7 un tratamiento previo con DMSO o fármacos en diversas concentraciones (nM) durante 2 horas, y luego se trataron con 20 ng/mL de IFN γ durante 24 horas. La concentración de NO en los medios se determinó mediante un sistema de

reactivos Griess y la viabilidad de las células se determinó con el reactivo WST-1. Todos estos resultados demuestran una actividad que excede en órdenes de magnitud la actividad, por ejemplo, de la molécula madre de ácido oleanólico.

Tabla 1. Inhibición de la producción de NO inducida por IFN γ .

ID de trabajo	RAW264.7 (20 ng/mL IFN γ)	
	CI ₅₀ para NO	CI ₅₀ para WST-1
RTA-401	~10 nM	> 200 nM
RTA-402	2,2 nM	80 nM
RTA-403	~0,6 nM	100 nM
RTA-404	5,8 nM	100 nM
RTA-405	6 nM	~200 nM
TP-225	~0,4 nM	75 nM

- 5 La síntesis de CDDO-MA se presenta en Honda y col. (2002), que se incorpora por referencia a este documento. La síntesis de CDDO-EA y CDDO-TFEA se presenta en Yates y col. (2007), que se incorpora por referencia a este documento y se muestra en el Esquema I, a continuación.



Scheme 1

000042

IV. Formas polimórficas de CDDO-Me

Se pueden usar formas polimórficas de los compuestos de la presente invención, por ejemplo, la Forma A y la Forma B de CDDO-Me, de acuerdo con los métodos de esta invención. La Forma B muestra una disponibilidad biológica que es sorprendentemente mejor que la de la Forma A (FIG. 15). Concretamente, la disponibilidad biológica de la Forma B de CDDO-Me fue mayor que la de la Forma A de CDDO-Me en monos, cuando lo monos recibieron dosis equivalentes de las dos formas por vía oral, en cápsulas de gelatina (Solicitud de Patente de EE. UU. No. 12/191.176, presentada el 13 de agosto de 2008).

La "Forma A" de CDDO-Me (RTA-402) no está solvatada (no hidratada) y se caracteriza por una estructura cristalina única, con un grupo espacial de $P4_3 2_1 2$ (no. 96), dimensiones de celda unidad de $a = 14,2 \text{ \AA}$; $b = 14,2 \text{ \AA}$ y $c = 81,6 \text{ \AA}$, y por una estructura de empaque en la cual tres moléculas están colocadas en forma helicoidal a lo largo del eje cristalográfico b .

A diferencia de la Forma A, la "Forma B" de CDDO-Me está en una sola fase pero carece de dicha estructura cristalina definida. Las muestras de la Forma B no muestran una correlación molecular extendida, es decir, por encima de aproximadamente $20 \text{ \AA}$. Además, el análisis térmico de las muestras de la Forma B divulgan una temperatura de transición al vidrio (T_g) dentro de límites desde aproximadamente 120°C a aproximadamente 130°C (FIG. 14). A diferencia de esto, un material nanocristalino desordenado no muestra una T_g sino una temperatura de fusión (T_m), por encima de la cual la estructura cristalina se transforma en un líquido. La Forma B está caracterizada por un espectro de difracción de rayos X de muestras en polvo (XRPD) (FIG 12c) diferente al espectro de la Forma A. Como no tiene una estructura cristalina definida, la Forma B carece también de picos XRPD nítidos, tales como los picos característicos de la Forma A; la Forma B está caracterizada por un patrón XRPD general de tipo "halo". Concretamente, la Forma B no cristalina está en la categoría de sólidos "amorfo por rayos X" porque su patrón XRPD tiene tres o menos halos de difracción primaria. Dentro de esta categoría, la Forma B es un material "vidrioso".

La Forma A y la Forma B de CDDO-Me se preparan fácilmente a partir de diversas soluciones del compuesto. Por ejemplo, la Forma B se puede preparar por evaporación rápida o evaporación lenta en MTBE, THF, tolueno o acetato de etilo. La Forma A se puede preparar de varias maneras, incluyendo la evaporación rápida, la evaporación lenta o el enfriamiento lento de una solución de CDDO-Me en etanol o metanol. Las preparaciones de CDDO-Me en acetona pueden producir la Forma A si se usa la evaporación rápida o la Forma B si se usa la evaporación lenta.

000043

Se pueden usar diversas formas de caracterización para diferenciar la Forma A de CDDO-Me de la Forma B de CDDO-Me, y para diferenciarlas de otras formas de CDDO-Me. Algunas técnicas ilustrativas y adecuadas para este fin son: la resonancia magnética nuclear (RMN) en estado sólido, la difracción de rayos X de muestras en polvo (comparar las FIGS. 12A y B con la FIG. 12C), cristalografía de rayos X, calorimetría de barrido diferencial (comparar la FIG. 13 con la FIG. 14), absorción y desorción dinámica de vapor (DVS), análisis por método de Karl Fischer (KF), microscopía de punto de niebla, calorimetría de barrido diferencial modulada, análisis de infrarrojo por transformada de Fourier, y espectroscopía Raman. Concretamente, el análisis de los datos de difracción de rayos X de muestras en polvo (XRPD) y de calorimetría de barrido diferencial (DSC) puede diferenciar entre la Forma A, Forma B y las formas de semibencenato del éster metílico de CDDO (Solicitud de Patente de EE. UU. No. 12/191.176, presentada el 13 de agosto, 2008.)

Se describen detalles adicionales sobre las formas polimórficas de CDDO-Me en la Solicitud de Patente de EE. UU. Provisional No. 60/955.939, presentada el 15 de agosto, 2007, y la correspondiente Solicitud de Patente de EE. UU. No. 12/191.176 (no provisional), presentada el 13 de agosto, 2008, ambas incorporadas en su totalidad por referencia a este documento.

V. El uso de triterpenoides para el tratamiento de la nefropatía crónica, resistencia a la insulina o diabetes y disfunción endotelial o patología cardiovascular

Los compuestos y métodos de esta invención se pueden usar para tratar diversos aspectos de la nefropatía, incluyendo indicaciones para estados agudos y estados crónicos. En general, el método comprende administrar a los sujetos cantidades farmacéuticamente eficaces de un compuesto de esta invención.

La inflamación participa significativamente en la patología de la nefropatía crónica. Hay también un fuerte vínculo entre los mecanismos del estrés oxidativo y la disfunción renal. La vía de señalización NF- κ B tiene un papel importante en la evolución de la nefropatía crónica, ya que el NF- κ B regula la transcripción de MCP-1, una quimiocina responsable del reclutamiento de monocitos y macrófagos que produce una respuesta inflamatoria que a la larga lesiona el riñón (Wardle, 2001). La vía Keap1/Nrf2/ARE controla la transcripción de varios genes codificadores de enzimas antioxidantes, incluyendo la hem oxigenasa-1 (HO-1). La ablación del gen para Nrf2 en ratones hembra lleva al desarrollo de una glomerulonefritis semejante al lupus (Yoh y col., 2001; Ma y col., 2006). Además, varios estudios han demostrado que la expresión de HO-1 se induce como respuesta al daño renal y la inflamación renal, y que esta enzima y sus productos

000044

(bilirrubina y monóxido de carbono) tienen un papel protector en el riñón (Nath y col., 2006).

El glomérulo y la cápsula de Bowman que lo rodea son la unidad funcional básica del riñón. La velocidad o índice de filtración glomerular (IFG) es la medida estándar de la función renal. La depuración de creatinina ("clearance") se usa comúnmente para medir el IFG. Sin embargo, la concentración sérica de creatinina se usa comúnmente como indicador indirecto de la depuración de creatinina. Por ejemplo, se acepta generalmente que las concentraciones excesivas de creatinina en suero indican una función renal inadecuada y la disminución de la creatinina sérica a lo largo del tiempo se acepta como una indicación del mejoramiento de la función renal. Las concentraciones normales de creatinina en sangre son aproximadamente 0,6 a 1,2 miligramos (mg) por decilitro (dL) en varones adultos y 0,5 a 1,1 miligramos por decilitro en mujeres adultas.

Se puede producir una lesión renal aguda luego de isquemia-reperfusión, tratamiento con ciertos agentes farmacológicos como el cisplatino y la rapamicina, y por inyección intravenosa de medio de contraste radiológico usado para obtener imágenes médicas. Igual que en la nefropatía crónica, la inflamación y el estrés oxidativo contribuyen a la patología de la lesión renal aguda. Los mecanismos moleculares de la nefropatía inducida por material de radiocontraste no se comprenden totalmente; sin embargo, es probable que contribuyan a la insuficiencia renal una combinación de acontecimientos que incluyen una vasoconstricción prolongada, autorregulación renal alterada y la toxicidad directa de los medios de contraste (Tumlin y col., 2006). La vasoconstricción reduce el flujo sanguíneo en los riñones y causa isquemia-reperfusión, con producción de especies de oxígeno reactivo. En estas condiciones se produce una fuerte inducción de HO-1 y se ha demostrado que previene la lesión por isquemia-reperfusión en varios órganos diferentes, inclusive el riñón (Nath y col., 2006). Concretamente, se ha demostrado que la inducción de HO-1 es protectora en un modelo de nefropatía por medio de radiocontraste en rata (Goodman y col., 2007). La perfusión también induce una respuesta inflamatoria, parcialmente a través de la activación de la señalización NF- κ B (Nichols, 2004). Se ha propuesto actuar sobre la señalización NF- κ B como estrategia terapéutica para prevenir el daño a los órganos (Zingarelli y col., 2003).

Sin limitaciones impuestas por la teoría, la potencia de los compuestos de la presente invención, por ejemplo, RTA 402, deriva principalmente de la incorporación de grupos carbonilo α,β insaturados. En ensayos *in vitro*, la mayoría de la actividad de los compuestos se puede eliminar con la introducción de grupos que contienen ditiotritol (DTT), N-acetil-cisteína (NAC), o glutatión (GSH); grupos que contienen tiol que puede interactuar con grupos carbonilo α,β -insaturados (Wang y col., 2000; Ikeda y col., 2003;

000045

2004; Shishodia y col., 2006). Se ha establecido mediante ensayos bioquímicos que el RTA 402 interactúa directamente con un residuo cisteína críticamente importante (C179) en IKK β (ver más adelante) e inhibe su actividad (Shishodia y col., 2006; Ahmad y col., 2006). El IKK β controla la activación de NF- κ B a través de la vía “clásica” que involucra una degradación inducida por fosforilación del I κ B, con lo cual se liberan dímeros de NF- κ B hacia el núcleo. En macrófagos, esta vía es responsable de la producción de muchas moléculas proinflamatorias en respuesta al TNF α y otros estímulos proinflamatorios.

El RTA 402 también inhibe la vía de señalización JAK/STAT en múltiples niveles. Las proteínas JAK se reclutan hacia receptores transmembrana (por ejemplo, IL-6R) cuando son activadas por ligandos tales como interferones e interleucinas. Luego las proteínas JAK fosforilan la porción intracelular del receptor, con lo cual se reclutan factores de transcripción STAT. Luego los JAK fosforilan los STAT, forman dímeros y son translocados hacia el núcleo donde activan la transcripción de varios genes que participan en la inflamación. El RTA 402 inhibe la fosforilación y formación de dímeros de STAT3 nativos e inducidos por IL-6 y se une directamente a los residuos cisteína en STAT3 (C259) y al dominio cinasa de JAK1 (C1077). Los ensayos bioquímicos también han establecido que los triterpenoides interactúan directamente con residuos cisteína críticos en Keap1 (Dinkova-Kostova y col., 2005). El Keap1 es una proteína vinculada a la actina que en condiciones normales mantiene secuestrado al factor de transcripción Nrf2 en el citoplasma (Kobayashi y Yamamoto, 2005). El estrés oxidativo produce la oxidación de los residuos cisteína regulatorios en Keap1 y causa la liberación de Nrf2. Luego el Nrf2 se transloca hacia el núcleo y se une a elementos de respuesta antioxidante (ARE), lo cual activa la transcripción de muchos genes antioxidantes y antiinflamatorios. Otro sustrato de la vía Keap1/Nrf2/ARE es la hem oxigenasa 1 (HO-1). La enzima HO-1 descompone el hem con formación de bilirrubina y monóxido de carbono, y tiene muchos papeles antioxidantes y antiinflamatorios (Maines y Gibbs, 2005). Recientemente se ha demostrado que los triterpenoides, incluyendo el RTA 402, producen una potente inducción de HO-1 (Liby y col., 2005). Se ha demostrado que el RTA 402 y muchos análogos estructurales son potentes inductores de la expresión de otras proteínas de Fase 2 (Yates y col., 2007).

El RTA 402 es un potente inhibidor de la activación de NF- κ B. Además, el RTA 402 activa la vía Keap1/Nrf2/ARE e induce la expresión de HO-1. Como se describe a continuación, se ha demostrado que el RTA 402 tiene actividad en dos modelos animales de lesión renal aguda. Asimismo, se ha observado una reducción de la creatinina sérica y una mejor filtración glomerular en la mayoría de los pacientes humanos tratados con RTA 402 (ver los Ejemplos a continuación). Actualmente se ha observado en un estudio de Fase II una mejoría significativa en pacientes con nefropatía diabética. Los hallazgos

indican que el RTA 402 podría usarse para mejorar la función renal en pacientes con nefropatía diabética, mediante la inhibición de la inflamación renal y el mejoramiento de la filtración glomerular.

5 Como ya se ha observado, la diabetes y la hipertensión esencial son importantes factores de riesgo para el desarrollo de la nefropatía crónica y, eventualmente, la insuficiencia renal. Ambas afecciones, junto con indicadores de patología cardiovascular sistémica tales como la hiperlipidemia, suelen estar presentes en un mismo paciente, especialmente si ese paciente padece de obesidad clínica. Aunque no hay una comprensión cabal de los factores unificantes, se ha identificado la disfunción del endotelio vascular
10 como el factor patológico importante en la patología cardiovascular sistémica, nefropatía crónica y diabetes (ver, por ejemplo, Zoccali, 2006). Se ha involucrado el estrés oxidativo agudo o crónico sobre las células del endotelio vascular en el desarrollo de la disfunción endotelial, y está fuertemente asociado con los procesos de inflamación crónica. Por lo tanto, un agente capaz de aliviar el estrés oxidativo junto con la inflamación en el endotelio
15 vascular podría aliviar la disfunción y restaurar la homeostasis del endotelio. Sin limitaciones impuestas por la teoría, se ha demostrado que los compuestos de la invención, al estimular los mecanismos antioxidantes endógenos regulados por Nrf2, tienen la singular capacidad de mejorar los parámetros relacionados con la función renal (por ejemplo, la creatinina sérica y el índice de filtración glomerular estimada), control de la glicemia y
20 resistencia a la insulina (por ejemplo, hemoglobina A1c) y la patología cardiovascular sistémica (por ejemplo, células endoteliales circulantes) en pacientes que tienen valores anormales de estos parámetros. Actualmente, se exige típicamente una terapia combinada en dichos pacientes para poder mejorar las determinaciones de control de la glicemia y patología cardiovascular, incluyendo el uso de inhibidores de la enzima convertidora de la
25 angiotensina o bloqueadores de los receptores de la angiotensina II para aliviar la hipertensión y reducir el avance de la nefropatía crónica. Si con los compuestos de la invención simultáneamente se pueden lograr mejorías clínicamente significativas en todos estos parámetros, especialmente en las determinaciones de la función renal, representarían una mejoría significativa con respecto a las terapias actualmente disponibles. En algunos
30 aspectos, los compuestos de la presente invención se pueden usar para tratar una combinación de las afecciones antedichas en forma de una sola terapia, o en combinación con un menor número de terapias adicionales que lo actualmente se usaría.

Estos hallazgos también indican que la administración de RTA 402 se puede usar para proteger a los pacientes contra el daño renal, como por ejemplo, el daño debido a la
35 exposición a los agentes de radiocontraste, como es el caso de la nefropatía inducida por radiocontraste, además de otros contextos. En un aspecto, los compuestos de esta invención

se pueden usar para tratar la lesión renal aguda debida a isquemia-reperfusión y/o quimioterapia. Por ejemplo, los resultados indicados en los Ejemplos 2 y 3 que siguen demuestran que el RTA 402 en modelos animales protege contra la lesión renal aguda debida a isquemia-reperfusión y quimioterapia.

5 Se ha determinado la creatinina sérica en varios modelos animales tratados con RTA 402. Se han observados disminuciones significativas en la creatinina sérica con respecto a los niveles basales o los niveles en animales control, en monos cangrejeros, perros de raza "beagle" y ratas Sprague-Dawley (FIGS. 3A-D). Se ha observado este efecto en ratas tratadas con ambas formas de RTA 402 (cristalino y amorfo).

10 El RTA 402 reduce la creatinina sérica en pacientes. Por ejemplo, se ha observado que los niveles mejoran en pacientes con cáncer que reciben RTA 402. En los seres humanos, la nefrotoxicidad es un efecto secundario, limitante de la dosis, del tratamiento con cisplatino. Se piensa que el daño que produce el cisplatino en los túbulos proximales está mediado por un aumento en la inflamación, estrés oxidativo y apoptosis (Yao y col.,
15 2007). También se ha medido la creatinina sérica en pacientes con nefropatía crónica inscritos en un ensayo de RTA 402 de Fase II, con rótulo al descubierto (Ejemplo 6). Este estudio se diseñó con múltiples criterios de valoración, dentro de las categorías de resistencia a la insulina, disfunción endotelial/patología cardiovascular y nefropatía crónica, incluyendo la determinación de la hemoglobina A1c (A1c), que es un criterio de valoración
20 de fase 3 ampliamente utilizado para el control de la glicemia.

La hemoglobina A1c (A1c) es un pequeño componente de la hemoglobina, a la cual está unida la glucosa. También el A1c se denomina hemoglobina glicosidada o glucosilada. La hemoglobina A1c se puede separar de los demás componentes de la hemoglobina A en
25 sangre según su carga y tamaño, usando para ello cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC). La hemoglobina A1c no está afectada por fluctuaciones a corto plazo de la glucosa en sangre, como por ejemplo las variaciones debidas a las comidas. Por lo tanto, se puede extraer sangre para el análisis de A1c sin tomar en cuenta en qué momento se consumió la comida. En pacientes sanos, no diabéticos, el nivel de A1c es menos del 7% de la hemoglobina total. Los límites normales son de 4% a 5,9%. En la diabetes mal
30 controlada, puede ser 8,0% o más. Se ha demostrado que se pueden retrasar o prevenir las complicaciones de la diabetes si el nivel de A1c se puede mantener cerca del 7%.

Los agentes recientemente aprobados típicamente reducen los niveles de A1c en 0,4 a 0,80 con más de seis meses de tratamiento, siendo las disminuciones en 28 días típicamente menores. La tabla siguiente muestra las reducciones en la hemoglobina A1c
35 luego de seis meses de tratamiento con uno de dos agentes aprobados, la sitagliptina o el acetato de pramlintida (Aschner y col., 2006; Goldstein y col., 2007; Pullman y col., 2006).

Fármaco	Duración de la diabetes mellitus (años)	Diseño del estudio	A1c media	Cambio
Sitagliptina	4,3	+/- placebo, con A1c $\geq 7,0$	8,0	-0,8
	4,4	+/- metformina, con A1c $\geq 7,5$	8,9	-0,7
	6,1	pioglitazona +/- sitagliptina; A1c $\geq 7,0$	8,1	-0,7
Acetato de pramlintida	13	+/- insulina	9,1	-0,4

Si se compara el tratamiento de referencia con o sin RTA 402, se observa que el RTA 402 reduce la hemoglobina A1c en 28 días en diabéticos resistentes al tratamiento, más allá del efecto de tratamiento de referencia. El tratamiento demostró una reducción de intención de tratar de 0,34 (n = 21) y una reducción del nivel basal elevado (≥ 7.0 en la muestra basal) de 0,50 (n = 16). Estos resultados se presentan en más detalle en la sección Ejemplos, más adelante. Ver también las FIGS. 6 y 7.

En otro aspecto, los compuestos de esta invención también se pueden usar para mejorar la sensibilidad a la insulina y/o el control de la glucemia. Por ejemplo, los resultados de pruebas de “clamp” hiperinsulinémico euglicémico en el estudio detallado en el Ejemplo 6 muestran que el tratamiento con RTA 402 mejoró el control de la glucemia. La prueba de “clamp” hiperinsulinémico euglicémico es el método estándar para investigar y cuantificar la sensibilidad a la insulina. Se mide la cantidad de glucosa que se necesita para compensar una mayor concentración de insulina sin causar hipoglicemia (DeFronzo y col., 1979).

El procedimiento típico es el siguiente: se perfunde insulina a través de una vena periférica, a 10-120 mU por m² por minuto. Para compensar la infusión de insulina, se perfunde una solución de glucosa al 20% para mantener la concentración sanguínea de glucosa entre 5 y 5,5 mmol/litro. La velocidad de infusión de glucosa se fija de acuerdo con la determinación de la glucosa sanguínea cada 5 a 10 minutos.

Típicamente, las perfusiones de insulina en dosis bajas son más útiles para evaluar la respuesta hepática, mientras que las perfusiones de insulina en dosis altas son útiles para evaluar la acción periférica de la insulina (por ejemplo, en el tejido graso y muscular).

Los resultados típicamente se evalúan de la siguiente forma: La velocidad de perfusión de glucosa durante los últimos 30 minutos de la prueba determina la sensibilidad a la insulina. Si se exigen velocidades elevadas (7,5 mg/min o más), el paciente es sensible a la insulina. Las velocidades muy bajas, de 4,0 mg/min o menos, indican que el organismo

es resistente a la acción de la insulina. Las velocidades entre 4,0 y 7,5 mg/min podrían no ser definitivas y podrían sugerir un trastorno de la tolerancia a la glucosa, que es un signo precoz de resistencia a la insulina.

Los métodos de esta invención se pueden usar para mejorar la función renal. Como se muestra en el Ejemplo 6, se ha demostrado que el tratamiento con RTA 402 mejora seis determinaciones de la función renal y estado renal, incluyendo IFGe basado en creatinina sérica, depuración de la creatinina, BUN, cistatina C, adiponectina y angiotensina II. Se ha demostrado que el RTA 402 aumenta el IFG en forma dependiente de la dosis y con una alta tasa de respuesta (86%; n = 22). Como también se muestra en la FIG. 9, los aumentos en el IFG observados a los 28 días desaparecieron después de retirar el fármaco.

En algunas representaciones, los métodos de tratamiento de esta invención llevan a un mejoramiento en los niveles de adiponectina y/o angiotensina II. La adiponectina y angiotensina II típicamente están aumentadas en pacientes con nefropatía diabética y se correlacionan con la gravedad de la patología renal. La adiponectina (también denominada Acrp30, apM1) es una hormona que modula varios procesos metabólicos, incluyendo la regulación de la glucosa y el catabolismo de los ácidos grasos. La adiponectina se secreta por el tejido adiposo y pasa al torrente sanguíneo, donde se encuentra en cantidad abundante en comparación con muchas otras hormonas. Los niveles de la hormona están inversamente correlacionados con el porcentaje de grasa corporal en los adultos, pero la asociación en lactantes y niños pequeños es menos clara. La hormona tiene un papel en la inhibición de los trastornos metabólicos que pueden producirse en la diabetes de tipo 2, obesidad, aterosclerosis y esteatosis hepática no alcohólica. Se puede usar la adiponectina para predecir la mortalidad por todas las causas y la patología renal terminal en los pacientes con nefropatía diabética.

Los compuestos y métodos de esta invención se pueden usar para tratar diversos aspectos de la patología cardiovascular. Se ha encontrado que los métodos de tratamiento de esta invención reducen las células endoteliales circulantes (CEC) en pacientes humanos. Las células endoteliales circulantes son marcadores de la disfunción endotelial y lesión vascular. La disfunción endotelial es un proceso inflamatorio sistémico que está vinculado con el daño cardiovascular y de órgano destino. El mayor número de CEC típicamente se correlaciona con el desarrollo, avance y muerte por patología cardiovascular. El número de CEC también se correlaciona con la nefropatía crónica y un menor IFG. Los niveles normales históricamente son ≤ 5 células/mL.

Las características típicas de la disfunción endotelial incluyen la incapacidad de las arterias y arteriolas de dilatarse completamente en respuesta a un estímulo apropiado. Esto genera una diferencia detectable entre los sujetos con disfunción endotelial y los que tienen

000050

un endotelio normal y sano. Dicha diferencia se puede probar mediante diversos métodos que incluyen la iontoforesis con acetilcolina, la administración intra-arterial de diversos agentes vasoactivos, el calentamiento local de la piel o la oclusión arterial temporaria mediante el inflado de un manguito de presión arterial hasta presiones elevadas. Las pruebas también se pueden realizar en las mismas arterias coronarias. Se piensa que estas técnicas estimulan al endotelio para que libere óxido nítrico (NO) y posiblemente algunos agentes más, que difunden hacia el músculo liso vascular circundante y causan la vasodilatación.

Por ejemplo, según los resultados del estudio de Fase II (Ejemplo 6), los pacientes tratados con RTA 402 durante 28 días mostraron una disminución en los marcadores de inflamación cardiovascular, a través de una reducción en el número de células endoteliales circulantes. La disminución en las CEC en el grupo de intención de tratar (n=20) fue 27%; la reducción en el grupo con niveles basales elevados (n=14) fue 40% (p=0,02) y nueve de esos pacientes después del tratamiento tuvieron un nivel normal de células endoteliales circulantes. Estos resultados concuerdan con una reversión de la disfunción endotelial.

Se ha encontrado que los métodos de tratamiento de esta invención reducen la metalopeptidasa de matriz 9 (MMP-9), las moléculas de adhesión solubles y factor de necrosis tumoral (TNF α) en la mayoría de los pacientes. Los niveles elevados de estas moléculas típicamente se correlacionan con malos desenlaces cardiovasculares.

VI. Formulaciones farmacéuticas y vías de administración

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar por una variedad de métodos, por ejemplo, por vía oral o por inyección (por ejemplo, inyección subcutánea, intravenosa, intraperitoneal, etc.). Según la vía de administración, los compuestos activos pueden estar recubiertos con un material que protege el compuesto contra la acción de ácidos y de otras condiciones naturales que podrían inactivar el compuesto. También se pueden administrar por perfusión/infusión continua en un sitio de enfermedad o herida. Se proporcionan ejemplos de formulaciones, incluyendo una dispersión de CDDO-Me basada en polímero que mostró una mejor biodisponibilidad por vía oral, en la Solicitud de Patente de EE. UU. No. 12/191.176, presentada el 13 de agosto, 2008, y que se incorpora en su totalidad por referencia a este documento. Las personas versadas en el tema reconocerán que se pueden usar otros métodos de fabricación para producir las dispersiones de la presente invención con propiedades y eficacia equivalentes (ver Repka y col., 2002 y las referencias citadas en dicha publicación). Tales métodos alternativos incluyen los siguientes, sin limitarse a éstos: evaporación de disolventes, extrusión, como la extrusión caliente de material fundido, y otras técnicas.

000051

Si se desea administrar el compuesto terapéutico por vías que no sean la administración parenteral, podría ser necesario revestir el compuesto con un material que prevenga su inactivación o coadministrar el compuesto con un material que evite la inactivación. Por ejemplo, el compuesto terapéutico podría administrarse a un paciente dentro de un vehículo apropiado, por ejemplo, en liposomas, o en un diluyente. Los diluyentes farmacéuticamente aceptables incluyen la solución salina y las soluciones amortiguadoras acuosas. Los liposomas incluyen emulsiones CGF de agua en aceite en agua además de liposomas convencionales (Strejan y col., 1984).

El compuesto terapéutico también se puede administrar por vía parenteral, intraperitoneal, intraespinal o intracerebral. Las dispersiones se pueden preparar en glicerol, polietilenglicoles líquidos, mezclas de éstos, y en aceites. En condiciones habituales de almacenamiento y uso, estas preparaciones pueden tener un conservante para prevenir el desarrollo de microorganismos.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para inyectables incluyen las soluciones acuosas estériles (cuando la composición es hidrosoluble) o dispersiones y polvos estériles para preparar las soluciones o dispersiones estériles inyectables en el mismo lugar de su administración. En todos los casos, la composición debe estar estéril y contar con una fluidez suficiente para permitir la fácil administración por jeringa. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe protegerse de la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un disolvente o un medio de dispersión que contenga, por ejemplo, agua, etanol, polioles (como el glicerol, propilenglicol, polietilenglicol líquido, y semejantes), mezclas adecuadas de éstos, y aceites vegetales. Se puede mantener una fluidez apropiada, por ejemplo, mediante el uso de un revestimiento como la lecitina, la matención de un tamaño de partícula apropiado cuando se trata de una dispersión, y por el uso de agentes tensoactivos. La prevención de la acción de microorganismos se puede lograr con diversos agentes antibacterianos y antimicóticos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timerosal, y semejantes. En muchos casos, es preferible incluir en la composición agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, cloruro de sodio, o polialcoholes tales como el manitol y sorbitol. Se puede producir una absorción prolongada de las composiciones inyectables mediante la inclusión en la composición de un agente que retrase la absorción, por ejemplo, el monoestearato de aluminio o la gelatina.

Las soluciones inyectables estériles se pueden preparar mediante la incorporación de la cantidad requerida del compuesto terapéutico dentro de un disolvente apropiado, con uno de los ingredientes indicados más arriba o una combinación de éstos, según sea necesario, seguido de una esterilización por filtración. Por lo general, las dispersiones se

000052

preparan por incorporación del compuesto terapéutico en un vehículo estéril que contiene un medio de dispersión básico y los demás ingredientes requeridos seleccionados de la lista anterior. Cuando se trata de polvos estériles para preparar soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación preferidos son el secado al vacío y la liofilización que generan el principio activo en polvo (es decir, el compuesto terapéutico) además de otros ingredientes deseados provenientes de una solución de dichos ingredientes previamente esterilizada por filtración.

El compuesto terapéutico se puede administrar por vía oral, por ejemplo, con un diluyente inerte o en un vehículo comestible y asimilable. El compuesto terapéutico y otros ingredientes también se pueden encapsular en una cápsula de gelatina dura o blanda, se pueden comprimir para formar tabletas, o se pueden incorporar directamente a la dieta del sujeto. Para la administración terapéutica por vía oral, el compuesto terapéutico se puede incorporar con excipientes y utilizado en forma de tabletas ingeribles, tabletas bucales, pastillas, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas y semejantes. Evidentemente, el porcentaje del compuesto terapéutico en las composiciones y preparaciones se puede variar. La cantidad del compuesto terapéutico en dichas composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtiene una dosis apropiada.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones parenterales en forma de dosis unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de la dosis. La forma de dosis unitaria, tal como se usa en este documento, se refiere a las unidades físicamente discretas que son dosis unitarias para los sujetos a tratar; cada unidad contiene una cantidad predeterminada del compuesto terapéutico calculada para producir el efecto terapéutico deseado, junto con el vehículo farmacéutico requerido. Las especificaciones para las formas de dosis unitaria de la invención están determinadas y dependen directamente de (a) las características singulares del compuesto terapéutico y el efecto terapéutico específico que se desea lograr, y (b) las limitaciones inherentes del arte de formulación farmacopeica de dicho compuesto terapéutico para el tratamiento de una afección seleccionada en un paciente.

El compuesto terapéutico también se puede administrar en forma tópica sobre la piel, ojos o mucosas. Alternativamente, si se desea una administración local a los pulmones, el compuesto terapéutico se puede administrar por inhalación en una formulación de polvo seco o de aerosol.

La dosis real de un compuesto de la presente invención o de una composición que comprende un compuesto de la presente invención administrada a un sujeto se puede determinar a partir de factores físicos y fisiológicos tales como la edad, sexo, peso corporal, gravedad de la afección, tipo de enfermedad tratada, intervenciones terapéuticas previas o

000053

simultáneas, factores idiopáticos del sujeto y la vía de administración. Una persona perita en la materia puede determinar estos factores. El profesional responsable de la administración típicamente determina la concentración de los principios activos en una composición y las dosis apropiadas para cada sujeto individual. El médico individual puede

ajustar la dosis en caso de alguna complicación.

Una cantidad eficaz típicamente varía desde aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 1000 mg/kg, desde aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 750 mg/kg, desde aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 500 mg/kg, desde aproximadamente 0,2 mg/kg a aproximadamente 250 mg/kg, desde aproximadamente 0,3 mg/kg a aproximadamente 150 mg/kg, desde aproximadamente 0,3 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, desde aproximadamente 0,4 mg/kg a aproximadamente 75 mg/kg, desde aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, desde aproximadamente 0,6 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg, desde aproximadamente 0,7 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, desde aproximadamente 0,8 mg/kg a aproximadamente 15 mg/kg, desde aproximadamente 0,9 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, desde aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg, desde aproximadamente 100 mg/kg a aproximadamente 500 mg/kg, desde aproximadamente 1,0 mg/kg a aproximadamente 250 mg/kg, o desde aproximadamente 10,0 mg/kg a aproximadamente 150 mg/kg, en una o más administraciones de dosis por día, durante un día o varios días (dependiendo, evidentemente, del modo de administración y de los factores analizados más arriba). Otras gamas de dosis adecuadas incluyen 1 mg a 10.000 mg por día, 100 mg a 10.000 mg por día, 500 mg a 10.000 mg por día, y 500 mg a 1000 mg por día. En algunas representaciones específicas, la cantidad es menos que 10.000 mg por día dentro de límites, por ejemplo, de 750 mg a 9.000 mg por día.

La cantidad eficaz puede ser menos de 1 mg/kg/día, menos de 500 mg/kg/día, menos de 250 mg/kg/día, menos de 100 mg/kg/día, menos de 50 mg/kg/día, menos de 25 mg/kg/día, menos de 10 mg/kg/día, o menos de 5 mg/kg/día. Alternativamente, puede estar entre 1 mg/kg/día y 200 mg/kg/día. Por ejemplo, con respecto al tratamiento de pacientes diabéticos, la unidad de dosis puede corresponder a una cantidad que reduce la glucosa sanguínea en por lo menos un 40% en comparación con un sujeto no tratado. En otra representación, la unidad de dosis es una cantidad que reduce la glucosa sanguínea a un nivel igual a la concentración de glucosa sanguínea $\pm$ 10% de un sujeto no diabético.

En otros ejemplos no limitantes, una dosis también puede comprender desde aproximadamente 1 microgramo/kg de peso corporal, aproximadamente 5 microgramos/kg de peso corporal, aproximadamente 10 microgramos/kg de peso corporal, aproximadamente 50 microgramos/kg de peso corporal, aproximadamente 100

microgramos/kg de peso corporal, aproximadamente 200 microgramos/kg de peso corporal, aproximadamente 350 microgramos/kg de peso corporal, aproximadamente 500 microgramos/kg de peso corporal, aproximadamente 1 miligramo/kg de peso corporal, aproximadamente 5 miligramos/kg de peso corporal, aproximadamente 10 miligramos/kg de peso corporal, aproximadamente 50 miligramos/kg de peso corporal, aproximadamente 100 miligramos/kg de peso corporal, aproximadamente 200 miligramos/kg de peso corporal, aproximadamente 350 miligramos/kg de peso corporal, aproximadamente 500 miligramos/kg de peso corporal, a aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal o más por administración, y cualquier gama comprendida dentro de estos límites. En ejemplos no limitantes de una gama proveniente de las cifras listadas en este documento, se puede administrar una gama de aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal, una gama de aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, aproximadamente 5 microgramos/kg de peso corporal a aproximadamente 500 miligramos/kg de peso corporal, etc., de acuerdo con las cifras descritas anteriormente.

En ciertas representaciones, una composición farmacéutica de la presente invención puede comprender, por ejemplo, por lo menos aproximadamente 0,1% de un compuesto de la presente invención. En otras representaciones, el compuesto de la presente invención puede comprender entre aproximadamente 2% y aproximadamente 75% del peso de la unidad, o entre aproximadamente 25% a aproximadamente 60%, por ejemplo, y cualquier gama dentro de dichos límites.

Se contemplan dosis únicas o dosis múltiples de los agentes. Las personas con habilidades normales en el tema pueden determinar los intervalos de tiempo deseados para administrar dosis múltiples, basándose solamente en la experimentación de rutina. Por ejemplo, se puede administrar a los sujetos dos dosis por día en intervalos de aproximadamente 12 horas. En algunas representaciones, el agente se administra una vez al día.

Los agentes se pueden administrar según un horario o programa de rutina. De acuerdo con este documento, un programa de rutina significa un período de tiempo designado y predeterminado. El programa de rutina puede abarcar períodos de tiempo que son idénticos o que tienen distinta duración, siempre que el programa esté predeterminado. Por ejemplo, el programa de rutina puede involucrar una administración dos veces por día, cada día, cada dos días, cada tres días, cada cuatro días, cada cinco días, cada seis días, semanal, mensual o cada cierto número intermedio prefijado de días o semanas. Alternativamente, el programa de rutina predeterminado puede involucrar una administración dos veces al día durante la primera semana, seguida de una administración

diaria durante varios meses, etc. En otras representaciones, la invención indica que los agentes se pueden tomar por vía oral y que el horario depende o no de la ingestión de alimentos. Así, por ejemplo, el agente se puede tomar cada mañana y/o cada noche, sin importar que el sujeto haya comido o que vaya a comer.

5 Los resultados de Fase 3 muestran que cada formulación de CDDO-Me basada en una dispersión polimérica tiene una disponibilidad biológica mucho mayor que las formulaciones de Forma A micronizada o Forma A nanocrystalina. Además, las formulaciones basadas en una dispersión polimérica han demostrado un aumento sorprendente en la biodisponibilidad por vía oral con respecto a las formulaciones de Forma B micronizada. Las formulaciones con copolímero de ácido metacrílico, Tipo C y HPMC-P
10 demostraron la mejor disponibilidad biológica en monos tratados.

VII. Terapia combinada

Además de usarse como monoterapia, los compuestos de la presente invención también podrían ser útiles en terapias combinadas. La terapia combinada eficaz se puede
15 lograr con una sola composición o formulación farmacológica que incluye ambos agentes, o con dos composiciones o formulaciones diferentes administradas al mismo tiempo, en donde una composición incluye un compuesto de esta invención y la otra incluye el segundo agente. Alternativamente, la terapia puede administrarse antes o después del tratamiento con el otro agente, a intervalos que varían entre minutos y meses.

20 Se pueden usar diversas combinaciones, como por ejemplo cuando un compuesto de la presente invención es “A,” y “B” representa un agente secundario, cuyos ejemplos no limitantes se describen a continuación:

25 A/B/A B/A/B B/B/A A/A/B A/B/B B/A/A A/B/B/B B/A/B/B
B/B/B/A B/B/A/B A/A/B/B A/B/A/B A/B/B/A B/B/A/A
B/A/B/A B/A/A/B A/A/A/B B/A/A/A A/B/A/A A/A/B/A

La administración de los compuestos de la presente invención a un paciente se ajusta a protocolos generales para administrar productos farmacéuticos, tomando en cuenta
30 la toxicidad del fármaco, si hay toxicidad presente. Se prevé que los ciclos de tratamiento se repetirían si fuera necesario.

Se contempla que se pueden usar otros agentes antiinflamatorios junto con los tratamientos de la actual invención. Se pueden usar otros inhibidores de la COX, incluyendo ácidos arilcarboxílicos (ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, diflunisal,
35 trisalicilato de colina y magnesio, salicilato, benorilato, ácido flufenámico, ácido mefenámico, ácido meclofenámico y ácido triflúmico), ácidos arilalcanoicos (diclofenac,

fenclofenac, alclofenac, fentiazac, ibuprofeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, naproxen, fenoprofeno, fenbufeno, suprofeno, indoprofeno, ácido tiaprofénico, benoxaprofeno, pirprofeno, tolmetin, zomepirac, clopinac, indometacina y sulindac) y ácidos enólicos (fenilbutazona, oxifenbutazona, azapropazona, feprazona, piroxicam e isoxicam). Ver también la Patente de EE. UU. No. 6.025.395, que se incorpora por referencia a este documento.

Los suplementos dietéticos y nutricionales supuestamente beneficiosos para el tratamiento o la prevención de la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, artritis reumatoide, enteropatía inflamatoria y todas las demás enfermedades cuya patogenia se cree que involucra una producción excesiva de óxido nítrico (NO) o de prostaglandinas, tales como la acetil-L-carnitina, octacosanol, aceite de prímula, vitamina B6, tirosina, fenilalanina, vitamina C, L-dopa, o una combinación de varios antioxidantes, se pueden usar junto con los compuestos de la presente invención.

Otras terapias secundarias específicas incluyen los inmunosupresores (para trasplantes y la nefropatía autoinmune), fármacos contra la hipertensión (para la nefropatía relacionada con la presión arterial elevada, por ejemplo, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y bloqueadores de los receptores de angiotensina), insulina (para la nefropatía diabética), agentes para reducir lípidos y colesterol (por ejemplo, inhibidores de la HMG-CoA reductasa tales como la atorvastatina o simvastatina), tratamientos para la hiperfosfatemia o hiperparatiroidismo asociados con la nefropatía crónica (por ejemplo, acetato de sevelamer, cinacalcet), diálisis y restricciones de la dieta (proteínas, sal, líquidos, potasio, fosfatos).

VIII. Ejemplos

Se incluyen los siguientes ejemplos para demostrar las representaciones preferidas de la invención. Las personas peritas en la materia apreciarán que las técnicas divulgadas en los ejemplos siguientes representan técnicas que según el inventor funcionan bien en la práctica de la invención, y por lo tanto se puede considerar que son los modos preferidos para practicar la invención. Sin embargo, las personas peritas en el tema apreciarán, en vista de esta divulgación, que se pueden hacer muchos cambios en las representaciones específicas que se divulgan e igualmente obtener un resultado equivalente o semejante sin alejarse del espíritu y alcance de la invención.

000057

Ejemplo 1: Materiales y métodos

Sustancias químicas. Se sintetizaron los triterpenoides como se ha descrito previamente en Honda y col. (1998), Honda y col. (2000b), Honda y col. (2002) y Yates y col. (2007), todos los cuales se incorporan por referencia a este documento.

Ejemplo 2: Resultados de isquemia-reperfusión en ratón

En un modelo de insuficiencia renal aguda isquémica en ratón, se pinza la arteria renal durante aproximadamente 20 minutos. Después de este plazo, se quita la pinza y el riñón se vuelve a perfundir con sangre. La isquemia-reperfusión produce daño renal y una disminución de la función renal que se puede evaluar mediante las concentraciones de nitrógeno ureico en la sangre (BUN), que aumentan después del daño renal. Como se muestra en las FIGS. 1a-d, la isquemia-reperfusión inducida por cirugía aumenta la concentración de BUN aproximadamente dos veces. Sin embargo, en animales tratados con 2 mg/kg de RTA 402 por vía oral, una vez al día, empezando dos días antes de la cirugía, las concentraciones de BUN se redujeron significativamente ($p < 0,01$) en comparación con los animales tratados con vehículo, y fueron semejantes a las concentraciones en los animales sometidos a una cirugía falsa (FIGS. 1a-c). Las determinaciones histológicas de daño renal e inflamación también mejoraron significativamente con el tratamiento con RTA 402 (FIG. 1d). Estos datos indican que el RTA 402 protege contra el daño tisular producido por isquemia-reperfusión.

Ejemplo 3: Resultados de lesión renal aguda producida por quimioterapia en ratas

En otro modelo de lesión renal aguda, se inyectaron ratas por vía intravenosa con el agente antineoplásico cisplatino. En los seres humanos, la nefrotoxicidad es un efecto secundario limitante de la dosis cuando se trata con cisplatino. Se piensa que el daño que produce el cisplatino a los túbulos proximales está mediado por un aumento en la inflamación, estrés oxidativo y apoptosis (Yao y col., 2007). Las ratas tratadas con una sola dosis de 6 mg/kg de cisplatino desarrollaron una insuficiencia renal, determinada por aumentos en las concentraciones sanguíneas de creatinina y BUN. El tratamiento con 10 mg/kg de RTA 402 por gavage oral, empezando un día antes del tratamiento con cisplatino y siguiendo cada día, redujo significativamente las concentraciones sanguíneas de creatinina y BUN (FIGS. 2a-b). La evaluación histológica de los riñones demostró que en los animales tratados con RTA 402, era menor la extensión del daño a los túbulos proximales, en comparación con los animales tratados con vehículo (FIG. 2c).

000058

Ejemplo 4: Reducción de la creatinina sérica en varias especies

La creatinina sérica se ha determinado en varias especies de animales tratados con RTA 402 en el transcurso de estudios de toxicología. Se han observado disminuciones significativas en la creatinina sérica con respecto a concentraciones basales o concentraciones en animales control, en monos cangrejeros, perros de raza “beagle” y ratas Sprague-Dawley (FIGS. 3a-d). Este efecto se ha observado en ratas tratadas con formas cristalinas y amorfas de RTA 402.

Ejemplo 5: Reducción de la creatinina sérica y aumento del IFGe en pacientes con cáncer

La creatinina sérica también se ha determinado en pacientes con cáncer inscritos en un ensayo clínico de fase I de RTA 402. Estos pacientes recibieron RTA 402 una vez por día en dosis entre 5 y 1.300 mg/día durante un total de 21 días cada 28 días. Se observó una disminución de la creatinina sérica de más del 15% ya a los ocho días después de iniciar el tratamiento, que se mantuvo hasta el final del ciclo (FIG. 4A). Esta reducción se mantuvo en aquellos pacientes que recibieron seis o más ciclos de tratamiento con RTA 402. Un subconjunto de pacientes con daño renal preexistente (niveles basales de creatinina sérica de por lo menos 1,5 mg/dL) también experimentó una disminución significativa en la creatinina sérica después del tratamiento con RTA 402. En estos pacientes, la creatinina sérica disminuyó progresivamente a lo largo del ciclo, de manera que las concentraciones del día 21 eran aproximadamente 25% menores que las concentraciones basales (FIG. 4A). Estos resultados se pueden resumir en la tabla siguiente.

	Todos los pacientes	Subconjunto con creatinina sérica basal elevada
Número de pacientes tratados con el fármaco durante por lo menos 3 semanas	45	8
% de pacientes con reducción en el día 21	87%	100%
% disminución de la creatinina sérica con respecto al valor basal	-18,3%	-24,5%
Valor de p (valor basal comparado con el valor del día 21)	0,001	0,0007

El índice de filtración glomerular estimado (IFGe) mejoró significativamente en los pacientes tratados con RTA 402 (FIG. 4B).

La FIG. 5 muestra los resultados después de por lo menos seis meses de tratamiento con RTA 402 en 11 pacientes con cáncer, que muestra un mejoramiento aproximadamente continuo en el IFGe. Algunos de estos pacientes se inscribieron en el estudio de fase I y otros se inscribieron en un estudio de RTA 402 (combinado con gemcitabina) para

pacientes con cáncer pancreático. Los resultados se pueden resumir como se indica a continuación en la Tabla 2.

000000

Tabla 2: IFGe en pacientes tratados con RTA 402 durante 6 ciclos.

		Estudio de tumores sólidos							Estudio pancreático			
ID del paciente:		402	406	408	409	410	421	427	1001	1104	1105	1106
Dosis (mg):		5	80	150	150/300	300/600	1300/900	1300	150	300/150	300	300
Ciclo (cada ciclo es de 28 días)	Basal	109,7	94,2	73,2	48,4	49,9	52,5	70,1	68,8	67,3	82,4	89,0
	1	109,7	125,9	82,1	62,6	69,6	58,6	101,3	78,9	95,7	106,6	106,3
	2	109,7	107,9	77,4	62,6	63,4	66,2	78,3	109,9	71,6	89,3	106,3
	3	95,7	107,9	69,4	62,6	63,4	75,8	88,4	135,7	141,2	106,6	106,3
	4	95,7	125,9	77,4	57,0	69,6	N/A	101,3	175,5	95,7	106,6	131,2
	5	109,7	107,9	77,4	69,2	63,4	88,4	101,3	175,5	114,4	131,6	131,2
	6	95,7	125,9	87,4	69,2	69,6	75,8	101,3	135,7	114,4	170,3	131,2

000061

Ejemplo 6: Estudio de fase 2 en pacientes con nefropatía diabética

También se ha medido la creatinina sérica en pacientes con nefropatía crónica inscritos en un ensayo clínico de RTA 402 de fase II, con rótulo al descubierto. Estos pacientes recibieron RTA 402 una vez al día en una de tres dosis (25 mg, 75 mg y 150 mg) durante un total de 28 días.

El estudio se diseñó con múltiples criterios de valoración, en categorías de resistencia a la insulina, disfunción endotelial/patología cardiovascular y nefropatía crónica. Los criterios de valoración se pueden resumir como sigue:

Resistencia a la insulina / Diabetes	Disfunción endotelial / Cardiovascular	Nefropatía crónica
Hgb A1c	CEC	IFG
Velocidad de utilización de la glucosa / “clamp” euglicémico	Proteína C-reactiva (CRP)	Creatinina sérica
Glucosa	E-Selectina	Depuración de creatinina
	Moléculas de adhesión endotelial (VCAM)	Cistatina C
	Citocinas	Adiponectina
		Angiotensina II

Un desenlace primario para este estudio es la determinación de los efectos de la administración oral de RTA 402 en tres dosis sobre el índice de filtración glomerular (estimado según la fórmula MDRD) en pacientes con nefropatía diabética.

Los desenlaces secundarios incluyen: (1) una evaluación de la seguridad y tolerabilidad de la administración oral de RTA 402 en tres dosis diferentes, en esta población de pacientes; (2) una evaluación de los efectos de la administración oral de RTA 402 en tres dosis sobre la creatinina sérica, la depuración de creatinina y la relación albúmina/creatinina urinaria en pacientes con nefropatía diabética; (3) una evaluación de los efectos de la administración oral de RTA 402 en tres dosis sobre la hemoglobina A1c en todos los pacientes inscritos y sobre la respuesta a la insulina mediante la prueba de “clamp” hiperinsulinémico euglicémico en los pacientes inscritos en solamente uno de los centros del estudio; (4) una evaluación de los efectos de la administración oral de RTA 402 en tres dosis sobre un panel de marcadores de inflamación, lesión renal, estrés oxidativo y disfunción de células endoteliales.

La población de pacientes seleccionada para este estudio tenía diabetes de tipo 2 con nefropatía crónica. La mayoría llevaba 20 años con un diagnóstico de control deficiente de la glicemia. La nefropatía crónica se estableció de acuerdo con la concentración elevada de creatinina sérica. La mayoría de los pacientes tenía un diagnóstico de patología cardiovascular y la mayoría estaba recibiendo tratamiento que se ajustaba a las normas de tratamiento para la diabetes, nefropatía crónica y patología cardiovascular (por ejemplo, insulina, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina/bloqueador de receptores de la angiotensina II [ACEI/ARB], bloqueador β , diurético y estatina). Las características demográficas basales se resumen a continuación:

Edad	59
Duración de la diabetes (años)	15,4
Nefropatía diabética	100%
Complicaciones no renales de la diabetes ¹	100%
Hipertensión	100%
Hgb A1c (%)	7,9%
Ineficacia de agentes orales contra la hiperglicemia	90%
Uso de ACEI/ARB	80%
Uso de estatinas	50%

¹Incluye la neuropatía y retinopatía
Todos los valores representan la media; n = 10; los primeros 10 pacientes que completaron el estudio.

Los criterios de inclusión de los pacientes fueron los siguientes: (1) diagnóstico de diabetes de tipo 2; (2) creatinina sérica en mujeres 1,3 – 3,0 mg/dL (115-265 μ mol/L), inclusive, y en hombres 1,5 – 3,0 mg/dL (133-265 μ mol/L), inclusive; (3) los pacientes tenían que estar dispuestos a usar métodos anticonceptivos eficaces; (4) las pacientes tenían que tener un resultado negativo en la prueba de embarazo en orina dentro de las 72 horas anteriores a la primera dosis del medicamento de estudio; (5) los pacientes tenían que ser capaces de cooperar y estar dispuestos a cooperar con todos los aspectos del protocolo y ser capaces de comunicarse bien; (6) los pacientes tenían que estar dispuestos a proporcionar su consentimiento escrito a la participación en este estudio clínico.

Los criterios de exclusión de los pacientes fueron los siguientes: (1) pacientes con diabetes de tipo 1 (insulino dependiente, diabetes de inicio juvenil); (2) pacientes con nefropatía no diabética diagnosticada (se consideró aceptable la nefroesclerosis simultánea con la nefropatía diabética), o con aloinjerto renal; (3) pacientes con la siguiente patología cardiovascular: angina de pecho inestable dentro de los 3 meses anteriores al inicio del estudio; infarto de miocardio; cirugía de revascularización coronaria (bypass) o angioplastia o stent coronarios por vía transluminal percutánea dentro de los 3 meses antes de iniciar el estudio; ataque isquémico transitorio dentro de los 3 meses antes de iniciar el estudio; accidente cerebrovascular dentro de los 3 meses antes de iniciar el estudio; valvulopatía cardíaca obstructiva o cardiomiopatía hipertrófica; bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado no mejorado con marcapasos; (4) pacientes con necesidad de terapia de inmunosupresión crónica (> 2 semanas), incluyendo los corticoesteroides (con excepción de los corticoesteroides inhalados o nasales) dentro de los 3 meses antes de iniciar el estudio; (5) pacientes con evidencia de disfunción hepática que incluye una bilirrubina total > 1,5 mg/dL (> 26 micromol/L) o valores de transaminasas hepáticas (aspartato aminotransferasa [AST] o alanina transferasa [ALT]) > 1,5 veces el límite superior normal; (6) para mujeres, si la paciente está embarazada, dando pecho o tiene intenciones de quedar embarazada; (7) pacientes con cualquier afección clínica concomitante que a criterio del investigador podría significar un riesgo para la salud del paciente durante su participación en el estudio o podría influenciar el desenlace del estudio; (8) pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquier componente del fármaco de estudio; (9) pacientes con alergia conocida al yodo; (10) pacientes que dentro de los últimos 30 días antes de iniciar el estudio se han sometido a procedimientos de diagnóstico o de intervención que exigieron un agente de contraste; (11) pacientes con un cambio o un ajuste de la dosis de cualquiera de los medicamentos siguientes: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, bloqueadores de los receptores de la angiotensina II, drogas antiinflamatorias no esteroideas (DAINE), o inhibidores de la COX-2, dentro de los últimos 3 meses; otros medicamentos contra la hipertensión y otros medicamentos contra la diabetes dentro de las 6 semanas anteriores al inicio del estudio; (12) pacientes con antecedentes de abuso de drogas o alcohol o que tengan exámenes positivos para cualquier droga de abuso (examen de orina positivo para drogas y/o prueba positiva en aire espirado determinada con alcoholímetro "breathalyser"); (13) pacientes que han participado en otro estudio clínico con productos de investigación o productos comerciales dentro de los 30 días antes de iniciar el estudio o que participarían en tal estudio simultáneamente; (14) pacientes incapaces de comunicarse o de cooperar con el investigador debido a problemas del idioma, problemas de desarrollo mental o función cerebral alterada.

000064

Hacia fines de septiembre de 2008, había 32 de 60 pacientes inscritos en este estudio. Todos los pacientes, excepto uno solo, recibían insulina y agentes antihiperglicemiantes conforme al tratamiento de referencia.

Se observó que el tratamiento con RTA 402 redujo el porcentaje de hemoglobina A1c en 28 días en diabéticos refractarios, cuando se administró el fármaco junto con el tratamiento de referencia. El tratamiento produjo una reducción de intención de tratar de aproximadamente 0,25 (n = 56) y en los pacientes con niveles basales elevados ($\geq 7,0$ basal) produjo una disminución de 0,50 (n = 35). Se muestra la reducción en el porcentaje de hemoglobina A1c en función de la gravedad de los valores basales en la FIG. 6, y en la FIG. 7 se muestra la reducción en función de la dosis. En los pacientes con nefropatía avanzada (Estadio 4) (IFG de 15-29 mL/min) hubo una reducción media en el porcentaje de A1c de aproximadamente 0,77. Todas las disminuciones fueron estadísticamente significativas.

La prueba de “clamp” hiperinsulinémico euglicémico mostró que el tratamiento de 28 días también mejoró el control de la glicemia y la sensibilidad a la insulina en los pacientes, determinada en función de la velocidad de utilización de la glucosa (GDR). Los pacientes mostraron una mejor velocidad de utilización de glucosa después de los 28 días de tratamiento; en los pacientes más afectados (velocidad de utilización de la glucosa < 4) la mejoría fue estadísticamente significativa ($p \leq 0,02$). La prueba de “clamp” hiperinsulinémico euglicémico se realizó en el día basal (día -1) y al final del estudio en el día 28. La prueba mide la velocidad de infusión de glucosa necesaria para compensar una creciente concentración de insulina, sin causar hipoglicemia. Este valor se usa para calcular la velocidad de utilización de glucosa.

En resumen, la prueba de “clamp” hiperinsulinémico euglicémico demora unas 2 horas. A través de una vena periférica, se introduce insulina a 10-120 mU por m^2 por minuto. Para compensar la infusión de insulina, se introduce una solución de glucosa al 20% para mantener la glicemia entre 5 y 5,5 mmol/L. La velocidad de infusión de la glucosa se calcula a partir de la determinación de la glicemia cada 5 a 10 minutos. La velocidad de infusión de la glucosa durante los últimos 30 minutos de la prueba se usa para calcular la sensibilidad a la insulina, determinada a partir de la velocidad de metabolización de la glucosa (M) en mg/kg/min.

Se realiza el siguiente protocolo para la prueba de “clamp” hiperinsulinémico euglicémico:

1) El paciente ayuna durante 8-10 horas antes del procedimiento.

2) En la mañana del clamp, se toman los signos vitales y se pesa al paciente.

000065

- 3) Colocar un catéter en sentido retrógrado en una mano, usando un catéter de 1¼ pulgada, calibre 18-20 G, para la extracción de muestras.
- 5 4) Preparar la tubería intravenosa con dos válvulas de tres pasos y tubería de extensión con lazo "J". Conectar la tubería con una clavija a una bolsa de un litro de NaCl al 0,9% que fluye a una velocidad suficiente para mantener la permeabilidad de la vena, a aproximadamente 10 mL/hora, hasta el momento de iniciar el procedimiento.
- 10 5) Aplicar un manto calefactor forrado en una funda de almohada y separado de la mano del paciente mediante una almohadilla. Esto permite extraer sangre arterializada del catéter venoso, por flujo arterial que se desvía por cortocircuito hacia la vena canulada.
- 6) Controlar la temperatura (aproximadamente 65 °C o 150°F) generada por el manto calefactor antes y durante el clamp, para mantener la arterialización.
- 15 7) Colocar otro catéter en el antebrazo distal contralateral, con un catéter de 1¼ pulgadas, calibre 18-20 G, para la línea de infusión. Preparar la tubería intravenosa con dos válvulas de tres pasos.
- 8) Colgar una bolsa de 500 mL de dextrosa al 20% y conectarla al puerto en el lado de la infusión.
- 20 9) Preparar la solución de infusión de insulina:
- a. Extraer 53 cc (50 cc de llenado excesivo) de solución salina de una bolsa de 500 cc de NaCl al 0,9% y desechar ese volumen.
- b. Extraer del sujeto 8 cc de sangre, con técnica aséptica, e inyectarla en un tubo separador de suero (tapa gris y roja).
- 25 c. Centrifugar el tubo separador de suero. Retirar 2 cc de suero e inyectarlo en la bolsa de 500 cc de NaCl al 0,9%.
- d. Agregar 100 unidades de insulina a la bolsa que contiene el suero y mezclar bien (0,2 U insulina/mL).
- e. Conectar la tubería intravenosa con una clavija de dos agujeros en la bolsa de NaCl al 0,9%.
- 30 f. Colocar en una bomba Baxter.
- 10) Extraer las muestras basales de sangre y anotar la hora de cada muestra. Los valores de glicemia basal en ayunas se obtienen antes de iniciar el bolo de cebado de insulina.
- 35 11) Calcular la velocidad de infusión de insulina para la dosis de cebado y una infusión de 60 mU/m². Esta insulina inicial sirve para inhibir la producción hepática de glucosa endógena. En sujetos delgados, esta inhibición se logra con

000066

40 mU/m². En sujetos obesos y resistentes a la insulina se necesitan 80 mU/m². En la población potencial de estudio, con un índice de masa corporal (IMC) de 27-40 kg/m², una infusión de 60 mU/m² debería ser suficiente para la inhibición. Podría ser necesario ajustar la infusión de insulina de 60 mU/m² que se sugiere si cambia el IMC.

12) Extraer muestras de 0,5 mL cada 5 minutos y usar los resultados del analizador de glucosa YSI Blood Glucose Analyzer para determinar y ajustar la velocidad de infusión de glucosa (mg/kg/min). Ajustar el volumen de sangre extraído según los exámenes de laboratorio adicionales que exija el protocolo. El clamp dura 120 minutos, que es una duración que se estima suficiente para determinar la sensibilidad a la insulina.

13) Rotular y guardar todos los resultados impresos del YSI, por ser documentos de origen.

14) Las velocidades de infusión de glucosa en los últimos 30 minutos del clamp euglicémico se ajustarán según el espacio de glucosa. Esto se usa para determinar la velocidad de metabolización de glucosa (M, en mg/kg/min), que representa la sensibilidad a la insulina del sujeto.

Como se muestra en la FIG. 8, el RTA 402 reduce el número de células endoteliales circulantes (CEC). La media del número de CEC, en células/mL, se muestra para el grupo de intención de tratar (ITT) y el grupo con valores basales elevados, antes y después del tratamiento con RTA durante 28 días. La reducción en el grupo de intención de tratar fue aproximadamente 20% y la reducción en el grupo con valores basales altos (>5 CEC/mL) fue aproximadamente 33%. La fracción de CEC positivas para iNOS se redujo en aproximadamente 29%. Se observó una normalización de los valores de CEC (≤ 5 células/mL) en 11 de los 19 pacientes con valores basales elevados.

Se aislaron CEC de sangre entera mediante el anticuerpo contra CD146, que es un anticuerpo contra el antígeno CD146 que se expresa en las células endoteliales y los leucocitos. Después de aislar las CEC, se usa un anticuerpo especial contra células endoteliales (CD105 Ab) conjugado con isotiocianato de fluoresceína (FITC) para identificar las CEC, usando el sistema CellSearch™. Se agrega un anticuerpo contra CD45 conjugado con una sustancia fluorescente para teñir los leucocitos y luego se elimina dicha señal mediante un ajuste de ventana. Aparece una revisión general de este método en Blann y col. (2005), que se incorpora por referencia en su totalidad a este documento. Las muestras de CEC también se evaluaron por inmunotinción para determinar la presencia de iNOS. El tratamiento con RTA 402 redujo el número de CEC positivas para iNOS en

000067

aproximadamente un 29%, lo cual es otra indicación de que el RTA 402 reduce la inflamación en células endoteliales.

Se demostró que el RTA 402 produce una mejoría significativa en ocho indicadores de función renal y estado renal, incluyendo el IFGe basado en creatinina sérica (FIG. 9),
5 depuración de creatinina, BUN (FIG. 11A), fosfato sérico (FIG. 11B), uricemia (FIG. 11C),
cistatina C, adiponectina (FIG. 10A), y angiotensina II (FIG. 10B). La adiponectina sirve
para predecir la mortalidad por todas las causas y la nefropatía terminal en pacientes con
nefropatía diabética. La adiponectina y angiotensina II, que están elevadas en los pacientes
con nefropatía diabética, se correlacionan con la gravedad de la patología renal (FIGS.
10 10A-B). Se muestran los efectos sobre BUN, fosfatos y ácido úrico en las FIGS. 11A-C.

En los pacientes tratados con dosis más elevadas (75 o 150 mg) de RTA 402, se
observaron leves aumentos en la proteinuria (aproximadamente 20 a 25%). Esto concuerda
con estudios que indican que un mejor IFG se correlaciona con un aumento en la
proteinuria. Por ejemplo, en un estudio clínico a largo plazo con más de 25.000 pacientes,
15 el tratamiento con ramipril (un inhibidor de la ECA) disminuyó la velocidad con la cual
disminuía el IFGe, en forma más eficaz que el telmisartan (un bloqueador de los receptores
de angiotensina) o la combinación de ramipril y telmisartan (Mann y col., 2008). Al mismo
tiempo, aumentó más la proteinuria en el grupo ramipril que en los otros dos grupos. Los
principales desenlaces renales también mejoraron más con cada fármaco individual que con
20 la terapia combinada, aunque el aumento de la proteinuria fue menor en el grupo que
recibió terapia combinada. En otros estudios se ha demostrado que los fármacos que
reducen el IFG, como los inhibidores de la ECA, también reducen la proteinuria (Lozano y
col., 2001; Sengul y col., 2006). Otros estudios han demostrado que los fármacos que
producen un aumento agudo del IFG, como ciertos bloqueadores de los canales de calcio,
25 aumentan la proteinuria en hasta un 60% durante la dosificación a corto plazo (Agodoa y
col., 2001; Viberti y col., 2002).

* * * * *

30 Todas las composiciones y/o métodos divulgados y reivindicados en este
documento se pueden fabricar y realizar sin experimentación indebida, en vista de la actual
divulgación. Si bien las composiciones y métodos de esta invención se han descrito en
función de sus representaciones preferidas, las personas peritas en el tema entenderán que
se pueden aplicar variaciones a las composiciones y/o métodos y en los pasos o en la
35 secuencia de los pasos del método descrito en este documento sin alejarse del concepto,
espíritu y alcance de la invención. En forma más específica, quedará aparente que ciertos
agentes químicamente y fisiológicamente relacionados podrían sustituirse por los agentes

000068

descritos en este documento y se obtendrían resultados idénticos o semejantes. Se considera que todas esas sustituciones y modificaciones semejantes que son evidentes para las personas versadas en el tema están dentro del espíritu, alcance y concepto de la invención tal como se define en las reivindicaciones adjuntas.

000069

IX. Referencias

Las siguientes referencias se incorporan a este documento específicamente por referencia, en la medida que proporcionan detalles ejemplares sobre los procedimientos u otros detalles que sirven para suplementar los que se enuncian en este documento.

Patente de EE. UU. No. 6.025.395.

Patente de EE. UU. No. 6.326.507.

Patente de EE. UU. No. 6.974.801.

Patente Prov. de EE. UU. No. 60/955.939.

Solicitud de Patente de EE. UU. No. 12/191.176.

Agodoa y col., *JAMA*, 285:2719-2728, 2001.

Ahmad y col., *J. Biol. Chem.*, 281:3576-3579, 2006.

Aschner y col., *Diabetes Care*, 29(12):2632-2637, 2006.

Blann y col., *Thromb. Haemost.* 93: 228-35 (2005).

DeFronzo y col., *Am. J. Physiol.*, 237(3):E214-223, 1979.

Dinkova-Kostova y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 102(12):4584-4589, 2005.

Goldstein y col., *Diabetes Care*, 30(8):1979-1987, 2007.

Goodman y col., *Kidney Int.*, 72:945-953, 2007.

Honda y col., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 12:1027-1030, 2002.

Honda y col., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 19:2711-2714, 1998.

Honda y col., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 9:3429-3434, 1999.

Honda y col., *J. Med. Chem.*, 43:1866-1877, 2000a.

Honda y col., *J. Med. Chem.*, 43:4233-4246, 2000b.

Honda y col., *Med. Chem. Lett.*, 7:1623-1628, 1997.

Honda y col., *Org. Biomol. Chem.*, 1:4384-4391, 2003.

Huang y col., *Cancer Res.*, 54:701-708, 1994.

Ikeda y col., *Cancer Res.*, 63: 5551-5558, 2003.

Ikeda y col., *Mol. Cancer Ther.*, 3:39-45, 2004.

Kobayashi y Yamamoto, *Antioxid. Redox. Signal.*, 7:385-394, 2005.

Liby y col., *Cancer Res.*, 65:4789-4798, 2005.

Liu, *J. Ethnopharmacol.*, 49:57-68, 1995.

Lozano y col., *Nephrol. Dial. Transplant.*, 16[Suppl 1]:85-89, 2001.

Ma y col., *Am. J. Pathol.*, 168:1960-1974, 2006.

Mann y col., *The Lancet* 372: 547-553, 2008.

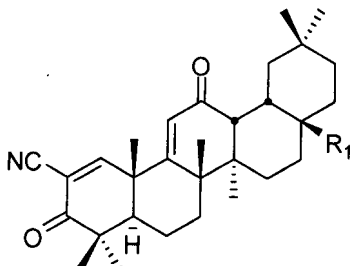
Maines y Gibbs, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 338:568-577, 2005.

000070

- Minns y col., *Gastroenterology*, 127:119-26, 2004.
- Mix y col., *Mol. Pharmacol.*, 65:309-318, 2004.
- Nath, *Kidney Int.*, 70, 432-443, 2006.
- Nichols, *Drug News Perspect.*, 17:99-104, 2004.
- Nishino y col., *Cancer Res.*, 48:5210-5215, 1988.
- Place y col., *Clin. Cancer Res.*, 9:2798-2806, 2003.
- Pullman y col., *Vasc. Health Risk Manag.*, 2(3):203-212, 2006.
- Repka, MA, McGinity, JW, Zhang, F, Koleng, JJ, Hot-melt extrusion technology. *En : Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 2^a edición, New York, NY : Marcel Dekker, 2002 : 203-206.
- Sengul y col., *Diab. Res. Clin. Pract.*, 71:210-219, 2006.
- Shishodia y col., *Clin. Cancer Res.*, 12(6):1828-1838, 2006.
- Suh y col., *Cancer Res.*, 63:1371-1376, 2003.
- Suh y col., *Cancer Res.*, 58:717-723, 1998.
- Suh y col., *Cancer Res.*, 59(2):336-341, 1999.
- Tumlin y col., *Am. J. Cardiol.*, 98:14K-20K, 2006.
- Viberti y col., *Circulation*, 106:672-678, 2002.
- Wang y col., *Mol. Endocrinol.*, 14:1550-1556, 2000.
- Wardle, *Nephrol. Dial. Transplant.*, 16,1764-1768 2001.
- Wermuth y Stahl, en: *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use — A Handbook*, Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002.
- Yao y col., *Am. J. Med. Sci.*, 334(2):115-24, 2007.
- Yates y col., *Mol. Cancer Ther.*, 6(1):154-162, 2007.
- Yoh y col., *Kidney Int.*, 60, 1343-1353, 2001.
- Zingarelli y col., *Crit Care Med.*, 31, S105-S111, 2003.
- Zoccali, *J. Amer. Soc. Nephrol.*, 17:S61-S-63, 2006.

REIVINDICACIONES

1. Un método para tratar la nefropatía, resistencia a la insulina, diabetes, disfunción endotelial, esteatosis hepática o patología cardiovascular en un sujeto que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la estructura:



en donde R_1 es:

$-\text{CN}$, o

$\text{C}_1\text{-C}_{15}$ -acilo o $\text{C}_1\text{-C}_{15}$ -alquilo, en donde cualquiera de estos grupos puede estar sustituido con un heteroátomo o no sustituido con un heteroátomo; o

una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato de dicho compuesto.

2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque al menos una porción del compuesto se encuentra en forma poliforma y porque además la forma polimorfa es una forma amorfa que tiene un patrón de difracción de rayos X ($\text{CuK}\alpha$) con un pico de halo de $13.5^\circ 2\theta$, y un valor de T_g .
3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizada porque el valor de T_g se encuentra en el rango de 120°C hasta 135°C .
4. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizada porque el valor de T_g se encuentra en el rango de 125°C hasta 130°C .
5. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 caracterizada porque además comprende un excipiente, en donde el excipiente es (A) un carbohidrato, un derivado de carbohidrato, o un polímero de carbohidrato; (B) un polímero orgánico sintético; (C) una sal de ácido orgánico; (D) una proteína, un polipéptido o péptido y (E) un polisacárido de elevado peso molecular.

000072

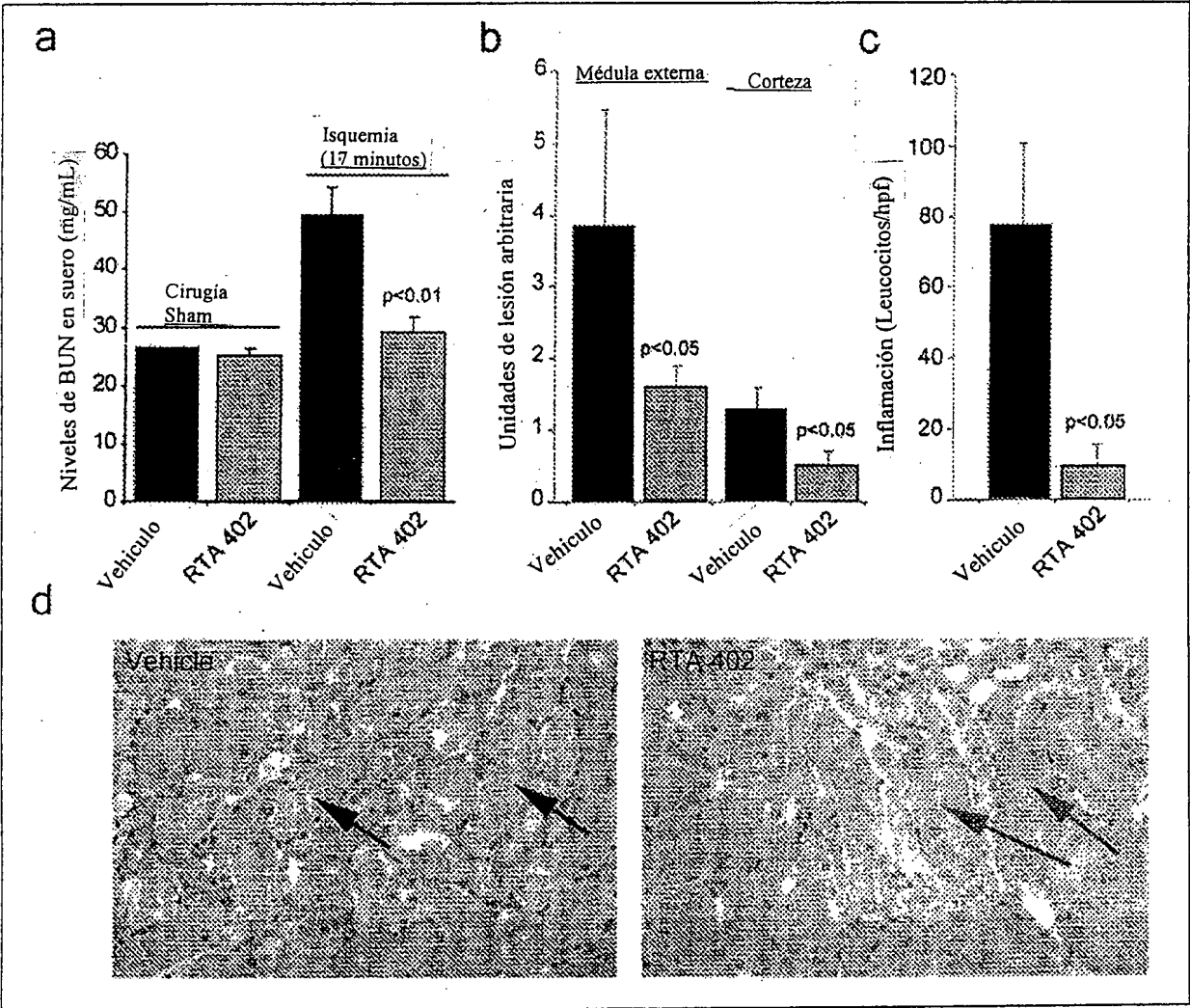
6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizada porque el excipiente es un polímero orgánico sintético.
7. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizada porque el excipiente se selecciona del grupo integrado por una hidroxipropil-metil-celulosa, un poli [1-(2-oxo-1-pirrolidinil)etileno o uno de sus copolímeros y un copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo.
8. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizada porque el excipiente es ester ftalato de hidroxipropil-metil-celulosa.
9. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizada porque el excipiente es PVP/VA.
10. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizada porque el excipiente es copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo (1:1).
11. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizada porque el excipiente es copovidona.

000073

RESUMEN

La presente invención se trata de métodos para tratar y prevenir la nefropatía, resistencia a la insulina/diabetes, esteatosis hepática, y/o disfunción endotelial/patología cardiovascular mediante el uso de triterpenoides sintéticos, opcionalmente combinados con un segundo tratamiento o una segunda profilaxis.

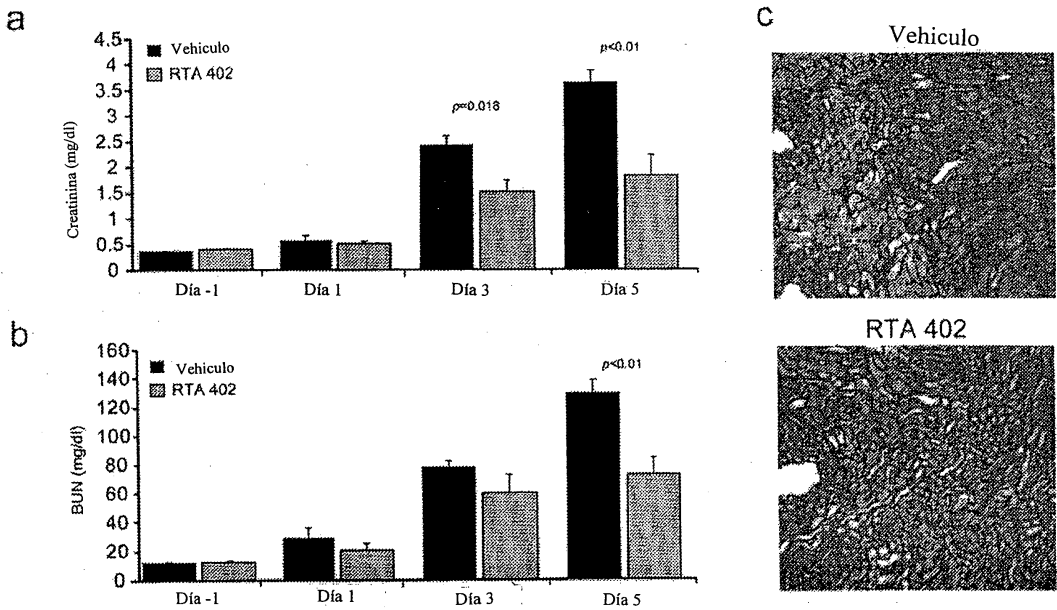
000074



FIGURAS 1A-D

000075

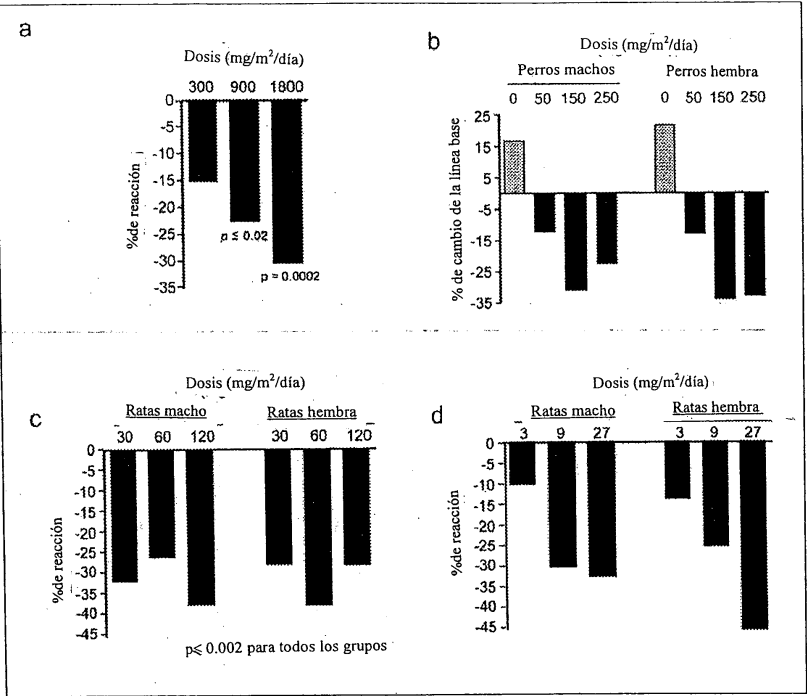
101



FIGURAS 2A-C

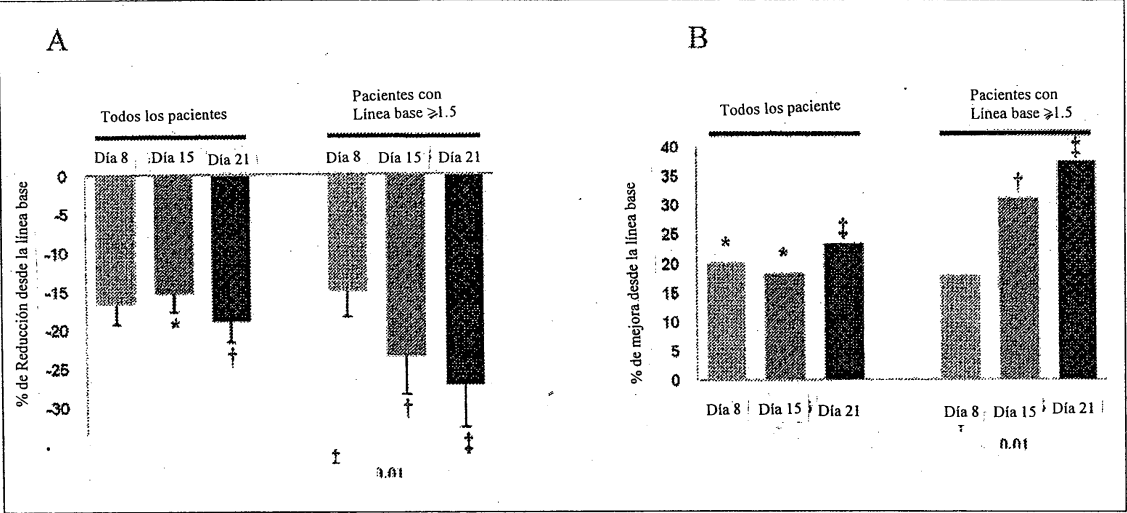
000076

202



FIGURAS 3A-D

000077



FIGURAS 4A-D

000078

104

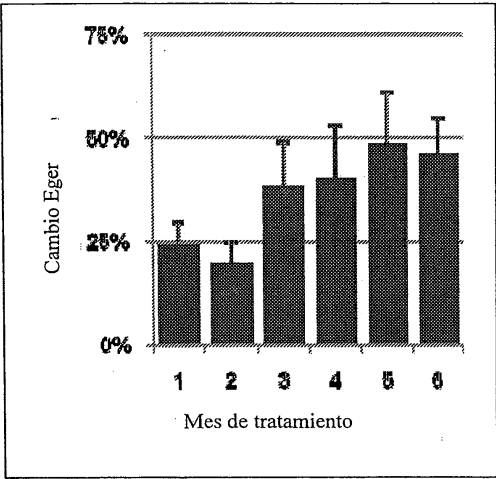


FIGURA 5

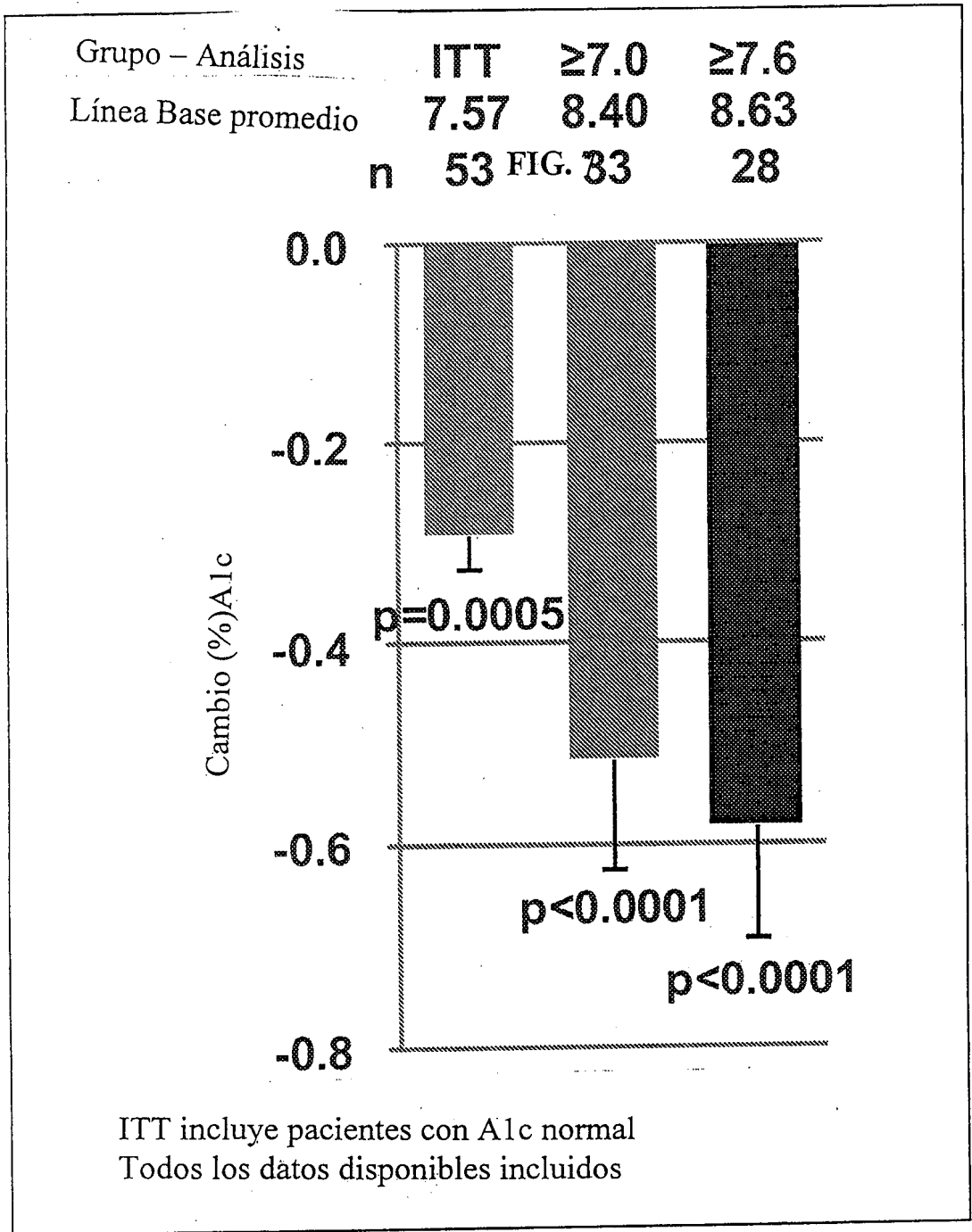


FIGURA 6

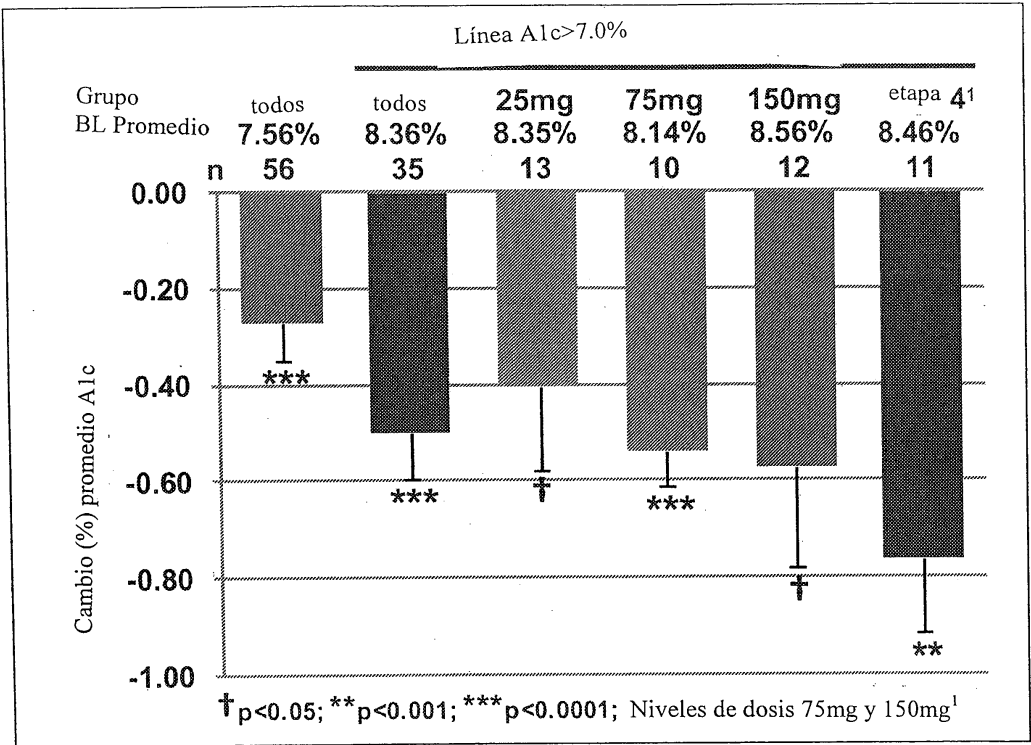


FIGURA 7

000081

609

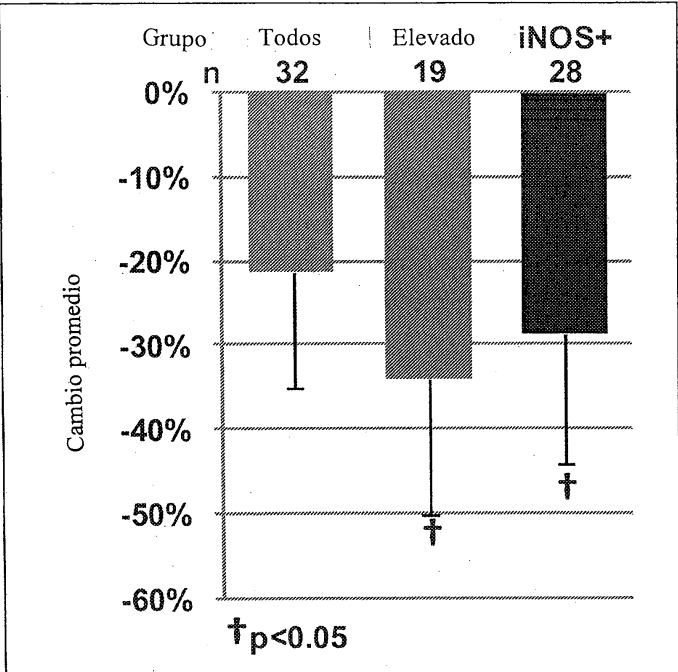


FIGURA 8

000082

108

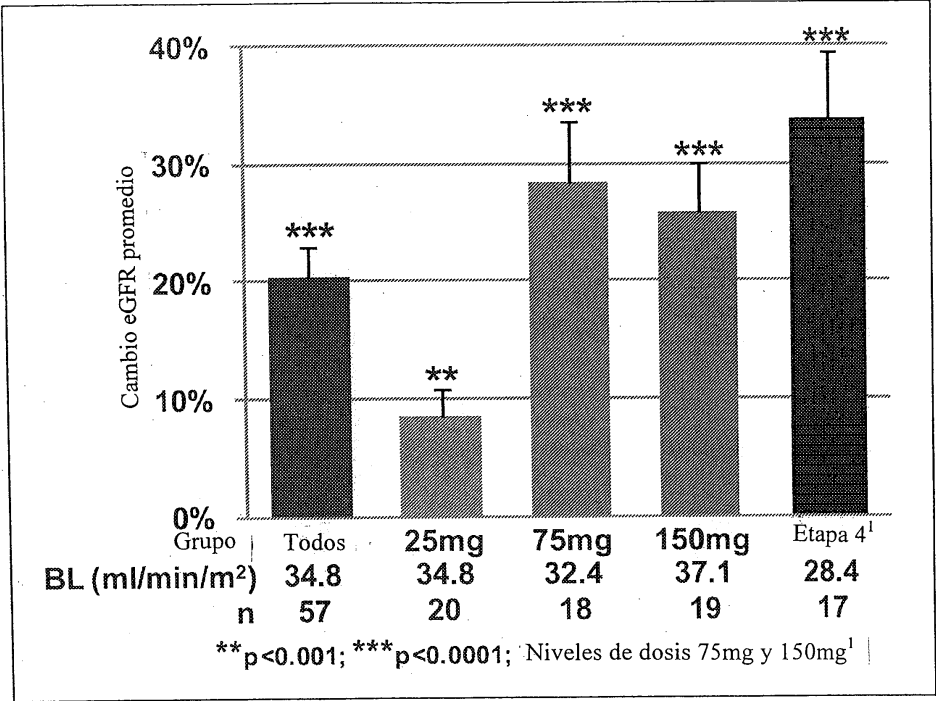


FIGURA 9

000083
/09

10/15

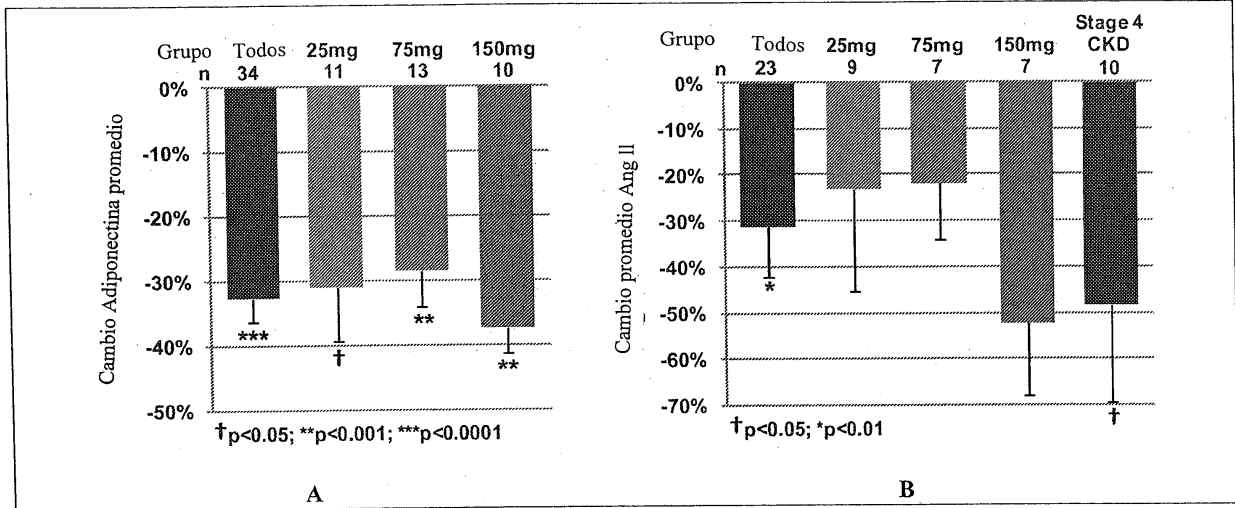


FIGURA 10A-B

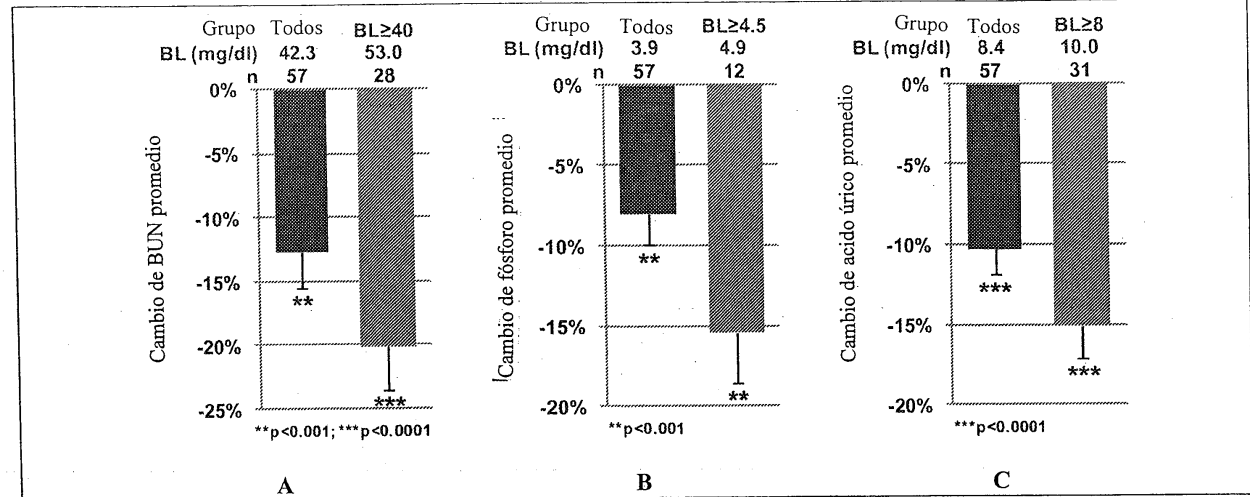


FIGURA 11A-C

000085

11/

12/15

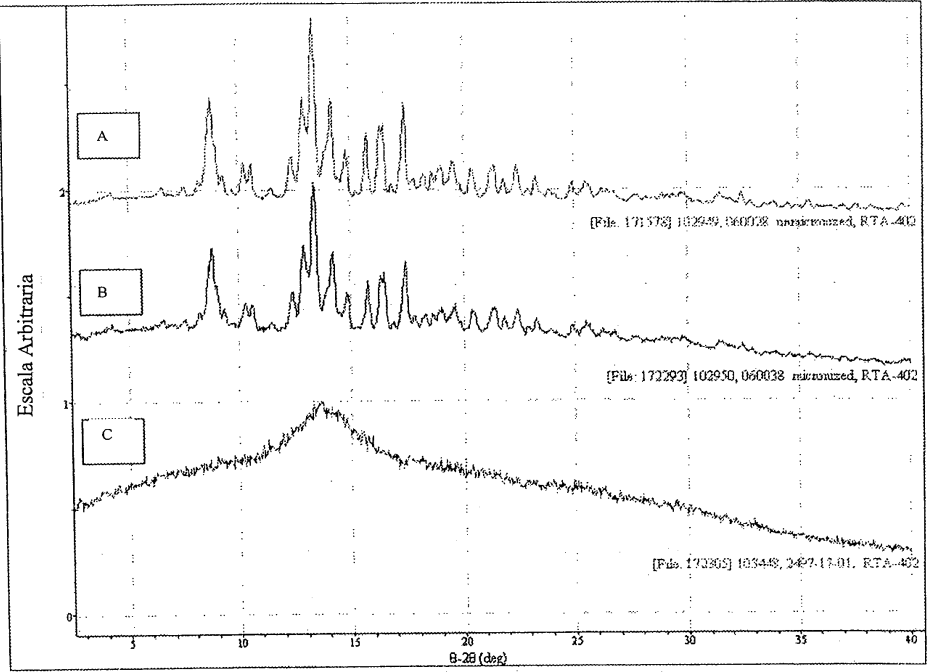


FIGURA 12A-C

000085

112

Muestra: RTA-402
Tamaño: 4.4000 mg
Método: 25-250-10
Comentario: 102949, 060028 unmicronized, C, 10°C/min, 2429-98-02, r1, p1

DSC

File: I:\LIMS\EP20060937\DSC\181883.dsc
Operator: kel
Run Date: 2006-07-27 13:28
Instrument: DSC Q1000 V9.0 Build 275

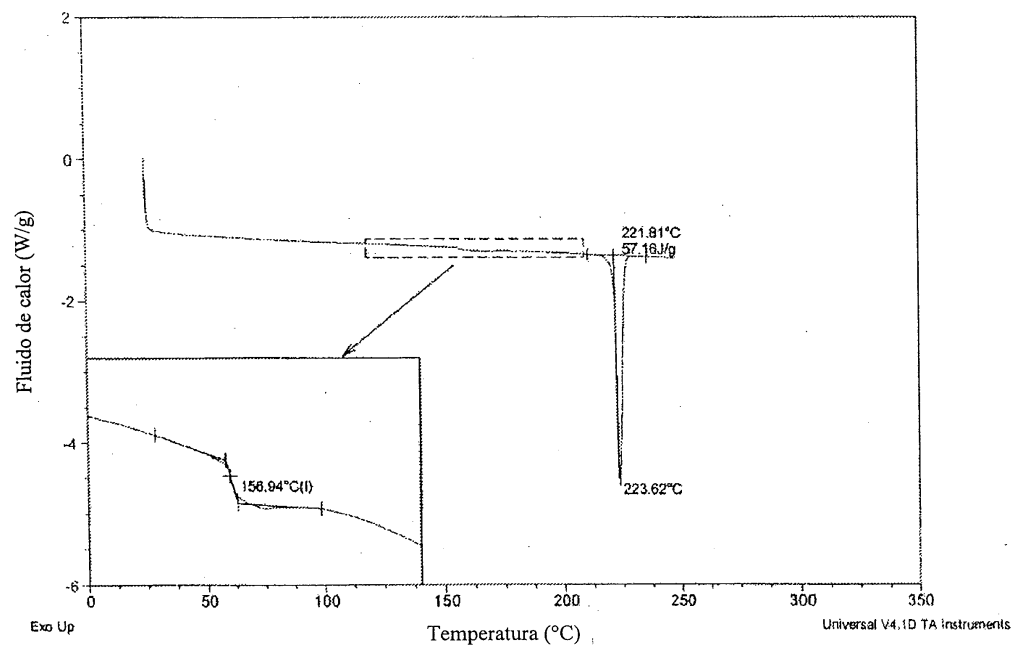


FIGURA 13

000087

113

Muestra: RTA-402
Tamaño: 0900 mg
Método: NM2F-251250m0.8p60
Comentario: 103448, 2497-17-01, 2°C/min, C

DSC

File: \\Dsc3D\LIMSDATA\172776.DSC
Operator: kel
Run Date: 01-Aug-2006 10:21
Instrument: 2920 MDSC V2.6A

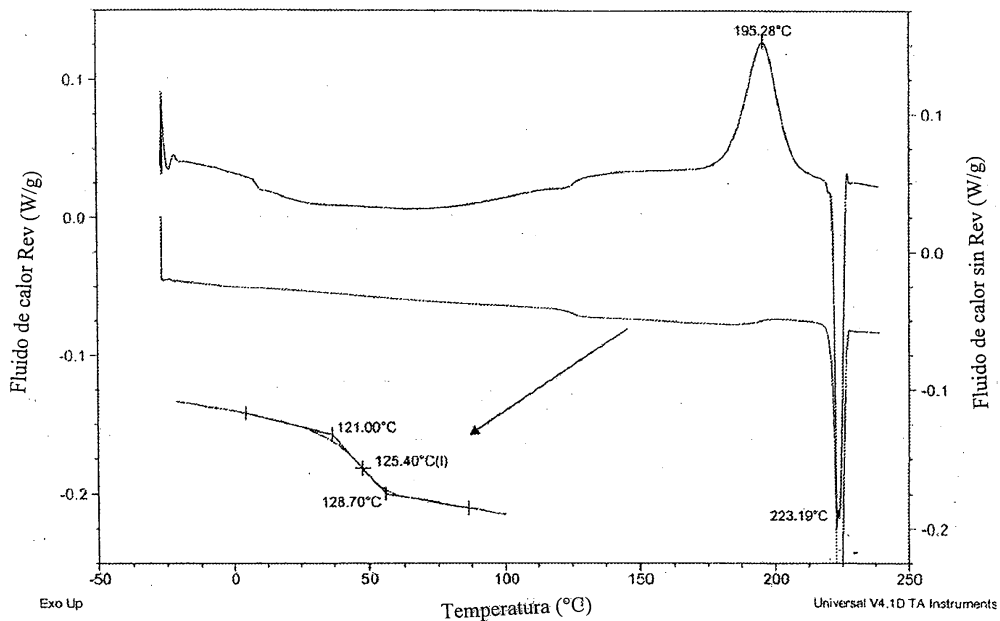


FIGURA 14

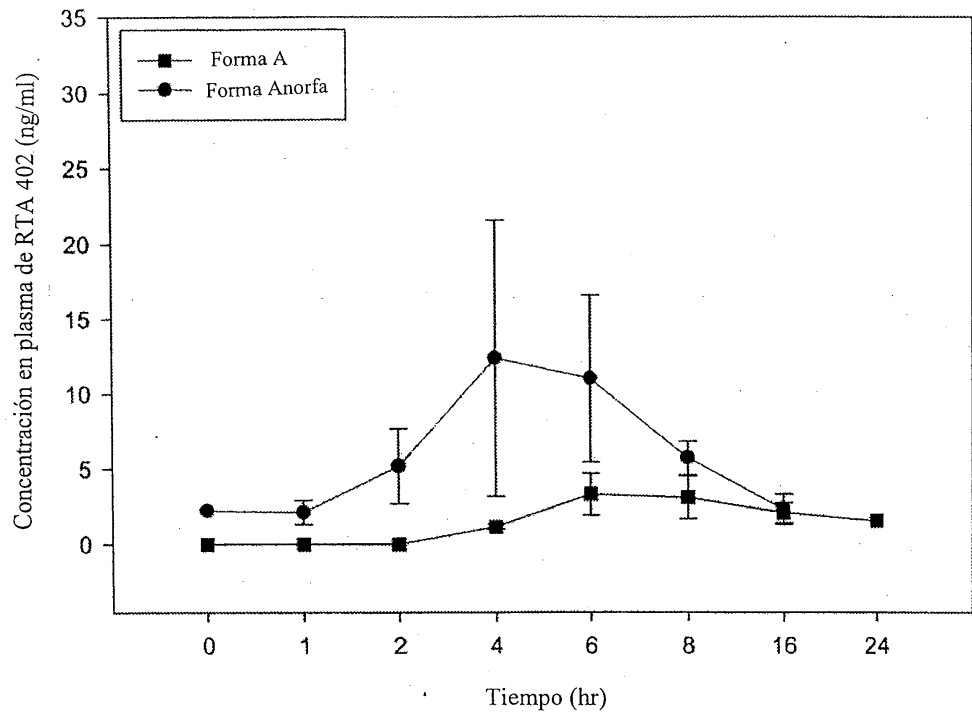


FIGURA 15

000000

1/5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0010093

Bogotá D.C., Febrero 01 de 2013 - 08:58:09

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	545480025	31/01/2013	51.827.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1603 INVOCAR LA NOTORIDAD DENTRO DE UN TRAMITE DE OPOSICION	450.000.00	450.000.00
				\$450.000.00

SON: **CUATROCIENTOS CINCUENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-098518- -00011-0000

Fecha: 2013-02-28 15:21:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 91

P 3675

000000

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Febrero 1 de 2013 - 08:59:12

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 002414

Bogotá D.C., Enero 10 de 2013 - 07:58:31

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	98426	26/09/2012		5.000.00
RECIBO DE CA	999999999	140181	19/12/2012		5.000.00
RECIBO DE CA	999999999	142000	26/12/2012		10.000.00
RECIBO DE CA	999999999	144532	28/12/2012		40.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMITE	30.000.00	30.000.00
			\$30.000.00

SON: **TREINTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-098518- -00011-0000

Fecha: 2013-02-28 15:21:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 91

p. 3675

000091

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Enero 10 de 2013 - 07:58:32