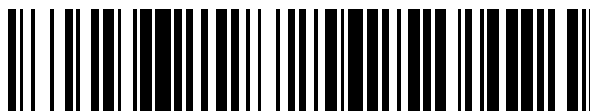


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 768 204**

51 Int. Cl.:

A61K 31/275 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.04.2011 PCT/US2011/032156**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.10.2011 WO11130302**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.04.2011 E 11715645 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2019 EP 2558105**

54 Título: **Metil bardojolona para el tratamiento de la obesidad**

30 Prioridad:

01.10.2010 US 389090 P
12.04.2010 US 323276 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.06.2020

73 Titular/es:

REATA PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
2801 Gateway Drive, Suite 150
Irving, TX 75063-2648, US

72 Inventor/es:

MEYER, COLIN, J. y
HUFF, WARREN

74 Agente/Representante:

SÁNCHEZ SILVA, Jesús Eladio

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 768 204 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

5 Metil bardoaxolona para el tratamiento de la obesidad

Antecedentes de la invención

10 I. Campo de la invención

La presente invención se refiere en general a los campos de la biología y la medicina. Más particularmente, se refiere a la metil bardoaxolona para su uso en el tratamiento de enfermedades, como la obesidad.

15 II. Descripción de la técnica relacionada

La obesidad se ha convertido en un problema de salud serio en los Estados Unidos y otras naciones desarrolladas. En los Estados Unidos, el 65 % de la población adulta se considera con sobrepeso u obesa, y más del 30 % de los adultos cumplen con los criterios de obesidad. La Organización Mundial de la Salud ha estimado que más de mil millones de adultos en todo el mundo tienen sobrepeso, de los cuales 300 millones se consideran clínicamente obesos (Hotamisligil, 2006). La incidencia de obesidad en los niños también está creciendo rápidamente en muchos países. La obesidad es un importante factor de riesgo de enfermedad cardiovascular, accidente cerebrovascular, resistencia a la insulina, diabetes tipo 2, enfermedad hepática, enfermedad neurodegenerativa, enfermedades respiratorias y otras enfermedades graves, y se ha relacionado como un factor de riesgo para ciertos tipos de cáncer, incluido el cáncer de mama y de colon. Además de sus efectos en la salud física, la obesidad tiene efectos adversos significativos sobre la calidad de vida y el bienestar psicológico. Es probable que la incidencia de obesidad, que ya es alta, crezca como resultado de estilos de vida cada vez más sedentarios en muchos países. Además, ciertos medicamentos psiquiátricos ampliamente utilizados, en particular los antipsicóticos atípicos, se asocian con el aumento de peso y un mayor riesgo de diabetes. Dado que estos medicamentos deben usarse de manera crónica para lograr un control adecuado de los síntomas psiquiátricos, y el cumplimiento del tratamiento en pacientes con trastornos mentales es con frecuencia deficiente, estos efectos secundarios presentan una barrera para el cumplimiento y un riesgo de salud adicional importante para los pacientes.

Aunque está bien establecido que la pérdida de peso se puede lograr mediante una reducción de la ingesta calórica y una mayor actividad física, la obesidad sigue siendo un problema insoluble en los países occidentales, especialmente en los Estados Unidos. El descubrimiento de medicamentos seguros y efectivos para inducir la pérdida de peso ha sido un importante objetivo de investigación durante décadas. Sin embargo, hasta la fecha, los medicamentos que han demostrado eficacia también producen efectos secundarios significativos o han mostrado una eficacia modesta. Por ejemplo, las anfetaminas se han utilizado eficazmente como supresores del apetito, pero tienen un gran riesgo de dependencia junto con otros efectos secundarios. El descubrimiento de la leptina, una hormona peptídica que desempeña un papel importante en la regulación del apetito, se consideró un posible avance en el tratamiento de la obesidad, pero en los ensayos clínicos la leptina no fue efectiva. Más recientemente, los antagonistas de los receptores de cannabinoides se estaban desarrollando como medicamentos contra la obesidad, pero mostraron efectos secundarios psiquiátricos inaceptables. Del mismo modo, los medicamentos diseñados para reducir la absorción de grasas en el sistema digestivo se han asociado con importantes efectos secundarios gastrointestinales.

45 Fujioka Ken, y otros: " Pharmacologic treatment options for obesity: current and potential medications", NUTRITION IN CLINICAL PRAC, WILLIAMS AND WLIKINS, BALTIMORE, MD, EE. UU., Vol. 22, núm. 1, 1ro de febrero de 2007, describen varios compuestos para el tratamiento de la obesidad.

50 En consecuencia, existe una importante necesidad de nuevos tratamientos contra la obesidad. En particular, existe la necesidad de tratamientos contra la obesidad con efectos secundarios limitados que se puedan usar de manera segura en combinación con otros medicamentos de uso común en pacientes obesos, como medicamentos antidiabéticos, medicamentos antihipertensivos, agentes reductores del colesterol e insulina. Por lo tanto, los agentes que puedan usarse para el tratamiento de la obesidad representarían un avance importante.

55 Resumen de la invención

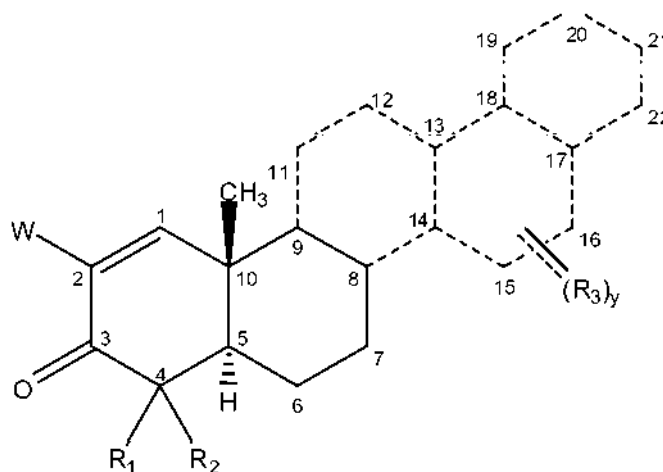
La invención se refiere a un compuesto para su uso en la reducción terapéutica del peso de un paciente humano, según se define en la reivindicación 1. También describimos métodos para tratar sujetos obesos o con sobrepeso con activadores selectivos del factor de transcripción antioxidante Nrf2, como un modulador antioxidante de la inflamación (AIM) para reducir el peso del sujeto. También se describe un método para reducir el peso en un sujeto que lo necesita que comprende administrar al sujeto un modulador antioxidante de la inflamación (AIM) en una cantidad suficiente para reducir el peso del sujeto. También se describe un método para tratar a un sujeto que lo necesita que comprende administrar al sujeto un modulador antioxidante de la inflamación (AIM) en una cantidad suficiente para reducir el peso del sujeto.

En algunas formas de realización, el sujeto tiene un exceso de grasa corporal. En algunas formas de realización, el sujeto tiene sobrepeso. En algunas formas de realización, el índice de masa corporal (IMC) del sujeto es de 25 kg/m² a 30 kg/m². En algunas formas de realización, el sujeto es obeso o presenta uno o más síntomas de obesidad. En algunas formas de realización, la obesidad es de clase I. En algunas formas de realización, el IMC del sujeto es de 30 kg/m² a 35 kg/m². En algunas formas de realización, la obesidad es de clase II. En algunas formas de realización, el IMC del sujeto es de 35 kg/m² a 40 kg/m². En algunas formas de realización, la obesidad es de clase III. En algunas formas de realización, el IMC del sujeto es de 40 kg/m² a 80 kg/m². En algunas formas de realización, el sujeto es un ser humano.

En algunas variaciones de una o más de las formas de realización anteriores, el método reduce el peso de un sujeto en 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 16 %, 17 %, 18 %, 19 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 % o 65 %.

El compuesto de la presente reivindicación 1 también induce selectivamente Nrf2 en el sujeto. En algunas variaciones de una o más de las formas de realización anteriores, el compuesto de la reivindicación 1 también inhibe la activación de NF-κB en el sujeto.

También se describe el compuesto AIM de la fórmula:



en donde:

W es un grupo de extracción de electrones;
R₁ y R₂ son cada uno independientemente:
hidrógeno, hidroxilo, alquilo_(C≤8), alquilo_(C≤8) sustituido, alqueno_(C≤8), alqueno_(C≤8) sustituido, alcoxi_(C≤8) o alcoxi_(C≤8) sustituido; o

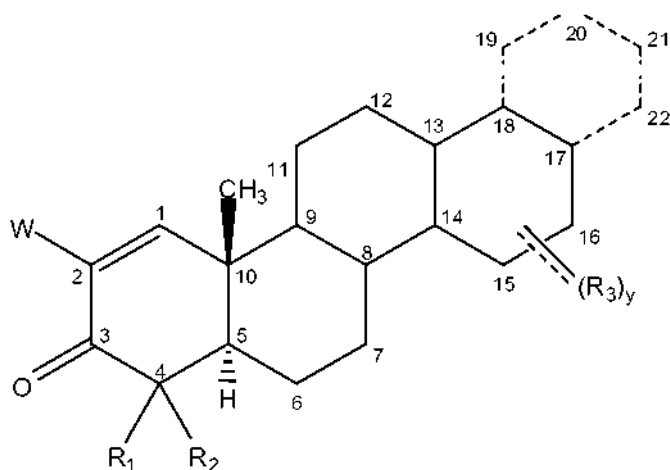
R₁ y R₂ se toman juntos y son alcanodiilo_(C≤18), alquendiilo_(C≤18), arenodiilo_(C≤18), alcoxidiilo_(C≤18), alquenioldiilo_(C≤18), alquilaminodiilo_(C≤18), alqueniilaminodiilo_(C≤18) o alqueniilaminooxidiilo_(C≤18);
cada R₃ es independientemente:

hidroxilo, halo, oxo, amino, hidroxiamino, nitro, imino, ciano, azido, mercapto o tio;
alquilo_(C≤12), alqueno_(C≤12), alquino_(C≤12), arilo_(C≤12), aralquilo_(C≤12), heteroarilo_(C≤12), heteroaralquilo_(C≤12), acilo_(C≤12), alquilideno_(C≤12), alcoxi_(C≤12), alquenioldiilo_(C≤12), alquenioldiilo_(C≤12), ariloxi_(C≤12), aralcoxi_(C≤12), heteroariloxi_(C≤12), heteroaralcoxi_(C≤12), aciloxi_(C≤12), alquilamino_(C≤12), dialquilamino_(C≤12), alcoxiamino_(C≤12), alqueniilamino_(C≤12), alqueniilamino_(C≤12), arilamino_(C≤12), aralquilamino_(C≤12), heteroarilamino_(C≤12), heteroaralquilamino_(C≤12), alquilsulfonilamino_(C≤12), amido_(C≤12), alquilimino_(C≤12), alqueniilimino_(C≤12), alqueniilimino_(C≤12), arilimino_(C≤12), aralquilimino_(C≤12), heteroarilimino_(C≤12), heteroaralquilimino_(C≤12), acilimino_(C≤12) o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

dos cualesquiera R₃ en (R₃)_y se toman juntos y son alcanodiilo_(C≤18), alquendiilo_(C≤18), arenodiilo_(C≤18), alcoxidiilo_(C≤18), alquenioldiilo_(C≤18), alquilaminodiilo_(C≤18), alqueniilaminodiilo_(C≤18) o alqueniilaminooxidiilo_(C≤18); y
y es de 0 a 8; o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable de este.

También se describe el compuesto AIM de la fórmula:

65



en donde:

W es un grupo de extracción de electrones;

R₁ y R₂ son cada uno independientemente:

hidrógeno, hidroxilo, alquilo_(C≤8), alquilo_(C≤8) sustituido, alqueno_(C≤8), alqueno_(C≤8) sustituido, alcoxi_(C≤8) o alcoxi_(C≤8) sustituido; o

R₁ y R₂ se toman juntos y son alcanodiilo_(C≤18), alquendiilo_(C≤18), arenodiilo_(C≤8), alcoxi-diilo_(C≤8), alquenoxi-diilo_(C≤18), alquilaminodiilo_(C≤8), alquenoilaminodiilo_(C≤8) o alquenoilaminoxi-diilo_(C≤8);

cada R₃ es independientemente:

hidroxilo, halo, oxo, amino, hidroxiamino, nitro, imino, ciano, azido, mercapto o tio;

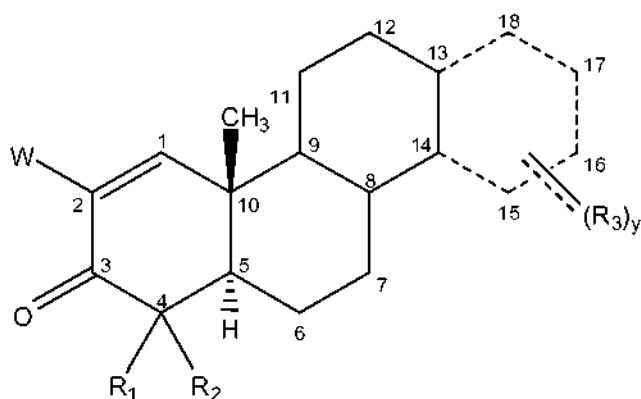
alquilo_(C≤12), alqueno_(C≤12), alquino_(C≤12), arilo_(C≤12), aralquilo_(C≤12), heteroarilo_(C≤12), heteroaralquilo_(C≤12), acilo_(C≤12), alquilideno_(C≤12), alcoxi_(C≤12), alquenoxi_(C≤12), alquinoxi_(C≤12), ariloxi_(C≤12), aralcoxi_(C≤12), heteroariloxi_(C≤12), heteroaralcoxi_(C≤12), aciloxi_(C≤12), alquilamino_(C≤12), dialquilamino_(C≤12), alcoxiamino_(C≤12), alquenoilamino_(C≤12), alquinoilamino_(C≤12), arilamino_(C≤12), aralquilamino_(C≤12), heteroarilamino_(C≤12), heteroaralquilamino_(C≤12), alquilsulfonilamino_(C≤12), amido_(C≤12), alquilimino_(C≤12), alquenoilimino_(C≤12), alquinoilimino_(C≤12), arilimino_(C≤12), aralquilimino_(C≤12), heteroarilimino_(C≤12), heteroaralquilimino_(C≤12), acilimino_(C≤12) o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

dos cualesquiera R₃ en (R₃)_y se toman juntos y son alcanodiilo_(C≤18), alquendiilo_(C≤18), arenodiilo_(C≤8), alcoxi-diilo_(C≤8), alquenoxi-diilo_(C≤8), alquilaminodiilo_(C≤18), alquenoilaminodiilo_(C≤8) o alquenoilaminoxi-diilo_(C≤18); y

y es de 0 a 8;

o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable de este.

También se describe el compuesto AIM de la fórmula:



en donde:

W es un grupo de extracción de electrones;

R₁ y R₂ son cada uno independientemente:

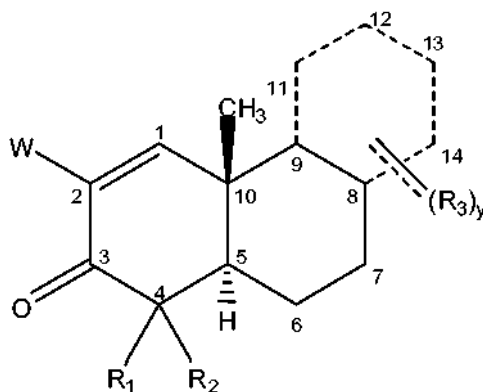
hidrógeno, hidroxilo, alquilo_(C≤8), alquilo_(C≤8) sustituido, alqueno_(C≤8), alqueno_(C≤8) sustituido, alcoxi_(C≤8) o alcoxi_(C≤8) sustituido; o

R₁ y R₂ se toman juntos y son alcanodiilo_(C≤18), alquendiilo_(C≤18), arenodiilo_(C≤8), alcoxi-diilo_(C≤8), alquenoxi-diilo_(C≤8), alquilaminodiilo_(C≤8), alquenoilaminodiilo_(C≤8) o alquenoilaminoxi-diilo_(C≤8);

cada R₃ es independientemente:

hidroxi, halo, oxo, amino, hidroxiamino, nitro, imino, ciano, azido, mercapto o tio;
 alquilo_(C≤12), alqueno_(C≤12), alquino_(C≤12), arilo_(C≤12), aralquilo_(C≤12), heteroarilo_(C≤12), heteroaralquilo_(C≤12), acilo_(C≤12),
 alquilideno_(C≤12), alcoxi_(C≤12), alquenoiloxi_(C≤12), alquinoiloxi_(C≤12), ariloxi_(C≤12), aralcoxi_(C≤12), heteroariloxi_(C≤12),
 heteroaralcoxi_(C≤12), aciloxi_(C≤12), alquilamino_(C≤12), dialquilamino_(C≤12), alcoxiamino_(C≤12), alquenoilamino_(C≤12),
 5 alquinoilamino_(C≤12), arilamino_(C≤12), aralquilamino_(C≤12), heteroarilamino_(C≤12), heteroaralquilamino_(C≤12),
 alquilsulfonilamino_(C≤12), amido_(C≤12), alquilimino_(C≤12), alquenoilimino_(C≤12), alquinoilimino_(C≤12), arilimino_(C≤12),
 aralquilimino_(C≤12), heteroarilimino_(C≤12), heteroaralquilimino_(C≤12), acilimino_(C≤12) o una versión sustituida de cualquiera
 de estos grupos; o
 dos cualesquiera R₃ en (R₃)_y se toman juntos y son alcanodiilo_(C≤18), alqueno-diilo_(C≤18), areno-diilo_(C≤8), alcoxidiilo_(C≤8),
 10 alquenoiloxidiilo_(C≤8), alquilaminodiilo_(C≤18), alquenoilaminodiilo_(C≤18) o alquenoilaminooxidiilo_(C≤18); y
 y es de 0 a 7;
 o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable de este.

También se describe el compuesto AIM de la fórmula:



en donde:

W es un grupo de extracción de electrones;

R₁ y R₂ son cada uno independientemente:

hidrógeno, hidroxi, alquilo_(C≤8), alquilo_(C≤8) sustituido, alqueno_(C≤8), alqueno_(C≤8) sustituido, alcoxi_(C≤8) o alcoxi_(C≤8)
 sustituido; o

R₁ y R₂ se toman juntos y son alcanodiilo_(C≤18), alqueno-diilo_(C≤18), areno-diilo_(C≤8), alcoxidiilo_(C≤8), alquenoiloxidiilo_(C≤8),
 alquilaminodiilo_(C≤18), alquenoilaminodiilo_(C≤18) o alquenoilaminooxidiilo_(C≤18);

cada R₃ es independientemente:

hidroxi, halo, oxo, amino, hidroxiamino, nitro, imino, ciano, azido, mercapto o tio;

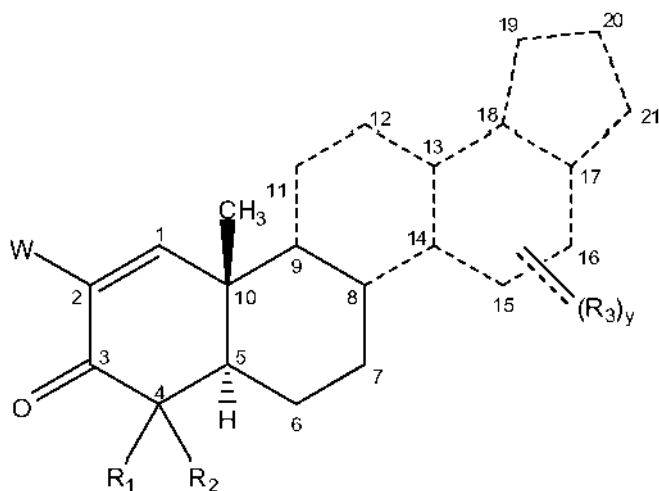
alquilo_(C≤12), alqueno_(C≤12), alquino_(C≤12), arilo_(C≤12), aralquilo_(C≤12), heteroarilo_(C≤12), heteroaralquilo_(C≤12), acilo_(C≤12),
 alquilideno_(C≤12), alcoxi_(C≤12), alquenoiloxi_(C≤12), alquinoiloxi_(C≤12), ariloxi_(C≤12), aralcoxi_(C≤12), heteroariloxi_(C≤12),
 heteroaralcoxi_(C≤12), aciloxi_(C≤12), alquilamino_(C≤12), dialquilamino_(C≤12), alcoxiamino_(C≤12), alquenoilamino_(C≤12),
 alquinoilamino_(C≤12), arilamino_(C≤12), aralquilamino_(C≤12), heteroarilamino_(C≤12), heteroaralquilamino_(C≤12),
 alquilsulfonilamino_(C≤12), amido_(C≤12), alquilimino_(C≤12), alquenoilimino_(C≤12), alquinoilimino_(C≤12), arilimino_(C≤12),
 aralquilimino_(C≤12), heteroarilimino_(C≤12), heteroaralquilimino_(C≤12), acilimino_(C≤12) o una versión sustituida de cualquiera
 de estos grupos; o

dos cualesquiera R₃ en (R₃)_y se toman juntos y son alcanodiilo_(C≤18), alqueno-diilo_(C≤18), areno-diilo_(C≤8), alcoxidiilo_(C≤8),
 alquenoiloxidiilo_(C≤8), alquilaminodiilo_(C≤18), alquenoilaminodiilo_(C≤18) o alquenoilaminooxidiilo_(C≤18); y

y es de 0 a 6;

o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable de este.

También se describe el compuesto AIM de la fórmula:



5

10

15

20 en donde:

W es un grupo de extracción de electrones;

R₁ y R₂ son cada uno independientemente:

25 hidrógeno, hidroxilo, alquilo_(C≤8), alquilo_(C≤8) sustituido, alqueno_(C≤8), alqueno_(C≤8) sustituido, alcoxi_(C≤8) o alcoxi_(C≤8) sustituido; o

R₁ y R₂ se toman juntos y son alcanodiilo_(C≤18), alquendiilo_(C≤18), arenodiilo_(C≤8), alcoxi-diilo_(C≤8), alquenoxi-diilo_(C≤8), alquilaminodiilo_(C≤8), alquenoaminodiilo_(C≤8) o alquenoaminooxi-diilo_(C≤8);

cada R₃ es independientemente:

hidroxilo, halo, oxo, amino, hidroxiamino, nitro, imino, ciano, azido, mercapto o tio;

30 alquilo_(C≤12), alqueno_(C≤12), alquino_(C≤12), arilo_(C≤12), aralquilo_(C≤12), heteroarilo_(C≤12), heteroaralquilo_(C≤12), acilo_(C≤12), alquilideno_(C≤12), alcoxi_(C≤12), alquenoxi_(C≤12), alquinoxi_(C≤12), ariloxi_(C≤12), aralcoxi_(C≤12), heteroariloxi_(C≤12), heteroaralcoxi_(C≤12), aciloxi_(C≤12), alquilamino_(C≤12), dialquilamino_(C≤12), alcoxi-amino_(C≤12), alquenoamino_(C≤12), alquinoamino_(C≤12), arilamino_(C≤12), aralquilamino_(C≤12), heteroarilamino_(C≤12), heteroaralquilamino_(C≤12), alquilsulfonilamino_(C≤12), amido_(C≤12), alquilimino_(C≤12), alquenoilimino_(C≤12), alquinoilimino_(C≤12), arilimino_(C≤12), aralquilimino_(C≤12), heteroarilimino_(C≤12), heteroaralquilimino_(C≤12), acilimino_(C≤12) o una versión sustituida de cualquiera

35 de estos grupos; o dos cualesquiera R₃ en (R₃)_y se toman juntos y son alcanodiilo_(C≤18), alquendiilo_(C≤18), arenodiilo_(C≤8), alcoxi-diilo_(C≤8), alquenoxi-diilo_(C≤8), alquilaminodiilo_(C≤18), alquenoaminodiilo_(C≤18) o alquenoaminooxi-diilo_(C≤18); y

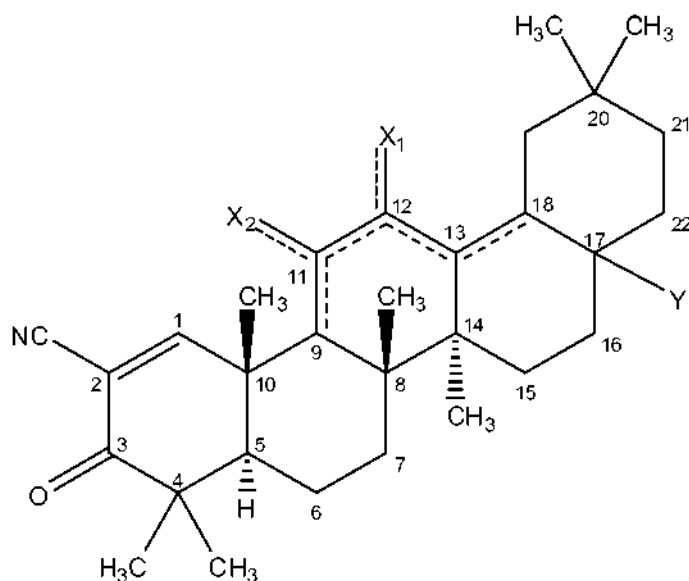
y es de 0 a 8;

40 o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas variaciones de una o más de las formas de realización anteriores, W es ciano, fluoro o -CF₃.

También se describe el compuesto AIM de la fórmula:

45



50

55

60

65

en donde:

X_1 y X_2 son independientemente:

- 5 hidrógeno, hidroxí, halo, oxo, amino, hidroxiamino, nitro, imino, ciano, azido, mercapto o tio; o alquilo_(C≤12),
 alquenilo_(C≤12), alquinilo_(C≤12), arilo_(C≤12), aralquilo_(C≤12), heteroarilo_(C≤12), heteroaralquilo_(C≤12), acilo_(C≤12), alquilideno_(C≤12),
 alcoxi_(C≤12), alqueniloxi_(C≤12), alquiniloxi_(C≤12), ariloxi_(C≤12), aralcoxi_(C≤12), heteroariloxi_(C≤12), heteroaralcoxi_(C≤12),
 aciloxi_(C≤12), alquilamino_(C≤12), dialquilamino_(C≤12), alcoxiamino_(C≤12), alquenilamino_(C≤12), alquinilamino_(C≤12),
 arilamino_(C≤12), aralquilamino_(C≤12), heteroarilamino_(C≤12), heteroaralquilamino_(C≤12), alquilsulfonilamino_(C≤12), amido_(C≤12),
 alquilimino_(C≤12), alquenilimino_(C≤12), alquinilimino_(C≤12), arilimino_(C≤12), aralquilimino_(C≤12), heteroarilimino_(C≤12),
 10 heteroaralquilimino_(C≤12), acilimino_(C≤12) o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;
 Y es hidrógeno, hidroxí, halo, amino, hidroxiamino, nitro, ciano, azido, mercapto, alquilo_(C≤12), alquenilo_(C≤12),
 alquinilo_(C≤12), arilo_(C≤12), aralquilo_(C≤12), heteroarilo_(C≤12), heteroaralquilo_(C≤12), acilo_(C≤12), alcoxi_(C≤12), alqueniloxi_(C≤12),
 alquiniloxi_(C≤12), ariloxi_(C≤12), aralcoxi_(C≤12), heteroariloxi_(C≤12), heteroaralcoxi_(C≤12), aciloxi_(C≤12), alquilamino_(C≤12),
 dialquilamino_(C≤12), alcoxiamino_(C≤12), alquenilamino_(C≤12), alquinilamino_(C≤12), arilamino_(C≤12), aralquilamino_(C≤12),
 15 heteroarilamino_(C≤12), heteroaralquilamino_(C≤12) o alquilsulfonilamino_(C≤12); y
 o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas formas de realización, el AIM es metil bardoxolona. En algunas de las formas de realización, al menos una
 20 porción de la metil bardoxolona está presente como una forma cristalina que tiene un patrón de difracción de rayos X
 (CuKa) que comprende picos de difracción significativos a aproximadamente 8,8, 12,9, 13,4, 14,2 y 17,4 °2θ. Por
 ejemplo, el patrón de difracción de rayos X (CuKa), en algunas formas de realización, es sustancialmente como se
 muestra en la figura 1A o la figura 1B. En algunas de las formas de realización, al menos una porción de la metil
 bardoxolona está presente como una forma amorfa que tiene un patrón de difracción de rayos X (CuKa) con un pico
 25 de halo a aproximadamente 13,5 °2θ, sustancialmente como se muestra en la figura 1C, y una T_g. En algunas de las
 formas de realización, el valor de T_g está en el intervalo de aproximadamente 120 °C a aproximadamente 135 °C. En
 algunas de las formas de realización, el valor de T_g está en el intervalo de aproximadamente 125 °C a
 aproximadamente 130 °C.

En algunas variaciones de una o más de las formas de realización anteriores, la cantidad suficiente para reducir el
 30 peso del sujeto es una dosis diaria de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 30 mg del AIM.

En algunas variaciones de una o más de las formas de realización anteriores, el AIM se administra por vía oral,
 intraarterial o intravenosa. En algunas variaciones de una o más de las formas de realización anteriores, el AIM se
 formula como una cápsula dura o blanda o un comprimido. En algunas variaciones de una o más de las formas de
 35 realización anteriores, el AIM se formula como una dispersión sólida que comprende (i) el compuesto y (ii) un
 excipiente, por ejemplo, el excipiente puede ser un copolímero de ácido metacrílico - acrilato de etilo. En algunas
 formas de realización, la relación del copolímero de ácido metacrílico - acrilato de etilo es 1:1.

En algunas variaciones de una o más de las formas de realización anteriores, se ha medido o se medirá el peso del
 40 sujeto. Por ejemplo, en algunas formas de realización, el peso del sujeto se ha medido antes de administrar el AIM y
 se medirá después de administrar el AIM.

En algunas variaciones de una o más de las formas de realización anteriores, se ha medido o se medirá el IMC del
 45 sujeto. Por ejemplo, en algunas formas de realización, el IMC del sujeto se ha medido antes de administrar el AIM y
 se medirá después de administrar el AIM.

En algunas variaciones de una o más de las formas de realización anteriores, el sujeto también padece de enfermedad
 renal, enfermedad cardiovascular, diabetes, enfermedad autoinmunitaria, enfermedad respiratoria, enfermedad
 50 neurodegenerativa, enfermedad hepática, enfermedad infecciosa o cáncer, o se ha sometido o se someterá a un
 trasplante de órgano o tejido.

En algunas variaciones de una o más de las formas de realización anteriores, el sujeto no padece de enfermedad
 renal, enfermedad cardiovascular, diabetes, enfermedad autoinmunitaria, enfermedad respiratoria, enfermedad
 neurodegenerativa, enfermedad hepática, enfermedad infecciosa o cáncer, o no se ha sometido o no se someterá a
 55 un trasplante.

En algunas variaciones de una o más de las formas de realización anteriores, el sujeto tiene diabetes. En algunas
 variaciones de una o más de las formas de realización anteriores, el sujeto no tiene diabetes. En algunas variaciones
 de una o más de las formas de realización anteriores, el sujeto presenta uno o más síntomas de diabetes. En algunas
 60 variaciones de una o más de las formas de realización anteriores, el sujeto no presenta ningún síntoma de diabetes.
 En algunas variaciones de una o más de las formas de realización anteriores, se ha identificado que el sujeto tiene
 diabetes. En algunas variaciones de una o más de las formas de realización anteriores, se ha identificado que el sujeto
 no tiene diabetes. En algunas variaciones de una o más de las formas de realización anteriores, se ha medido o se
 medirá el nivel de un marcador de diabetes en el sujeto.

En algunas variaciones de una o más de las formas de realización anteriores, el sujeto tiene niveles elevados de al

- menos un biomarcador asociado con diabetes, enfermedad cardiovascular, enfermedad renal, enfermedad del hígado graso o síndrome metabólico. En algunas variaciones de una o más de las formas de realización anteriores, el sujeto no tiene niveles elevados de al menos un biomarcador asociado con diabetes, enfermedad cardiovascular, enfermedad renal, enfermedad del hígado graso o síndrome metabólico. En algunas variaciones de una o más de las formas de realización anteriores, el sujeto no tiene niveles elevados de ningún biomarcador asociado con diabetes, enfermedad cardiovascular, enfermedad renal, enfermedad del hígado graso o síndrome metabólico. En algunas formas de realización, el biomarcador es un marcador de resistencia a la insulina, resistencia a la leptina, resistencia a la adiponectina, estrés cardiovascular o disfunción renal. En algunas formas de realización, el biomarcador es un marcador de resistencia a la insulina. En algunas formas de realización, el biomarcador es glucosa en ayunas o hemoglobina A1c. En algunas formas de realización, el biomarcador es un marcador de resistencia a la leptina. En algunas formas de realización, el biomarcador es un marcador de resistencia a la adiponectina. En algunas formas de realización, el biomarcador es adiponectina. En algunas formas de realización, el biomarcador es un marcador de estrés cardiovascular. En algunas formas de realización, el biomarcador es células endoteliales circulantes o proteína C reactiva. En algunas formas de realización, el biomarcador es células endoteliales circulantes. En algunas formas de realización, el biomarcador es células endoteliales circulantes positivas para iNOS. En algunas formas de realización, el biomarcador es un marcador de enfermedad renal. En algunas formas de realización, el biomarcador es creatinina sérica. En algunas formas de realización, el biomarcador es la cistatina C. En algunas formas de realización, el biomarcador es el ácido úrico.
- En algunas variaciones de una o más de las formas de realización anteriores, el sujeto tiene enfermedad renal crónica (ERC) o presenta uno o más síntomas de ERC. En algunas variaciones de una o más de las formas de realización anteriores, el sujeto no tiene enfermedad renal crónica (ERC). En algunas variaciones de una o más de las formas de realización anteriores, el sujeto no presenta ningún síntoma de ERC. En algunas variaciones de una o más de las formas de realización anteriores, se ha identificado que el sujeto tiene ERC. En algunas variaciones de una o más de las formas de realización anteriores, se ha identificado que el sujeto no tiene ERC. En algunas variaciones de una o más de las formas de realización anteriores, se ha medido o se medirá el nivel de un marcador de ERC en el sujeto. En algunas de las formas de realización, la ERC se caracteriza por un nivel de creatinina sérica de 1,3-3,0 mg/DL donde el sujeto es una mujer humana o un nivel de creatinina sérica de 1,5-3,0 mg/DL donde el sujeto es un hombre humano. En algunas formas de realización, la ERC está en la etapa 4. En algunas variaciones de una o más de las formas de realización anteriores, el sujeto no tiene enfermedad renal crónica (ERC) en etapa 4.
- En algunas variaciones de una o más de las formas de realización anteriores, el sujeto tiene nefropatía diabética (DN) o presenta uno o más síntomas de DN. En algunas variaciones de una o más de las formas de realización anteriores, el sujeto no tiene nefropatía diabética (DN). En algunas variaciones de una o más de las formas de realización anteriores, el sujeto no presenta ningún síntoma de DN. En algunas formas de realización, se ha identificado que el sujeto tiene DN. En algunas formas de realización, se ha identificado que el sujeto no tiene DN. En algunas variaciones de una o más de las formas de realización anteriores, se ha medido o se medirá el nivel de un marcador de DN en el sujeto.
- En algunas variaciones de una o más de las formas de realización anteriores, administrar el AIM da como resultado una mejora en la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) del sujeto. En algunas formas de realización, la administración reduce el nivel de creatinina sérica en el sujeto. En algunas formas de realización, se ha medido o se medirá el nivel de creatinina sérica en la sangre del sujeto. En algunas variaciones de una o más de las formas de realización anteriores, se ha medido o se medirá el nivel de nitrógeno ureico en sangre (BUN) en el sujeto.
- En algunas variaciones de una o más de las formas de realización anteriores, se ha medido o se medirá el nivel de adiponectina en la sangre del sujeto.
- En algunas variaciones de una o más de las formas de realización anteriores, se ha medido o se medirá el nivel de angiotensina II en el sujeto.
- En algunas variaciones de una o más de las formas de realización anteriores, el sujeto tiene resistencia a la insulina o presenta uno o más síntomas de resistencia a la insulina. En algunas variaciones de una o más de las formas de realización anteriores, el sujeto no tiene resistencia a la insulina. En algunas variaciones de una o más de las formas de realización anteriores, el sujeto no presenta ningún síntoma de resistencia a la insulina. En algunas formas de realización, se ha identificado que el sujeto tiene resistencia a la insulina. En algunas formas de realización, se ha identificado que el sujeto no tiene resistencia a la insulina. En algunas variaciones de una o más de las formas de realización anteriores, se ha medido o se medirá el nivel de un marcador de resistencia a la insulina en el sujeto. En algunas formas de realización, se ha medido o se medirá el nivel de hemoglobina A1c en el sujeto. En algunas formas de realización, se ha medido o se medirá un nivel de azúcar en sangre del sujeto. En algunas formas de realización, la administración reduce el nivel de hemoglobina A1c o glucosa en sangre en ayunas en el sujeto. En algunas formas de realización, se ha medido o se medirá un nivel de glucosa en ayunas del sujeto. En algunas formas de realización, la sensibilidad a la insulina del sujeto se ha medido o se medirá mediante una prueba de clamp hiperinsulinémico euglucémico. En algunas formas de realización, se ha medido o se medirá una tasa de eliminación de glucosa (GDR) en el sujeto.

- 5 En algunas variaciones de una o más de las formas de realización anteriores, el sujeto tiene intolerancia a la glucosa o presenta uno o más síntomas de intolerancia a la glucosa. En algunas variaciones de una o más de las formas de realización anteriores, el sujeto no tiene intolerancia a la glucosa. En algunas variaciones de una o más de las formas de realización anteriores, el sujeto no presenta ningún síntoma de intolerancia a la glucosa. En algunas formas de realización, se ha identificado que el sujeto tiene intolerancia a la glucosa. En algunas formas de realización, se ha identificado que el sujeto no tiene intolerancia a la glucosa. En algunas variaciones de una o más de las formas de realización anteriores, se ha medido o se medirá el nivel de un marcador de intolerancia a la glucosa en el sujeto. En algunas formas de realización, se ha medido o se medirá el nivel de hemoglobina A1c en el sujeto. En algunas formas de realización, se ha medido o se medirá un nivel de azúcar en sangre del sujeto. En algunas formas de realización, la administración reduce el nivel de hemoglobina A1c o glucosa en sangre en ayunas en el sujeto. En algunas formas de realización, se ha medido o se medirá un nivel de glucosa en ayunas del sujeto. En algunas formas de realización, la sensibilidad a la insulina del sujeto se ha medido o se medirá mediante una prueba de clamp hiperinsulinémico euglucémico. En algunas formas de realización, se ha medido o se medirá una tasa de eliminación de glucosa (GDR) en el sujeto.
- 15 En algunas variaciones de una o más de las formas de realización anteriores, el sujeto tiene enfermedad cardiovascular (ECV) o presenta uno o más síntomas de ECV. En algunas variaciones de una o más de las formas de realización anteriores, el sujeto no tiene enfermedad cardiovascular (ECV) o no presenta ningún síntoma de ECV. En algunas variaciones de una o más de las formas de realización anteriores, el sujeto no presenta ningún síntoma de ECV. En algunas variaciones de una o más de las formas de realización anteriores, se ha identificado que el sujeto tiene ECV. En algunas variaciones de una o más de las formas de realización anteriores, se ha identificado que el sujeto no tiene ECV. En algunas variaciones de una o más de las formas de realización anteriores, se ha medido o se medirá el nivel de un marcador de ECV en el sujeto.
- 25 En algunas variaciones de una o más de las formas de realización anteriores, se ha medido o se medirá el número de células endoteliales circulantes (CEC) en la sangre del sujeto. En algunas formas de realización, las CEC son células endoteliales circulantes positivas para iNOS. En algunas formas de realización, la administración también reduce el nivel de células endoteliales circulantes en el sujeto. En algunas formas de realización, la administración también reduce el nivel de hemoglobina A1c o glucosa en sangre en ayunas en el sujeto.
- 30 En algunas variaciones de una o más de las formas de realización anteriores, el sujeto tiene enfermedad del hígado graso (FLD) o presenta uno o más síntomas de FLD. En algunas variaciones de una o más de las formas de realización anteriores, el sujeto no tiene enfermedad del hígado graso (FLD) o no presenta ningún síntoma de FLD. En algunas variaciones de una o más de las formas de realización anteriores, el sujeto no presenta ningún síntoma de FLD. En algunas variaciones de una o más de las formas de realización anteriores, se ha identificado que el sujeto tiene FLD. En algunas variaciones de una o más de las formas de realización anteriores, se ha identificado que el sujeto no tiene FLD. En algunas variaciones de una o más de las formas de realización anteriores, se ha medido o se medirá el nivel de un marcador de FLD en el sujeto.
- 35 En algunas variaciones de una o más de las formas de realización anteriores, se ha identificado que el sujeto tiene cáncer. En algunas variaciones de una o más de las formas de realización anteriores, se ha identificado que el sujeto no tiene cáncer. En algunas variaciones de una o más de las formas de realización anteriores, se ha identificado que el sujeto tiene cáncer y diabetes. En algunas variaciones de una o más de las formas de realización anteriores, se ha identificado que el sujeto no tiene cáncer y/o no tiene diabetes.
- 40 En algunas variaciones de una o más de las formas de realización anteriores, si se administrara la cantidad suficiente a un sujeto no obeso, el peso del sujeto no obeso no se reduciría significativamente.
- 45 En algunas formas de realización, el compuesto se formula como una cápsula dura o blanda, un comprimido, un jarabe, una suspensión, una dispersión sólida, una oblea o un elixir. En algunas variaciones, la cápsula blanda es una cápsula de gelatina. En variaciones, el compuesto se formula como una dispersión sólida. En algunas variaciones, la cápsula dura, la cápsula blanda, la tableta o el comprimido comprenden además un recubrimiento protector. En algunas variaciones, el compuesto formulado comprende un agente que retrasa la absorción. En algunas variaciones, el compuesto formulado comprende además un agente que mejora la solubilidad o dispersabilidad. En algunas variaciones, el compuesto se dispersa en un liposoma, una emulsión de aceite en agua o una emulsión de agua en aceite.
- 50 En algunas formas de realización, la cantidad farmacéuticamente efectiva es una dosis diaria de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 500 mg del compuesto. En algunas variaciones, la dosis diaria es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 300 mg del compuesto. En algunas variaciones, la dosis diaria es de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 200 mg del compuesto. En algunas variaciones, la dosis diaria es de aproximadamente 25 mg del compuesto. En otras variaciones, la dosis diaria es de aproximadamente 75 mg del compuesto. En otras variaciones, la dosis diaria es de aproximadamente 150 mg del compuesto. En variaciones adicionales, la dosis diaria es de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 30 mg del compuesto. En algunas variaciones, la dosis diaria es de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 20 mg del compuesto. En algunas variaciones, la dosis diaria es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 15 mg del compuesto. En algunas variaciones, la dosis diaria es de
- 60
- 65

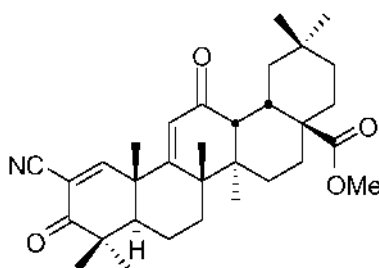
aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg del compuesto. En algunas variaciones, la dosis diaria es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 5 mg del compuesto.

5 En algunas formas de realización, la cantidad farmacéuticamente efectiva es una dosis diaria de 0,01 a 25 mg de compuesto por kg de peso corporal. En algunas variaciones, la dosis diaria es de 0,05 a 20 mg de compuesto por kg de peso corporal. En algunas variaciones, la dosis diaria es de 0,1 a 10 mg de compuesto por kg de peso corporal. En algunas variaciones, la dosis diaria es de 0,1 a 5 mg de compuesto por kg de peso corporal. En algunas variaciones, la dosis diaria es de 0,1 a 2,5 mg de compuesto por kg de peso corporal.

10 En algunas formas de realización, la cantidad farmacéuticamente efectiva se administra en una dosis única por día. En algunas formas de realización, la cantidad farmacéuticamente efectiva se administra en dos o más dosis por día.

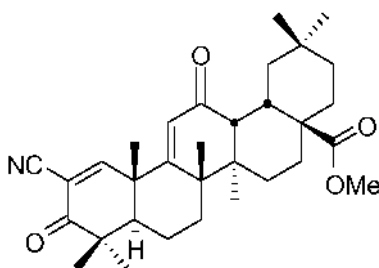
15 En algunas formas de realización, el sujeto es un primate. En algunas variaciones, el primate es un ser humano. En otras variaciones, el sujeto es una vaca, caballo, perro, gato, cerdo, ratón, rata o cobayo.

20 En otro aspecto, se proporciona un compuesto para usar en la reducción terapéutica del peso de un sujeto en donde un compuesto de la fórmula



30 se administra a un sujeto en una cantidad suficiente para reducir el peso del sujeto, donde se ha identificado que el sujeto (i) tiene sobrepeso u obesidad; y (ii) no tiene diabetes.

35 En otro aspecto, se proporciona un compuesto para usar en la reducción terapéutica del peso de un sujeto en donde un compuesto de la fórmula



45 se administra a un sujeto en una cantidad suficiente para reducir el peso del sujeto, en donde:
 (a) al menos una porción del compuesto está presente como una forma amorfa que tiene un patrón de difracción de rayos X (CuK α) con un pico de halo en aproximadamente 13,5 °2 θ , sustancialmente como se muestra en la figura 1C, y una T_g de aproximadamente 120 °C a aproximadamente 135 °C; y
 (b) donde se ha identificado que el sujeto
 50 (i) tiene sobrepeso u obesidad; y
 (ii) no tiene diabetes.

55 En algunas formas de realización, el sujeto es un ser humano y la cantidad es una dosis diaria de 5 mg a 50 mg. En algunas formas de realización, la dosis diaria es de aproximadamente 10 mg. En algunas formas de realización, la dosis diaria es de aproximadamente 20 mg. En algunas formas de realización, la dosis diaria es de aproximadamente 40 mg.

Breve descripción de las figuras

60 Las siguientes figuras forman parte de la presente memoria descriptiva y se incluyen para demostrar adicionalmente ciertos aspectos de la presente descripción.

Figuras 1A-C: Espectros de difracción de rayos X en polvo (XRPD) de las formas A y B de RTA 402. La figura 1A muestra la Forma A sin micronizar; la figura 1B muestra la Forma A micronizada; la figura 1C muestra la forma B.
 65 Figura 2: Cambios de la TFG estimada en el tiempo y magnitud del cambio en pacientes diabéticos con ERC tratados

con metil bardoxolona durante 24 semanas. Cambios de TFG estimada para pacientes por grupo de dosis en la semana 24, según los resultados del modelo longitudinal, con la población ITT. Los datos se representan como media \pm error estándar; n = 57 (placebo, 25 mg y 75 mg); n = 56 (150 mg).

Figura 3: Peso en el tiempo con la última dosis recibida. Esta figura compara el cambio de peso durante 52 semanas en la población de pacientes de los ejemplos 3 y 4. BL = valores iniciales. W = semanas. D = días.

Descripción de realizaciones ilustrativas

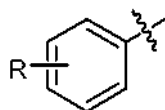
Describimos compuestos antioxidantes moduladores de la inflamación que pueden usarse, por ejemplo, para inducir la pérdida de peso en pacientes con obesidad establecida y complicaciones de esta, y que tienen efectos secundarios limitados. Por ejemplo, la metil bardoxolona, induce la pérdida de peso en pacientes clínicamente obesos y al mismo tiempo mejora las medidas de la función renal, el control glucémico y la resistencia a la insulina, y la enfermedad cardiovascular.

III. Definiciones

Cuando se usa en el contexto de un grupo químico, "hidrógeno" significa -H; "hidroxi" significa -OH; "oxo" significa =O; "halo" significa independientemente -F, -Cl, -Br o -I; "amino" significa -NH₂ (ver más adelante las definiciones de grupos que contienen el término amino, por ejemplo, alquilamino); "hidroxiamino" significa -NHOH; "nitro" significa -NO₂; imino significa =NH (ver más adelante las definiciones de grupos que contienen el término imino, por ejemplo, alquilimino); "ciano" significa -CN; "azido" significa -N₃; en un contexto monovalente "fosfato" significa -OP(O)(OH)₂ o una forma desprotonada de este; en un contexto divalente "fosfato" significa -OP(O)(OH)O- o una forma desprotonada de este; "mercapto" significa -SH; "tio" significa =S; "tioéter" significa -S-; "sulfonamido" significa -NHS(O)₂- (ver más adelante las definiciones de grupos que contienen el término sulfonamido, por ejemplo, alquilsulfonamido); "sulfonilo" significa -S(O)₂- (ver más adelante las definiciones de grupos que contienen el término sulfonilo, por ejemplo, alquilsulfonilo); "sulfinilo" significa -S(O)- (ver más adelante las definiciones de grupos que contienen el término sulfinilo, por ejemplo, alquilsulfinilo); y "sililo" significa -SiH₃ (ver más adelante las definiciones de grupo(s) que contiene(n) el término sililo, por ejemplo, alquilsililo).

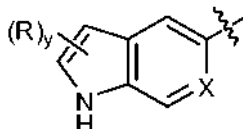
El símbolo "-" significa un enlace simple, "=" significa un enlace doble, y "≡" significa enlace triple. El símbolo "====" representa un enlace simple o un enlace doble. El símbolo "~~~~", cuando se dibuja perpendicularmente a través de un enlace indica un punto de unión del grupo. Se tiene en cuenta que, por lo general, el punto de unión solo se identifica de esta manera para grupos más grandes con el fin de ayudar al lector a identificar de manera rápida y sin ambigüedades un punto de unión. El símbolo "◀" significa un enlace simple donde el grupo unido al extremo grueso de la cuña está "fuera de la página". El símbolo "◻" significa un enlace simple donde el grupo unido al extremo grueso de la cuña está "en la página". El símbolo "~~~~" significa un enlace simple donde la conformación se desconoce (por ejemplo, R o S), la geometría se desconoce (por ejemplo, E o Z) o el compuesto está presente como una mezcla de conformación o geometrías (por ejemplo, una mezcla al 50%/50%).

Cuando un grupo "R" se representa como un "grupo flotante" en un sistema de anillo, por ejemplo, en la fórmula:



entonces R puede reemplazar cualquier átomo de hidrógeno unido a cualquiera de los átomos del anillo, incluido un hidrógeno representado, implícito o expresamente definido, siempre que se forme una estructura estable.

Cuando un grupo "R" se representa como un "grupo flotante" en un sistema de anillo condensado, como por ejemplo en la fórmula:

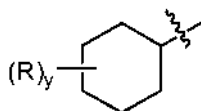


entonces R puede reemplazar cualquier hidrógeno unido a cualquiera de los átomos del anillo de cualquiera de los anillos condensados, a menos que se especifique lo contrario. Los hidrógenos reemplazables incluyen los hidrógenos representados (por ejemplo, el hidrógeno unido al nitrógeno en la fórmula anterior), los hidrógenos implícitos (por ejemplo, un hidrógeno de la fórmula anterior que no se muestra pero se entiende que está presente), los hidrógenos definidos expresamente y los hidrógenos opcionales cuya presencia depende de la identidad de un átomo del anillo (por ejemplo, un hidrógeno unido al grupo X, cuando X es igual a -CH-), siempre que se forme una estructura estable. En el ejemplo representado, R puede residir en el anillo de 5 miembros o en el anillo de 6 miembros del sistema de anillo condensado. En la fórmula anterior, la letra subíndice "y" que sigue inmediatamente al grupo "R" entre paréntesis,

representa una variable numérica. A menos que se especifique lo contrario, esta variable puede ser 0, 1, 2 o cualquier número entero mayor que 2, solo limitado por el número máximo de átomos de hidrógeno reemplazables del anillo o sistema de anillos.

- 5 Cuando y es 2 y "(R)_y" se representa como un grupo flotante en un sistema de anillos que tiene uno o más átomos de anillos que tienen dos hidrógenos reemplazables, *por ejemplo*, un carbono de anillo saturado, como *por ejemplo* en la fórmula:

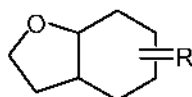
10



- 15 entonces cada uno de los dos grupos R puede residir en el mismo átomo del anillo o en uno diferente. *Por ejemplo*, cuando R es metilo y ambos grupos R están unidos al mismo átomo del anillo, se produce un grupo dimetilo geminal. Cuando se prevea específicamente, dos grupos R pueden tomarse juntos para formar un grupo divalente, tal como uno de los grupos divalentes definidos adicionalmente a continuación. Cuando dicho grupo divalente se une al mismo átomo del anillo, se obtendrá una estructura de anillo espirocíclico.

- 20 En el caso de un grupo R de doble enlace (*por ejemplo*, oxo, imino, tio, alquilideno), cualquier par de átomos de hidrógeno implícitos o explícitos unidos a un átomo del anillo puede reemplazarse por el grupo R. Este concepto se ejemplifica a continuación:

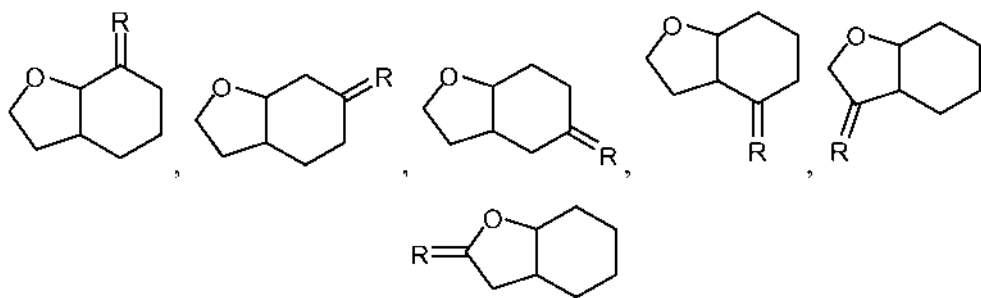
25



representa

30

35



40

o

- 45 Para los grupos a continuación, los siguientes subíndices entre paréntesis definen adicionalmente los grupos de la siguiente manera: "(C_n)" define el número exacto (n) de átomos de carbono en el grupo. "(C_{≤n})" define el número máximo (n) de átomos de carbono que pueden estar en el grupo, donde el número mínimo de átomos de carbono en él es al menos uno, o de lo contrario lo más pequeño posible para el grupo en cuestión, *por ejemplo*, se entiende que el número mínimo de átomos de carbono en el grupo "alquenilo_(C_{≤8})" es dos. *Por ejemplo*, "alcoxi_(C_{≤10})" designa aquellos grupos alcoxi que tienen de 1 a 10 átomos de carbono (*por ejemplo*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10, o cualquier intervalo que pueda derivarse de estos (*por ejemplo*, de 3 a 10 átomos de carbono)). (C_n-n') define tanto el número mínimo (n) como máximo (n') de átomos de carbono en el grupo. De manera similar, "alquilo_(C₂₋₁₀)" designa aquellos grupos alquilo que tienen de 2 a 10 átomos de carbono (*por ejemplo*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10, o cualquier intervalo que pueda derivarse de estos (*por ejemplo*, 3 a 10 átomos de carbono)).

- 55 El término "alquilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo no aromático monovalente con un átomo de carbono saturado como el punto de unión, una estructura de ciclo, cíclica o acíclica, lineal o ramificada, sin enlaces carbono-carbono dobles o triples y sin átomos distintos de carbono e hidrógeno. Los grupos -CH₃ (Me), -CH₂CH₃ (Et), -CH₂CH₂CH₃ (*n*-Pr), -CH(CH₃)₂ (*iso*-Pr), -CH(CH₂)₂ (ciclopropilo), -CH₂CH₂CH₂CH₃ (*n*-Bu), -CH(CH₃)CH₂CH₃ (*sec*-butilo), -CH₂CH(CH₃)₂ (*iso*-butilo), -C(CH₃)₃ (*terc*-butilo), -CH₂C(CH₃)₃ (*neo*-pentilo), ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y ciclohexilmetilo son ejemplos de grupos alquilo. El término "alquilo sustituido" se refiere a un grupo monovalente no aromático con un átomo de carbono saturado como el punto de unión, una estructura de ciclo, cíclica o acíclica, lineal o ramificada, sin dobles o triples enlaces carbono-carbono, y al menos un átomo seleccionado independientemente del grupo que consiste en N, O, F, Cl, Br, I, Si, P y S. Los siguientes grupos son ejemplos de grupos alquilo sustituidos: -CH₂OH, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂SH, -CF₃, -CH₂CN, -CH₂C(O)H, -CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)OCH₃, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂C(O)NHCH₃, -CH₂C(O)CH₃, -CH₂UCh₃, -CH₂OCH₂CF₃, -CH₂OC(O)CH₃, -

65

CH_2NH_2 , $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ y $-\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$.

5 El término "alcanodiilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo divalente no aromático, en donde el grupo alcanodiilo se une con dos enlaces σ , con uno o dos átomos de carbono saturados como el (los) punto(s) de unión, una estructura de ciclo, cíclica o acíclica, lineal o ramificada, sin enlaces carbono-carbono dobles o triples y sin átomos distintos de carbono e hidrógeno. Los grupos, $-\text{CH}_2-$ (metileno), $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, y

10



15

son ejemplos de grupos alcanodiilo. El término "alcanodiilo sustituido" se refiere a un grupo monovalente no aromático, en donde el grupo alquindiilo está unido con dos enlaces σ , con uno o dos átomos de carbono saturados como punto(s) de unión, una estructura de ciclo, cíclica o acíclica, lineal o ramificada, sin enlaces carbono-carbono dobles o triples, y al menos un átomo seleccionado independientemente del grupo que consiste en N, O, F, Cl, Br, I, Si, P y S. Los siguientes grupos son ejemplos de grupos alcanodiilo sustituidos: $-\text{CH}(\text{F})-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{CH}(\text{Cl})-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)-$ y $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{Cl})-$.

20

El término "alquenilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo monovalente con un átomo de carbono no aromático como punto de unión, una estructura de ciclo, cíclica o acíclica, lineal o ramificada, al menos un doble enlace carbono-carbono no aromático, sin enlaces triples carbono-carbono, y ningún otro átomo distinto de carbono e hidrógeno. Ejemplos de grupos alquenilo incluyen: $-\text{CH}=\text{CH}_2$ (vinilo), $-\text{CH}=\text{CHCH}_3$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ (alilo), $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$ y $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$. El término "alquenilo sustituido" se refiere a un grupo monovalente con un átomo de carbono no aromático como el punto de unión, al menos un doble enlace carbono-carbono no aromático, sin enlaces triples carbono-carbono, una estructura de ciclo, cíclica o acíclica, lineal o ramificada, y al menos un átomo seleccionado independientemente del grupo que consiste en N, O, F, Cl, Br, I, Si, P y S. Los grupos $-\text{CH}=\text{CHF}$, $-\text{CH}=\text{CHCl}$ y $-\text{CH}=\text{CHBr}$, son ejemplos de grupos alquenilo sustituidos.

25

30

El término "alquendiilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo divalente no aromático, en donde el grupo alquendiilo se une con dos enlaces σ , con dos átomos de carbono como puntos de unión, una estructura de ciclo, cíclica o acíclica, lineal o ramificada, al menos un doble enlace carbono-carbono no aromático, sin enlaces triples carbono-carbono, y ningún otro átomo distinto de carbono e hidrógeno. Los grupos, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$, y

35



40

son ejemplos de grupos alquendiilo. El término "alquendiilo sustituido" se refiere a un grupo divalente no aromático, en donde el grupo alquendiilo está unido con dos enlaces σ , con dos átomos de carbono como puntos de unión, una estructura de ciclo, cíclica o acíclica, lineal o ramificada, al menos un doble enlace carbono-carbono no aromático, ningún enlace triple carbono-carbono, y al menos un átomo seleccionado independientemente del grupo que consiste en N, O, F, Cl, Br, I, Si, P y S. Los siguientes grupos son ejemplos de grupos alquendiilo sustituidos: $-\text{CF}=\text{CH}-$, $-\text{C}(\text{OH})=\text{CH}-$ y $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{Cl})-$.

45

El término "alquinilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo monovalente con un átomo de carbono no aromático como punto de unión, una estructura de ciclo, cíclica o acíclica, lineal o ramificada, al menos un triple enlace carbono-carbono, y ningún otro átomo distinto de carbono e hidrógeno. Los grupos, $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{CCH}_3$, $-\text{C}\equiv\text{CC}_6\text{H}_5$ y $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_3$ son ejemplos de grupos alquinilo. El término "alquinilo sustituido" se refiere a un grupo monovalente con un átomo de carbono no aromático como el punto de unión y al menos un triple enlace carbono-carbono, una estructura de ciclo, cíclica o acíclica, lineal o ramificada, y al menos un átomo seleccionado independientemente del grupo que consiste en N, O, F, Cl, Br, I, Si, P y S. El grupo, $-\text{C}\equiv\text{CSi}(\text{CH}_3)_3$ es un ejemplo de un grupo alquinilo sustituido.

50

55

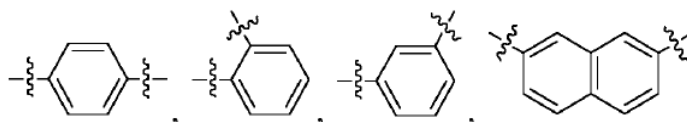
El término "alquindiilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo no aromático divalente, en donde el grupo alquindiilo está unido con dos enlaces σ , con dos átomos de carbono como puntos de unión, una estructura de ciclo, cíclica o acíclica, lineal o ramificada, al menos un triple enlace carbono-carbono y ningún otro átomo distinto de carbono e hidrógeno. Los grupos, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $\text{C}\equiv\text{CCH}_2$ y $-\text{C}\equiv\text{CCH}(\text{CH}_3)-$ son ejemplos de grupos alquindiilo. El término "alquindiilo sustituido" se refiere a un grupo divalente no aromático, en donde el grupo alquindiilo está unido con dos enlaces σ , con dos átomos de carbono como puntos de unión, una estructura de ciclo, cíclica o acíclica, lineal o ramificada, al menos un triple enlace carbono-carbono, y al menos un átomo seleccionado independientemente del grupo que consiste en N, O, F, Cl, Br, I, Si, P y S. Los grupos $-\text{C}\equiv\text{CCFH}-$ y $-\text{C}\equiv\text{CHCH}(\text{Cl})-$ son ejemplos de grupos alquindiilo sustituidos.

60

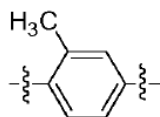
65 El término "arilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo monovalente con un átomo de carbono aromático como el punto de unión, dicho átomo de carbono forma parte de una o más estructuras de anillo

aromático de seis miembros, en donde los átomos del anillo son todos de carbono, y en donde el grupo monovalente no consiste en ningún otro átomo distinto de carbono e hidrógeno. Los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo (Ph), metilfenilo, (dimetil)fenilo, $-C_6H_4CH_2CH_3$ (etilfenilo), $-C_6H_4CH_2CH_2CH_3$ (propilfenilo), $-C_6H_4CH(CH_3)_2$, $-C_6H_4CH(CH_2)_2$, $-C_6H_3(CH_3)CH_2CH_3$ (metiletil-fenilo), $-C_6H_4CH=CH_2$ (vinilfenilo), $-C_6H_4CH=CHCH_3$, $-C_6H_4C\equiv CH$, $-C_6H_4C\equiv CCH_3$, naftilo, y el grupo monovalente derivado de bifenilo. El término "arilo sustituido" se refiere a un grupo monovalente con un átomo de carbono aromático como punto de unión, dicho átomo de carbono forma parte de una o más estructuras de anillo aromático de seis miembros en donde los átomos del anillo son todos de carbono, y en donde el grupo monovalente tiene además al menos un átomo seleccionado independientemente del grupo que consiste en N, O, F, Cl, Br, I, Si, P y S. Los ejemplos de grupos arilo sustituidos incluyen los grupos: $-C_6H_4F$, $-C_6H_4Cl$, $-C_6H_4Br$, $-C_6H_4I$, $-C_6H_4OH$, $-C_6H_4OCH_3$, $-C_6H_4OCH_2CH_3$, $-C_6H_4OC(O)CH_3$, $-C_6H_4NH_2$, $-C_6H_4NHCH_3$, $-C_6H_4N(CH_3)_2$, $-C_6H_4CH_2OH$, $-C_6H_4CH_2OC(O)CH_3$, $-C_6H_4CH_2NH_2$, $-C_6H_4CF_3$, $-C_6H_4CN$, $-C_6H_4CHO$, $-C_6H_4CO$, $-C_6H_4C(O)CH_3$, $-C_6H_4C(O)C_6H_5$, $-C_6H_4CO_2H$, $-C_6H_4CO_2CH_3$, $-C_6H_4CONH_2$, $-C_6H_4CONHCH_3$, y $-C_6H_4CON(CH_3)_2$.

El término "arenodiilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo divalente, en donde el grupo arenodiilo está unido con dos enlaces σ , con dos átomos de carbono aromáticos como puntos de unión, dichos átomos de carbono forman parte de una o más estructuras de anillo aromático de seis miembros en donde los átomos del anillo son todos de carbono, y en donde el grupo monovalente no consiste en ningún otro átomo distinto de carbono e hidrógeno. Los ejemplos de grupos arenodiilo incluyen:



y

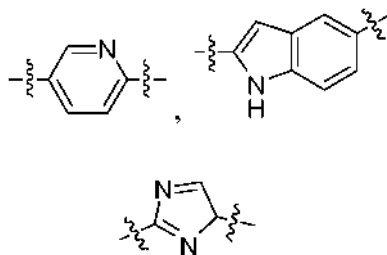


El término "arenodiilo sustituido" se refiere a un grupo divalente, en donde el grupo arenodiilo está unido con dos enlaces σ , con dos átomos de carbono aromáticos como puntos de unión, dichos átomos de carbono forman parte de una o más estructuras de anillos aromáticos de seis miembros, en donde los átomos del anillo son carbono, y en donde el grupo divalente además tiene al menos un átomo seleccionado independientemente del grupo que consiste en N, O, F, Cl, Br, I, Si, P y S.

El término "aralquilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere al grupo monovalente alcanodiil-arilo, en el que los términos alcanodiilo y arilo se usan cada uno de manera consistente con las definiciones proporcionadas anteriormente. Ejemplos de aralquilos son: fenilmetilo (bencilo, Bn), 1-fenil-etilo, 2-fenil-etilo, indenilo y 2,3-dihidro-indenilo, siempre que indenilo y 2,3-dihidro-indenilo solo serán ejemplos de aralquilo en la medida en que el punto de unión en cada caso sea uno de los átomos de carbono saturados. Cuando el término "aralquilo" se usa con el modificador "sustituido", se sustituyen uno o ambos el alcanodiilo y el arilo. Ejemplos de aralquilos sustituidos son: (3-clorofenil)-metilo, 2-oxo-2-fenil-etilo (fenilcarbonilmetilo), 2-cloro-2-fenil-etilo, cromanilo donde el punto de unión es uno de los átomos de carbono saturados, y tetrahydroquinolinilo donde el punto de unión es uno de los átomos saturados.

El término "heteroarilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo monovalente con un átomo de carbono aromático o un átomo de nitrógeno como punto de unión, dicho átomo de carbono o átomo de nitrógeno forma parte de una estructura de anillo aromático en donde al menos uno de los átomos del anillo es nitrógeno, oxígeno o azufre, y en donde el grupo monovalente no consiste en ningún otro átomo distinto de carbono, hidrógeno, nitrógeno aromático, oxígeno aromático y azufre aromático. Ejemplos de grupos arilo incluyen acridinilo, furanilo, imidazoimidazolilo, imidazopirazolilo, imidazopiridinilo, imidazopirimidinilo, indolilo, indazolinilo, metilpiridilo, oxazolilo, fenilimidazolilo, piridilo, pirrolilo, pirimidilo, pirazinilo, quinolilo, quinazolilo, quinoxalinilo, tetrahydroquinolinilo, tienilo, triazinilo, pirrolopiridinilo, pirrolopirimidinilo, pirrolopirazinilo, pirrolotriazinilo, pirroloimidazolilo, cromanilo (donde el punto de unión es uno de los átomos aromáticos) y cromanilo (donde el punto de unión es uno de los átomos aromáticos). El término "heteroarilo sustituido" se refiere a un grupo monovalente con un átomo de nitrógeno o átomo de carbono aromático como el punto de unión, dicho átomo de carbono o átomo de nitrógeno forma parte de una estructura de anillo aromático en donde al menos uno de los átomos del anillo es nitrógeno, oxígeno o azufre, y en donde el grupo monovalente tiene además al menos un átomo seleccionado independientemente del grupo que consiste en nitrógeno no aromático, oxígeno no aromático, azufre no aromático F, Cl, Br, I, Si y P.

El término "heteroarenodiilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo divalente, en donde el grupo heteroarenodiilo está unido con dos enlaces σ , con dos átomos, un átomo de carbono aromático y/o de nitrógeno aromático como punto de unión, dicho átomo de carbono o átomo de nitrógeno forman parte de una o más estructuras de anillo aromático en donde al menos uno de los átomos del anillo es nitrógeno, oxígeno o azufre, y en donde el grupo divalente no consiste en ningún otro átomo distinto de carbono, hidrógeno, nitrógeno aromático, oxígeno aromático y azufre aromático. Los ejemplos de grupos heteroarenodiilo incluyen:



5 y

10

El término "heteroarenodiilo sustituido" se refiere a un grupo divalente, en donde el grupo heteroarenodiilo está unido con dos enlaces σ , con un átomo de nitrógeno o un átomo de carbono aromático como puntos de unión, dicho átomo de carbono o átomo de nitrógeno forma parte de una o más de seis estructuras de anillo aromático de 6 miembros, en donde al menos uno de los átomos del anillo es nitrógeno, oxígeno o azufre, y en donde el grupo divalente además tiene al menos un átomo seleccionado independientemente del grupo que consiste en nitrógeno no aromático, oxígeno no aromático, azufre no aromático F, Cl, Br, I, Si y P.

20 El término "heteroaralquilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere al grupo monovalente alcanodiil-heteroarilo, en el que los términos alcanodiilo y heteroarilo se usan cada uno de manera consistente con las definiciones proporcionadas anteriormente. Ejemplos de aralquilos son: piridilmetilo y tienilmetilo. Cuando el término "heteroaralquilo" se usa con el modificador "sustituido", se sustituyen uno o ambos el alcanodiilo y el heteroarilo.

25 El término "acilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo monovalente con un átomo de carbono de un grupo carbonilo como el punto de unión, que además tiene una estructura de ciclo, cíclica o acíclica, lineal o ramificada, que además no tiene otros átomos que no sean carbono o hidrógeno, más allá del átomo de oxígeno del grupo carbonilo. Los grupos, -CHO, -C(O)CH₃ (acetilo, Ac), -C(O)CH₂CH₃, -C(O)CH₂CH₂CH₃, -C(O)CH(CH₃)₂, -C(O)CH(CH₂)₂, -C(O)C₆H₅, -C(O)C₆H₄CH₃, -C(O)C₆H₄CH₂CH₃, -COC₆H₃(CH₃)₂, y -C(O)CH₂C₆H₅ son ejemplos de grupos acilo. Por lo tanto, el término "acilo" abarca grupos a veces denominados grupos "alquil carbonilo" y "aril carbonilo". El término "acilo sustituido" se refiere a un grupo monovalente con un átomo de carbono de un grupo carbonilo como el punto de unión, que además tiene una estructura de ciclo, cíclica o acíclica, lineal o ramificada, que además tiene al menos un átomo, además del oxígeno del grupo carbonilo, seleccionado independientemente del grupo que consiste en N, O, F, Cl, Br, I, Si, P y S. Los grupos, -C(O)CH₂CF₃, -CO₂H (carboxilo), -CO₂CH₃ (metilcarboxilo), -CO₂CH₂CH₃, -CO₂CH₂CH₂CH₃, -CO₂C₆H₅, -CO₂CH(CH₃)₂, -CO₂CH(CH₂)₂, -C(O)NH₂ (carbamoilo), -C(O)NHCH₃, -C(O)NHCH₂CH₃, -CONHCH(CH₃)₂, -CONH-CH(CH₂)₂, -CON(CH₃)₂, -CONHCH₂CF₃, -CO-piridilo, -CO-imidazoilo y -C(O)N₃, son ejemplos de grupos acilo sustituidos. El término "acilo sustituido" abarca grupos "heteroaril carbonilo".

40 El término "alquilideno" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere al grupo divalente =CRR', en donde el grupo alquilideno está unido con un enlace σ y un enlace π , en donde R y R' son independientemente hidrógeno, alquilo, o R y R' se toman juntos para representar un alcanodiilo. Los ejemplos de grupos alquilideno incluyen: =CH₂, =CH(CH₂CH₃) y =C(CH₃)₂. El término "alquilideno sustituido" se refiere al grupo =CRR', en donde el grupo alquilideno está unido con un enlace σ y un enlace π , en donde R y R' son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido o R y R' se toman juntos para representar un alcanodiilo sustituido, siempre que uno de R y R' sea un alquilo sustituido o R y R' se tomen juntos para representar un alcanodiilo sustituido.

50 El término "alcoxi" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere al grupo -OR, en el que R es un alquilo, según se definió ese término anteriormente. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen: -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OCH(CH₂)₂, -O-ciclopentilo y -O-ciclohexilo. El término "alcoxi sustituido" se refiere al grupo -OR, en el que R es un alquilo sustituido, según se definió ese término anteriormente. Por ejemplo, -OCH₂CF₃ es un grupo alcoxi sustituido.

55 El término "alcoxidiilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo divalente no aromático, en donde el grupo alcoxidiilo está unido con dos enlaces σ , con (a) dos átomos de carbono saturados como puntos de unión, (b) un átomo de oxígeno y un átomo de carbono saturado como puntos de unión, o (c) dos átomos de oxígeno como puntos de unión, que además tienen una estructura de ciclo, cíclica o acíclica, lineal o ramificada, sin dobles o triples enlaces carbono-carbono en la cadena principal del grupo, además de no tener átomos de la cadena principal que no sean carbono u oxígeno y tener al menos uno de cada uno de estos átomos en la cadena principal del grupo, y no tener cadenas laterales que comprendan grupos distintos de hidrógeno o alquilo. Los grupos, -O-CH₂CH₂-, -CH₂-O-CH₂CH₂-, -O-CH₂CH₂-O- y -O-CH₂-O-, son ejemplos de grupos alcoxidiilo. El término "alcaniloxididiilo sustituido" se refiere a un grupo divalente que está unido con dos enlaces σ , con (a) dos átomos de carbono saturados como puntos de unión, (b) un átomo de carbono saturado y un átomo de oxígeno como puntos de unión, o (c) dos átomos de oxígeno como puntos de unión, que además tiene una estructura de ciclo, cíclica o acíclica, lineal o ramificada, sin enlaces carbono-carbono dobles o triples, y al menos un átomo seleccionado independientemente del grupo que consiste en N, F, Cl, Br, I, Si, P y S, o que tiene otros átomos de oxígeno además de los de la cadena principal del

grupo. Los siguientes grupos son ejemplos de grupos alcoxiidilo sustituidos: $-O-CH_2C(OH)H-O-$ y $-O-CH_2C(Cl)H-O-$. Los términos "alqueniloxi", "alquiniloxi", "ariloxi", "aralcoxi", "heteroariloxi", "heteroaralcoxi" y "aciloxi", cuando se usan sin el modificador "sustituido", se refieren a grupos, definidos como $-OR$, en los cuales R es alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo y acilo, respectivamente, según se definen esos términos anteriormente. Cuando cualquiera de los términos alqueniloxi, alquiniloxi, ariloxi, aralquiloxi y aciloxi se modifica por "sustituido", se refiere al grupo $-OR$, en el que R es alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo y acilo sustituidos, respectivamente.

El término "alqueniloxidiilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo divalente que no es aromático antes de la unión, en donde el grupo alqueniloxidiilo está unido con dos enlaces σ , que pueden volverse aromáticos tras la unión, con (a) dos átomos de carbono como puntos de unión, (b) un átomo de carbono y un átomo de oxígeno como puntos de unión, o (c) dos átomos de oxígeno como puntos de unión, que además tiene una estructura de ciclo, cíclica o acíclica, lineal o ramificada, al menos un doble enlace carbono-carbono que no es aromático al menos antes de la unión, además no tiene átomos de la cadena principal que no sean carbono u oxígeno y tiene al menos uno de cada uno de estos átomos en la cadena principal del grupo, y no hay cadenas laterales que comprendan otros grupos que hidrógeno o alquilo. Los grupos, $-O-CH=CH-$, $-O-CH=CHO-$ y $-O-CH=CHCH_2-$ son ejemplos de grupos alqueniloxidiilo. El término "alqueniloxidiilo sustituido" se refiere a un grupo divalente que no es aromático antes de la unión, en donde el grupo alqueniloxidiilo sustituido está unido con dos enlaces σ , que pueden volverse aromáticos tras la unión, con (a) dos átomos de carbono como puntos de unión, (b) un átomo de carbono y un átomo de oxígeno como puntos de unión, o (c) dos átomos de oxígeno como puntos de unión, que además tiene una estructura de ciclo, cíclica o acíclica, lineal o ramificada, al menos un doble enlace carbono-carbono que es no aromático al menos antes de la unión y al menos un átomo seleccionado independientemente del grupo que consiste en N, F, Cl, Br, I, Si, P y S, o que tiene otros átomos de oxígeno además de los de la cadena principal del grupo. Los siguientes grupos son ejemplos de grupos alqueniloxidiilo sustituidos: $-O-CH=C(OH)-O-$ y $-O-CH=C(Cl)-O-$.

El término "alquilamino" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere al grupo $-NHR$, en el que R es un alquilo, como ese término se define anteriormente. Los ejemplos de grupos alquilamino incluyen: $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-NHCH_2CH_2CH_3$, $-NHCH(CH_3)_2$, $-NHCH(CH_2)_2$, $-NHCH_2CH_2CH_2CH_3$, $-NHCH(CH_3)CH_2CH_3$, $-NHCH_2CH(CH_3)_2$, $-NHC(CH_3)_3$, $-NH$ -ciclopentilo, y $-NH$ -ciclohexilo. El término "alquilamino sustituido" se refiere al grupo $-NHR$, en el que R es un alquilo sustituido, según se definió ese término anteriormente. Por ejemplo, $-NHCH_2CF_3$ es un grupo alquilamino sustituido.

El término "dialquilamino" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere al grupo $-NRR'$, en el que R y R' pueden ser grupos alquilo iguales o diferentes, o R y R' se pueden tomar juntos para representar un alcanodiilo que tiene dos o más átomos de carbono saturados, al menos dos de los cuales están unidos al átomo de nitrógeno. Ejemplos de grupos dialquilamino incluyen: $-NHC(CH_3)_3$, $-N(CH_3)CH_2CH_3$, $-N(CH_2CH_3)_2$, *N*-pirrolidinilo, y *N*-piperidinilo. El término "dialquilamino sustituido" se refiere al grupo $-NRR'$, en el que R y R' pueden ser grupos alquilo sustituidos iguales o diferentes, uno de R o R' es un alquilo y el otro es un alquilo sustituido, o R y R' pueden tomarse en conjunto para representar un alcanodiilo sustituido con dos o más átomos de carbono saturados, al menos dos de los cuales están unidos al átomo de nitrógeno.

Los términos "alcoxiamino", "alquenilamino", "alquinilamino", "arilamino", "aralquilamino", "heteroarilamino", "heteroaralquilamino" y "alquilsulfonilamino" cuando se usan sin el modificador "sustituido", se refieren a los grupos, definidos como $-NHR$, en los cuales R es alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo y alquilsulfonilo, respectivamente, según se definieron esos términos anteriormente. Un ejemplo de un grupo arilamino es $-NHC_6H_5$. Cuando cualquiera de los términos alcoxiamino, alquenilamino, alquinilamino, arilamino, aralquilamino, heteroarilamino, heteroaralquilamino y alquilsulfonilamino se modifica por "sustituido", se refiere al grupo $-NHR$, en el que R es alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo y alquilsulfonilo sustituidos, respectivamente.

El término "amido" (acilamino), cuando se usa sin el modificador "sustituido", se refiere al grupo $-NHR$, en el que R es acilo, tal como se define anteriormente. Un ejemplo de un grupo acilamino es $-NHC(O)CH_3$. Cuando el término amido se usa con el modificador "sustituido", se refiere a grupos, definidos como $-NHR$, en los que R es acilo sustituido, según se definió ese término anteriormente. Los grupos $-NHC(O)OCH_3$ y $-NHC(O)NHCH_3$ son ejemplos de grupos amido sustituidos.

El término "alquilaminodiilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo divalente no aromático, en donde el grupo alquilaminodiilo está unido con dos enlaces σ , con (a) dos átomos de carbono saturados como puntos de unión, (b) un átomo de carbono saturado y un átomo de nitrógeno como puntos de unión, o (c) dos átomos de nitrógeno como puntos de unión, que además tiene una estructura de ciclo, cíclica o acíclica, lineal o ramificada, sin enlaces dobles o triples en la cadena principal del grupo, que además no tiene átomos de la cadena principal que no sean carbono o nitrógeno y que tiene al menos uno de cada uno de estos átomos en la cadena principal del grupo, y que no tiene cadenas laterales que comprenden grupos distintos de hidrógeno o alquilo. Los grupos $-NH-CH_2CH_2-$, $-CH_2-NH-CH_2CH_2-$, $-NH-CH_2CH_2-NH-$ y $-NH-CH_2-NH-$ son ejemplos de grupos alquilaminodiilo. El término "alquilaminodiilo sustituido" se refiere a un grupo divalente, en donde el grupo alquilaminodiilo sustituido está unido con dos enlaces σ , con (a) dos átomos de carbono saturados como puntos de unión, (b) un átomo de carbono saturado

y un átomo de nitrógeno como puntos de unión, o (c) dos átomos de nitrógeno como puntos de unión, que además tiene una estructura de ciclo, cíclica o acíclica, lineal o ramificada, sin enlaces carbono-carbono dobles o triples en la cadena principal del grupo, y al menos un átomo seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, F, Cl, Br, I, Si, P y S, o que tiene otro átomo de nitrógeno además de los de la cadena principal del grupo. Los siguientes grupos son ejemplos de grupos alquilaminodiilo sustituidos: $\text{-NH-CH}_2\text{C(OH)H-NH-}$ y $\text{-NH-CH}_2\text{C(Cl)H-CH}_2\text{-}$.

El término "alquenilaminodiilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo divalente que no es aromático antes de la unión, en donde el grupo alquenilaminodiilo está unido con dos enlaces σ , que pueden volverse aromáticos tras la unión, con (a) dos átomos de carbono como puntos de unión, (b) un átomo de carbono y un átomo de nitrógeno como puntos de unión, o (c) dos átomos de nitrógeno como puntos de unión, que además tiene una estructura de ciclo, cíclica o acíclica, lineal o ramificada, al menos un doble enlace carbono-carbono o doble carbono-nitrógeno que no es aromático al menos antes de la unión, que además no tiene átomos en la cadena principal distintos de carbono o nitrógeno, y tampoco cadenas laterales que comprenden grupos distintos de hidrógeno o alquilo. Los grupos, -NH-CH=CH- , -NH-CH=N- y -NH-CH=CH-NH- son ejemplos de grupos alquenilaminodiilo. El término "alquenilaminodiilo sustituido" se refiere a un grupo divalente que no es aromático antes de la unión, en donde el grupo alquenilaminodiilo sustituido está unido con dos enlaces σ , que pueden volverse aromáticos tras la unión, con (a) dos átomos de carbono como puntos de unión, (b) un átomo de carbono y un átomo de nitrógeno como puntos de unión, o (c) dos átomos de nitrógeno como puntos de unión, que además tiene una estructura de ciclo, cíclica o acíclica, lineal o ramificada, al menos un doble enlace carbono-carbono o doble enlace nitrógeno carbono que no es aromático al menos antes de la unión y al menos un átomo seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, F, Cl, Br, I, Si, P y S, o que tiene otros átomos de nitrógeno además de esos en la cadena principal del grupo. Los siguientes grupos son ejemplos de grupos alquenilaminodiilo sustituidos: $\text{-NH-CH=C(OH)-CH}_2\text{-}$ y -N=CHC(Cl)H- .

El término "alquenilaminooxidiliilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo divalente, en donde el grupo alquenilaminooxidiliilo está unido con dos enlaces σ , que pueden volverse aromáticos tras la unión, con dos átomos seleccionados del grupo que consiste en carbono, oxígeno y nitrógeno como puntos de unión, que además tiene una estructura de ciclo, cíclica o acíclica, lineal o ramificada, al menos un doble enlace carbono-carbono, doble enlace carbono-nitrógeno o doble enlace nitrógeno-nitrógeno que no es aromático al menos antes de la unión, además de no tener átomos de la cadena principal que no sean carbono nitrógeno u oxígeno y tener al menos uno de cada uno de estos tres átomos en la cadena principal, y no tener cadenas laterales que comprendan grupos distintos de hidrógeno o alquilo. El grupo -O-CH=N- , es un ejemplo de un grupo alquenilaminooxidiliilo. El término "alquenilaminooxidiliilo sustituido" se refiere a un grupo divalente que está unido con dos enlaces σ , que pueden volverse aromáticos tras la unión con dos átomos seleccionados del grupo que consiste en carbono, oxígeno y nitrógeno como puntos de unión, que además tienen una estructura de ciclo, cíclica o acíclica, lineal o ramificada, al menos un doble enlace carbono-carbono o doble enlace carbono nitrógeno que no es aromático al menos antes de la unión y al menos un átomo seleccionado independientemente del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, Si, P y S, o que tiene uno o más átomos de nitrógeno y/u oxígeno adicionales además de los de la cadena principal del grupo. Los siguientes grupos son ejemplos de grupos alquenilaminooxidiliilo sustituidos: -NH-CH=C(OH)-O- y -N=CHC(Cl)H-O- .

El término "alquilimino" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere al grupo =NR , en donde el grupo alquilimino está unido con un enlace σ y un enlace π , en el que R es un alquilo, tal como se definió ese término anteriormente. Los ejemplos de grupos alquilimino incluyen: =NCH_3 , $\text{=NCH}_2\text{CH}_3$ y =N-ciclohexilo . El término "alquilimino sustituido" se refiere al grupo =NR , en donde el grupo alquilimino está unido con un enlace σ y un enlace π , en el que R es un alquilo sustituido, como se define ese término anteriormente. Por ejemplo, $\text{=NCH}_2\text{CF}_3$ es un grupo alquilimino sustituido.

De manera similar, los términos "alquenilimino", "alquililimino", "arilimino", "aralquilimino", "heteroarilimino", "heteroaralquilimino" y "acilimino", cuando se usan sin el modificador "sustituido", se refieren a grupos, definidos como =NR , en donde el grupo alquilimino está unido con un enlace σ y un enlace π , en el que R es alquenilo, alquilino, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo y acilo, respectivamente, tal como se definen esos términos anteriormente. Cuando cualquiera de los términos alquenilimino, alquililimino, arilimino, aralquilimino y acilimino se modifica por "sustituido", se refiere al grupo =NR , en donde el grupo alquilimino está unido con un enlace σ y un enlace π , en el que R es alquenilo, alquilino, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo y acilo sustituidos, respectivamente.

El término "fluoroalquilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un alquilo, tal como se definió ese término anteriormente, en el que uno o más flúor han sido sustituidos por hidrógenos. Los grupos, $\text{-CH}_2\text{F}$, $\text{-CF}_2\text{H}$, -CF_3 y $\text{-CH}_2\text{CF}_3$ son ejemplos de grupos fluoroalquilo. El término "fluoroalquilo sustituido" se refiere a un grupo monovalente no aromático con un átomo de carbono saturado como punto de unión, una estructura de ciclo, cíclica o acíclica, lineal o ramificada, al menos un átomo de flúor, sin dobles o triples enlaces carbono-carbono, y al menos un átomo seleccionado independientemente del grupo que consiste en N, O, Cl, Br, I, Si, P y S. El siguiente grupo es un ejemplo de un fluoroalquilo sustituido: -CFHOH .

El término "alquilfosfato" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere al grupo -OP(O)(OH)(OR) , en el que R es un alquilo, como se define ese término anteriormente. Los ejemplos de grupos alquilfosfato incluyen: -OP(O)(OH)(OMe) y -OP(O)(OH)(OEt) . El término "alquilfosfato sustituido" se refiere al grupo -OP(O)(OH)(OR) , en el que R es un alquilo sustituido, como se definió ese término anteriormente.

El término "dialquifosfato" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere al grupo $-OP(O)(OR)(OR')$, en el que R y R' pueden ser grupos alquilo iguales o diferentes, o R y R' se pueden tomar juntos para representar un alcanodiilo que tiene dos o más átomos de carbono saturados, al menos dos de los cuales están unidos por medio de los átomos de oxígeno al átomo de fósforo. Los ejemplos de grupos dialquifosfato incluyen: $-OP(O)(OMe)_2$, $-OP(O)(OEt)(OMe)$ y $-OP(O)(OEt)_2$. El término "dialquifosfato sustituido" se refiere al grupo $-OP(O)(OR)(OR')$, en el que R y R' pueden ser grupos alquilo sustituidos iguales o diferentes, uno de R o R' es un alquilo y el otro es un alquilo sustituido, o R y R' pueden tomarse juntos para representar un alcanodiilo sustituido con dos o más átomos de carbono saturados, al menos dos de los cuales están unidos mediante los átomos de oxígeno al fósforo.

El término "alquiltio" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere al grupo $-SR$, en el que R es un alquilo, como se define ese término anteriormente. Los ejemplos de grupos alquiltio incluyen: $-SCH_3$, $-SCH_2CH_3$, $-SCH_2CH_2CH_3$, $-SCH(CH_3)_2$, $-SCH(CH_2)_2$, $-S$ -ciclopentilo y $-S$ -ciclohexilo. El término "alquiltio sustituido" se refiere al grupo $-SR$, en el que R es un alquilo sustituido, como se define anteriormente ese término. Por ejemplo, $-SCH_2CF_3$ es un grupo alquiltio sustituido.

De manera similar, los términos "alqueniltio", "alquiniltio", "ariltio", "aralquiltio", "heteroariltio", "heteroaralquiltio" y "aciltio", cuando se usan sin el modificador "sustituido", se refieren a grupos, definidos como $-SR$, en el que R es alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo y acilo, respectivamente, como se definen anteriormente esos términos. Cuando cualquiera de los términos alqueniltio, alquiniltio, ariltio, aralquiltio, heteroariltio, heteroaralquiltio y aciltio se modifica por "sustituido", se refiere al grupo $-SR$, en el que R es alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo y acilo sustituidos, respectivamente.

El término "tioacilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo monovalente con un átomo de carbono de un grupo tiocarbonilo como punto de unión, que además tiene una estructura de ciclo, cíclica o acíclica, lineal o ramificada, que además no tiene otros átomos que no sean carbono o hidrógeno, además del átomo de azufre del grupo carbonilo. Los grupos, $-CHS$, $-C(S)CH_3$, $-C(S)CH_2CH_3$, $-C(S)CH_2CH_2CH_3$, $-C(S)CH(CH_3)_2$, $-C(S)CH(CH_2)_2$, $-C(S)C_6H_5$, $-C(S)C_6H_4CH_3$, $-C(S)C_6H_4CH_2CH_3$, $-C(S)C_6H_3(CH_3)_2$, y $-C(S)CH_2C_6H_5$, son ejemplos de grupos tioacilo. Por lo tanto, el término "tioacilo" abarca grupos a veces denominados grupos "alquiltiocarbonilo" y "aril tiocarbonilo". El término "tioacilo sustituido" se refiere a un radical con un átomo de carbono como punto de unión, donde el átomo de carbono es parte de un grupo tiocarbonilo, que además tiene una estructura de ciclo, cíclica o acíclica, lineal o ramificada, que además tiene al menos un átomo, además del átomo de azufre del grupo carbonilo, seleccionado independientemente del grupo que consiste en N, O, F, Cl, Br, I, Si, P y S. Los grupos $-C(S)CH_2CF_3$, $-C(S)O_2H$, $-C(S)OCH_3$, $-C(S)OCH_2CH_3$, $-C(S)OCH_2CH_2CH_3$, $-C(S)OC_6H_5$, $-C(S)OCH(CH_3)_2$, $-C(S)OCH(CH_2)_2$, $-C(S)NH_2$ y $-C(S)NHCH_3$, son ejemplos de grupos tioacilo sustituidos. El término "tioacilo sustituido" abarca grupos "heteroaril tiocarbonilo".

El término "alquilsulfonilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere al grupo $-S(O)_2R$, en el que R es un alquilo, como se define ese término anteriormente. Los ejemplos de grupos alquilsulfonilo incluyen: $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2CH_2CH_3$, $-S(O)_2CH_2CH_2CH_3$, $-S(O)_2CH(CH_3)_2$, $-S(O)_2CH(CH_2)_2$, $-S(O)_2$ -ciclopentilo y $-S(O)_2$ -ciclohexilo. El término "alquilsulfonilo sustituido" se refiere al grupo $-S(O)_2R$, en el que R es un alquilo sustituido, como se define anteriormente ese término. Por ejemplo, $-S(O)_2CH_2CF_3$ es un grupo alquilsulfonilo sustituido.

De manera similar, los términos "alquenilsulfonilo", "alquinilsulfonilo", "arilsulfonilo", "aralquilsulfonilo", "heteroarilsulfonilo" y "heteroaralquilsulfonilo" cuando se usan sin el modificador "sustituido", se refieren a grupos, definidos como $-S(O)_2R$, en el que R es alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo, respectivamente, como se definen anteriormente esos términos. Cuando cualquiera de los términos alquenilsulfonilo, alquinilsulfonilo, arilsulfonilo, aralquilsulfonilo, heteroarilsulfonilo y heteroaralquilsulfonilo se modifica por "sustituido", se refiere al grupo $-S(O)_2R$, en el que R es alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo sustituidos, respectivamente.

El término "alquilsulfino" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere al grupo $-S(O)R$, en el que R es un alquilo, como se define ese término anteriormente. Los ejemplos de grupos alquilsulfino incluyen: $-S(O)CH_3$, $-S(O)CH_2CH_3$, $-S(O)CH_2CH_2CH_3$, $-S(O)CH(CH_3)_2$, $-S(O)CH(CH_2)_2$, $-S(O)$ -ciclopentilo y $-S(O)$ -ciclohexilo. El término "alquilsulfino sustituido" se refiere al grupo $-S(O)R$, en el que R es un alquilo sustituido, como se define anteriormente ese término. Por ejemplo, $-S(O)CH_2CF_3$ es un grupo alquilsulfino sustituido.

De manera similar, los términos "alquenilsulfino", "alquinilsulfino", "arilsulfino", "aralquilsulfino", "heteroarilsulfino" y "heteroaralquilsulfino" cuando se usan sin el modificador "sustituido", se refieren a grupos, definidos como $-S(O)R$, en el que R es alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo, respectivamente, como se definen esos términos anteriormente. Cuando cualquiera de los términos alquenilsulfino, alquinilsulfino, arilsulfino, aralquilsulfino, heteroarilsulfino y heteroaralquilsulfino se modifica por "sustituido", se refiere al grupo $-S(O)R$, en el que R es alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo sustituidos, respectivamente.

El término "alquilsililo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo monovalente, definido como $-SiH_2R$, $-SiHRR'$ o $-SiRR'R''$, en el que R, R' y R'' pueden ser grupos alquilo iguales o diferentes, o cualquier

combinación de dos de R, R' y R" pueden tomarse juntos para representar un alcanodiilo. Los grupos, $-\text{SiH}_2\text{CH}_3$, $-\text{SiH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ y $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, son ejemplos de grupos alquilsililo no sustituidos. El término "alquilsililo sustituido" se refiere a $-\text{SiH}_2\text{R}$, $-\text{SiHRR}'$ o $-\text{SiRR}'\text{R}''$, en el que al menos uno de R, R' y R" es un alquilo sustituido o dos de R, R' y R" se pueden tomar juntos para representar un alcanodiilo sustituido. Cuando más de uno de R, R' y R" es un alquilo sustituido, pueden ser iguales o diferentes. Cualquiera de R, R' y R" que no sean alquilo sustituido o alcanodiilo sustituido, pueden ser alquilo, igual o diferente, o pueden tomarse juntos para representar un alcanodiilo con dos o más átomos de carbono saturados, al menos dos de los cuales están unidos al átomo de silicio.

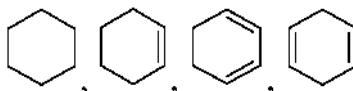
Además, los átomos que forman los compuestos de la presente invención se pretende que incluyan todas las formas isotópicas de tales átomos. Los isótopos, como se usan en este documento, incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio, y los isótopos de carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C . De manera similar, se contempla que uno o más átomos de carbono de un compuesto de la presente invención pueden reemplazarse por uno o más átomos de silicio. Además, se contempla que uno o más átomos de oxígeno de un compuesto de la presente invención se pueden reemplazar por uno o más átomos de azufre o selenio.

Una sola línea discontinua entre dos átomos indica un enlace opcional. El enlace puede no estar presente en absoluto, puede estar presente como un enlace simple, o puede estar presente como un enlace doble. Si un átomo está conectado solamente a líneas discontinuas, entonces el átomo en sí es opcional. Puede estar presente o puede no estar presente.

Un enlace que se muestra como una combinación de una línea continua y una discontinua indica que el enlace es un enlace simple o un enlace doble. Así, por ejemplo, la estructura



incluye las estructuras



y



Como entenderá un experto en la técnica, ninguno de tales átomos anulares forma parte de más de un doble enlace.

Cualquier valencia indefinida en un átomo de una estructura mostrada en esta solicitud representa implícitamente un átomo de hidrógeno unido al átomo.

Como se usa en el presente documento, un "auxiliar quiral" se refiere a un grupo quiral extraíble que es capaz de influir en la estereoselectividad de una reacción. Los expertos en la técnica están familiarizados con tales compuestos, y muchos están disponibles comercialmente.

El uso de la palabra "un" o "una" cuando se usa junto con el término "que comprende" en las reivindicaciones y/o la memoria descriptiva puede significar "uno", pero también es consistente con el significado de "uno o más", "al menos uno" y "uno o más de uno".

A lo largo de esta solicitud, el término "aproximadamente" se usa para indicar que un valor incluye la variación de error inherente para el dispositivo, el método que se emplea para determinar el valor o la variación que existe entre los objetos de estudio.

Los términos "comprender", "tener" e "incluir" son verbos de enlace abiertos. Todas las formas o tiempos verbales de uno o más de estos verbos, como "comprende", "que comprende", "tiene", "que tiene", "incluye" y "que incluye", también tienen un fin abierto. Por ejemplo, cualquier método que "comprende", "tiene" o "incluye" una o más etapas no se limita a poseer solo una o más etapas y también cubre otras etapas no listadas.

El término "efectivo", tal como se usa en la memoria descriptiva y/o las reivindicaciones, significa que es adecuado para lograr un resultado deseado, esperado o pretendido.

El término "hidrato" cuando se usa como modificador de un compuesto significa que el compuesto tiene menos de una (*por ejemplo*, hemihidrato), una (*por ejemplo*, monohidrato) o más de una (*por ejemplo*, dihidrato) moléculas de agua asociadas con cada molécula de compuesto, tal como en las formas sólidas del compuesto.

Como se usa en el presente documento, el término "IC₅₀" se refiere a una dosis inhibidora que es el 50 % de la respuesta máxima obtenida.

- 5 Un "isómero" de un primer compuesto es un compuesto separado en el que cada molécula contiene los mismos átomos constituyentes que el primer compuesto, pero donde difiere la configuración de aquellos átomos en tres dimensiones.

10 Como se usa en el presente documento, el término "paciente" o "sujeto" se refiere a un organismo mamífero vivo, tal como un ser humano, mono, vaca, oveja, cabra, perro, gato, ratón, rata, cobaya o especies transgénicas de los mismos. En ciertas formas de realización, el paciente o sujeto es un primate. Ejemplos de sujetos humanos son adultos, jóvenes, niños y fetos.

15 "Farmacéuticamente aceptable" significa que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica y que no es indeseable biológicamente ni de cualquiera otra manera e incluye que es aceptable para uso veterinario así como para uso farmacéutico en seres humanos.

20 "Sales farmacéuticamente aceptables" significa sales de compuestos de la presente invención que son farmacéuticamente aceptables, como se definió anteriormente, y que poseen la actividad farmacológica deseada. Dichas sales incluyen sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico; o con ácidos orgánicos como ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 3-fenilpropiónico, 4,4'-metilendis(ácido 3-hidroxi-2-eno-1-carboxílico), ácido 4-metilbicyclo[2.2.2]oct-2-eno-1-carboxílico, ácido acético, ácidos mono- y dicarboxílicos alifáticos, ácidos sulfúricos alifáticos, ácidos sulfúricos aromáticos, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido canforsulfónico, ácido carbónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclohexanopropiónico, 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-hidroxibenzoil)benzoico, ácido oxálico, ácido *p*-clorobencenosulfónico, ácidos alcanicos sustituidos con fenilo, ácido propiónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido *n*-butil terciario acético, ácido trimetilacético. Las sales farmacéuticamente aceptables también incluyen sales de adición a bases que pueden formarse cuando los protones ácidos presentes son capaces de reaccionar con bases orgánicas o inorgánicas. Las bases inorgánicas aceptables incluyen hidróxido de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de aluminio e hidróxido de calcio. Las bases orgánicas aceptables incluyen etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, *N*-metilglucamina. Debe reconocerse que el anión o catión particular que forma parte de cualquier sal de esta invención no es crítico, siempre que la sal, en su totalidad, sea farmacológicamente aceptable. Ejemplos adicionales de sales farmacéuticamente aceptables y sus métodos de preparación y uso se presentan en Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use (2002).

40 Como se usa en el presente documento, "predominantemente un enantiómero" significa que un compuesto contiene al menos aproximadamente el 85 % de un enantiómero, o con mayor preferencia al menos aproximadamente el 90 % de un enantiómero, o incluso con mayor preferencia al menos aproximadamente el 95 % de un enantiómero, o con la máxima preferencia al menos aproximadamente el 99 % de un enantiómero. De manera similar, la frase "sustancialmente libre de otros isómeros ópticos" significa que la composición contiene como máximo aproximadamente 15 % de otro enantiómero o diastereómero, con mayor preferencia como máximo aproximadamente 10 % de otro enantiómero o diastereómero, incluso con mayor preferencia como máximo aproximadamente 5 % de otro enantiómero o diastereómero, y con la máxima preferencia como máximo aproximadamente 1 % de otro enantiómero o diastereómero.

50 "Prevención" o «prevenir" incluye: (1) inhibir la aparición de una enfermedad en un sujeto o paciente que puede estar en riesgo y/o predispuesto a la enfermedad pero aún no experimenta ni muestra ninguna o todas las patologías o sintomatologías de la enfermedad, y/o (2) ralentizar el inicio de la patología o la sintomatología de una enfermedad en un sujeto o paciente que puede estar en riesgo y/o predispuesto a la enfermedad pero aún no experimenta o muestra ninguno o todas las patologías o sintomatologías de la enfermedad.

55 "Profármaco" significa un compuesto que se puede convertir metabólicamente *in vivo* en un inhibidor de acuerdo con la presente invención. El propio profármaco puede o no tener actividad con respecto a una proteína diana dada. Por ejemplo, un compuesto que comprende un grupo hidroxilo puede administrarse como un éster que se convierte por hidrólisis *in vivo* en el compuesto hidroxilado. Los ésteres adecuados que pueden convertirse *in vivo* en compuestos hidroxilo incluyen acetatos, citratos, lactatos, fosfatos, tartratos, malonatos, oxalatos, salicilatos, propionatos, succinatos, fumaratos, maleatos, metileno-bis-β-hidroxinaftoato, gentisatos, isetionatos, di-*p*-toluilitartratos, metanosulfonatos, etanosulfonatos, bencenosulfonatos, *p*-toluenosulfonatos, ciclohexilsulfamatos, quinatos, ésteres de aminoácidos. De manera similar, un compuesto que comprende un grupo amina puede administrarse como una amida que se convierte por hidrólisis *in vivo* en el compuesto de amina.

65 Una "unidad de repetición" es la entidad estructural más simple de ciertos materiales, por ejemplo, estructuras y/o

polímeros, ya sean orgánicos, inorgánicos o metal-orgánicos. En el caso de una cadena polimérica, las unidades de repetición se unen sucesivamente a lo largo de la cadena, como las cuentas de un collar. Por ejemplo, en polietileno, $[-CH_2CH_2-]_n$, la unidad de repetición es $-CH_2CH_2-$. El subíndice "n" denota el grado de polimerización, es decir, el número de unidades de repetición unidas entre sí. Cuando el valor de "n" se deja sin definir, simplemente designa la repetición de la fórmula dentro de los corchetes, así como la naturaleza polimérica del material. El concepto de una unidad de repetición se aplica igualmente a donde la conectividad entre las unidades de repetición se extiende tridimensionalmente, como en estructuras orgánicas metálicas, polímeros reticulados, polímeros termoendurecibles.

El término "saturado" cuando se refiere a un átomo significa que el átomo está conectado a otros átomos solo por medio de enlaces simples.

Un "estereoisómero" o "isómero óptico" es un isómero de un compuesto dado en el que los mismos átomos están unidos a los mismos átomos, pero donde la configuración de esos átomos en tres dimensiones es diferente. Los "enantiómeros" son estereoisómeros de un compuesto dado que son imágenes especulares entre sí, como las manos izquierda y derecha. Los "diastereómeros" son estereoisómeros de un compuesto dado que no son enantiómeros.

La invención contempla que para cualquier estereocentro o eje de quiralidad para el cual no se haya definido la estereoquímica, dicho estereocentro o eje de quiralidad puede estar presente en su forma *R*, forma *S*, o como una mezcla de las formas *R* y *S*, incluidas las mezclas racémicas y no racémicas.

"Sustituyente convertible en hidrógeno *in vivo*" significa cualquier grupo que puede convertirse en un átomo de hidrógeno por medios enzimáticos o químicos, incluida la hidrólisis y la hidrogenolisis. Los ejemplos incluyen grupos hidrolizables, tales como grupos acilo, grupos que tienen un grupo oxicarbonilo, residuos de aminoácidos, residuos peptídicos, *o*-nitrofenilsulfenilo, trimetilsililo, tetrahidropiranilo, difenilfosfinilo. Los ejemplos de grupos acilo incluyen formilo, acetilo, trifluoroacetilo. Los ejemplos de grupos que tienen un grupo oxicarbonilo incluyen etoxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo ($-C(O)OC(CH_3)_3$), benciloxicarbonilo, *p*-metoxibenciloxicarbonilo, viniloxicarbonilo, β -(*p*-toluenosulfonil)etoxicarbonilo. Los restos de aminoácidos adecuados incluyen, pero no se limitan a, restos de Gly (glicina), Ala (alanina), Arg (arginina), Asn (asparagina), Asp (ácido aspártico), Cys (cisteína), Glu (ácido glutámico), His (histidina), Ile (isoleucina), Leu (leucina), Lys (lisina), Met (metionina), Phe (fenilalanina), Pro (prolina), Ser (serina), Thr (treonina), Trp (triptófano), Tyr (tirosina), Val (valina), Nva (norvalina), Hse (homoserina), 4-Hyp (4-hidroxiprolina), 5-Hyl (5-hidroxilisina), Orn (ornitina) y β -Ala. Los ejemplos de restos de aminoácidos adecuados también incluyen restos de aminoácidos que están protegidos con un grupo protector. Los ejemplos de grupos protectores adecuados incluyen los empleados típicamente en la síntesis de péptidos, incluidos los grupos acilo (tales como formilo y acetilo), grupos arilmetiloxicarbonilo (tales como benciloxicarbonilo y *p*-nitrobenciloxicarbonilo), grupos *tert*-butoxicarbonilo ($-C(O)OC(CH_3)_3$). Los restos peptídicos adecuados incluyen restos peptídicos que comprenden de dos a cinco, y opcionalmente restos de aminoácidos. Los restos de estos aminoácidos o péptidos pueden estar presentes en configuraciones estereoquímicas de la forma *D*, la forma *L* o mezclas de las mismas. Además, el resto de aminoácido o péptido puede tener un átomo de carbono asimétrico. Los ejemplos de restos de aminoácidos adecuados que tienen un átomo de carbono asimétrico incluyen restos de Ala, Leu, Phe, Trp, Nva, Val, Met, Ser, Lys, Thr y Tyr. Los restos peptídicos que tienen un átomo de carbono asimétrico incluyen restos peptídicos que tienen uno o más restos de aminoácidos constituyentes que tienen un átomo de carbono asimétrico. Los ejemplos de grupos protectores de aminoácidos adecuados incluyen los empleados típicamente en la síntesis de péptidos, que incluyen grupos acilo (como formilo y acetilo), grupos arilmetiloxicarbonilo (como benciloxicarbonilo y *p*-nitrobenciloxicarbonilo), grupos *tert*-butoxicarbonilo ($-C(O)OC(CH_3)_3$). Otros ejemplos de sustituyentes "convertibles en hidrógeno *in vivo*" incluyen grupos hidrogenolizables eliminables por reducción. Los ejemplos de grupos hidrogenolizables adecuados que pueden eliminarse por reducción incluyen, pero no se limitan a, grupos arilsulfonilo (tales como *o*-toluenosulfonilo); grupos metilo sustituidos con fenilo o benciloxi (tales como bencilo, tritilo y benciloximetilo); grupos arilmetoxicarbonilo (tales como benciloxicarbonilo y *o*-metoxi-benciloxicarbonilo); y grupos haloetoxicarbonilo (tales como β , β -tricloroetoxicarbonilo y β -yodoetoxicarbonilo).

"Cantidad terapéuticamente efectiva" o "cantidad farmacéuticamente efectiva" significa 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» incluye (1) inhibir una enfermedad en un sujeto o paciente que experimenta o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad (*por ejemplo*, detener el desarrollo adicional de la patología y/o la sintomatología), (2) mejorar una enfermedad en un sujeto o paciente que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad (*por ejemplo*, revertir la patología y/o sintomatología), y/o (3) efectuar cualquier disminución medible en una enfermedad en un sujeto o paciente que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad.

Como se usa en el presente documento, el término "soluble en agua" significa que el compuesto se disuelve en agua al menos en un grado de 0,010 moles/litro o se clasifica como soluble según la precedencia de la literatura.

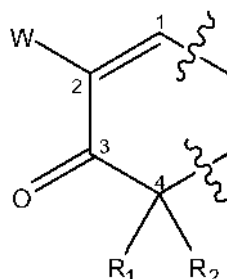
Otras abreviaturas usadas aquí son las siguientes: DMSO, dimetilsulfóxido; NO, óxido nítrico; iNOS, óxido nítrico sintasa inducible; COX-2, ciclooxigenasa-2; NGF, factor de crecimiento nervioso; IBMX, isobutilmetilxantina; FBS,

suero fetal bovino; GPDH, glicerol 3-fosfato deshidrogenasa; RXR, receptor 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; MTT, bromuro de 3-[4,5-dimetiltiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazolio; TCA, ácido tricloroacético; HO-1, hemo oxigenasa inducible.

IV. Compuestos para el tratamiento de la obesidad

La invención se refiere a un compuesto para su uso en la reducción terapéutica del peso de un paciente humano, según se define en la reivindicación 1. También se describen métodos para reducir el peso en un paciente que lo necesita, que comprenden administrar al sujeto un modulador antioxidante de la inflamación (AIM) en una cantidad suficiente para reducir el peso del paciente. Estos compuestos y moléculas que contienen características estructurales y farmacología similares se conocen como moduladores antioxidantes de la inflamación o AIM. Una característica estructural que comparten los AIM es la presencia de al menos una subestructura que comprende un grupo carbonilo alfa, beta-insaturado con un grupo nitrilo, grupo CF₃ u otro grupo de extracción de electrones unido al carbono alfa. Estos compuestos han demostrado la capacidad de activar Nrf2, según se midió por la expresión elevada de uno o más genes diana de Nrf2 (*por ejemplo*, NQO1 o HO-1; Dinkova-Kostova y *otros*, 2005). Además, estos compuestos pueden inhibir directa e indirectamente los factores de transcripción proinflamatorios, incluidos NF-kappa B y STAT3 (Ahmad y *otros*, 2006; Ahmad y *otros*, 2008). También se describen métodos para inhibir un gen de peso en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto un modulador antioxidante de la inflamación (AIM), que incluye cualquiera de los compuestos específicos descritos en el presente documento, en una cantidad suficiente para inhibir el gen de peso en el sujeto. También se describen métodos para prevenir la obesidad en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto un modulador antioxidante de la inflamación (AIM), que incluye cualquiera de los compuestos específicos descritos en el presente documento, en una cantidad suficiente para prevenir la obesidad en el sujeto. También se describen métodos para prevenir la progresión de la obesidad en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto un modulador antioxidante de la inflamación (AIM), que incluye cualquiera de los compuestos específicos descritos en el presente documento, en una cantidad suficiente para prevenir la progresión de la obesidad en el sujeto.

En algunos ejemplos, el AIM es un activador selectivo del factor de transcripción antioxidante Nrf2. Los AIM para usar con algunos aspectos pueden estar representados por el resto siguiente:

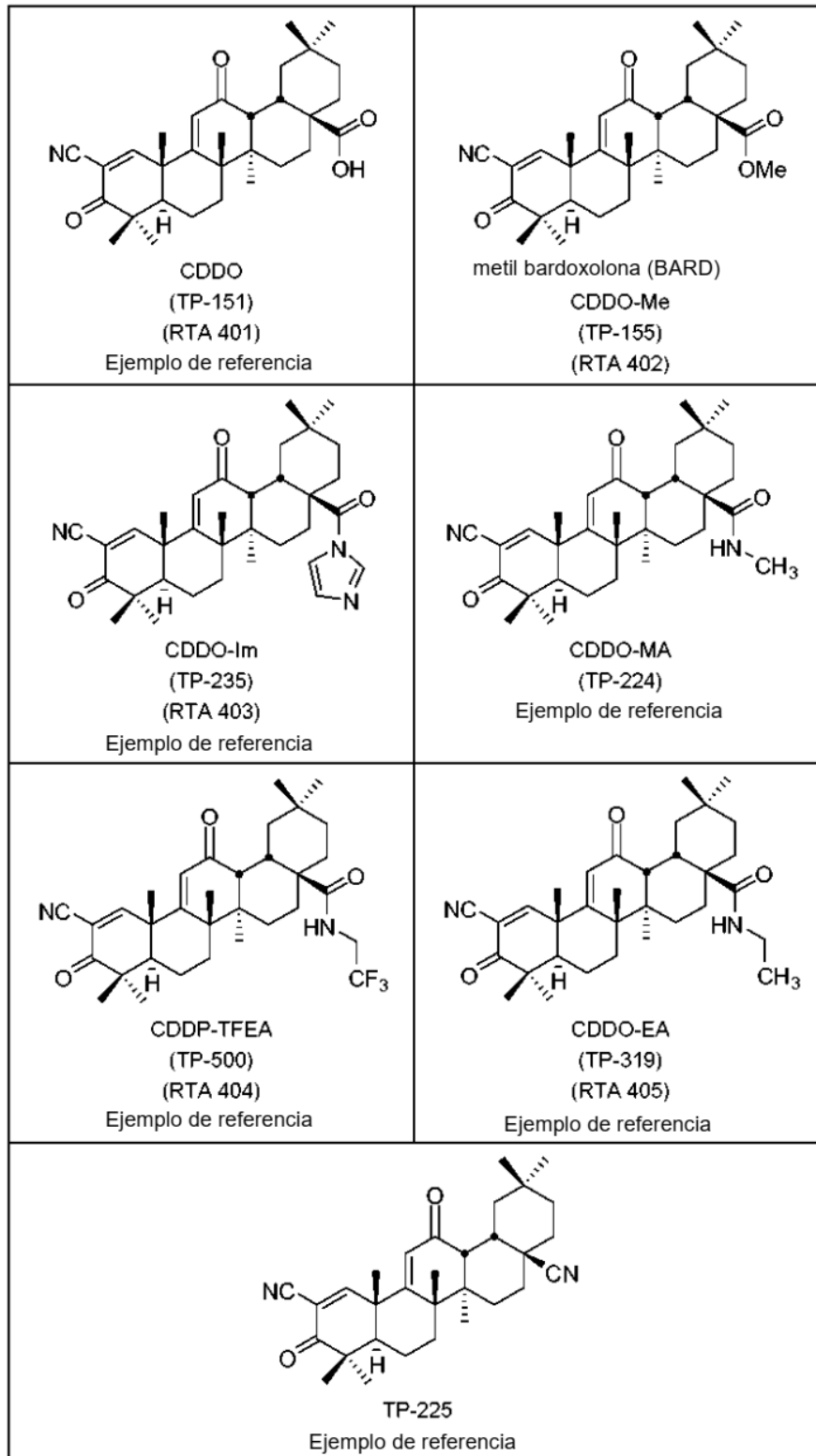


en donde W es nitrilo, CF₃ u otro grupo de extracción de electrones, y R₁ y R₂ son como se definieron anteriormente y en las reivindicaciones más adelante. Este núcleo farmacéutico se encuentra en una variedad de triterpenoides sintéticos, como los descritos por Honda y *otros* (2000a); Honda y *otros* (2000b); Honda y *otros* (2002); y las publicaciones de solicitudes de patente de los Estados Unidos 2009/0326063, 2010/0056777, 2010/0048892, 2010/0048911 y 2010/0041904. Este núcleo farmacéutico también se encuentra en una variedad de otros compuestos no triterpenoides, por ejemplo, bis-enonas tricíclicas (*por ejemplo*, TBE-31) como se describe en las publicaciones de solicitudes de patente de Estados Unidos 2003/0232786 y 2008/0261985. Además este núcleo farmacéutico está descrito en la publicación de la solicitud de patente de Estados Unidos 2010/0048887. Muchos de estos compuestos, tanto triterpenoides como no triterpenoides, son activadores muy potentes y selectivos del factor de transcripción antioxidante Nrf2. Además, muchos de estos compuestos se han relacionado con una variedad de actividades antiinflamatorias que incluyen, por ejemplo, actividades antiproliferativas y/o antioxidantes como la inducción de hemo oxigenasa-1 (HO-1) *in vitro* e *in vivo*, inducción de la expresión de CD11b, inhibición de la inducción de iNOS, inhibición de la inducción de COX-2, inhibición de la producción de NO, inducción de apoptosis en células cancerosas, inhibición de NF- κ B, activación de la vía JNK e inducción de fase 2 (elevación de NAD(P)H-quinona oxidorreductasa y HO-1). La inducción de la respuesta de la fase 2 está relacionada con la activación del factor de transcripción Nrf2, que se ha demostrado que activa el elemento de respuesta antioxidante (ARE) en la región promotora de muchos genes antioxidantes, antiinflamatorios y citoprotectores, y la activación de la fase 2 está muy correlacionada con la potente inhibición de la producción de NO en macrófagos activados (*por ejemplo*, Dinkova-Kostova y *otros*, 2005).

Un AIM, metil bardoxolona (BARD), está en ensayos clínicos avanzados para el tratamiento de la enfermedad renal crónica. Los datos de estos y otros ensayos clínicos han demostrado que BARD induce la actividad de Nrf2 en las células sanguíneas a dosis terapéuticas. En el curso de estos estudios, los inventores actuales han identificado un escenario clínico en el que, después del tratamiento con metil bardoxolona, los pacientes con sobrepeso u obesidad muestran una reducción de peso (Tabla 1).

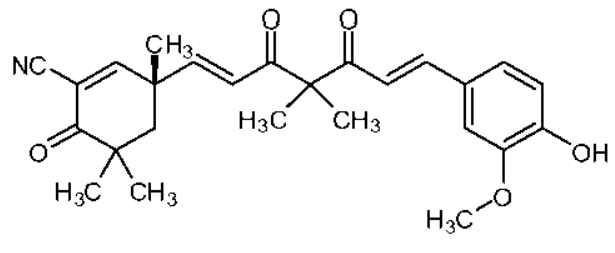
En ciertos ejemplos, los compuestos susceptibles de modificación con el núcleo farmacéutico anterior incluyen triterpenoides (los ejemplos incluyen argentatina, ácido betulínico, lanostano, ácido oleánico, ácido ursólico, ácido glicirretínico, ácido boswélico, faradiol, calenduladiol y ácido morónico), saponinas (*por ejemplo*, ginsenósido), avicinas, resveratrol, curcumina, gopiol, epigalocatequina, epigalocatequina-3-galato (EGCG), gopiol, lapachol, otros flavonoides (los ejemplos incluyen quercetina, daidzeína, luteolina, cumarina, wogonina y baicalina), deshidroandrosterona (DHEA), ácido cólico, ácido desoxicólico, ginsenósido (*por ejemplo*, 20(S)-ginsenósido), silimarina, antocianinas, avenantramidas, cucurbitacinas, aloesina, aloe-emodina y/o tubeimosidas.

Ejemplos de triterpenoides:

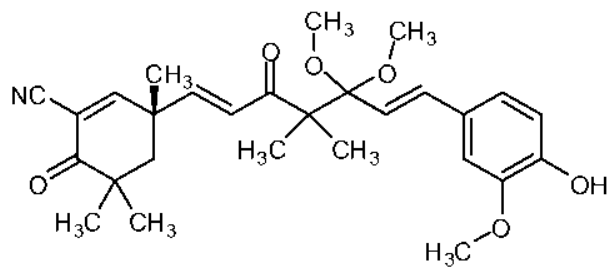


Ejemplos de referencia de compuestos no triterpenoides:

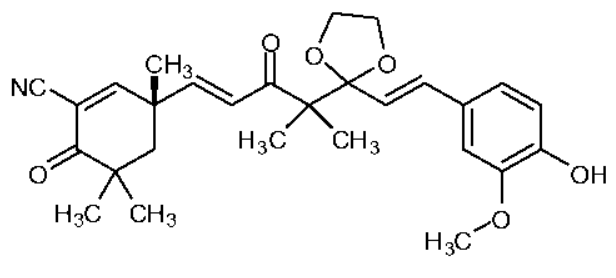
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



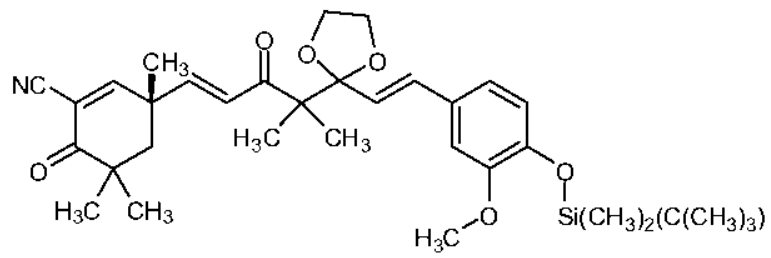
C0009



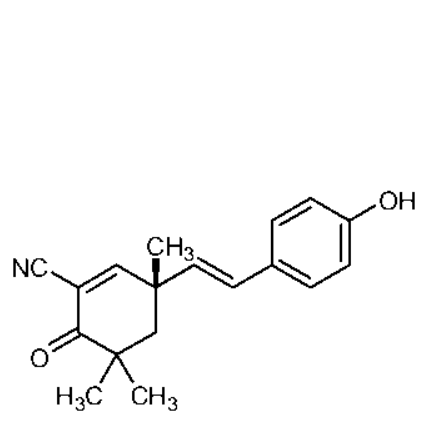
C0007-5



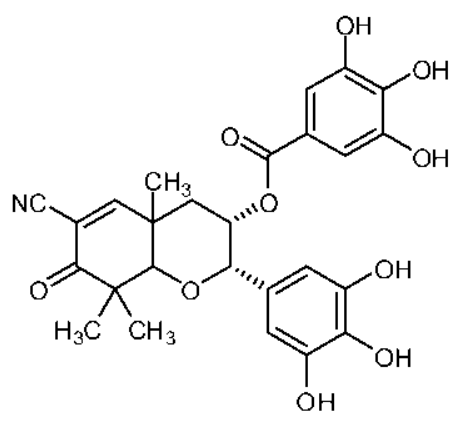
C0010



C0008

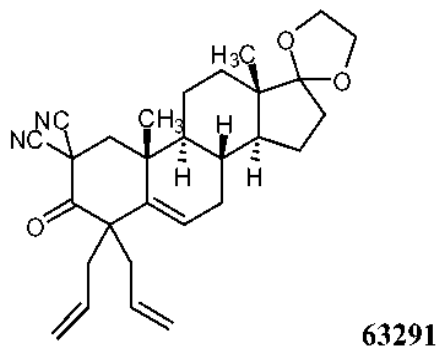
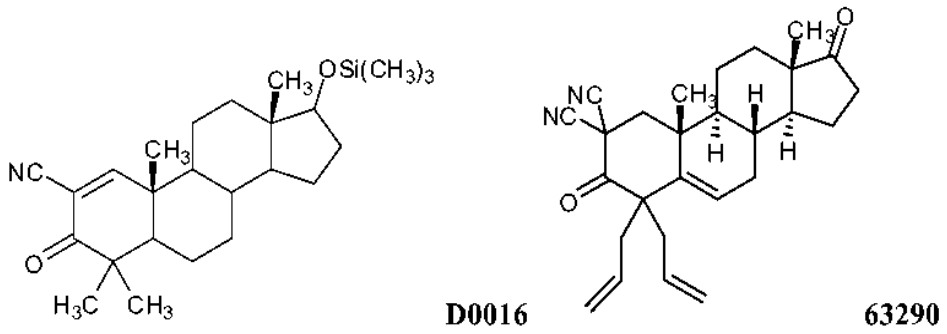
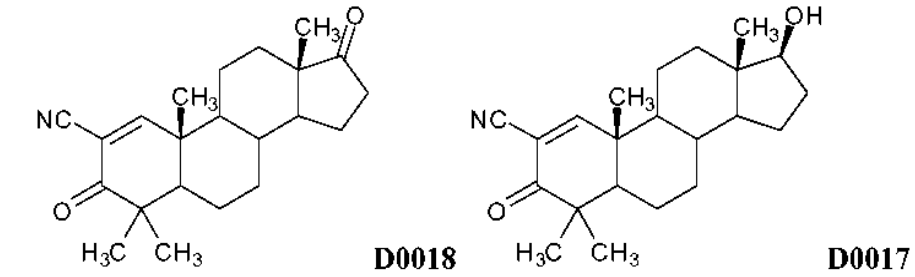
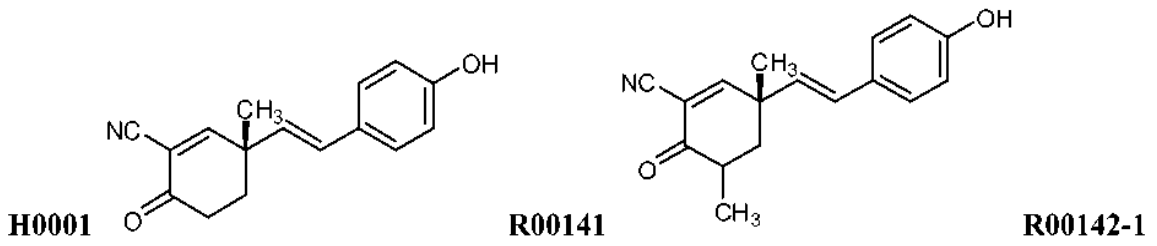
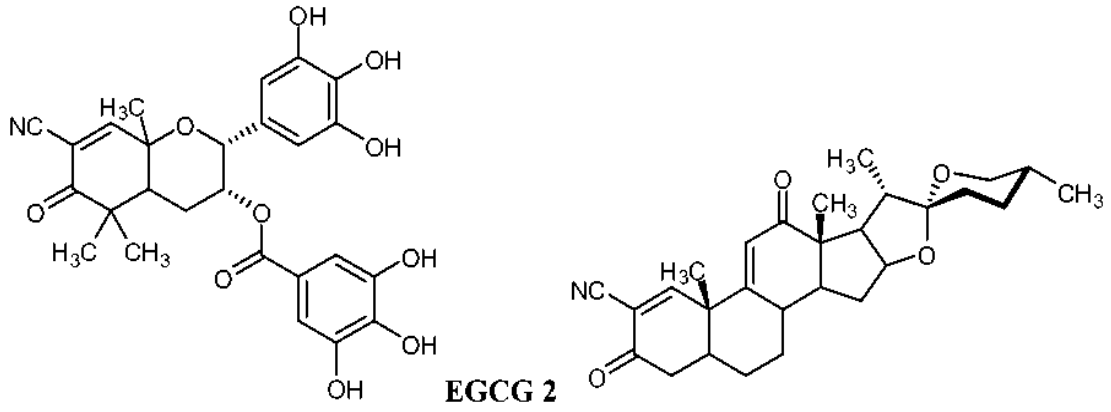


R00142

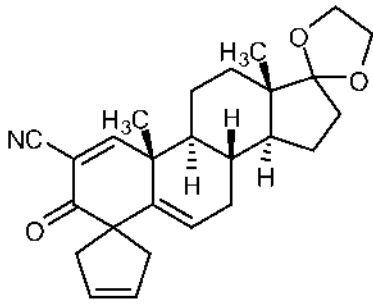


EGCG 1

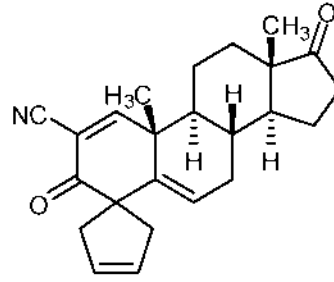
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



5



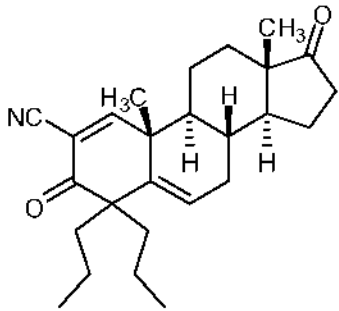
63304



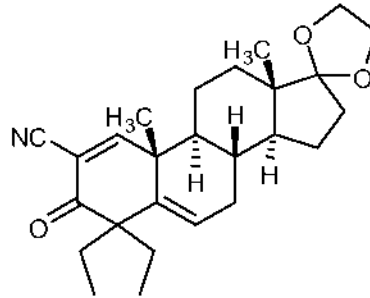
63311

10

15



63313

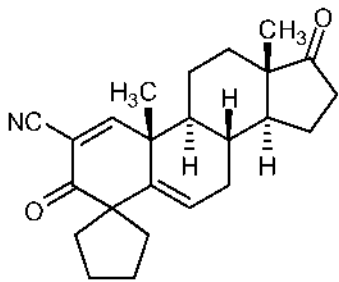


63317

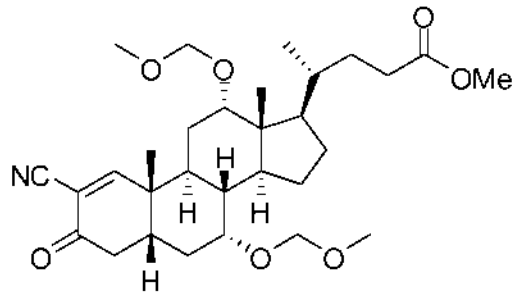
20

25

30



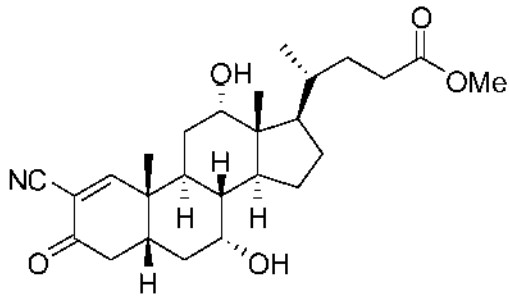
63318



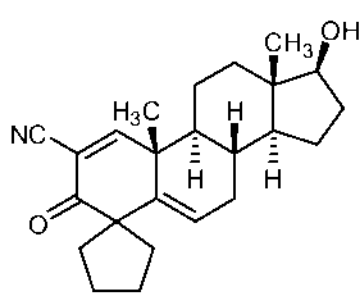
63312

35

40



63314



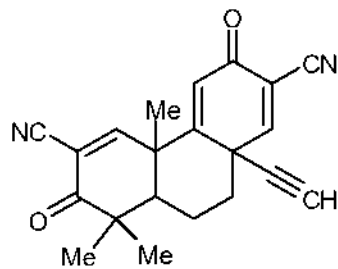
63329

45

50

55

60



TBE-31

65

Aunque algunos de los activadores conocidos más potentes y selectivos de Nrf2 son AIM, también se ha informado que los compuestos basados en otras estructuras moleculares activan Nrf2. Estos incluyen sulforafano, oltipraz, dimetilfumarato, estatinas, prostaglandinas de ciclopentenona y moléculas que donan NO (véase, por ejemplo, Yates y otros, 2006; 2009; Habeos y otros, 2008; Nguyen y otros, 2009; Kansanen y otros, 2009; Kobayashi y otros, 2009;

Gao y otros, 2006).

5 El compuesto definido en las reivindicaciones se puede obtener mediante el uso de los métodos descritos por Honda y otros (2000a); Honda y otros (2000b); Honda y otros (2002); y las publicaciones de solicitudes de patente de EE. UU. 2009/0326063, 2010/0056777, 2010/0048892, 2010/0048911, 2010/0041904, 2003/0232786, 2008/0261985 y 2010/0048887. Estos métodos pueden modificarse y optimizarse adicionalmente mediante el uso de los principios y técnicas de química orgánica aplicados por un experto en la técnica. Tales principios y técnicas se enseñan, por ejemplo, en March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure (2007).

10 Los compuestos como se definen en las reivindicaciones, empleados en los métodos descritos en el presente documento pueden contener uno o más átomos de carbono o nitrógeno asimétricamente sustituidos, y pueden aislarse en forma ópticamente activa o racémica. Por lo tanto, todas las formas quirales, diastereomérica, racémica, epimérica y todas las formas isoméricas geométricas de una estructura están destinadas, a menos que la estereoquímica específica o la forma isomérica estén específicamente indicadas. Los compuestos pueden aparecer como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros individuales, mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales. En algunas formas de realización, se obtiene un único diastereómero. Los centros quirales de los compuestos de la presente invención pueden tener la configuración S o R.

20 Las formas polimórficas del compuesto de la presente invención, por ejemplo, las formas A y B de CDDO-Me, pueden usarse de acuerdo con los métodos de esta invención. La Forma B muestra una biodisponibilidad que es sorprendentemente mejor que la de la Forma A. Específicamente, la biodisponibilidad de la Forma B fue mayor que la de la Forma A CDDO-Me en monos cuando los monos recibieron dosis equivalentes de las dos formas por vía oral, en cápsulas de gelatina. Consulte la publicación de la solicitud de patente de EE. UU. 2009/0048204.

25 La "Forma A" de CDDO-Me (RTA 402) no está solvatada (no es hidratada) y puede caracterizarse por una estructura cristalina distintiva, con un grupo espacial de $P4_3 2_1 2$ (núm. 96) dimensiones de celda unitaria de $a = 14,2 \text{ \AA}$, $b = 14,2 \text{ \AA}$ y $c = 81,6 \text{ \AA}$, y por una estructura de empaquetamiento, por lo que tres moléculas se empaquetan de forma helicoidal por el eje cristalográfico b . En algunas formas de realización, la Forma A también puede caracterizarse por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) (CuK α) que comprende picos de difracción significativos a aproximadamente 8,8, 12,9, 13,4, 14,2 y 17,4 $^\circ 2\theta$. En algunas variaciones, la difracción de rayos X en polvo de la Forma A es sustancialmente como se muestra en la figura 1A o la figura 1B.

35 A diferencia de la Forma A, la "Forma B" de CDDO-Me está en una sola fase pero carece de una estructura cristalina tan definida. Las muestras de la Forma B no muestran correlación molecular de largo alcance, *es decir*, por encima de aproximadamente 20 \AA . Además, el análisis térmico de las muestras de la Forma B revela una temperatura de transición vítrea (T_g) en un rango de aproximadamente 120 $^\circ\text{C}$ a aproximadamente 130 $^\circ\text{C}$. En contraste, un material nanocristalino desordenado no muestra una T_g , sino solo una temperatura de fusión (T_m), por encima de la cual la estructura cristalina se convierte en un líquido. La forma B está tipificada por un espectro XRPD (figura 1C) que difiere del de la forma A (figura 1A o figura 1B). Como no tiene una estructura cristalina definida, la Forma B también carece de picos XRPD distintos, como los que tipifican la Forma A, y en su lugar se caracteriza por un patrón XRPD "halo" general. En particular, la Forma B no cristalina cae en la categoría de sólidos "amorfo por rayos X" porque su patrón XRPD exhibe tres o menos halos de difracción primaria. Dentro de esta categoría, la Forma B es un material "vítreo".

45 La Forma A y la Forma B de CDDO-Me se preparan fácilmente a partir de una variedad de 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, incluso mediante evaporación rápida, evaporación lenta o enfriamiento lento de una solución de CDDO-Me en etanol o metanol. Las preparaciones de CDDO-Me en acetona pueden producir la Forma A, usando evaporación rápida, o la Forma B, usando evaporación lenta.

50 Se pueden usar varios medios de caracterización juntos para distinguir la Forma A y la Forma B de CDDO-Me entre sí y de otras formas de CDDO-Me. Las técnicas adecuadas ilustrativas para este propósito son la resonancia magnética nuclear (RMN) en estado sólido, la difracción de rayos X en polvo (compárense las figuras 1A y B con la figura 1C), cristalografía de rayos X, calorimetría diferencial de barrido (DSC), sorción/desorción dinámica de vapor (DVS), análisis de Karl Fischer (KF), microscopía de etapa caliente, calorimetría diferencial de barrido modulada, FT-IR y espectroscopía Raman. En particular, el análisis de los datos de XRPD y DSC puede distinguir la forma A, la forma B y formas de hemibenzenato de CDDO-Me. Consulte la publicación de la solicitud de patente de EE. UU. 2009/0048204.

60 Otros detalles relacionados con las formas polimórficas de CDDO-Me se describen en la publicación de la solicitud de patente de EE. UU. 2009/0048204, la publicación PCT WO 2009/023232 y la publicación PCT WO 2010/093944.

Las formulaciones del compuesto definido en las reivindicaciones incluyen dispersiones de polímeros CDDO-Me. Véase, por ejemplo, la publicación PCT WO 2010/093944.

65 Algunas de las formulaciones reportadas en la misma mostraron una mayor biodisponibilidad que las formulaciones de la Forma A micronizada o de la Forma A nanocristalina. Además, las formulaciones basadas en la dispersión de

polímeros demostraron otras mejoras sorprendentes en la biodisponibilidad oral en relación con las formulaciones de la forma B micronizada. Por ejemplo, el copolímero de ácido metacrílico, las formulaciones de Tipo C y HPMC-P mostraron la mayor biodisponibilidad en los monos en cuestión. Véase, por ejemplo, la publicación PCT WO 2010/093944.

5 El compuesto empleado en los métodos descritos en el presente documento también puede existir en forma de profármaco. Dado que se sabe que los profármacos potencian numerosas cualidades convenientes de los productos farmacéuticos, por ejemplo, solubilidad, biodisponibilidad, fabricación, los compuestos empleados en algunos métodos descritos en el presente documento, si se desea, pueden administrarse en forma de profármaco. Por lo tanto, se
10 contemplan profármacos de los compuestos descritos en este documento, así como métodos para administrar profármacos. Los profármacos del compuesto como se define en las reivindicaciones se pueden preparar modificando los grupos funcionales presentes en el compuesto de tal manera que las modificaciones se escindan, ya sea mediante manipulación rutinaria o *in vivo*, para producir el compuesto original. Por consiguiente, los profármacos incluyen, por
15 ejemplo, compuestos descritos en el presente documento en los que un grupo hidroxilo, amino o carboxilo está unido a cualquier grupo que, cuando se administra el profármaco a un sujeto, se escinde para formar un ácido hidroxilo, amino o carboxílico, respectivamente.

Debe reconocerse que el anión o catión particular que forma parte de cualquier sal de esta invención no es crítico, siempre que la sal, en su totalidad, sea farmacológicamente aceptable. Ejemplos adicionales de sales farmacéuticamente aceptables y sus métodos de preparación y uso se presentan en Handbook of Pharmaceutical
20 Salts: Properties, and Use (2002).

El compuesto como se define en las reivindicaciones, empleado en los métodos descritos en el presente documento también puede tener la ventaja de que puede ser más eficaz, menos tóxico, de actividad más prolongada, más potente, producir menos efectos secundarios, ser más fácil de absorber y/o tener un perfil farmacocinético mejor (por ejemplo, mayor biodisponibilidad oral y/o menor aclaramiento) que los compuestos conocidos en la técnica anterior para usar
25 en las indicaciones señaladas en este documento, y/o puede tener otras propiedades farmacológicas, físicas o químicas útiles en comparación con estos.

30 V. Enfermedades asociadas a la inflamación y/o estrés oxidativo

La inflamación es un proceso biológico que proporciona resistencia a los organismos infecciosos o parasitarios y la reparación del tejido dañado. La inflamación se caracteriza comúnmente por vasodilatación localizada, enrojecimiento, hinchazón y dolor, el reclutamiento de leucocitos en el sitio de la infección o lesión, la producción de citocinas inflamatorias como TNF- α e IL-1, y la producción de especies reactivas de oxígeno o nitrógeno tales como peroxinitrito, peróxido y superóxido de hidrógeno. En etapas posteriores de la inflamación, puede ocurrir la remodelación del tejido,
35 la angiogénesis y la formación de cicatrices (fibrosis) como parte del proceso de curación de la herida. En circunstancias normales, la respuesta inflamatoria está regulada y es temporal y se resuelve de manera orquestada una vez que la infección o lesión se ha tratado adecuadamente. Sin embargo, la inflamación aguda puede volverse excesiva y potencialmente mortal si los mecanismos reguladores fallan. Alternativamente, la inflamación puede volverse crónica y causar daño tisular acumulativo o complicaciones sistémicas.

Muchas enfermedades humanas graves e intratables implican la desregulación de los procesos inflamatorios, incluyendo enfermedades como el cáncer, la aterosclerosis y la diabetes, que tradicionalmente no se consideraban afecciones inflamatorias. En el caso del cáncer, los procesos inflamatorios están asociados con la formación de
45 tumores, la progresión, la metástasis y la resistencia a la terapia. La aterosclerosis, considerada durante mucho tiempo como un trastorno del metabolismo de los lípidos, ahora se entiende principalmente como una afección inflamatoria, con los macrófagos activados jugando un papel importante en la formación y eventual ruptura de las placas ateroscleróticas. También se ha mostrado que la activación de las rutas de señalización inflamatoria desempeña un papel en el desarrollo de la resistencia a la insulina, así como en el daño del tejido periférico asociado con la hiperglucemia diabética. La producción excesiva de especies reactivas de oxígeno y especies reactivas de nitrógeno como el superóxido, el peróxido de hidrógeno, el óxido nítrico y el peroxinitrito es un sello distintivo de las afecciones inflamatorias. La evidencia de producción de peroxinitrito desregulado se ha reportado en una amplia variedad de enfermedades (Szabo y otros, 2007; Schulz y otros, 2008; Forstermann, 2006; Pall, 2007).

55 Las enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide, el lupus, la psoriasis y la esclerosis múltiple implican una activación inapropiada y crónica de los procesos inflamatorios en los tejidos afectados, que surge de la disfunción del auto-reconocimiento vs. no auto-reconocimiento y mecanismos de respuesta en el sistema inmunológico. En las enfermedades neurodegenerativas, como las enfermedades de Alzheimer y de Parkinson, el daño neuronal se correlaciona con la activación de la microglía y niveles elevados de proteínas proinflamatorias tales como la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS). La disfunción orgánica crónica, como la insuficiencia renal, la insuficiencia cardíaca y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica están estrechamente asociadas con la presencia de estrés oxidativo crónico e inflamación, lo que lleva al desarrollo de fibrosis y la eventual pérdida de la función de los órganos.

65 Muchos otros trastornos implican estrés oxidativo e inflamación en los tejidos afectados, incluida la enfermedad inflamatoria intestinal; enfermedades inflamatorias de la piel; mucositis relacionada con la radioterapia y la quimioterapia; enfermedades oculares como la uveítis, el glaucoma, la degeneración macular y diversas formas de

retinopatía; fracaso del trasplante y rechazo; lesión por isquemia-reperfusión; dolor crónico; afecciones degenerativas de los huesos y articulaciones, incluida la osteoartritis y la osteoporosis; asma y fibrosis quística; trastornos convulsivos; y afecciones neuropsiquiátricas que incluyen esquizofrenia, depresión, trastorno bipolar, trastorno por estrés postraumático, trastornos por déficit de atención, trastornos del espectro autista y trastornos de la alimentación como la anorexia nerviosa. Se cree que la desregulación de las vías de señalización inflamatoria es un factor importante en la patología de las enfermedades de desgaste muscular, incluida la distrofia muscular y diversas formas de caquexia.

Una variedad de trastornos agudos potencialmente mortales también implica señalización inflamatoria desregulada, incluyendo insuficiencia orgánica aguda que afecta el páncreas, riñones, hígado o pulmones, infarto de miocardio o síndrome coronario agudo, accidente cerebrovascular, choque séptico, traumatismo, quemaduras graves y anafilaxis.

Muchas complicaciones de las enfermedades infecciosas también implican la desregulación de las respuestas inflamatorias. Aunque una respuesta inflamatoria puede matar a los patógenos invasores, una respuesta inflamatoria excesiva también puede ser bastante destructiva y, en algunos casos, puede ser una fuente primaria de daño en los tejidos infectados. Además, una respuesta inflamatoria excesiva también puede conducir a complicaciones sistémicas debido a la sobreproducción de citoquinas inflamatorias tales como TNF- α e IL-1. Se cree que esto es un factor en la mortalidad derivada de la influenza grave, el síndrome respiratorio agudo severo y la sepsis.

La expresión aberrante o excesiva de iNOS o ciclooxigenasa-2 (COX-2) se ha implicado en la patogénesis de muchos procesos de enfermedad. Por ejemplo, está claro que el NO es un potente mutágeno (Tamir y Tannebaum, 1996), y que el óxido nítrico también puede activar la COX-2 (Salvemini y otros, 1994). Además, hay un marcado aumento de iNOS en los tumores de colon en ratas inducidos por el carcinógeno, azoximetano (Takahashi y otros, 1997). Se ha demostrado que una serie de análogos triterpenoides sintéticos del ácido oleanólico son inhibidores potentes de los procesos inflamatorios celulares, como la inducción por IFN- γ de la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) y de la COX-2 en macrófagos de ratón. Véase Honda y otros (2000a); Honda y otros (2000b), y Honda y otros (2002).

En un aspecto, los compuestos descritos en el presente documento se caracterizan por su capacidad para inhibir la producción de óxido nítrico en células RAW 264.7 derivadas de macrófagos, inducida por exposición a interferón γ . Además, se caracterizan por su capacidad para inducir la expresión de proteínas antioxidantes como la NQO1 y reducir la expresión de proteínas proinflamatorias como la COX-2 y la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS). Estas propiedades son relevantes para el tratamiento de una amplia gama de enfermedades que implican estrés oxidativo y desregulación de los procesos inflamatorios, incluido el cáncer, la mucositis resultante de la radioterapia o la quimioterapia, las enfermedades autoinmunitarias y las enfermedades cardiovasculares, incluida la aterosclerosis, lesión por isquemia-reperfusión, insuficiencia orgánica aguda y crónica incluida la insuficiencia renal y la insuficiencia cardíaca, enfermedades respiratorias, diabetes y complicaciones de la diabetes, alergias graves, rechazo de trasplantes, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades oculares y de la retina, dolor agudo y crónico, enfermedades óseas degenerativas que incluyen osteoartritis y osteoporosis, enfermedades inflamatorias del intestino, dermatitis y otras enfermedades de la piel, sepsis, quemaduras, trastornos convulsivos y trastornos neuropsiquiátricos.

Sin pretender estar vinculado a ninguna teoría, se cree que la activación de la ruta antioxidante/antiinflamatoria Keap1/Nrf2/ARE está implicada en las propiedades antiinflamatorias como anticarcinogénicas de los compuestos descritos en el presente documento.

En otro aspecto, los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse para tratar a un sujeto que tiene una afección causada por niveles elevados de estrés oxidativo en uno o más tejidos. El estrés oxidativo resulta de niveles anormalmente altos o prolongados de especies reactivas de oxígeno como el superóxido, el peróxido de hidrógeno, el óxido nítrico y el peroxinitrito (formado por la reacción de óxido nítrico y superóxido). El estrés oxidativo puede ir acompañado de inflamación aguda o crónica. El estrés oxidativo puede ser causado por disfunción mitocondrial, por activación de células inmunes como macrófagos y neutrófilos, por exposición aguda a un agente externo como radiación ionizante o un agente de quimioterapia citotóxica (*por ejemplo*, doxorubicina), por trauma u otra lesión aguda de tejido, por isquemia/reperfusión, por circulación deficiente o anemia, por hipoxia o hiperoxia local o sistémica, por niveles elevados de citoquinas inflamatorias y otras proteínas relacionadas con la inflamación, y/o por otros estados fisiológicos anormales, como hiperglucemia o hipoglucemia.

En modelos animales de muchas de estas afecciones, se ha demostrado que la estimulación de la expresión de hemooxigenasa inducible (HO-1), un gen diana de la ruta Nrf2, tiene un efecto terapéutico significativo que incluye modelos de infarto de miocardio, insuficiencia renal, fracaso y rechazo del trasplante, accidente cerebrovascular, enfermedad cardiovascular y enfermedad autoinmune (*por ejemplo*, Sacerdoti y otros, 2005; Abraham & Kappas, 2005; Bach, 2006; Araujo y otros, 2003; Liu y otros, 2006; Ishikawa y otros, 2001; Kruger y otros, 2006; Satoh y otros, 2006; Zhou y otros, 2005; Morse y Choi, 2005; Morse y Choi, 2002). Esta enzima rompe el hemo libre en hierro, monóxido de carbono (CO) y biliverdina (que posteriormente se convierte en la potente molécula antioxidante, la bilirrubina).

En otro aspecto, los compuestos de esta invención se pueden usar para prevenir o tratar daño tisular o la insuficiencia orgánica aguda y crónica, resultante del estrés oxidativo exacerbado por la inflamación. Los ejemplos de

enfermedades que se incluyen en esta categoría incluyen: insuficiencia cardíaca, insuficiencia hepática, fracaso y rechazo del trasplante, insuficiencia renal, pancreatitis, enfermedades pulmonares fibróticas (fibrosis quística y EPOC, entre otras), diabetes (incluidas sus complicaciones), aterosclerosis, lesión por isquemia-reperusión, glaucoma, accidente cerebrovascular, enfermedad autoinmunitaria, autismo, degeneración macular y distrofia muscular. Por ejemplo, en el caso del autismo, los estudios sugieren que el aumento del estrés oxidativo en el sistema nervioso central puede contribuir al desarrollo de la enfermedad (Chauhan y Chauhan, 2006).

La evidencia también vincula el estrés oxidativo y la inflamación con el desarrollo y la patología de muchos otros trastornos del sistema nervioso central, incluidos los trastornos psiquiátricos como la psicosis, la depresión severa y el trastorno bipolar; trastornos convulsivos como la epilepsia; dolor y síndromes sensoriales como la migraña, el dolor neuropático o tinnitus; y síndromes de comportamiento como los trastornos por déficit de atención. Véase, *por ejemplo*, Dickerson y otros, 2007; Hanson y otros, 2005; Kendall-Tackett, 2007; Lencz y otros, 2007; Dudhgaonkar y otros, 2006; Lee y otros, 2007; Morris y otros, 2002; Ruster y otros, 2005; McIver y otros, 2005; Sarchielli y otros, 2006; Kawakami y otros, 2006; Ross y otros, 2003. Por ejemplo, los niveles elevados de citoquinas inflamatorias, que incluyen TNF, interferón- γ e IL-6, se asocian con enfermedades mentales severas (Dickerson y otros, 2007). La activación microglial también se ha relacionado con enfermedades mentales severas. Por lo tanto, la regulación negativa de las citoquinas y la inhibición de la activación excesiva de la microglia podrían ser beneficiosas en pacientes con esquizofrenia, depresión severa, trastorno bipolar, trastornos del espectro autista y otros trastornos neuropsiquiátricos.

Por consiguiente, en patologías que implican estrés oxidativo solo o estrés oxidativo exacerbado por la inflamación, el tratamiento puede comprender administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de esta invención, tal como los descritos anteriormente o a lo largo de esta memoria descriptiva. El tratamiento puede administrarse preventivamente, antes de un estado predecible de estrés oxidativo (*por ejemplo*, trasplante de órganos o la administración de radioterapia a un paciente con cáncer), o puede administrarse terapéuticamente en entornos que impliquen un estrés oxidativo y una inflamación establecidos.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden aplicarse generalmente al tratamiento de afecciones inflamatorias, tales como sepsis, dermatitis, enfermedades autoinmunitarias y osteoartritis. En un aspecto, los compuestos de esta invención se pueden usar para tratar el dolor inflamatorio y/o el dolor neuropático, por ejemplo, mediante la inducción de Nrf2 y/o la inhibición de NF- κ B.

Los compuestos descritos en el presente documento también pueden tener la ventaja de que pueden ser más eficaces, menos tóxicos, de actividad más prolongada, más potentes, producir menos efectos secundarios, ser más fáciles de absorber y/o tener un perfil farmacocinético mejor (por ejemplo, mayor biodisponibilidad oral y/o menor aclaramiento) que los compuestos conocidos en la técnica anterior, ya sea para uso en las indicaciones señaladas en este documento o de otra manera y/o pueden tener otras propiedades farmacológicas, físicas o químicas útiles con respecto a ellos.

En un aspecto, los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse para funcionar como moduladores antioxidantes de la inflamación (AIM) que tienen potentes propiedades antiinflamatorias que imitan la actividad biológica de las prostaglandinas de ciclopentenona (cyPG). Los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse para controlar la producción de citoquinas proinflamatorias al dirigirse selectivamente a los restos reguladores de cisteína (RCR) en las proteínas que regulan la actividad transcripcional de los factores de transcripción sensibles al estado redox. Se ha demostrado que la activación de los RCR por parte de las cyPG o los AIM inicia un programa de resolución proactiva en el que la actividad del factor de transcripción antioxidante y citoprotector Nrf2 se induce de manera potente y las actividades de los factores de transcripción prooxidante y proinflamatorio NF- κ B y las STAT se suprimen. Esto aumenta la producción de moléculas antioxidantes y reductoras (*por ejemplo*, NQO1, HO-1, SOD1 y/o γ -GCS) y/o disminuye el estrés oxidativo y la producción de moléculas prooxidantes y proinflamatorias (*por ejemplo*, iNOS, COX-2 y/o TNF- α).

Los compuestos descritos en el presente documento se pueden usar en el tratamiento y la prevención de enfermedades como el cáncer, la inflamación, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis múltiple, el autismo, la esclerosis lateral amiotrófica, enfermedades autoinmunitarias como artritis reumatoide, lupus, y MS, enfermedad inflamatoria intestinal, todas las demás enfermedades cuya patogénesis se cree que implica la producción excesiva de óxido nítrico o prostaglandinas, y patologías que implican solo estrés oxidativo o el estrés oxidativo exacerbado por la inflamación.

Otro aspecto de la inflamación es la producción de prostaglandinas inflamatorias como la prostaglandina E. Estas moléculas promueven la vasodilatación, la extravasación de plasma, el dolor localizado, la temperatura elevada y otros síntomas de inflamación. La forma inducible de la enzima COX-2 está asociada con su producción, y se encuentran altos niveles de COX-2 en los tejidos inflamados. En consecuencia, la inhibición de la COX-2 puede aliviar muchos síntomas de inflamación y varios medicamentos antiinflamatorios importantes (*por ejemplo*, ibuprofeno y celecoxib) actúan inhibiendo la actividad de la COX-2. Sin embargo, investigaciones recientes han demostrado que una clase de prostaglandinas de ciclopentenona (cyPG) (*por ejemplo*, 15-desoxi prostaglandina J2, también conocida como PGJ2) desempeña un papel en la estimulación de la resolución orquestada de la inflamación (*por ejemplo*, Rajakariar y

otros, 2007). La COX-2 también está asociada con la producción de prostaglandinas de ciclopentenona. En consecuencia, la inhibición de la COX-2 puede interferir con la resolución completa de la inflamación, lo que potencialmente promueve la persistencia de las células inmunitarias activadas en los tejidos y conduce a una inflamación crónica "latente". Este efecto puede ser responsable de la mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares en pacientes que usan inhibidores selectivos de la COX-2 durante largos períodos de tiempo.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse para controlar la producción de citoquinas proinflamatorias dentro de la célula mediante la activación selectiva de los restos reguladores de cisteína (RCR) en las proteínas que regulan la actividad de los factores de transcripción sensibles al estado redox. Se ha demostrado que la activación de RCR por las cyPG inicia un programa de redisolución proactiva en el que la actividad del antioxidante y el factor de transcripción citoprotector Nrf2 se induce de manera potente y se suprimen las actividades de los factores de transcripción NF-κB y STAT prooxidante y proinflamatoria. Esto aumenta la producción de moléculas antioxidantes y reductoras (NQO1, HO-1, SOD1, γ-GCS) y disminuye el estrés oxidativo y la producción de moléculas pro-oxidantes y pro-inflamatorias (iNOS, COX-2, TNF-α). En algunas formas de realización, los compuestos de esta invención pueden hacer que las células que hospedan el evento inflamatorio reviertan a un estado no inflamatorio al promover la redisolución de la inflamación y limitar el daño excesivo de los tejidos al huésped.

A. Obesidad

La invención se refiere a un compuesto para su uso en la reducción terapéutica del peso de un paciente humano, según se define en la reivindicación 1. La obesidad es una afección médica en la que el exceso de grasa corporal se ha acumulado hasta el grado en que puede tener un efecto adverso sobre la salud. Por lo general, se define por el índice de masa corporal (IMC) y puede evaluarse adicionalmente en términos de la distribución de grasa a través de la relación cintura-cadera y los factores de riesgo cardiovascular totales. El IMC está relacionado tanto con el porcentaje de grasa corporal como con la grasa corporal total.

El IMC se calcula dividiendo la masa del sujeto por el cuadrado de su altura (en unidades métricas: kilogramos/metros²). Las definiciones establecidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1997 y publicadas en 2000 se enumeran a continuación:

IMC	Clasificación
<18,5	bajo peso
18,5 – 24,9	peso normal
25,0 – 29,9	sobrepeso
30,0 – 34,9	obesidad clase I
35,0 - 39,9	obesidad clase II
≥ 40,0	obesidad clase III

La obesidad aumenta el riesgo de muchas afecciones físicas y mentales. Estas comorbilidades se muestran con mayor frecuencia en el síndrome metabólico, una combinación de trastornos médicos que incluye: diabetes mellitus tipo 2, presión arterial alta, colesterol sanguíneo alto y niveles altos de triglicéridos.

Un grupo importante de investigaciones apoya una asociación entre la obesidad y un estado inflamatorio crónico "latente". La obesidad está asociada con la sobreproducción de citocinas inflamatorias y la activación crónica de las vías de señalización inflamatoria, incluida la vía NF-κB (Hotamisligil, 2006). La inflamación crónica en el tejido adiposo está relacionada con el desarrollo de resistencia a la insulina en el músculo esquelético (Guilherme y otros, 2008). Se ha demostrado que la activación crónica de la vía NF-κB induce resistencia a la insulina y se ha propuesto la inhibición de NF-κB como estrategia terapéutica para el tratamiento de la diabetes tipo 2 (Arkan y otros, 2005; Shoelson y otros, 2006).

De manera análoga al desarrollo de resistencia a la insulina, la obesidad se ha asociado con el desarrollo de resistencia a la acción de la leptina. La leptina, una hormona peptídica, tiene efectos biológicos complejos, pero un sitio de acción importante es el hipotálamo mediobasal. Se sabe que esta estructura del cerebro ejerce control sobre el

comportamiento de la alimentación y la homeostasis energética. Recientemente, se demostró que el estrés oxidativo y la activación de la vía de NF-κB en el hipotálamo están relacionados con la resistencia a la insulina y leptina hipotalámicas (Zhang y otros, 2008). Se sabe que la activación del factor de transcripción antioxidante Nrf2 inhibe la actividad de NF-κB, y se ha informado que la activación de Nrf2 por un triterpenoide semisintético inhibe el desarrollo de obesidad en ratones alimentados con una dieta rica en grasas (Shin y otros, 2009).

Sin embargo, no se ha informado el efecto de la activación de Nrf2 sobre el peso corporal en seres humanos adultos con obesidad establecida. Durante un ensayo clínico de metil bardoxolona (BARD), en pacientes con enfermedad renal crónica y diabetes tipo 2, los inventores señalaron que esencialmente todos los pacientes tratados con metil bardoxolona perdieron cantidades significativas de peso corporal durante un período de dos meses. El objetivo principal del ensayo fue estudiar los efectos de BARD sobre los parámetros relacionados con la función renal, con criterios de valoración secundarios relacionados con el control glucémico y la enfermedad cardiovascular. Las mediciones del peso corporal fueron un componente rutinario del conjunto de datos de seguridad para este ensayo. El tratamiento con BARD produjo mejoras estadísticamente significativas en las medidas de la función renal (creatinina sérica, tasa de filtración glomerular estimada, fósforo sérico, nitrógeno ureico en sangre y uricemia), control glucémico (glucosa en ayunas y porcentaje de hemoglobina A1c) y enfermedad cardiovascular (células endoteliales circulantes). La capacidad de BARD para promover la pérdida de peso, al mismo tiempo que mejora una variedad de medidas relacionadas con enfermedades asociadas a la obesidad, es fortuita y sin precedentes.

En un ensayo clínico de metil bardoxolona en pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad renal crónica, diseñado para medir el efecto del medicamento sobre las medidas de la función renal, el control glucémico, la resistencia a la insulina y la enfermedad cardiovascular, se observaron mejoras evidentes en todos estos parámetros. Véase el ejemplo 1 más adelante. Los pacientes recibieron 25 mg de metil bardoxolona una vez al día durante 28 días, seguido de 75 mg una vez al día durante 28 días. En este estudio, el protocolo estipulaba que los pesos de los pacientes debían registrarse al inicio del estudio (D-1 = 1 día antes del inicio de la dosificación), el día 28 y el día 56. Los datos de peso estaban disponibles para todos los pacientes que comenzaron el estudio excepto uno (el peso inicial no se registró para este paciente). En el resto de los pacientes, 14 de 17 habían perdido peso en el día 28 (la pérdida de peso promedio fue del 1,6 % del peso inicial) y 17 de 17 habían perdido peso en el día 56 (la pérdida de peso promedio fue del 3,7 % del valor inicial, con una mediana de 3,1 %). Todos los pacientes, incluido el paciente que no tenía un peso inicial disponible, perdieron peso entre el día 28 y el día 56. Una gran mayoría de estos pacientes tenía sobrepeso u obesidad clínica (el peso inicial promedio fue de 101 kg). Como se muestra en la Tabla 1, todos menos tres pacientes perdieron más del 2 % de su peso inicial entre el Día -1 y el Día 56. En general, el fármaco fue muy bien tolerado en estos pacientes.

Esta combinación de efectos (pérdida de peso y mejora en las medidas relacionadas con el control glucémico, la enfermedad cardiovascular y la función renal) es muy útil. Como se señaló anteriormente, muchos medicamentos que han demostrado la capacidad de inducir la pérdida de peso también han mostrado efectos secundarios inaceptables. Además de su excelente perfil general de tolerabilidad, la metil bardoxolona ha mostrado efectos beneficiosos en medidas relacionadas con varias enfermedades graves relacionadas con la obesidad.

También se realizó un estudio de toxicidad de doce meses para metil bardoxolona en monos cangrejeros y se controló su peso. Todos los animales estaban sanos y dentro de los pesos normales para su edad al comienzo del estudio. Curiosamente, todos los grupos de animales tratados con metil bardoxolona ganaron cantidades significativas de peso tanto a las 26 semanas como a las 50 semanas. Esto es consistente con la observación de que BARD no induce indiscriminadamente la pérdida de peso. En cambio, en algunas formas de realización, sus efectos parecen ser selectivos para los pacientes con sobrepeso y/u obesidad.

B. Insuficiencia renal

La insuficiencia renal, que resulta en la eliminación inadecuada de los productos de desecho metabólicos de la sangre y las concentraciones anormales de electrolitos en la sangre, es un problema médico importante en todo el mundo, especialmente en los países desarrollados. Consulte la publicación de la solicitud de patente de EE. UU. 2009/0326063A1. La diabetes y la hipertensión se encuentran entre las causas más importantes de insuficiencia renal crónica (ERC), pero también se asocia con otras afecciones como el lupus. La insuficiencia renal aguda puede surgir de la exposición a ciertos medicamentos (*por ejemplo*, acetaminofeno) o productos químicos tóxicos, o de la lesión por isquemia-reperusión asociada con shock o procedimientos quirúrgicos como el trasplante, y puede provocar insuficiencia renal crónica. En muchos pacientes, la insuficiencia renal avanza a una etapa en la que el paciente requiere diálisis regular o trasplante de riñón para continuar viviendo. Ambos procedimientos son altamente invasivos y están asociados con efectos secundarios importantes y problemas en la calidad de vida. Aunque existen tratamientos efectivos para algunas complicaciones de la insuficiencia renal, como el hiperparatiroidismo y la hiperfosfatemia, no se ha demostrado que ningún tratamiento disponible detenga o revierta la progresión subyacente de la insuficiencia renal. Por lo tanto, los agentes que pueden mejorar la función renal comprometida representarían un avance significativo en el tratamiento de la insuficiencia renal.

La inflamación contribuye significativamente a la patología de la ERC. También existe un fuerte vínculo mecanicista entre el estrés oxidativo y la disfunción renal. La vía de señalización NF-κB desempeña un papel importante en la

progresión de la ERC ya que NF- κ B regula la transcripción de MCP-1, una quimiocina responsable del reclutamiento de monocitos/macrófagos que resulta en una respuesta inflamatoria que finalmente daña al riñón (Wardle, 2001). La vía Keap1/Nrf2/ARE controla la transcripción de varios genes que codifican enzimas antioxidantes, incluida la hemo oxigenasa-1 (HO-1). La ablación del gen Nrf2 en ratones hembras produce el desarrollo de nefritis glomerular similar al lupus (Yoh y otros, 2001). Además, varios estudios han demostrado que la expresión de HO-1 se induce en respuesta al daño renal y la inflamación y que esta enzima y sus productos (bilirrubina y monóxido de carbono) desempeñan un papel protector en el riñón (Nath y otros, 2006).

El glomérulo y la cápsula circundante de Bowman constituyen la unidad funcional básica del riñón. La tasa de filtración glomerular (TFG) es la medida estándar de la función renal. El aclaramiento de creatinina se usa comúnmente para medir la TFG. Sin embargo, el nivel de creatinina sérica se usa comúnmente como una medida sustituta del aclaramiento de creatinina. Por ejemplo, los niveles excesivos de creatinina sérica generalmente se aceptan para indicar una función renal inadecuada y las reducciones en la creatinina sérica con el tiempo se aceptan como una indicación de una función renal mejorada. Los niveles normales de creatinina en la sangre son de aproximadamente 0,6 a 1,2 miligramos (mg) por decilitro (dl) en varones adultos y de 0,5 a 1,1 miligramos por decilitro en hembras adultas.

La lesión renal aguda (LRA) puede ocurrir después de la isquemia-reperusión, el tratamiento con ciertos agentes farmacológicos como el cisplatino y la rapamicina, y la inyección intravenosa de medios de contraste radiológico utilizados en imágenes médicas. Al igual que en la ERC, la inflamación y el estrés oxidativo contribuyen a la patología de la LRA. Los mecanismos moleculares subyacentes a la nefropatía inducida por radiocontraste (RCN) no se conocen bien; sin embargo, es probable que una combinación de eventos que incluyan vasoconstricción prolongada, alteración de la autorregulación renal y toxicidad directa de los medios de contraste contribuyan a la insuficiencia renal (Tumlin y otros, 2006). La vasoconstricción produce una disminución del flujo sanguíneo renal y causa isquemia-reperusión y la producción de especies reactivas de oxígeno. HO-1 se induce fuertemente en estas condiciones y se ha demostrado que previene el daño por isquemia-reperusión en varios órganos diferentes, incluido el riñón (Nath y otros, 2006). Específicamente, se ha demostrado que la inducción de HO-1 es protectora en un modelo de rata de RCN (Goodman y otros, 2007). La reperusión también induce una respuesta inflamatoria, en parte a través de la activación de la señalización de NF- κ B (Nichols, 2004). El direccionamiento a NF- κ B se ha propuesto como una estrategia terapéutica para prevenir el daño a los órganos (Zingarelli y otros, 2003).

C. Enfermedad cardiovascular

La enfermedad cardiovascular (CV) se encuentra entre las causas más importantes de mortalidad en todo el mundo, y es la principal causa de muerte en muchos países desarrollados. Consulte la publicación de la solicitud de patente de EE. UU. 2009/0326063A1. La etiología de la enfermedad CV es compleja, pero la mayoría de las causas están relacionadas con un suministro inadecuado o completamente interrumpido de sangre a un órgano o tejido crítico. Con frecuencia, esta condición surge de la ruptura de una o más placas ateroscleróticas, lo que conduce a la formación de un trombo que bloquea el flujo sanguíneo en un vaso crítico. Dicha trombosis es la causa principal de los ataques cardíacos, en los que una o más de las arterias coronarias se bloquean y se interrumpe el flujo sanguíneo al corazón. La isquemia resultante es altamente dañina para el tejido cardíaco, tanto por la falta de oxígeno durante el evento isquémico como por la formación excesiva de radicales libres después de que se restablece el flujo sanguíneo (un fenómeno conocido como lesión por isquemia-reperusión). Se produce un daño similar en el cerebro durante un accidente cerebrovascular trombótico, cuando una trombosis bloquea una arteria cerebral u otro vaso principal. Los accidentes cerebrovasculares hemorrágicos, por el contrario, implican la ruptura de un vaso sanguíneo y sangrado en el tejido cerebral circundante. Esto crea estrés oxidativo en el área inmediata de la hemorragia, debido a la presencia de grandes cantidades de hemo libre y otras especies reactivas, e isquemia en otras partes del cerebro debido a un flujo sanguíneo comprometido. La hemorragia subaracnoidea, que con frecuencia se acompaña de vasoespasmos cerebrales, también causa lesión por isquemia/reperusión en el cerebro.

Alternativamente, la aterosclerosis puede ser tan extensa en los vasos sanguíneos críticos que se desarrolla estenosis (estrechamiento de las arterias) y el flujo sanguíneo a los órganos críticos (incluido el corazón) es crónicamente insuficiente. Dicha isquemia crónica puede provocar daños en los órganos terminales de muchos tipos, incluida la hipertrofia cardíaca asociada con insuficiencia cardíaca congestiva.

La aterosclerosis, el defecto subyacente que conduce a muchas formas de enfermedad cardiovascular, ocurre cuando un defecto físico o lesión en el revestimiento (endotelio) de una arteria desencadena una respuesta inflamatoria que implica la proliferación de células vasculares de músculo liso y la infiltración de leucocitos en el área afectada. Finalmente, se puede formar una lesión complicada conocida como placa aterosclerótica, compuesta de las células mencionadas anteriormente combinadas con depósitos de lipoproteínas que contienen colesterol y otros materiales (por ejemplo, Hansson y Anton, 2006).

Los tratamientos farmacéuticos para la enfermedad cardiovascular incluyen tratamientos preventivos, como el uso de medicamentos destinados a reducir la presión arterial o los niveles circulantes de colesterol y lipoproteínas, así como tratamientos diseñados para reducir las tendencias adherentes de las plaquetas y otras células sanguíneas (reduciendo así la tasa de progresión de la placa y el riesgo de formación de trombos). Más recientemente, se han

introducido fármacos como la estreptoquinasa y el activador tisular del plasminógeno, que se utilizan para disolver el trombo y restablecer el flujo sanguíneo. Los tratamientos quirúrgicos incluyen el injerto de derivación de la arteria coronaria para crear un suministro de sangre alternativo, la angioplastia con balón para comprimir el tejido de la placa y aumentar el diámetro de la luz arterial, y la endarterectomía carotídea para eliminar el tejido de la placa en la arteria carótida. Dichos tratamientos, especialmente la angioplastia con balón, pueden estar acompañados por el uso de stents, tubos de malla expansibles diseñados para soportar las paredes de las arterias en el área afectada y mantener el vaso abierto. Recientemente, el uso de stents liberadores de fármacos se ha vuelto común para prevenir la reestenosis posquirúrgica (nuevo estrechamiento de la arteria) en el área afectada. Estos dispositivos son stents de alambre recubiertos con una matriz de polímero biocompatible que contiene un fármaco que inhibe la proliferación celular (*por ejemplo*, paclitaxel o rapamicina). El polímero permite una liberación lenta y localizada del fármaco en el área afectada con una exposición mínima de tejidos no objetivo. A pesar de los importantes beneficios que ofrecen estos tratamientos, la mortalidad por enfermedad cardiovascular sigue siendo alta y se mantienen importantes necesidades insatisfechas en el tratamiento de la enfermedad cardiovascular.

Como se señaló anteriormente, se ha demostrado que la inducción de HO-1 es beneficiosa en una variedad de modelos de enfermedad cardiovascular, y los bajos niveles de expresión de HO-1 se han correlacionado clínicamente con un riesgo elevado de enfermedad CV. Por lo tanto, los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse para tratar o prevenir una variedad de trastornos cardiovasculares que incluyen aterosclerosis, hipertensión, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca crónica, accidente cerebrovascular, hemorragia subaracnoidea y reestenosis.

D. Diabetes

La diabetes es una enfermedad compleja caracterizada por la incapacidad del cuerpo para regular los niveles circulantes de glucosa. Consulte la publicación de la solicitud de patente de EE. UU. 2009/0326063A1. Esta incapacidad puede ser el resultado de la falta de insulina, una hormona peptídica que regula tanto la producción como la absorción de glucosa en varios tejidos. La deficiencia de insulina compromete la capacidad de los tejidos musculares, grasos y otros para absorber la glucosa adecuadamente, lo que lleva a la hiperglucemia (niveles anormalmente altos de glucosa en la sangre). Con mayor frecuencia, dicha deficiencia de insulina resulta de una producción inadecuada en las células de los islotes del páncreas. En la mayoría de los casos, esto surge de la destrucción autoinmunitaria de estas células, una afección conocida como diabetes tipo 1 o diabetes juvenil, pero también puede deberse a un trauma físico o alguna otra causa.

La diabetes también puede surgir cuando las células musculares y grasas se vuelven menos sensibles a la insulina y no absorben la glucosa adecuadamente, lo que resulta en hiperglucemia. Este fenómeno se conoce como resistencia a la insulina, y la afección resultante se conoce como diabetes tipo 2. La diabetes tipo 2, el tipo más común, está altamente asociada con la obesidad y la hipertensión. La obesidad se asocia con un estado inflamatorio del tejido adiposo que se cree que juega un papel importante en el desarrollo de resistencia a la insulina (*por ejemplo*, Hotamisligil, 2006; Guilherme y otros, 2008).

La diabetes está asociada con daños en muchos tejidos, en gran parte porque la hiperglucemia (y la hipoglucemia, que puede ser el resultado de dosis excesivas o mal programadas de insulina) es una fuente importante de estrés oxidativo. La insuficiencia renal crónica, la retinopatía, la neuropatía periférica, la vasculitis periférica y el desarrollo de úlceras dérmicas que cicatrizan lentamente o no, se encuentran entre las complicaciones comunes de la diabetes. Debido a su capacidad para proteger contra el estrés oxidativo, particularmente mediante la inducción de la expresión de HO-1, los compuestos descritos en este documento pueden usarse en tratamientos para muchas complicaciones de la diabetes. Como se señaló anteriormente (Cai y otros, 2005), se sospecha que la inflamación crónica y el estrés oxidativo en el hígado son factores contribuyentes primarios en el desarrollo de diabetes tipo 2. Además, los agonistas de PPARy como las tiazolidinedionas son capaces de reducir la resistencia a la insulina y se sabe que son tratamientos efectivos para la diabetes tipo 2.

En base a los resultados experimentales obtenidos, incluidos los presentados en esta solicitud, los compuestos y métodos descritos en este documento pueden usarse para tratar pacientes con neuroinflamación.

El efecto del tratamiento de la diabetes se puede evaluar de la siguiente manera. Tanto la eficacia biológica de la modalidad de tratamiento como la eficacia clínica se evalúan, si es posible. Por ejemplo, la enfermedad se manifiesta por un aumento del azúcar en la sangre, por lo tanto, la eficacia biológica del tratamiento puede evaluarse, por ejemplo, mediante la observación del retorno de la glucosa en sangre evaluada a la normalidad. La medición de un criterio de valoración clínico que pueda dar una indicación de la regeneración de células B después de, por ejemplo, un período de tiempo de seis meses, puede dar una indicación de la eficacia clínica del régimen de tratamiento.

E. Enfermedad del hígado

La enfermedad del hígado (también llamada enfermedad hepática) es un término amplio que describe un número de enfermedades que afectan el hígado. Muchas están acompañadas de ictericia causada por el aumento de los niveles de bilirrubina en el sistema. La bilirrubina es el resultado de la ruptura de la hemoglobina de los glóbulos rojos muertos;

normalmente, el hígado elimina la bilirrubina de la sangre y la excreta a través de la bilis.

Varios tipos de enfermedad hepática incluyen:

Hepatitis, inflamación del hígado, causada principalmente por varios virus pero también por algunos venenos (*por ejemplo*, alcohol), autoinmunidad (hepatitis autoinmunitaria) o afecciones hereditarias;

5 Enfermedad del hígado graso no alcohólico, un espectro en la enfermedad, asociado con la obesidad y caracterizado como una abundancia de grasa en el hígado; puede conducir a una hepatitis, es decir, esteatohepatitis y/o cirrosis; Cirrosis (la formación de tejido fibroso en el hígado, que reemplaza las células hepáticas muertas), causada por hepatitis viral, alcoholismo o contacto con otros químicos tóxicos para el hígado;

10 Hemocromatosis, una enfermedad hereditaria que causa la acumulación de hierro en el cuerpo, lo que eventualmente conduce a daño hepático;

Cáncer de hígado (carcinoma hepatocelular primario o colangiocarcinoma y cánceres metastásicos, generalmente de otras partes del tracto gastrointestinal);

Enfermedad de Wilson, una enfermedad hereditaria que hace que el cuerpo retenga cobre;

15 Colangitis esclerosante primaria, una enfermedad inflamatoria del conducto biliar, probablemente de naturaleza autoinmunitaria;

Cirrosis biliar primaria, enfermedad autoinmunitaria de los pequeños conductos biliares;

Síndrome de Budd-Chiari, obstrucción de la vena hepática;

Síndrome de Gilbert, un trastorno genético del metabolismo de la bilirrubina, que afecta a aproximadamente el 5 % de la población; y

20 Enfermedad de almacenamiento de glucógeno tipo II, la acumulación de glucógeno causa debilidad muscular progresiva (miopatía) en todo el cuerpo y afecta varios tejidos del cuerpo, particularmente en el corazón, los músculos esqueléticos, el hígado y el sistema nervioso. También hay muchas enfermedades hepáticas pediátricas, como atresia biliar, deficiencia de alfa-1 antitripsina, síndrome de Alagille y colestasis intrahepática familiar progresiva, por nombrar solo algunas.

25 Los signos externos de la enfermedad hepática incluyen una lengua cubierta, mal aliento, picazón en la piel, sudoración excesiva, olor corporal desagradable, ojeras debajo de los ojos, ojos rojos, hinchados y con picazón, acné rosácea, áreas de color marrón y manchas en la piel, apariencia facial enrojecida o vasos sanguíneos faciales excesivos. Otros síntomas incluyen ictericia, orina oscura, heces pálidas, pérdida ósea, sangrado fácil, picazón, pequeños vasos sanguíneos en forma de araña visibles en la piel, bazo agrandado, líquido en la cavidad abdominal, escalofríos, dolor del tracto biliar o páncreas, y una vesícula biliar agrandada.

30 Los síntomas relacionados con la disfunción hepática incluyen signos físicos y una variedad de síntomas relacionados con problemas digestivos, problemas de azúcar en la sangre, trastornos inmunitarios, absorción anormal de grasas y problemas de metabolismo. La mala absorción de las grasas puede provocar síntomas que incluyen indigestión, reflujo, déficit de vitaminas solubles en grasas, hemorroides, cálculos biliares, intolerancia a los alimentos grasos, intolerancia al alcohol, náuseas y vómitos, hinchazón abdominal y estreñimiento.

35 Los trastornos del sistema nervioso incluyen depresión, cambios de humor, especialmente ira e irritabilidad, poca concentración y "cerebro nublado", sobrecalentamiento del cuerpo, especialmente la cara y el torso, y dolores de cabeza recurrentes (incluida la migraña) asociados con náuseas. Los problemas de azúcar en la sangre incluyen un antojo de azúcar, hipoglucemia y niveles inestables de azúcar en la sangre, y la aparición de diabetes tipo 2.

40 Las anomalías en el nivel de grasas en el torrente sanguíneo incluyen niveles altos o bajos de lípidos. La hipercolesterolemia incluye colesterol LDL elevado, colesterol HDL reducido, triglicéridos elevados, arterias obstruidas que conducen a hipertensión, ataques cardíacos y derrames cerebrales, acumulación de grasa en otros órganos del cuerpo (degeneración grasa de los órganos), bultos de grasa en la piel (lipomas y otros tumores grasos), aumento de peso excesivo (que puede conducir a la obesidad), incapacidad para perder peso incluso durante la dieta, metabolismo lento, abdomen protuberante (barriga), celulitis y/o hígado graso. La hipocolesterolemia es colesterol total bajo, colesterol LDL y VLDL bajos y/o triglicéridos bajos.

45 Hay varias pruebas de función hepática disponibles para evaluar la función adecuada del hígado. Estos analizan la presencia de enzimas en la sangre que normalmente son más abundantes en el tejido hepático, metabolitos o productos. Si se sospecha una enfermedad hepática inducida por el alcohol, los análisis de sangre y las pruebas de imagen (resonancia magnética, tomografía computarizada o ultrasonido) pueden ayudar en el diagnóstico y descartar otras causas de enfermedad hepática, pero la evidencia se establece mejor mediante una biopsia hepática.

50 Se usa una radiografía específica conocida como angiografía hepática para investigar las venas y arterias que suministran sangre al hígado. Por lo general, se solicita una radiografía solo si la tomografía computarizada o la resonancia magnética no muestran información concluyente. Durante una angiografía hepática, se inserta un tubo delgado y flexible en un vaso sanguíneo a través de un corte en la ingle. Luego se inyecta un colorante, que ilumina los vasos sanguíneos para una mejor visualización. Este procedimiento generalmente se realiza bajo anestesia local y no es doloroso pero puede ser incómodo.

55 Las pruebas de imágenes médicas permiten a los médicos examinar a un paciente observando imágenes fijas y en movimiento de sus órganos y tejidos internos. Una de las primeras pruebas que se le puede solicitar a un paciente es

la ecografía. Este es un procedimiento de rutina que no es dañino para el paciente, ya que no utiliza ondas radiactivas. Normalmente se tarda hasta 15 minutos en completarse. Antes de realizar el procedimiento, se aplica un gel sobre la piel. Sus propósitos principales son promover movimientos fáciles y asegurarse de que los sonidos en onda se dirijan a través de la piel. Las masas sólidas se convierten en imágenes que un radiólogo ve en un monitor. Las imágenes se graban y el radiólogo hará un informe que se discutirá con el médico del paciente durante una cita específica.

El escáner CT o tomografía computarizada es un procedimiento indoloro utilizado para obtener imágenes de los órganos y tejidos del cuerpo. A diferencia del ultrasonido, la tomografía computarizada usa radiación pero con riesgos mínimos. Los tomogramas tomados por un escáner CT pueden mostrar si hay alguna anomalía en los pulmones, huesos, tejidos blandos y vasos sanguíneos. Se usa principalmente para estudiar el abdomen y el tórax y puede tomar hasta 30 minutos. El escáner CT es una máquina grande, en la cual el paciente se mueve hacia adelante y hacia atrás. Antes de realizar la prueba, el paciente recibe un colorante de yodo en una vena que ayuda a visualizar los vasos sanguíneos y los riñones y también facilita la observación de diferencias entre el tejido normal y anormal en el hígado y otros órganos.

Las imágenes por resonancia magnética (MRI) pueden ser imágenes más detalladas que una tomografía computarizada. Es una nueva tecnología, una especie de escáner de tubo que se utiliza para crear campos magnéticos al liberar energía de radiofrecuencia. La resonancia magnética se utiliza principalmente para observar e investigar tumores antes y después del tratamiento. No es un procedimiento doloroso y una sesión de exploración regular no suele llevar más de 30 minutos. Sin embargo, algunos pacientes pueden sentirse claustrofóbicos durante la exploración. Puede que a algunos de los pacientes que tienen implantes específicos no se les realice una resonancia magnética debido a la existencia de metal en sus cuerpos.

El tratamiento de la enfermedad hepática es diferente según el tipo de afección. Las enfermedades hepáticas afectan el buen funcionamiento del hígado. El tratamiento para las enfermedades del hígado normalmente se dirige al alivio de los síntomas y las complicaciones. La mayoría de las veces se centra en evitar los factores de riesgo.

Todos los tipos de hepatitis se abordan con fluidos de terapia intravenosa debido a la deshidratación causada por vómitos y diarrea. Por lo general, los pacientes cuyos síntomas no son graves pueden tratar la enfermedad en el hogar; de lo contrario, puede ser necesaria la hospitalización. La medicación para las náuseas y los vómitos también está disponible. Las hepatitis B y C pueden volverse crónicas y desafortunadamente, no hay medicamentos que puedan evitar que esto suceda. Una vez que la hepatitis B se vuelve crónica, puede tratarse con medicamentos antivirales, pero este tipo de medicamento no es efectivo en todos los pacientes. La hepatitis C crónica se trata con el llamado agente interferón alfa pegilado (Pegasys o PEG-Intron) que se puede combinar con un antiviral llamado ribavirina. El tratamiento para la hepatitis crónica B y C se administra en función de los resultados de varias pruebas con respecto al funcionamiento del hígado y el tipo de medicamento administrado se decide después de consultar a un gastroenterólogo y un especialista en hígado. Sin embargo, el uso de interferón para tratar la hepatitis C puede estar restringido en casos de abuso activo de alcohol o drogas, en casos de depresión, enfermedades autoinmunitarias o niveles bajos de hemoglobina.

El tratamiento para la cirrosis se dirige principalmente al alivio de las complicaciones. Se pueden usar medicamentos para tratar la causa subyacente. Algunos de estos incluyen esteroides, penicilamina y un agente antiinflamatorio como la colchicina. Su efecto aún se está estudiando y en este momento no parecen mejorar la afección del paciente. La cirrosis causada por la hipertensión portal puede tratarse con bloqueadores β que disminuyen la presión arterial.

VI. Formulaciones farmacéuticas y rutas de administración

Los compuestos de la presente descripción pueden administrarse mediante una variedad de métodos, *por ejemplo*, oral o por inyección (*por ejemplo*, subcutánea, intravenosa, intraperitoneal). Dependiendo de la ruta de administración, los compuestos activos pueden recubrirse de un material para proteger el compuesto de la acción de los ácidos y otras condiciones naturales que pueden inactivar el compuesto. También pueden administrarse por perfusión/infusión continua de una enfermedad o sitio de la herida.

Los compuestos como se describen en el presente documento también se pueden formular y/o preparar de diversas maneras, incluso como una dispersión sólida. Véase, por ejemplo, la publicación PCT WO 2010/093944.

Para administrar el compuesto terapéutico por otra vía distinta de la administración parenteral, puede ser necesario recubrir el compuesto con, o coadministrar el compuesto con, un material para evitar su inactivación. Por ejemplo, el compuesto terapéutico se puede administrar a un paciente en un vehículo apropiado, por ejemplo, liposomas o un diluyente. Los diluyentes farmacéuticamente aceptables incluyen disoluciones salinas y tampón acuosas. Los liposomas incluyen emulsiones de CGF de agua-en aceite-en agua, así como liposomas convencionales (Strejan y otros, 1984).

El compuesto terapéutico también puede administrarse parenteral, intraperitoneal, intraespinal o intracerebralmente. Las dispersiones líquidas o semilíquidas se pueden preparar en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos y en aceites. En condiciones normales de almacenamiento y uso, estas preparaciones pueden contener un

conservante para evitar el crecimiento de microorganismos.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen disoluciones acuosas estériles (cuando son solubles en agua) o dispersiones y polvos estériles para la preparación extemporánea de disoluciones o dispersiones estériles inyectables. En todos los casos, la composición debe ser estéril y debe ser fluida en la medida en que exista una fácil capacidad de uso de la jeringa. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe conservarse frente a la acción contaminante de microorganismos como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un disolvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (como glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), mezclas adecuadas de los mismos y aceites vegetales. La fluidez adecuada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento como la lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de la dispersión y mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de los microorganismos se puede lograr mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timerosal. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, cloruro de sodio o polialcoholes tales como manitol y sorbitol, en la composición. La absorción prolongada de las composiciones inyectables se puede lograr incluyendo en la composición un agente que retrase la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio o gelatina.

Las disoluciones inyectables estériles se pueden preparar incorporando el compuesto terapéutico en la cantidad requerida en un disolvente apropiado con uno o una combinación de los ingredientes enumerados anteriormente, según se requiera, seguido de esterilización por filtración. En general, las dispersiones se preparan incorporando el compuesto terapéutico en un vehículo estéril que contiene un medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de disoluciones inyectables estériles, los métodos preferidos de preparación son el secado al vacío y la liofilización, que produce un polvo del ingrediente activo (*i.e.*, el compuesto terapéutico) más cualquier ingrediente adicional deseado de una disolución del mismo estéril por filtración.

El compuesto terapéutico puede administrarse oralmente, por ejemplo, con un diluyente inerte o un vehículo comestible asimilable. El compuesto terapéutico y otros ingredientes también pueden incluirse en una cápsula de gelatina de cubierta dura o blanda, comprimirse en comprimidos o incorporarse directamente en la dieta del sujeto. En algunas formas de realización, el compuesto, metil bardoxolona, se formula como una cápsula. Para la administración terapéutica oral, el compuesto terapéutico puede incorporarse con excipientes y usarse en forma de comprimidos ingeribles, comprimidos bucales, pastillas, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas. En algunas formas de realización, el compuesto, metil bardoxolona, se formula como un comprimido ingerible. El porcentaje del compuesto terapéutico en las composiciones y preparaciones puede, por supuesto, variar. La cantidad del compuesto terapéutico en tales composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá una dosificación adecuada.

En algunas formas de realización, la dosis diaria del compuesto terapéutico para pacientes humanos será de 5 mg a 500 mg. En algunas de estas formas de realización, la dosis será de 10 mg a 300 mg. En algunas de estas formas de realización, la dosis será de 10 mg a 250 mg. En algunas de estas formas de realización, la dosis será de 25 mg a 150 mg. Por ejemplo, en algunas formas de realización, la dosis diaria de metil bardoxolona será de aproximadamente 25 mg, aproximadamente 75 mg o aproximadamente 150 mg. En algunas formas de realización, se pueden incorporar aproximadamente 25 mg, aproximadamente 75 mg o aproximadamente 150 mg de metil bardoxolona con expedientes y/u otros ingredientes farmacéuticamente adecuados en una cápsula o comprimido ingerible. En algunas de estas formas de realización, la forma de la metil bardoxolona será la Forma A.

En algunas formas de realización, la dosis diaria del compuesto terapéutico para pacientes humanos será de 5 mg a 50 mg. En algunas de estas formas de realización, la dosis será de 10 mg a 40 mg. Por ejemplo, en algunas formas de realización, la dosis diaria de metil bardoxolona será de aproximadamente 10 mg, aproximadamente 20 mg o aproximadamente 40 mg. En algunas formas de realización, se pueden incorporar aproximadamente 10 mg, aproximadamente 20 mg o aproximadamente 40 mg de metil bardoxolona con expedientes y/u otros ingredientes farmacéuticamente adecuados en una cápsula o comprimido ingerible. En algunas de estas formas de realización, la forma de la metil bardoxolona será la Forma B. En algunas de estas formas de realización, la forma de la metil bardoxolona será una dispersión sólida de la Forma B. Véase, por ejemplo, la publicación PCT WO 2010/093944.

Es especialmente ventajoso formular composiciones parenterales en forma de unidad de dosificación para facilitar la administración y uniformidad de la dosificación. La forma de unidad de dosificación como se usa en la presente memoria se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para los sujetos que se van a tratar; cada unidad contiene una cantidad predeterminada de compuesto terapéutico calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. La especificación de las formas unitarias de dosificación de la invención está dictada por y es directamente dependiente de (a) las características únicas del compuesto terapéutico y el efecto terapéutico particular que se debe lograr, y (b) las limitaciones inherentes en la técnica de obtener un compuesto tal como un compuesto terapéutico para el tratamiento de una afección seleccionada en un paciente.

Los compuestos activos se administran a una dosificación terapéuticamente eficaz suficiente para tratar una afección asociada con una afección en un paciente. Por ejemplo, la eficacia de un compuesto puede evaluarse en un sistema

de modelo animal que puede ser predictivo de la eficacia en el tratamiento de la enfermedad en humanos, como los sistemas modelo mostrados en los ejemplos y dibujos.

La cantidad de dosificación real de un compuesto como se define en las reivindicaciones, o de una composición que comprende un compuesto como se define en las reivindicaciones, que se administra a un sujeto puede determinarse por factores físicos y fisiológicos tales como edad, sexo, peso corporal, gravedad de la afección, el tipo de enfermedad que se va a tratar, intervenciones terapéuticas previas o concurrentes, idiopatía del sujeto y la ruta de administración. Estos factores pueden ser determinados por un experto en la técnica. El profesional responsable de la administración determinará típicamente la concentración de ingrediente(s) activo(s) en una composición y dosis apropiada(s) para el sujeto individual. La dosis puede ser ajustada por el médico individual en caso de cualquier complicación.

Además de las dosificaciones descritas anteriormente, la cantidad efectiva de los compuestos puede variar de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 1000 mg/kg, de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 750 mg/kg, de aproximadamente 100 mg/kg a aproximadamente 500 mg/kg, de aproximadamente 1,0 mg/kg a aproximadamente 250 mg/kg, de aproximadamente 10,0 mg/kg a aproximadamente 150 mg/kg en una o más administraciones de dosis diarias, durante uno o varios días (dependiendo del curso del modo de administración y los factores mencionados anteriormente). Otros intervalos de dosis adecuados incluyen 1 mg a 10000 mg por día, 100 mg a 10000 mg por día, 500 mg a 10000 mg por día y 500 mg a 1000 mg por día. En algunas formas de realización particulares, la cantidad es inferior a 10.000 mg por día con un intervalo de 750 mg a 9000 mg por día.

La cantidad efectiva puede ser inferior a 500 mg/kg/día, inferior a 250 mg/kg/día, inferior a 100 mg/kg/día, inferior a 50 mg/kg/día, inferior a 25 mg/kg/día, inferior a 10 mg/kg/día o inferior a 1 mg/kg/día. Alternativamente, puede estar en el intervalo de 1 mg/kg/día a 200 mg/kg/día. Por ejemplo, con respecto al tratamiento de pacientes diabéticos, la dosificación unitaria puede ser una cantidad que reduzca la glucosa en sangre en al menos un 40 % en comparación con un sujeto no tratado. En otra realización, la dosificación unitaria es una cantidad que reduce la glucosa en sangre a un nivel que es del 6 al 10 % del nivel de glucosa en sangre de un sujeto no diabético.

En otros ejemplos, una dosis también puede comprender de aproximadamente 1 microgramo/kg/peso corporal, aproximadamente 5 microgramos/kg/peso corporal, aproximadamente 10 microgramos/kg/peso corporal, aproximadamente 50 microgramos/kg/peso corporal, aproximadamente 100 microgramos/kg/peso corporal, aproximadamente 200 microgramos/kg/peso corporal, aproximadamente 350 microgramos/kg/peso corporal, aproximadamente 500 microgramos/kg/peso corporal, aproximadamente 1 miligramo/kg/peso corporal, aproximadamente 5 miligramos/kg/peso corporal, aproximadamente 10 miligramos/kg/peso corporal, aproximadamente 50 miligramos/kg/peso corporal, aproximadamente 100 miligramos/kg/peso corporal, aproximadamente 200 miligramos/kg/peso corporal, aproximadamente 350 miligramos/kg/peso corporal, aproximadamente 500 miligramos/kg/peso corporal, hasta aproximadamente 1000 mg/kg/peso corporal o más por administración, y cualquier intervalo derivado de ellos. En los ejemplos de un intervalo derivable de los números aquí enumerados, se puede administrar un intervalo de aproximadamente 5 mg/kg/peso corporal a aproximadamente 100 mg/kg/peso corporal, aproximadamente 5 microgramos/kg/peso corporal a aproximadamente 500 miligramos/kg/peso corporal, según los números descritos anteriormente.

En ciertas formas de realización, una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones puede comprender, por ejemplo, al menos aproximadamente el 0,1 % de un compuesto de la presente descripción. En otras formas de realización, el compuesto de la presente divulgación puede comprender entre aproximadamente 2 % y aproximadamente 75 % del peso de la unidad, o entre aproximadamente 25 % y aproximadamente 60 %, por ejemplo, y cualquier intervalo derivado en el mismo.

Se contemplan dosis únicas o múltiples de los agentes. Los intervalos de tiempo deseados para la administración de dosis múltiples pueden ser determinados por un experto en la técnica que no emplee más que la experimentación rutinaria. Como ejemplo, a los sujetos se les pueden administrar dos dosis diarias a intervalos de aproximadamente 12 horas. En algunas formas de realización, el agente se administra una vez al día.

El(los) agente(s) se puede(n) administrar en un horario de rutina. Como se usa en el presente documento, un programa de rutina se refiere a un período de tiempo designado predeterminado. El programa de rutina puede abarcar períodos de tiempo idénticos o que difieran en longitud, siempre que el programa esté predeterminado. Por ejemplo, el programa de rutina puede implicar la administración dos veces al día, todos los días, cada dos días, cada tres días, cada cuatro días, cada cinco días, cada seis días, semanalmente, mensualmente o cualquier número de días establecido o semanas en medio. Alternativamente, el programa de rutina predeterminado puede implicar la administración dos veces al día durante la primera semana, seguido de una frecuencia diaria durante varios meses. En otras formas de realización, la invención proporciona que el (los) agente(s) puede(n) tomarse por vía oral y que el momento depende o no de la ingesta de alimentos. Así, por ejemplo, el agente se puede tomar todas las mañanas y/o todas las tardes, independientemente de cuándo el sujeto haya comido o vaya a comer.

VII. Terapia de combinación

Además de usarse como monoterapia, los compuestos como se describen en este documento también pueden

5 encontrar uso en terapias de combinación. La terapia de combinación efectiva se puede lograr con una composición única o una formulación farmacológica que incluya ambos agentes, o con dos composiciones o formulaciones distintas, administradas al mismo tiempo, en donde una composición incluye un compuesto de esta invención, y la otra incluye el(los) segundo(s) agente(s). Alternativamente, la terapia puede preceder o seguir al otro tratamiento con agente por intervalos que van desde minutos a meses.

Se pueden emplear varias combinaciones, como cuando un compuesto de la presente invención es "A" y "B" representa un agente secundario, cuyos ejemplos se describen a continuación:

10 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

15 Se contempla que se pueden usar otros agentes antiinflamatorios junto con los tratamientos de la presente invención. Por ejemplo, se pueden usar otros inhibidores de la COX, incluidos los ácidos arilcarboxílicos (ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, diflunisal, colina, trisalicilato de magnesio, salicilato, benorylato, ácido flufenámico, ácido mefenámico, ácido meclofenámico y ácido triflúmico), ácidos arilalcanoicos (diclofenaco, fenclofenaco, alclofenaco, fentiazaco, ibuprofeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, naproxeno, fenoprofeno, fenbufeno, suprofeno, indoprofeno, ácido tiaprofénico, benoxaprofeno, piroprofeno, tolmetina, zomepirac, clopinac, indometacina y sulindac) y ácidos enólicos (fenilbutazona, oxifenbutazona, azapropazona, feprazona, piroxicam e isoxicam. Véase también la patente de los Estados Unidos 6,025,395.

25 Los suplementos dietéticos y nutricionales con beneficios informados para el tratamiento o la prevención del Parkinson, el Alzheimer, la esclerosis múltiple, la esclerosis lateral amiotrófica, la artritis reumatoide, la enfermedad inflamatoria intestinal y todas las demás enfermedades cuya patogénesis se cree que implica la producción excesiva de óxido nítrico (NO) o Las prostaglandinas, tales como acetil-L-carnitina, octacosanol, aceite de onagra, vitamina B6, tirosina, fenilalanina, vitamina C, L-dopa, o una combinación de varios antioxidantes pueden usarse junto con los compuestos de la presente invención.

30 Otras terapias secundarias particulares incluyen inmunosupresores (para trasplantes y RKD relacionada con la autoinmunidad), medicamentos antihipertensivos (para RKD relacionada con la presión arterial alta, *por ejemplo*, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueadores del receptor de angiotensina), insulina (para RKD diabética), agentes reductores de lípidos/colesterol (*por ejemplo*, inhibidores de la HMG-CoA reductasa como atorvastatina o simvastatina), tratamientos para la hiperfosfatemia o hiperparatiroidismo asociados con la ERC (*por ejemplo*, acetato de sevelamer, cinacalcet), diálisis y restricciones dietéticas (*por ejemplo*, proteínas, sal, líquidos, potasio, fósforo).

VIII. Ejemplos

40 Ejemplo 1 - Datos clínicos de la reducción de peso en el estudio de fase 2

En un ensayo clínico de metil bardoxolona en pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad renal crónica, diseñado para medir el efecto del medicamento sobre las medidas de la función renal, el control glucémico, la resistencia a la insulina y la enfermedad cardiovascular, se observaron mejoras evidentes en todos estos parámetros. Consulte la publicación de la solicitud de patente de EE. UU. 2009/0326063A1.

50 Los pacientes recibieron 25 mg de metil bardoxolona una vez al día durante 28 días (administrados por vía oral en forma de cápsula), seguidos de 75 mg una vez por día durante 28 días (administrados por vía oral en forma de cápsula). En este estudio, el protocolo estipulaba que los pesos de los pacientes debían registrarse al inicio del estudio (D-1 = 1 día antes del inicio de la dosificación), el día 28 y el día 56. Los datos de peso estaban disponibles para todos los pacientes que comenzaron el estudio excepto uno (el peso inicial no se registró para este paciente). En el resto de los pacientes, 14 de 17 habían perdido peso en el día 28 (la pérdida de peso promedio fue del 1,6 % del peso inicial) y 17 de 17 habían perdido peso en el día 56 (la pérdida de peso promedio fue del 3,7 % del valor inicial, con una mediana de 3,1 %). Todos los pacientes, incluido el paciente que no tenía un peso inicial disponible, perdieron peso entre el día 28 y el día 56. Una gran mayoría de estos pacientes tenían sobrepeso o eran clínicamente obesos (el peso inicial promedio fue de 101 kg). Como se muestra en la Tabla 1, todos menos tres pacientes perdieron más del 2 % de su peso inicial entre el Día -1 y el Día 56. En general, el fármaco fue muy bien tolerado en estos pacientes. Se proporcionan datos adicionales de los pacientes en las Tablas 2 y 3.

60 Antes del inicio del tratamiento, se registraron observaciones clínicas básicas (*por ejemplo*, peso, presión arterial, altura) junto con los valores iniciales para creatinina sérica, nitrógeno ureico en sangre, fósforo sérico, ácido úrico sérico, angiotensina II, glucosa en ayunas, hemoglobina A1c, células endoteliales circulantes (CEC) y CEC positivas para iNOS.

65 Los parámetros relacionados con la función renal mejoraron significativamente después de 28 días de tratamiento (la TFGe aumentó aproximadamente un 10 %) y aún más después de 56 días de tratamiento (la TFGe aumentó más del

20 % en comparación con el valor inicial). También se observaron reducciones de más del 10 % en BUN, creatinina sérica, ácido úrico y relación de albúmina/creatinina en orina. También se observaron reducciones significativas en las CEC y las CEC positivas para iNOS. Los resultados se resumen en la Tabla 4.

5 Tabla 1. Niveles de pesaje y cambio porcentual en la respuesta a metil bardoxolona en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC)

ID del paciente	Dosis inicial	Dosis escalada	Peso (kg)				
	(mg)	(mg)	D-1	D28	D56	Cambio porcentual D28/D-1	Cambio porcentual D56/D-1
032	25	75	88,0	88,0	87,1	0,0 %	-1,0 %
033	25	75	80,7	80,7	75,7	0,0 %	-6,2 %
036	25	75	76,2	75,7	74,4	-0,7 %	-2,4 %
029	25	75	111,6	108,9	107,0	-2,4 %	-4,1 %
045	25	75	81,6	80,3	78,5	-1,6 %	-3,8 %
039	25	75	104,3	100,7	97,1	-3,5 %	-6,9 %
044	25	75	111,6	108,9	108,0	-2,4 %	-3,2 %
047	25	75	114,3	112,9	111,1	-1,2 %	-2,8 %
038	25	75	86,2	78,9	77,1	-8,5 %	-10,6 %
049	25	75	89,8	88,5	88	-1,4 %	-2,0 %
050	25	75	N/A	104,3	102,1	N/A	N/A
084	25	75	169,4	169,3	165,9	-0,1 %	-2,1 %
051	25	75	60,3	52,6	52,2	-12,8 %	-13,4 %
052	25	75	83,9	83,5	80,3	-0,5 %	-4,3 %
055	25	75	159,2	159,7	157,9	0,3 %	-0,8 %
102	25	75	114,4	114	110,4	-0,3 %	-3,5 %
008	25	N/A	93,0	92,1	91,6	-1,0 %	-1,5 %
100	25	N/A	92,7	89,9	87,4	-3,0 %	-5,7 %
Media		Todos	101,0	99,4	97,3	-1,6 %	-3,7 %

Tabla 2. Datos adicionales del paciente

ID del paciente	Edad	Sexo	Duración de la diabetes	ACE	ARB	Otro renal	Estatina	Insulina	Epo y fármacos relacionados	Complicaciones diabéticas no renales	Hipertenso
032	87	M	49	N	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y
033	76	F	8	N	Y	Y	N	N	N	N	Y
036	63	F	15	N	Y	Y	Y	Y	N	N	Y
029	50	M	3	N	N	N	Y	N	N	Y	Y
045	62	F	7	N	N	Y	Y	Y	Y	N	Y
039	73	F	26	N	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y
044	70	M	1	N	Y	N	Y	N	N	N	Y
047	61	F	15	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	Y
038	34	F	10	N	Y	Y	Y	Y	N	N	Y
049	79	F	10	N	N	Y	N	Y	N	Y	Y
050	65	F	5	Y	N	N	Y	Y	N	N	Y
084	61	F	18	Y	N	Y	Y	Y	N	Y	Y
051	71	M	35	N	N	Y	N	N	Y	Y	Y
052	57	F	8	N	Y	Y	Y	Y	N	N	Y
055	60	M	10	Y	N	Y	Y	Y	N	N	Y
102	68	M	29	N	N	Y	Y	Y	N	N	Y
008	56	M	3	N	N	Y	Y	Y	N	Y	Y
100	69	M	26	N	Y	Y	Y	N	N	Y	N

Tabla 3. Datos demográficos de los pacientes que completaron el estudio		(n = 18)
Edad promedio (media)		65
Duración promedio de la diabetes (en años) (media)		16
Enfermedad renal crónica		100 %
TFGe inicial promedio (ml/min/1,73 m ²) (media)		31,0
ERC en etapa 4		50 %
Complicaciones diabéticas no renales ¹		50 %
Hipertenso		94 %
Hgb A1c (%)		7,9 %
Antihipeglucémicos orales fallidos		67 %
Con medicamentos renales estables		94 %
Bloqueador de RAS		78 %
Bloqueador de canales de Ca		39 %
Uso de estatinas		83 %
¹ Incluye neuropatía y retinopatía		

Tabla 4. Resultados no relacionados con el peso

Resumen de datos del estrato 2	Todos los pacientes (n = 18)
Pacientes con aumento de TFGe	89 %
TFGe	+24,1 %***
Suero de creatinina	-17,5 %**
Aclaramiento de creatinina	+ 38,2 % [†]
Relación de albúmina a creatinina en orina	-14,1 %
Nitrógeno ureico en sangre	-14,9 %
Fósforo	-2,5 %
Ácido úrico	-13,3 % [†]
Hemoglobina A1c (%; BL ≥7,0 %)	-0,1
Células endoteliales circulantes	-34,8 % [†]
Células endoteliales circulantes eNOS+	-65,8 % *
[†] p<0,05; *p<0,01; **p<0,001; ***p<0,0001	

Ejemplo 2 - Estudio de toxicidad en monos

La metil bardoxolona y el vehículo se administraron una vez al día durante 353 días en el estudio por sonda oral a un grupo de monos cangrejeros. Todos los animales estaban sanos y dentro de los pesos normales para su edad al comienzo del estudio. Los niveles de dosis fueron 0, 30/5, 100/30 y 300 mg/kg/día y se administraron a un volumen de dosis de 3 ml por dosis. El grupo de control recibió el vehículo de la misma manera que los grupos tratados. Justo antes de la administración, el artículo de prueba para cada animal se añadió a la jeringa que contenía el vehículo para cada animal y se agitó hasta que se mezcló completamente para alcanzar las concentraciones deseadas de 30, 100 y 300 mg/ml hasta el día 42 (semana 6). Durante la administración, la jeringa que contenía la preparación del artículo de prueba para cada animal se empujó a través del tubo de sonda. Luego se añadió 1 ml del enjuague de vehículo a la jeringa de dosificación y se administró. Después de la administración de ambos volúmenes, se usó una descarga de 5 ml del vehículo para enjuagar el tubo de sonda y asegurar que se administrara toda la cantidad del artículo de prueba al animal. El análisis de muestras de sangre completa de los días 1 y 28 no indicó diferencias significativas en la exposición entre los tres niveles de dosis. Por lo tanto, los niveles de dosis se ajustaron para poder examinar

diferentes exposiciones a la sangre. Durante la semana 7, la dosificación de todos los animales se detuvo durante cuatro días (días 43 a 46). Los niveles de dosis iniciales de 30 y 100 mg/kg/día se redujeron a 5 y 30 mg/kg/día, respectivamente, y la dosis se reanudó desde el día 47 hasta el día 353. Las dosis individuales se basaron en los pesos corporales más recientes. Los resultados de este estudio se resumen en la Tabla 5. Todos los grupos tratados aumentaron de peso durante el estudio, lo que indica que el tratamiento con metil bardoxolona no indujo la pérdida de peso en monos sanos con pesos corporales normales.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Tabla 5. Observaciones del peso corporal en el estudio toxicológico de 12 meses de metil bardojolona en monos cangrejeros

	Machos				Hembras			
	Peso antes de la prueba (kg)	Peso en la semana 26 (kg)	Peso en la semana 50 (kg)	kg ganados	Peso antes de la prueba (kg)	Peso en la semana 26 (kg)	Peso en la semana 50 (kg)	kg ganados
Control	2,119	2,791	3,35	1,231	2,047	2,608	2,892	0,845
30/5	2,128	2,567	2,975	0,847	2,069	2,454	2,608	0,539
100/30	2,152	2,464	2,725	0,573	2,058	2,293	2,68	0,622
300	2,141	2,52	2,808	0,667	2,084	2,552	2,68	0,596
				en %	en %			en %
				58,09 %	39,80 %			41,28 %
				26,63 %	31,15 %			26,05 %
								30,22 %
								28,60 %

Ejemplo 3 - Datos clínicos de la reducción de peso en el estudio de fase 2b/3

La eficacia y la seguridad de la metil bardoxolona se estudiaron en un ensayo de fase 2b/3 en pacientes con ERC en etapa 3b o etapa 4 y diabetes tipo 2. Las medidas de peso se incluyeron en el estudio como un parámetro clínico básico.

F. Población de pacientes

El estudio asignó al azar a adultos con ERC moderada a severa y diabetes mellitus tipo 2 que tenían una TFG estimada en el pesquizado (usando la fórmula MDRD) entre 20 y 45 ml/min/1,73 m². El cálculo de la TFG estimada en el pesquizado se calculó como la media de dos resultados estimados de TFG (que no difieren en más de 25 %) obtenidos al menos con 5 días de diferencia dentro de un período de 3 semanas. Se requirió tratamiento con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un bloqueador del receptor de angiotensina, o ambos, durante al menos tres meses con una dosis estable durante al menos ocho semanas antes del pesquizado; el 98 % de los pacientes cumplieron este criterio. Los criterios de exclusión incluyeron diabetes tipo 1, enfermedad renal no diabética, hemoglobina A1c > 10 %, intervalo QTc de Fredericia > 450 milisegundos, evidencia de disfunción hepática y enfermedad cardiovascular reciente.

G. Diseño del estudio

El estudio aleatorizó a 227 pacientes 1:1:1:1 para recibir placebo, 25, 75 o 150 mg de metil bardoxolona durante 52 semanas, incluida la titulación al nivel de dosis asignado. El estudio tuvo cuatro períodos: (1) 21 días de pesquizado/prueba de placebo; (2) período de titulación de 8 semanas para alcanzar la dosis aleatorizada, con una extensión de hasta 20 semanas en pacientes que tuvieron problemas para tolerar el medicamento o un resultado anormal de una prueba de laboratorio que impidió la titulación final dentro de las 8 semanas; (3) período de mantenimiento de la dosis desde el final de la titulación hasta la semana 52; y (4) período de seguimiento de 4 semanas después de la última dosis del fármaco del estudio. El fármaco del estudio se tomó por vía oral una vez al día por la mañana una hora antes de la ingesta de alimentos. La titulación de la dosis se produjo de la siguiente manera: (1) placebo; (2) 25 mg; (3) 25 mg, aumentado a 75 mg después de 4 semanas; y (4) 25 mg, aumentado a 75 mg después de 4 semanas, aumentado aún más a 150 mg después de otras 4 semanas. La aleatorización se estratificó por la etapa de ERC (3b versus 4), relación de albúmina a creatinina en orina (ACR; <versus> 300 mg/g) y control de glucosa (hemoglobina A1c <versus> 7 %). Una Junta independiente de Seguridad para el Monitoreo de los Datos monitoreó la seguridad de los pacientes.

H. Procedimientos y resultados

La estimación de la TFG y las pruebas de rutina en el laboratorio relacionadas con la seguridad se realizaron en el pesquizado y, posteriormente, cada cuatro semanas en un laboratorio central. Los eventos adversos y los parámetros de laboratorio clínico se evaluaron en cada visita. El análisis del resultado primario, el cambio con respecto a la TFG estimada inicial en la semana 24, se realizó después de que todos los pacientes asignados al azar completaron la semana 24 o interrumpieron el estudio previamente. Los resultados exploratorios incluyeron cambios desde el inicio en la semana 24 en creatinina sérica, nitrógeno ureico en sangre, fósforo sérico, ácido úrico, ACR, hemoglobina A1c y hormona paratiroidea intacta.

I. Características de los pacientes

Los grupos de tratamiento generalmente estaban bien equilibrados con respecto a las variables iniciales (Tabla 6), aunque el grupo placebo tenía un porcentaje ligeramente menor de hombres (49 %) que los grupos activos (59 %). La edad media fue de 67 años. El tiempo medio entre el diagnóstico de diabetes mellitus y la aleatorización fue de 18 años; la diabetes estuvo bien controlada con hemoglobina A1c inicial media de 7,2 %. Al inicio del estudio, la TFG estimada media fue de 32,4 ml/min/1,73 m², con un 62 % de los pacientes con ERC en etapa 3b y un 38 % con ERC en etapa 4. La mediana de la ACR inicial fue de 596 mg/g. Cada una de ACR > 300 mg/g (macroalbuminuria), 30-300 mg/g (microalbuminuria) y <30 mg/g estuvieron representadas en un tercio de los pacientes. El noventa y ocho por ciento de los pacientes estaban recibiendo inhibidores de la ECA, terapia ARB o ambos; los pacientes restantes recibieron una exención de los criterios de inclusión porque eran intolerantes a estos medicamentos.

J. Resultado primario

En la semana 24, todos los grupos con metil bardoxolona mostraron aumentos en la TFG estimada tanto en relación con los valores iniciales como con los cambios en el grupo placebo, con aumentos medios en comparación con el placebo de $8,3 \pm 1,1$, $11,5 \pm 1,1$ y $10,6 \pm 1,1$ mL/min/1,73 m² entre los grupos de 25, 75 y 150 mg, respectivamente ($p < 0,001$, todos los grupos). El grupo placebo no mostró esencialmente ningún cambio ($0,1 \pm 1,1$ mL/min/1,73 m²) (Tabla 7). La diferencia entre los grupos de 25 y 75 mg fue estadísticamente significativa (nominal $p = 0,039$) pero la diferencia entre los grupos de 75 y 150 mg no lo fue ($p = 0,54$). Se observaron aumentos en la TFG estimada dentro de las 4 semanas posteriores al inicio del tratamiento para los grupos con metil bardoxolona, alcanzaron su punto máximo en

la semana 12 y se mantuvieron estables hasta la semana 24 (figura 2). En la semana 24, el 74 % de los pacientes con metil bardoxolona experimentaron un aumento de más del 10 % en la TFG estimada, y el 24 % de los pacientes con metil bardoxolona informaron un aumento de más del 50 % en la TFG estimada en comparación con un solo paciente con placebo (datos no mostrados).

La mayoría de los pacientes tratados con metil bardoxolona experimentaron una mejora en la etapa de ERC desde la etapa 4 hasta la etapa 3b o desde la etapa 3b hasta la etapa 3a. Los porcentajes que mejoraron fueron 17 % en el grupo placebo, 53 % en el grupo de 25 mg, 69 % en el grupo de 75 mg y 61 % en el grupo de 150 mg. Además, menos pacientes en cada grupo con metil bardoxolona experimentaron un empeoramiento de la etapa de ERC que en el grupo placebo (2 pacientes [4 %] en cada grupo con metil bardoxolona en comparación con 7 pacientes [13 %] en el grupo placebo).

El peso se redujo con el tiempo en las cohortes de tratamiento activo. El cambio de peso promedio en la semana 24 fue de -5,9, -4,7 y -5,8 kg en los grupos de 25, 75 y 150 mg, respectivamente, mientras que no se observó ningún cambio de peso en el grupo placebo.

Ejemplo 4: Reducción clínica del peso como resultado de 12 meses de tratamiento

En una continuación del estudio descrito en el Ejemplo 3, los pacientes permanecieron en su grupo de tratamiento asignado (placebo, 25 mg de metil bardoxolona/día, 75 mg de metil bardoxolona/día, 150 mg de metil bardoxolona/día) durante 28 semanas adicionales, lo que llevó a un período total de tratamiento de hasta 52 semanas. La estructura a doble ciegas del estudio se mantuvo durante todo el período de 52 semanas. En la semana 52, los pacientes en todos los grupos de tratamiento habían perdido peso adicional en relación con la semana 24. Como se muestra en la Tabla 8, al menos dos tercios de los pacientes tratados con metil bardoxolona habían perdido más de 5 kg hacia la semana 52, en comparación con el 21 % de los pacientes tratados con placebo. Aproximadamente un tercio de los pacientes tratados con metil bardoxolona habían perdido más de 10 kg hacia la semana 52, en comparación con el 6 % de los pacientes tratados con placebo. La Tabla 9 muestra datos de peso en incrementos de 4 semanas para cada grupo durante el período completo de tratamiento de 52 semanas. El tratamiento se interrumpió en todos los grupos en la semana 52 (incluido el grupo placebo), y las mediciones clínicas y de laboratorio finales se tomaron en la semana 56. Los datos en la Tabla 9 demuestran que los pacientes en los grupos de tratamiento con metil bardoxolona perdieron peso a una tasa relativamente uniforme durante el período de tratamiento de 52 semanas.

Tabla 6. Datos demográficos y características iniciales

	Metil bardoxolona				
	Placebo N = 57	25 mg N = 57	75 mg N = 57	150 mg N = 56	N total = 227
Características demográficas					
Hombre, n (%)	28 (49)	34 (60)	33 (58)	33 (59)	128 (56)
Edad, media (DE)	67,7 (10)	66,9 (9,2)	66,1 (8,7)	66,7 (9,2)	66,8 (9,3)
Raza, n (%)					
Blanca	44 (77)	44 (77)	41 (72)	44 (79)	173 (76)
Negra	10 (18)	10 (18)	11 (19)	11 (20)	42 (19)
Otra	3 (5)	3 (5)	5 (9)	1 (2)	12 (5)
Hispano o latino, n (%)	18 (32)	12 (21)	21 (37)	11 (20)	62 (27)

5	Características iniciales	<i>Media (DE)</i>	<i>Media (DE)</i>	<i>Media (DE)</i>	<i>Media (DE)</i>	<i>Media (DE)</i>
	Tiempo desde el diagnóstico de diabetes hasta la aleatorización (años)	17,1 (9,9)	18,2 (10,8)	17,8 (9,8)	18,6 (9,8)	18,0 (10,0)
10	Peso (kg)	95,2 (22,8)	103,0 (22,9)	97,7 (23,1)	103,6 (25,3)	99,8 (23,7)
15	IMC (kg/m ²)	34,4 (8,0)	36,3 (7,8)	35,0 (7,6)	35,8 (7,3)	35,4 (7,7)
20	SPB (mmHg)	130,5 (13,5)	129,5 (12,6)	130,2 (13,2)	130,5 (11,8)	130,2 (12,7)
25	DBP (mmHg)	67,3 (9,0)	68,7 (8,3)	69,7 (8,1)	68,6 (8,7)	68,6 (8,5)
	Hemoglobina A _{1c} (%)	7,2 (1,2)	7,2 (0,9)	7,3 (1,0)	7,1 (1,1)	7,2 (1,0)
30	Resultados iniciales de laboratorio	<i>Media (DE)</i>	<i>Media (DE)</i>	<i>Media (DE)</i>	<i>Media (DE)</i>	<i>Media (DE)</i>
35	TFGe (ml/min/1,73 m ²)	31,2 (6,3)	32,9 (7,0)	33,0 (6,6)	32,3 (7,6)	32,4 (6,9)
40	Creatinina sérica (mg/dl)	2,0 (0,5)	1,0 (0,5)	2,0 (0,5)	2,0 (0,6)	2,0 (0,5)
45	ACR (mg/g), mediana (rango IQ)	689 (1692)	507 (855)	656 (1131)	531 (819)	596 (1173)
	Los recuentos de los encabezados de columna son el número de pacientes aleatorizados dentro de cada grupo. Cada línea incluye datos solo de los pacientes con los datos pertinentes.					

Tabla 7. Cambio con relación a la TFGe inicial en la semana 24 con el uso del modelo longitudinal

<i>Estimados</i>	<i>n</i>	<i>Cambio con relación a la TFGe inicial (ml/min/1,73 m²) media ± SE</i>	<i>IC 95 % nominal</i>	<i>valor de p</i>
Grupo de tratamiento^a				
Metil bardoxolona, 25 mg	57	8,3 ± 1,1	(6,1, 10,4)	<0,001
Metil bardoxolona, 75 mg	57	11,5 ± 1,1	(9,3, 13,7)	<0,001

5	Metil bardoxolona, 150 mg	56	10,6 ± 1,1	(8,4, 12,7)	<0,001
	Metil bardoxolona				
	combinada, todas las dosis	170	10,1 ± 0,6	(8,9, 11,4)	<0,001
10	Placebo	57	0,1 ± 1,1	(-2,0, 2,2)	0,92
	Diferencias entre metil bardoxolona y placebo ^b				
15	Metil bardoxolona, 25 mg	57 vs. 57	8,2 ± 1,5	(4,5, 11,8)	<0,001
	Metil bardoxolona, 75 mg	57 vs. 57	11,4 ± 1,5	(7,8, 15,0)	<0,001
20	Metil bardoxolona, 150 mg	56 vs. 57	10,5 ± 1,5	(6,8, 14,1)	<0,001
	Metil bardoxolona				
25	combinada	170 vs. 57	10,0 ± 1,3	(7,5, 12,5)	<0,001
30	Las estimaciones provienen de un modelo longitudinal con (1) mediciones posteriores a las iniciales como la variable de respuesta; (2) grupo de tratamiento, tiempo, interacción de grupo de tratamiento por tiempo y covariables continuas (TFGe inicial, hemoglobina Alc y ACR); y (3) una estructura de covarianza de Toeplitz.				
	a. Cada valor de p proviene de una prueba que compara los cambios medios con cero.				
	b. Cada valor de p proviene de una prueba que compara la diferencia en las medias entre un grupo con metil bardoxolona y placebo.				
35					

Tabla 8. Cambios en el peso desde el inicio hasta la semana 52

		<i>Metil bardoxolona</i>		
<i>Cambio de peso</i>				
		<i>25 mg N = 48 n (%)</i>	<i>75 mg N = 48 n (%)</i>	<i>150 mg N = 45 n (%)</i>
	<i>Placebo N = 52 n (%)</i>			
40	Incremento			
45	> 5 kg	4 (8)	0	0
	dentro de 5 kg	18 (35)	5 (10)	4 (8)
	Disminución			
50	dentro de 5 kg	19 (37)	8 (17)	12 (25)
	> 5 kg	11 (21)	35 (73)	32 (67)
	>10 kg	3 (6)	16 (33)	14 (29)
55	>15 kg	2 (4)	9 (19)	4 (8)
60	Los recuentos de los encabezados de columna N (y los denominadores para calcular los porcentajes) son el número de pacientes tratados dentro de cada grupo aleatorizado que tienen resultados de peso tanto iniciales como en la semana 52.			
65				

Tabla 9. Peso en el tiempo
Cambio con relación al peso inicial (kg)

Punto de tiempo	Peso (kg)			Cambio con relación al peso inicial (kg)											
	Placebo	Metil bardofoxolona		Placebo	Metil bardofoxolona		Placebo	Metil bardofoxolona							
		25 mg	75 mg		150 mg	25 mg		75 mg	150 mg						
	Media (IC del 95 %)	n	Media (IC del 95 %)	n	Media (IC del 95 %)	n	Media (IC del 95 %)	n	Media (IC del 95 %)	n					
Inicio	57 95,2 (89,1,	57	103,0 (96,9,	57	97,7 (91,5,	56	103,6 (96,8,	-	-	-	-				
Semana 4	56 94,9 (88,8,	54	102,9 (96,8,	56	95,7 (89,7,	55	102,0 (95,2,	56	-0,2 (-0,6, 0,3)	54	-1,4 (-1,9,- 2,0,-0,8)	55	-1,3 (-2,1,-		
Semana 8	55 94,6 (88,4,	53	102,0 (95,8,	52	94,8 (88,8,	55	101,2 (94,4,	55	0,1 (-0,5,	53	-2,7 (-3,3,-	52	-2,6 (-3,5,-1,7)	55	-2,1 (-2,7,-
Semana 12	52 94,5 (87,9,	52	101,0 (94,6,	52	94,0 (88,1,	54	100,3 (93,5,	52	-0,2 (-1,1, 0,7)	52	-3,9 (-4,8,-	52	-3,4 (-4,2,-2,6)	54	-3,3 (-4,2,-
Semana 16	54 94,9 (88,5,	52	100,0 (93,6,	53	91,7 (85,7,	53	98,1 (91,3,	54	-0,3 (-1,1, 0,6)	52	-4,3 (-5,3,-	53	-4,1 (-5,0,-3,1)	53	-3,9 (-4,8,-
Semana 20	54 94,9 (88,6,	50	99,8 (93,0,	52	92,0 (86,1,	52	96,7 (89,8,	54	-0,3 (-1,4, 0,9)	50	-5,0 (-6,1,-	52	-4,4 (-5,5,-3,3)	52	-5,0 (-6,1,-
Semana 24	53 95,0 (88,4,	51	98,5 (91,9,	52	91,7 (85,9,	51	95,5 (88,6,	53	0,0 (-1,2,	51	-5,9 (-7,1,-	52	-4,7 (-5,8,-3,5)	51	-5,8 (-7,1,-
Semana 28	52 95,0 (88,4,	49	98,0 (91,3,	50	91,8 (85,7,	47	95,1 (87,7,	52	-0,2 (-1,4, 1,0)	49	-6,3 (-7,7,-	50	-5,1 (-6,4,-3,8)	47	-6,7 (-8,1,-

(continuación)

Punto de tiempo	Peso (kg)				Cambio con relación al peso inicial (kg)							
	Metil bardofoxolona				Placebo				Metil bardofoxolona			
	Placebo	25 mg	75 mg	150 mg	Placebo	25 mg	75 mg	150 mg	Placebo	25 mg	75 mg	150 mg
	Media (IC del 95 %)	n	Media (IC del 95 %)	n	Media (IC del 95 %)	n	Media (IC del 95 %)	n	Media (IC del 95 %)	n	Media (IC del 95 %)	n
Semana 32	52	94,6 (88,1, 101,2)	49	97,9 (91,1, 48)	91,6 (85,4, 47)	94,1 (86,8, 52)	-0,6 (-0,7)	49	-6,7 (-8,2, 48)	-6,2 (-4,7)	47	-7,2 (-8,8, 4,7)
Semana 36	53	95,1 (88,6, 101,6)	46	96,9 (90,1, 49)	91,0 (84,9, 48)	95,7 (88,1, 53)	-0,3 (-0,9)	46	-7,4 (-9,1, 49)	-6,1 (-4,5)	48	-8,1 (-9,7, 0,8)
Semana 40	53	95,0 (88,5, 101,5)	47	96,8 (90,3, 50)	90,6 (84,7, 46)	95,2 (87,4, 53)	-0,5 (-0,9)	47	-7,9 (-9,6, 50)	-6,5 (-4,5)	46	-6,5 (-7,0, 0,6)
Semana 44	51	94,6 (87,9, 101,3)	48	96,1 (89,6, 48)	90,8 (84,5, 45)	94,7 (86,8, 51)	-0,7 (-0,8)	48	-6,9 (-6,3)	5,0	45	7,0
Semana 48	53	94,3 (87,9, 100,7)	48	95,5 (89,1, 47)	90,4 (84,0, 46)	94,4 (86,7, 53)	-1,1 (-0,6)	48	-7,4 (-7,4)	5,3	46	7,4
Semana 52	52	92,9 (86,1, 100,7)	48	95,0 (88,6, 48)	90,0 (83,9, 45)	94,5 (86,7, 52)	-2,4 (-0,1)	48	6,8	5,7	45	7,8
Semana 56	51	92,9 (86,4, 100,7)	46	97,2 (90,4, 43)	90,7 (84,5, 40)	93,6 (85,3, 51)	-1,6 (-0,0)	46	-7,7 (-9,9, 43)	-7,6 (-5,9)	40	7,8

Para el peso medio, se muestra la cantidad de pacientes tratados dentro de cada grupo aleatorizado que tienen mediciones en ese punto de tiempo. Para el cambio con respecto al peso inicial, se muestra la cantidad de pacientes tratados dentro de cada grupo aleatorizado que tienen una medición inicial y una posterior al inicio en ese momento.

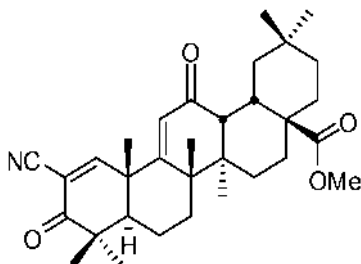
Referencias

- Patente de Estados Unidos núm. 6,025,395
 Número de serie de EE. UU. 61/389,090
 5 Número de serie de EE. UU. 61/323,276
 Publicación de patente de EE. UU. 2003/0232786
 Publicación de patente de EE. UU. 2008/0261985
 Publicación de patente de EE. UU. 2009/0048204
 Publicación de patente de EE. UU. 2009/0326063
 10 Publicación de patente de EE. UU. 2010/0041904
 Publicación de patente de EE. UU. 2010/0048887
 Publicación de patente de EE. UU. 2010/0048892
 Publicación de patente de EE. UU. 2010/0048911
 Publicación de patente de EE. UU. 2010/0056777
 15 Solicitud PCT. WO 2002/092768
 Solicitud PCT. WO 2005/113761
 Solicitud PCT. WO 2009/023232
 Solicitud PCT. WO 2010/093944
 Abraham y Kappas, *Free Radical Biol. Med.*, 39:1-25, 2005.
 20 Ahmad y otros, *Cancer Res.*, 68:2920-2926, 2008.
 Ahmad y otros, *J. Biol. Chem.*, 281:35764-35769, 2006.
 Araujo y otros, *J. Immunol.*, 171 (3): 1572-1580, 2003.
 Arkan y otros, *Nat. Med.*, 11 (2): 191-198, 2005.
 Bach, *Hum. Immunol.*, 67(6):430-432, 2006.
 25 Cai y otros, *Nat. Med.*, 11 (2): 183-190, 2005.
 Chauhan y Chauhan, *Pathophysiology*, 13(3):171-181 2006.
 Dickerson y otros, *Prog Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry*, 6 de marzo de 2007.
 Dinkova-Kostova y otros, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 102(12):4584-4589, 2005.
 Dudhgaonkar y otros, *Eur. J. Pain*, 10(7):573-9, 2006.
 30 Forstermann, *Biol. Chem.*, 387:1521, 2006.
 Gao y otros, *Carcinogenesis*, 27 (4): 803-10, 2006.
 Goodman y otros, *Kidney Int.*, 72 (8): 945-953, 2007.
 Guilherme y otros, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 9 (5): 367-377, 2008.
 Habeos y otros, *J. Mol. Med.*, 86 (11): 1279-85, 2008.
 35 Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use, (Stahl y Wermuth Eds., Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002.
 Hanson y otros, *BMC Medical Genetics*, 6(7), 2005.
 Hansson y Anton, *Annu. Rev. Entomol.*, 45, 203-231, 2006.
 Honda y otros *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 12:1027-1030, 2002.
 Honda y otros, *J. Med. Chem.*, 43:4233-4246, 2000a.
 40 Honda, y otros, *J. Med. Chem.*, 43: 1866-1877, 2000b.
 Hotamisligil, *Nature*, 444 (7121): 860-867, 2006.
 Ishikawa y otros, *Circulation*, 104(15):1831-1836, 2001.
 Kansanen y otros, *Free Radic. Biol. Med.*, 47 (9): 1310-7, 2009.
 Kawakami y otros, *Brain Dev.*, 28(4):243-246, 2006.
 45 Kendall-Tackett, *Trauma Violence Abuse*, 8 (2): 117-126, 2007.
 Kobayashi y otros, *Mol. Cell Biol.*, 29 (2): 493-502, 2009.
 Kruger y otros, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 319(3):1144-1152, 2006.
 Lee y otros, *Glia.*, 55 (7): 712-22, 2007.
 Lencz y otros, *Mol. Psychiatry*, 12 (6): 572-80, 2007.
 50 Liu y otros, *FASEB J.*, 20(2):207-216, 2006.
 March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 2007.
 Mclver y otros, *Pain*, 120(1-2):161-9, 2005.
 Morris y otros, *J. Mol. Med.*, 80(2):96-104, 2002.
 Morse and Choi, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 172 (6): 660-670, 2005.
 55 Morse and Choi, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 27(1):8-16, 2002.
 Nath y otros, *Neurology*, 66 (1): 149-150, 2006.
 Nguyen y otros, *J. Biol Chem.*, 284 (20): 13291-5, 2009.
 Nichols, *Drug News Perspect.*, 17 (2): 99-104, 2004.
 Pall, *Med. Hypoth.*, 69:821-825, 2007.
 60 Rajakariar y otros, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 104(52):20979-84, 2007.
 Ross y otros, *Am. J. Clin. Pathol.*, 120(Supl.):S53-71, 2003.
 Ross y otros, *Expert Rev. Mol. Diagn.*, 3(5):573-585, 2003.
 Ruster y otros, *Scand. J. Rheumatol.*, 34 (6): 460-3, 2005.
 Sacerdoti y otros, *Curr Neurovasc Res.* 2 (2): 103-111, 2005.
 65 Salvemini y otros, *J. Clin. Invest.*, 93 (5): 1940-1947, 1994.
 Sarchielli y otros, *Cephalalgia*, 26 (9): 1071-1079, 2006.

- Satoh y otros, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103(3):768-773, 2006.
 Schulz y otros, *Antioxid. Redox. Sig.*, 10:115, 2008.
 Shin y otros, *Eur. J. Pharmacol.*, 620 (1-3): 138-144, 2009.
 Salvemini y otros, *J. Clin. Invest.*, 116 (7): 1793-1801, 2006.
 5 Strejan y otros, *J. Neuroimmunol.*, 7:27, 1984.
 Szabo y otros, *Nature Rev. Drug Disc.*, 6:662-680, 2007.
 Takahashi y otros, *Cancer Res.*, 57:1233-1237, 1997.
 Tamir y Tannenbaum, *Biochim. Biophys. Acta*, 1288:F31-F36, 1996.
 Tumlin y otros, *Am. J. Cardiol.*, 98 (6A): 14K-20K, 2006.
 10 Wardle, *Nephrol. Marcar. Transplant.*, 16 (9): 1764-8, 2001.
 Yates y otros, *Cancer Res.*, 66 (4): 2488-94, 2006.
 Yates y otros, *Carcinogenesis*, 30 (6): 1024-1031, 2009.
 Yoh y otros, *Kidney Int.*, 60 (4): 1343-1353, 2001.
 Zhang y otros, *Cell*, 135 (1): 61-73, 2008.
 15 Zhou y otros, *Am. J. Pathol.*, 166(1):27-37, 2005.
 Zhou y otros, *Cancer Sci.*, 98: 882-889, 2007.
 Zingarelli y otros, *J. Immunol.*, 171 (12): 6827-6837, 2003.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula:



para usar en la reducción terapéutica del peso de un paciente humano que lo necesita.

2. Compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

(a) el paciente no ha sido diagnosticado con enfermedad renal crónica (ERC); o
(b) el paciente no ha sido diagnosticado con nefropatía diabética (DN).

3. Compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

(a) el paciente no tiene enfermedad renal crónica (ERC);
(b) el paciente no sufre de enfermedad renal; o
(c) el paciente no tiene nefropatía diabética (DN).

4. Compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

(a) el paciente no ha sido diagnosticado con diabetes;
(b) el paciente no ha sido diagnosticado con resistencia a la insulina; o
(c) el paciente no ha sido diagnosticado con intolerancia a la glucosa.

5. Compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

(a) el paciente no tiene diabetes;
(b) el paciente no tiene resistencia a la insulina; o
(c) el paciente no tiene intolerancia a la glucosa.

6. Compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el paciente no ha sido diagnosticado con enfermedad cardiovascular.

7. Compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el paciente no tiene enfermedad cardiovascular.

8. Compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el paciente no ha sido diagnosticado con enfermedad de hígado graso.

9. Compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el paciente no tiene enfermedad del hígado graso.

10. Compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el paciente no tiene niveles elevados de al menos un biomarcador asociado con el síndrome metabólico.

11. Compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde al paciente no se le ha diagnosticado cáncer.

12. Compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el paciente no tiene cáncer.

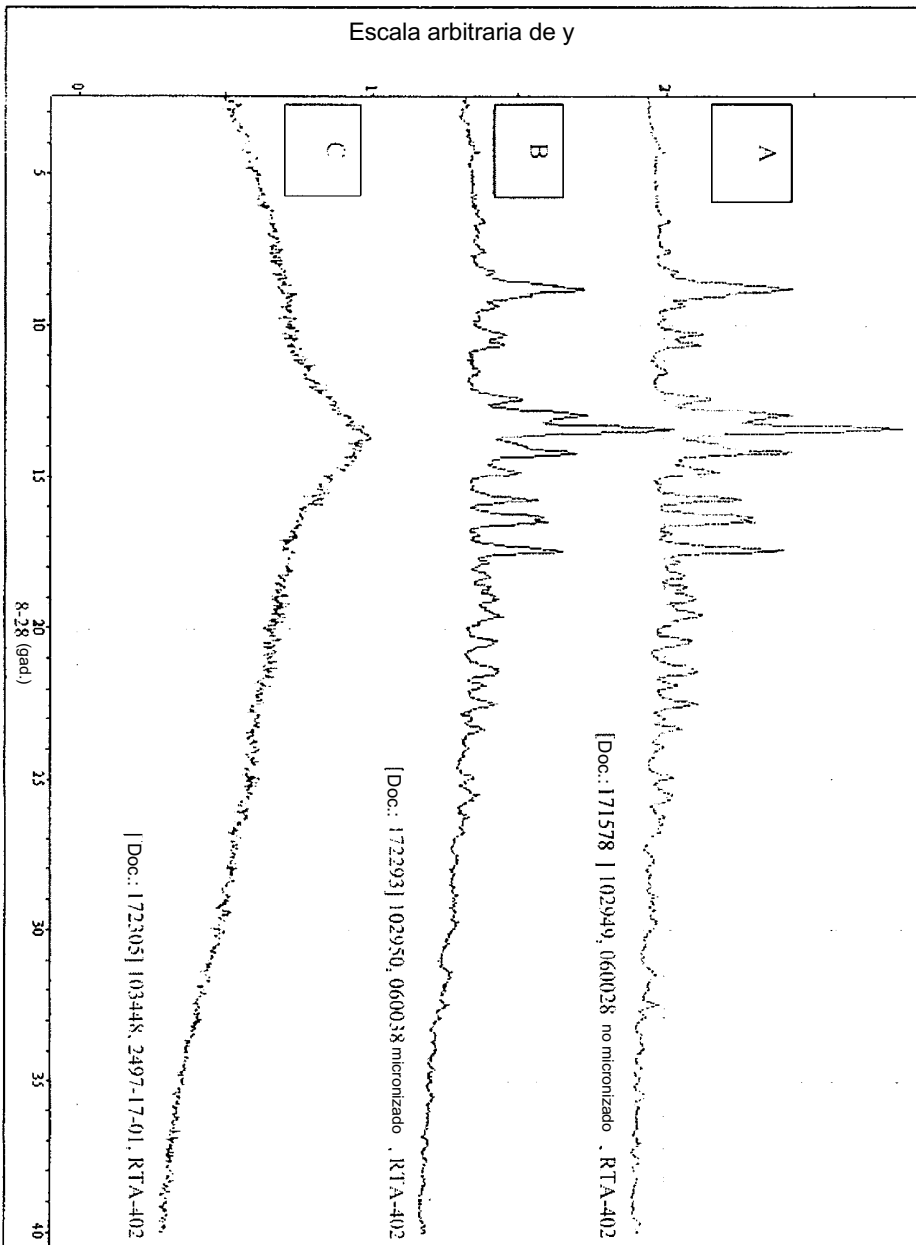
13. Compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

(a) el paciente no padece de enfermedad autoinmunitaria;
(b) el paciente no padece de enfermedad respiratoria;
(c) el paciente no padece de enfermedad neurodegenerativa;
(d) el paciente no padece de enfermedad hepática; o
(e) el paciente no padece de una enfermedad infecciosa.

14. Compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el paciente es obeso.

ES 2 768 204 T3

15. Compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde al menos una porción del compuesto está presente como una forma amorfa que tiene un patrón de difracción de rayos X (CuK α) con un pico de halo a aproximadamente 13,5 °2 θ , y una T $_g$ de aproximadamente 120 °C a aproximadamente 135 °C.
- 5 16. Compuesto para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde el compuesto se administra en una dosis diaria de 5 mg a 50 mg.
17. Compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 16, en donde la dosis diaria es de aproximadamente 10 mg, aproximadamente 20 mg o aproximadamente 40 mg.
- 10 18. Uso de un compuesto según se define en la reivindicación 1 o la reivindicación 15 para la fabricación de un medicamento para reducir terapéuticamente el peso de un paciente humano como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a la 14.
- 15 19. Compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto se formula como una dispersión sólida que comprende el compuesto de la reivindicación 1 y un excipiente.
- 20 20. Compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 19, en donde el excipiente es un copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo.
21. Compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 20, en donde la relación de monómero en el copolímero de ácido metacrílico - acrilato de etilo es 1:1.



Figuras 1A-C

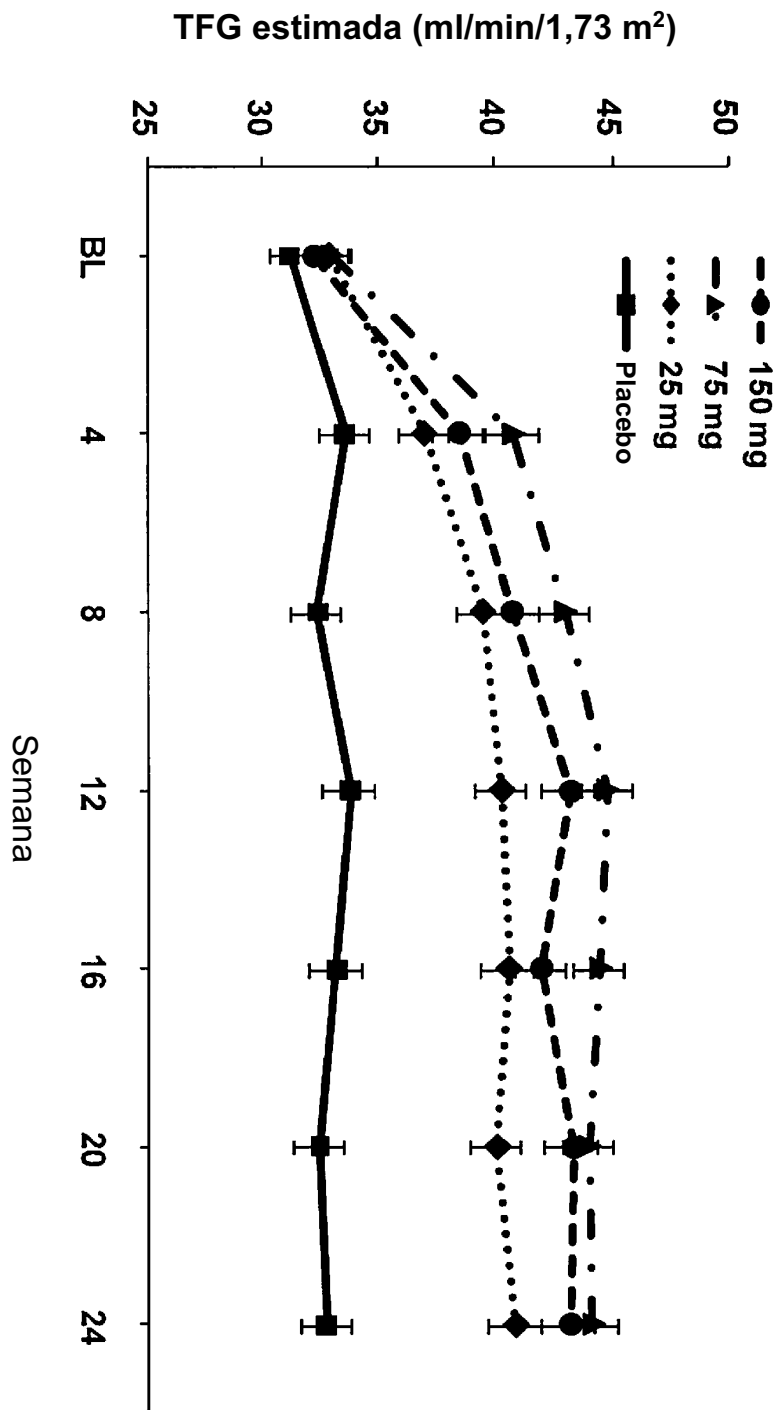


Figura 2

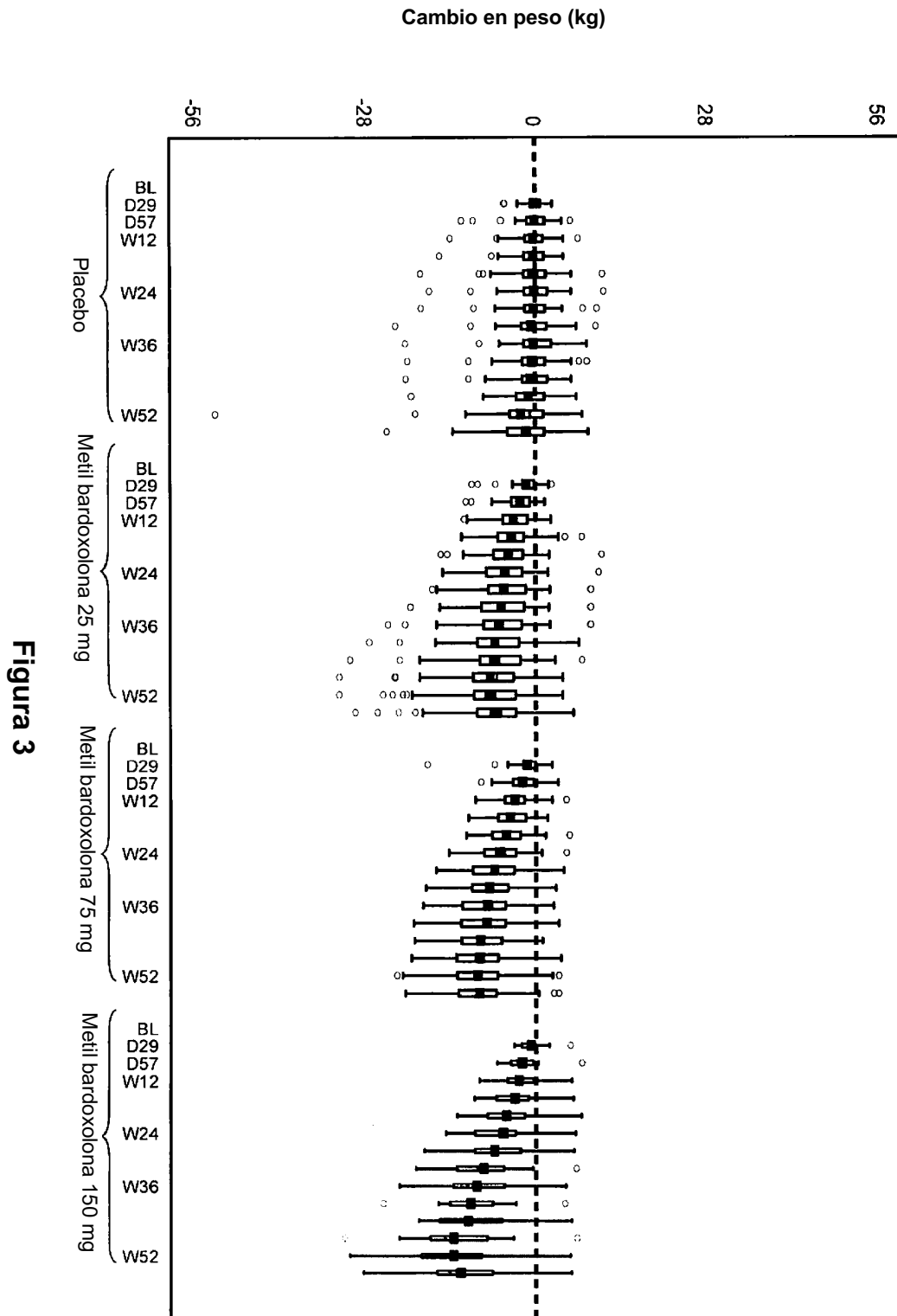


Figura 3