

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201991004 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2019.12.30(22) Дата подачи заявки
2017.11.17

(51) Int. Cl. A61K 31/662 (2006.01)
A61K 31/665 (2006.01)
A61P 3/08 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ НАКОПЛЕНИЯ ГЛИКОГЕНА

(31) 62/425,007; 62/456,610

(32) 2016.11.21; 2017.02.08

(33) US

(86) PCT/US2017/062393

(87) WO 2018/094265 2018.05.24

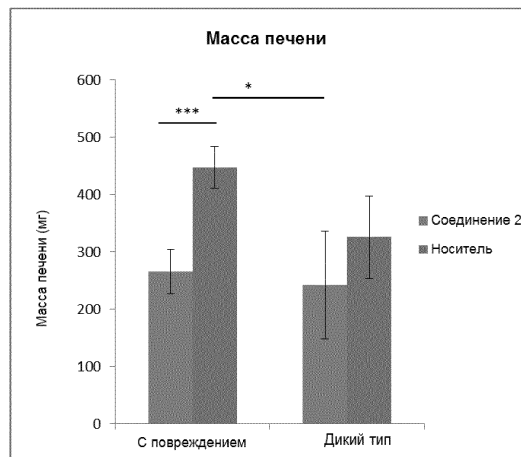
(88) 2018.07.26

(71) Заявитель:
ВАЙКИНГ ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:
Лиан Брайан (US)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Настоящее изобретение обеспечивает способы и композиции для лечения симптомов со стороны печени болезней накопления гликогена путем введения агонистов тиреоидных гормонов. Способы и композиции, предложенные в настоящем документе, полезны в лечении гиперлипидемии, гиперхолестеринемии, стеатоза печени, кардиомегалии, гепатомегалии, фиброза печени и цирроза, ассоциированных с болезнями накопления гликогена (БНГ) и дефектами метаболизма гликогена. Указанные соединения также могут быть полезны в предотвращении связанных с БНГ гепатоцеллюлярной аденомы и гепатоцеллюлярной карциномы.



201991004 A1

201991004

A1

СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ НАКОПЛЕНИЯ ГЛИКОГЕНА

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0001] Настоящее изобретение относится к области лечения болезней накопления гликогена и их симптомов. Способы лечения согласно настоящему изобретению могут включать агонисты рецептора тиреоидных гормонов и/или модуляторы сигнализации тиреоидных гормонов.

Описание области техники

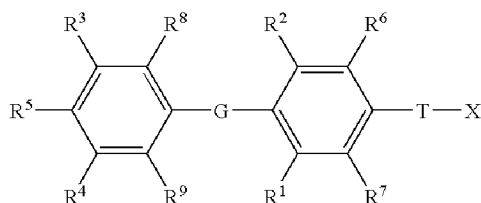
[0002] Болезни накопления гликогена (GSD, БНГ) включают группу нарушений, характеризующихся дисфункцией метаболизма гликогена, обычно вследствие потери активности необходимого фермента. Причины болезней накопления гликогена включают дефекты в, среди прочего, глюкоза-6-фосфатазе, деветвящем ферменте, гликогенсинтазе, транслоказе глюкоза-6-фосфатазы, транслоказе фосфатазы, альфа-1-4-глюкозидазе, амило-1-6-глюкозидазе, амило-1,4→1,6-трансглюкозидазе, гликогенфосфорилазе, фосфорфруктокиназе, циклический-3',5'-АМФ-зависимой киназе, транспортере глюкозы 2 и альдолазе А. В широком смысле, эти дефекты возникают в синтезе, транспорте или утилизации гликогена. Некоторые из этих дефектов приводят к отложению гликогена в печени, сердце и/или скелетных мышцах, а также к сопутствующему нарушению запасаения энергии и метаболизма энергии в организме. Симптомы болезней накопления гликогена включают повышенный или пониженный сахар в крови, нечувствительность к инсулину, миопатии, а также симптомы со стороны печени (печеночные), такие как стеатоз, гиперлипидемия, гиперхолестеринемия, кардиомегалия, гепатомегалия, фиброз, цирроз, гепатоцеллюлярная аденома и гепатоцеллюлярная карцинома. Симптомы и последствия болезней накопления гликогена варьируют по тяжести в диапазоне от контролируемой метаболической дисфункции или непереносимости физических нагрузок до преждевременной смерти, и доступные в настоящее время способы лечения покрывают сходный диапазон - от изменений режима питания до симптоматического лечения, такого как введение статинов и/или фибратов для контроля отложения холестерина и липидов, а в некоторых случаях трансплантации печени, почки и/или костного мозга.

Существует потребность в улучшенных терапевтических средствах для лечения этих нарушений.

[0003] В частности, БНГ Ia характеризуется неспособностью метаболизировать предшественники глюкозы, приводящей к гипергликемии и повышенному липогенезу. Эта болезнь вызывается мутациями в гене глюкоза-6-фосфатазы (G6PC), важнейшего фермента, участвующего в образовании глюкозы из гликогена или глюконеогенезе. Нарушение функции G6PC приводит к резкому повышению уровней триглицеридов печени у пациентов-людей и в животных моделях болезни. У пациентов это может способствовать развитию тяжелых долговременных осложнений, таких как тяжелая гепатомегалия, аденомы печени и гепатоцеллюлярная карцинома. Проявления болезни начинают возникать вскоре после рождения и продолжаются на протяжении юности и во взрослом состоянии. В настоящее время нет одобренных терапевтических средств для БНГ Ia и, соответственно, существует потребность в новых способах и средствах лечения конкретно для этого состояния.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0004] Настоящее изобретение относится к способу лечения болезни накопления гликогена или ее симптома, включающему введение нуждающемуся в этом субъекту по меньшей мере одного соединения Формулы I:



или его фармацевтически приемлемой соли, где:

G выбран из группы, состоящей из —O—, —S—, —S(=O)—, —S(=O)₂—, —Se—, —CH₂—, —CF₂—, —CHF—, —C(O)—, —CH(OH)—, —CH(C₁-C₄ алкила)-, —CH(C₁-C₄ алкокси)-, —C(=CH₂)—, —NH— и —N(C₁-C₄ алкила)-;

T выбран из группы, состоящей из —(CR^a₂)_k—, —CR^b=CR^b—(CR^a₂)_n—, —(CR^a₂)_n—CR^b=CR^b—, —(CR^a₂)—CR^b=CR^b—(CR^a₂)—, —O(CR^b₂)(CR^a₂)_n—, —S(CR^b₂)(CR^a₂)_n—, N(R^c)(CR^b₂)(CR^a₂)_n—, N(R^b)C(O)(CR^a₂)_n—, —C(O)(CR^a₂)_m—, —

$(\text{CR}^{\text{a}_2})_m\text{C}(\text{O})—$, $—(\text{CR}^{\text{a}_2})\text{C}(\text{O})(\text{CR}^{\text{a}_2})_n$, $—(\text{CR}^{\text{a}_2})_n\text{C}(\text{O})(\text{CR}^{\text{a}_2})—$ и $—\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CR}^{\text{b}_2})(\text{CR}^{\text{a}_2})_p—$;

k представляет собой целое число из диапазона 1-4;

m представляет собой целое число из диапазона 0-3;

n представляет собой целое число из диапазона 0-2;

p представляет собой целое число из диапазона 0-1;

каждый R^{a} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного $—\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила, галогена, $—\text{OH}$, необязательно замещенного $—\text{O}—\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила, $—\text{OCF}_3$, необязательно замещенного $—\text{S}—\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила, $—\text{NR}^{\text{b}}\text{R}^{\text{c}}$, необязательно замещенного $—\text{C}_2\text{-C}_4$ алкенила и необязательно замещенного $—\text{C}_2\text{-C}_4$ алкинила; при условии, что если один R^{a} присоединен к С через атом О, S или N, то другой R^{a} , присоединенный к тому же С, представляет собой водород или присоединен через атом углерода;

каждый R^{b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного $—\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила;

каждый R^{c} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного $—\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила, необязательно замещенного $—\text{C}(\text{O})—\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила и $—\text{C}(\text{O})\text{H}$;

каждый из R^1 и R^2 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, необязательно замещенного $—\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила, необязательно замещенного $—\text{S}—\text{C}_1\text{-C}_3$ алкила, необязательно замещенного $—\text{C}_2\text{-C}_4$ алкенила, необязательно замещенного $—\text{C}_2\text{-C}_4$ алкинила, $—\text{CF}_3$, $—\text{OCF}_3$, необязательно замещенного $—\text{O}—\text{C}_1\text{-C}_3$ алкила и циано;

каждый из R^6 , R^7 , R^8 и R^9 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, необязательно замещенного $—\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила, необязательно замещенного $—\text{S}—\text{C}_1\text{-C}_3$ алкила, необязательно замещенного $—\text{C}_2\text{-C}_4$ алкенила, необязательно замещенного $—\text{C}_2\text{-C}_4$ алкинила, $—\text{CF}_3$, $—\text{OCF}_3$, необязательно замещенного $—\text{O}—\text{C}_1\text{-C}_3$ алкила и циано; или R^6 и Т объединены вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием кольца из от 5 до 6 атомов, включающих от 0 до 2 гетероатомов, независимо выбранных из $—\text{NR}^{\text{i}}—$, $—\text{O}—$ и $—\text{S}—$, при условии, что если в кольце присутствуют 2 гетероатома и оба гетероатома отличаются от азота, то эти два

гетероатома должны быть разделены по меньшей мере одним атомом углерода; и X присоединен к этому кольцу прямой связью с атомом углерода в кольце или посредством $-(CR^a_2)-$ или $-C(O)-$, связанных с атомом углерода в кольце или атомом азота в кольце;

R^i выбран из группы, состоящей из водорода, $-C(O)C_1-C_4$ алкила, $-C_1-C_4$ алкила и $-C_1-C_4$ -арила;

R^3 и R^4 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, $-CF_3$, $-OCF_3$, циано, необязательно замещенного $-C_1-C_{12}$ алкила, необязательно замещенного $-C_2-C_{12}$ алкенила, необязательно замещенного $-C_2-C_{12}$ алкинила, $-SR^d$, $-S(=O)R^e$, $-S(=O)_2R^e$, $-S(=O)_2NR^fR^g$, $-C(O)OR^h$, $-C(O)R^e$, $-N(R^b)C(O)NR^fR^g$, $-N(R^b)S(=O)_2R^e$, $-N(R^b)S(=O)_2NR^fR^g$ и $-NR^fR^g$;

каждый R^d выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного $-C_1-C_{12}$ алкила, необязательно замещенного $-C_2-C_{12}$ алкенила, необязательно замещенного $-C_2-C_{12}$ алкинила, необязательно замещенного $-(CR^b_2)_n$ арила, необязательно замещенного $-(CR^b_2)_n$ циклоалкила, необязательно замещенного $-(CR^b_2)_n$ гетероциклоалкила и $-C(O)NR^fR^g$;

каждый R^e выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного $-C_1-C_{12}$ алкила, необязательно замещенного $-C_2-C_{12}$ алкенила, необязательно замещенного $-C_2-C_{12}$ алкинила, необязательно замещенного $-(CR^a_2)_n$ арила, необязательно замещенного $-(CR^a_2)_n$ циклоалкила и необязательно замещенного $-(CR^a_2)_n$ гетероциклоалкила;

каждый из R^f и R^g независимо выбран из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного $-C_1-C_{12}$ алкила, необязательно замещенного $-C_2-C_{12}$ алкенила, необязательно замещенного $-C_2-C_{12}$ алкинила, необязательно замещенного $-(CR^b_2)_n$ арила, необязательно замещенного $-(CR^b_2)_n$ циклоалкила и необязательно замещенного $-(CR^b_2)_n$ гетероциклоалкила, или R^f и R^g могут вместе образовывать необязательно замещенное гетероциклическое кольцо, которое может содержать вторую гетерогруппу, выбранную из группы, состоящей из O, NR^c и S, причем указанное необязательно замещенное гетероциклическое кольцо может быть замещено 0-4 заместителями, выбранными из группы, состоящей из необязательно замещенного

—C₁-C₄ алкила, —OR^b, оксо, циано, —CF₃, необязательно замещенного фенила и —C(O)OR^h;

каждый R^h выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного —C₁-C₁₂ алкила, необязательно замещенного —C₂-C₁₂ алкенила, необязательно замещенного —C₂-C₁₂ алкинила, необязательно замещенного —(CR^b)_n арила, необязательно замещенного —(CR^b)_n циклоалкила и необязательно замещенного —(CR^b)_n гетероциклоалкила;

R⁵ выбран из группы, состоящей из —OH, необязательно замещенного —OC₁-C₆ алкила, OC(O)R^e, —OC(O)OR^h, —F, —NHC(O)R^e, —NHS(=O)R^e, —NHS(=O)₂R^e, —NHC(=S)NH(R^h) и —NHC(O)NH(R^h);

X представляет собой P(O)YR¹¹Y'R¹¹;

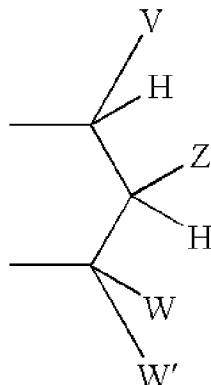
каждый из Y и Y' независимо выбран из группы, состоящей из —O— и —NR^v—; если Y и Y' представляют собой —O—, R¹¹, присоединенный к —O—, независимо выбран из группы, состоящей из —H, алкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероциклоалкила, необязательно замещенного CH₂-гетероциклоалкила, где циклический фрагмент содержит карбонат или тиокарбонат, необязательно замещенного -алкиларила, —C(R^z)₂OC(O)NR^z, —NR^z—C(O)—R^y, —C(R^z)₂—OC(O)R^y, —C(R^z)₂—O—C(O)OR^y, —C(R^z)₂OC(O)SR^y, -алкил-S—C(O)R^y, -алкил-S—S-алкилгидрокси и -алкил-S—S—S-алкилгидрокси;

если Y и Y' представляют собой —NR^v—, то R¹¹, присоединенный к —NR^v— независимо выбран из группы, состоящей из —H, —[C(R^z)₂]_q—COOR^y, —C(R^x)₂COOR^y, —[C(R^z)₂]_q—C(O)SR^y и -циклоалкилен-COOR^y;

если Y представляет собой —O—, и Y' представляет собой NR^v, то R¹¹, присоединенный к —O—, независимо выбран из группы, состоящей из —H, алкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероциклоалкила, необязательно замещенного CH₂-гетероциклоалкила, где циклический фрагмент содержит карбонат или тиокарбонат, необязательно замещенного -алкиларила, —C(R^z)₂OC(O)NR^z, —NR^z—C(O)—R^y, —C(R^z)₂—OC(O)R^y, —C(R^z)₂—O—C(O)OR^y, —C(R^z)₂OC(O)SR^y, -алкил-S—C(O)R^y, -алкил-S—S-алкилгидрокси и -алкил-S—S—S-алкилгидрокси; и R¹¹, присоединенный к —NR^v—, независимо выбран из группы,

состоящей из H, $—[C(R^Z)_2]_q—COOR^Y$, $—C(R^X)_2COOR^Y$, $—[C(R^Z)_2]_q—C(O)SR^Y$ и - циклоалкилен- $COOR^Y$;

или если Y и Y' независимо выбраны из $—O—$ и NR^V , то R^{11} и R^{11} вместе представляют собой -алкил-S—S-алкил- с образованием циклической группы, или R^{11} и R^{11} вместе представляют собой группу:



где:

V, W и W' независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного аралкила, гетероциклоалкила, арила, замещенного арила, гетероарила, замещенного гетероарила, необязательно замещенного 1-алкенила и необязательно замещенного 1-алкинила;

или V и Z соединены вместе посредством дополнительных 3-5 атомов с образованием циклической группы, содержащей 5-7 атомов, в которой 0-1 атомов представляют собой гетероатомы, а остальные представляют собой атомы углерода, содержащей в качестве заместителей гидроксиды, ацилокси, алкилтиокарбонил-оксиды, алкоксикарбонил-оксиды или арилоксикарбонил-оксиды, присоединенные к атому углерода, который находится на расстоянии трех атомов от обеих групп Y, присоединенных к фосфору;

или V и Z соединены вместе посредством дополнительных 3-5 атомов с образованием циклической группы, где 0-1 атом представляют собой гетероатомы, а остальные представляют собой атомы углерода, которая соединена с арильной группой в бета- или гамма-положении относительно Y, присоединенного к фосфору;

или V и W соединены вместе посредством дополнительных 3 атомов углерода с образованием необязательно замещенной циклической группы, содержащей 6 атомов

углерода и замещенной одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксигруппы, ацилокси, алкоксикарбонилокси, алкилтиокарбонилокси и арилоксикарбонилокси, присоединенным к одному из указанных атомов углерода, расположенному на расстоянии трех атомов от Y, присоединенного к фосфору;

или Z и W соединены вместе посредством дополнительных 3-5 атомов с образованием циклической группы, где 0-1 атомов представляют собой гетероатомы, а остальные представляют собой атомы углерода, и V должен представлять собой арил, замещенного арил, гетероарил или замещенный гетероарил;

или W и W' соединены вместе посредством дополнительных 2-5 атомов с образованием циклической группы, где 0-2 атома представляют собой гетероатомы, а остальные представляют собой атомы углерода, и V должен представлять собой арил, замещенного арил, гетероарил или замещенный гетероарил;

Z выбран из группы, состоящей из $-\text{CHR}^z\text{OH}$, $-\text{CHR}^z\text{OC}(\text{O})\text{R}^y$, $-\text{CHR}^z\text{OC}(\text{S})\text{R}^y$, $-\text{CHR}^z\text{OC}(\text{S})\text{OR}^y$, $-\text{CHR}^z\text{OC}(\text{O})\text{SR}^y$, $-\text{CHR}^z\text{OCO}_2\text{R}^y$, $-\text{OR}^z$, $-\text{SR}^z$, $-\text{CHR}^z\text{N}_3$, $-\text{CH}_2$ -арила, $-\text{CH}(\text{арил})\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}=\text{CR}^z_2)\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{C}\equiv\text{CR}^z)\text{OH}$, $-\text{R}^z$, $-\text{NR}^z_2$, $-\text{OCOR}^y$, $-\text{OCO}_2\text{R}^y$, $-\text{SCOR}^y$, $-\text{SCO}_2\text{R}^y$, $-\text{NHCOR}^z$, $-\text{NHCO}_2\text{R}^y$, $-\text{CH}_2\text{NH}$ -арила, $-(\text{CH}_2)_q-\text{OR}^z$ и $-(\text{CH}_2)_q-\text{SR}^z$;

q представляет собой целое число 2 или 3;

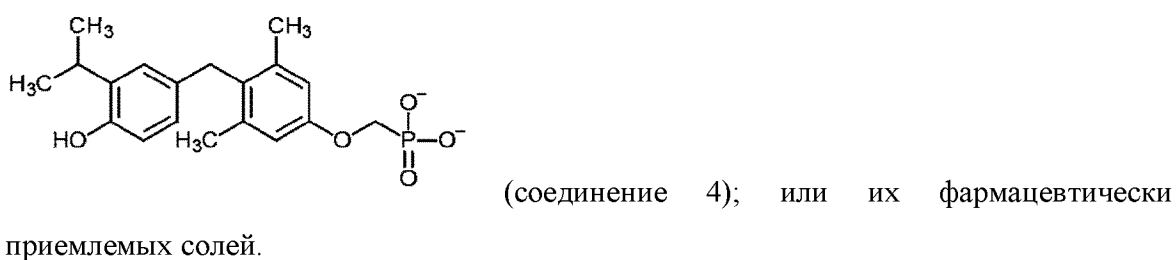
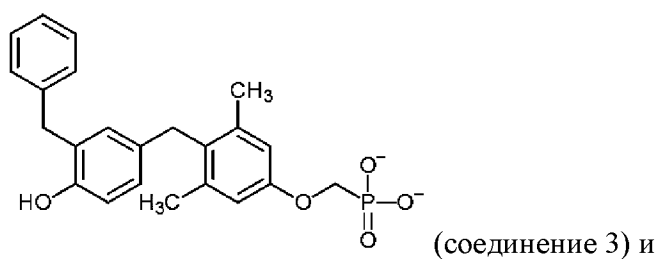
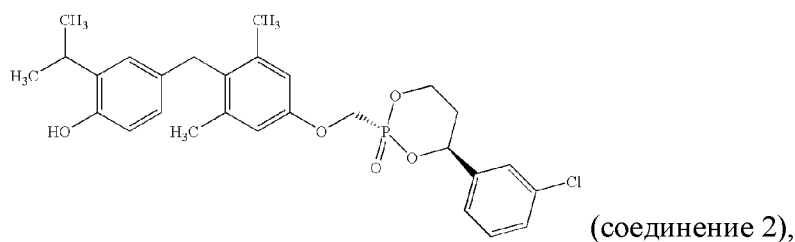
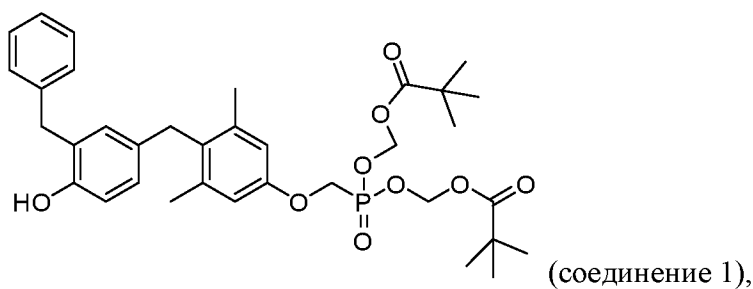
каждый R^z выбран из группы, состоящей из R^y и $-\text{H}$;

каждый R^y выбран из группы, состоящей из алкила, арила, гетероциклоалкила и аралкила;

каждый R^x независимо выбран из группы, состоящей из $-\text{H}$ и алкила, или R^x и R^x вместе образуют циклическую алкильную группу; и

каждый R^v выбран из группы, состоящей из $-\text{H}$, низшего алкила, ацилоксиалкила, алкоксикарбонилоксиалкила и низшего ацила.

В некоторых вариантах реализации соединения для введения включает одно или более соединений, имеющие структуры, выбранные из группы, состоящей из:



[0005] В некоторых вариантах реализации болезнь накопления гликогена включает одну или более из болезней накопления гликогена типов 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12, включая болезни, известные как агликогеноз, болезнь фон Гирке, болезнь Помпе, болезнь Кори, болезнь Форбса, ограниченный декстриноз, болезнь девятизлого фермента, болезнь Андерсена, дефицит гликогенфосфорилазы, дефицит ветвящего фермента, амилопектиноз, дефицит гликогенветвящего фермента, болезнь Мак-Ардла, болезнь Герса, болезнь Таруи, аутосомный дефицит киназы фосфорилазы печени и мышц, аутосомный дефицит киназы фосфорилазы печени, X-сцепленный дефицит киназы фосфорилазы печени, болезнь накопления гликогена X-типа, синдром Фанкони-Бикеля или дефицит альдолазы А. В некоторых вариантах реализации болезнь

накопления гликогена могут включать любое нарушение, характеризующееся неспособностью накапливать или метаболизировать гликоген в тканях организма, или аномальным отложением гликогена, липидов, жирных кислот или триглицеридов в тканях организма. В некоторых вариантах реализации введение соединений согласно настоящему изобретению обеспечивает смягчение дефекта накопления гликогена. В некоторых вариантах реализации введение соединений согласно настоящему изобретению обеспечивает смягчение какого-либо симптома болезни накопления гликогена, такого как повышение уровней липидов в сыворотке или ткани.

[0006] В некоторых вариантах реализации введение соединений согласно настоящему изобретению приводит к снижению уровней липидов в сыворотке, триглицеридов сыворотки, жирных кислот сыворотки у пациента с дефектом накопления гликогена или страдающего от болезни накопления гликогена. В некоторых других вариантах реализации введение соединений, описанных в настоящем документе, приводит к смягчению стеатоза печени, гиперхолестеринемии или воспаления печени, ассоциированных с болезнью накопления гликогена. В некоторых вариантах реализации введение соединений, описанных в настоящем документе, приводит к смягчению кардиомегалии, гепатомегалии, стеатоза печени, гиперлипидемии, гиперхолестеринемии, повышения АЛТ, повышения АСТ, повышения триглицеридов сыворотки, фиброза печени, цирроза, гепатоцеллюлярной аденомы или гепатоцеллюлярной карциномы, ассоциированных с болезнью накопления гликогена.

[0007] В некоторых вариантах реализации способы согласно настоящему изобретению включают введение второго терапевтического агента. В некоторых других вариантах реализации указанный второй терапевтический агент может включать одно или более из крахмала, сахара, аминокислоты, пептида, фермента, средства генной терапии или любых их комбинаций. В некоторых других вариантах реализации указанный второй терапевтический агент может включать одно или более из кукурузного крахмала, картофельного крахмала, пшеничного крахмала, растительного крахмала или маниока, или любых их комбинаций. В некоторых других вариантах реализации указанный второй терапевтический агент может включать одно или более из глюкозы, галактозы, фруктозы, сахарозы, мальтозы, лактозы, арабинозы или других сахаров, или любых их комбинаций. В некоторых других вариантах реализации

указанный второй терапевтический агент может также содержать одно или более из алглюкозидазы альфа, глюкоза-6-фосфатазы, деветвящего фермента, гликогенсинтазы, транслоказы глюкоза-6-фосфатазы, транслоказы фосфатазы, альфа-1-4-глюкозидазы, амило-1-6-глюкозидазы, амило-1,4→1,6-трансглюкозидазы, гликогенфосфорилазы, фосфофруктокиназы, циклический-3',5' АМФ-зависимой киназы, транспортера глюкозы 2 типа, альдолазы А, или любых их комбинаций. В некоторых других вариантах реализации указанный второй терапевтический агент может включать одно или более из инсулина, инсулинподобного пептида, глюкагона, глюкагоноподобного пептида, или любых их комбинаций. В некоторых других вариантах реализации указанное второе соединение можно вводить совместно с трансплантатом печени, почки или костного мозга. В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению можно вводить совместно с одним или более из вышеупомянутых средств или способов лечения или вторых терапевтических агентов, или любых их комбинаций.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0008] На Фигуре 1 показано влияние перорального введения соединения 2 один раз в день на уровни общего холестерина в плазме (ОХП) у собак породы бигль (n=4 на группу) в течение 14 дней.

[0009] На Фигуре 2 показано влияние перорального введения соединения 2 один раз в день в течение 14 с последующим введением соединения 2 через день в течение 14 дней на уровни общего холестерина в плазме (ОХП) у собак породы бигль (n=4 на группу).

[0010] На Фигуре 3 показано влияние соединения 2 и ТЗ на содержание триглицеридов в печени после 9 недель лечения. К концу 9 недель лечения животных умерщвляли и исследовали содержание триглицеридов в печени. содержание триглицеридов в печени у животных из групп, получавших лечение соединением 2 в дозе 10 и 30 мг/кг/день, было значимо ($p<0,05$) ниже чем в группе, получавшей лечение носителем (*).

[0011] На Фигуре 4 показано влияние соединения 2 и ТЗ на глюкозу крови у самцов мышей ob/ob. Ежеженедельно измеряли глюкозу в крови из хвостового разреза, используя глюкометр OneTouch.

[0012] На Фигуре 5 показано влияние соединения 2 и ТЗ на содержание гликогена в печени после 9 недель лечения. В конце 9 недель лечения животных умерщвляли и измеряли содержание гликогена в печени. Содержание гликогена в печени у животных из группы, получавшей лечение соединением 2 в дозе 10 мг/кг/день, было значимо ($p < 0,05$) выше, чем в группе, получавшей лечение носителем(*).

[0013] На Фигуре 6 показано влияние соединения 2 и ТЗ на массу печени после 9 недель лечения. В конце 9 недель лечения животных умерщвляли и измеряли массу печени. Масса печени животных во всех группах лечения была значимо ($p < 0,05$) ниже, чем в группе, получавшей лечение носителем (*).

[0014] На Фигуре 7 показан временной профиль влияния среды, соединения 2 (2,5 мг/кг/день) и MB07875 (0,2 мг/кг/день) на уровни общего холестерина в плазме на протяжении 28-дневного периода лечения. Горизонтальные линии представляют группу, получавшую лечение носителем, сплошная линия представляет среднее, а пунктирные линии выше и ниже представляют верхний и нижний пределы SEM (стандартной ошибки среднего). Значимые отличия от группы, получавшей лечение носителем, показаны (*).

[0015] На Фигуре 8 показано содержание гликогена в печени (А) и мышцах (В) у самцов крыс у самцов тучных крыс Цукера (ZDF) после 28 дней лечения либо соединением 2 (●), либо MB07875 (○) в указанное дозе. Горизонтальные линии представляют группу, получавшую лечение носителем, сплошная линия представляет среднее, а пунктирные линии выше и ниже представляют верхний и нижний пределы SEM (стандартной ошибки среднего). Значимые отличия от группы, получавшей лечение носителем, показаны (*).

[0016] На Фигуре 9 показаны представительные срезы печени, окрашенные гематоксилином и эозином самцов крыс ZDF после 28 дней лечения либо соединением 2 (в указанной дозе в мг/кг/день), либо 0,2 мг/кг/день MB07875.

[0017] На Фигуре 10 показано влияние соединения 2 на уровень общего холестерина в плазме у самцов мышей с алиментарным ожирением (DIO).

Двухфакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с повторными измерениями по фактору времени продемонстрировал, что эффект лечения ($p < 0,0001$) и связь между лечением и временем ($p = 0,0004$) были значимыми. Апостериорные анализы общего холестерина в плазме выявили значимые отличия по холестерину между всеми группами лечения соединением 2 и группой, получавшей лечение носителем, во всех точках измерения (*).

[0018] На Фигуре 11 показано влияние соединения 2 на уровни глюкозы в крови у мышей с алиментарным диабетом. Двухфакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с повторными измерениями по фактору времени продемонстрировал, что эффект лечения был значимым ($p < 0,0001$), но связь между лечением и временем не была значимой ($p = 0,0735$). Апостериорные анализы общего холестерина в плазме выявили значимые отличия по холестерину между всеми группами лечения соединением 2 и группой, получавшей лечение носителем в указанные моменты времени (*).

[0019] На Фигуре 12 показано влияние соединения 2 на массу печени (A) отношение массы печени к массе тела (B) у мышей с алиментарным диабетом. Двухфакторный дисперсионный анализ (ANOVA) продемонстрировал, что влияние лечения для каждого параметра было значимым ($p < 0,0001$ b $p < 0,0001$, соответственно). Апостериорные анализы двух параметров выявили значимые отличия между каждой из групп лечения соединением 2 и группой, получавшей лечение носителем, в указанные моменты времени (*).

[0020] На Фигуре 13 показано влияние соединения 2 на общую массу триглицеридов в печени у мышей с алиментарным диабетом. Анализы с применением двухфакторного дисперсионного анализа (ANOVA) продемонстрировали, что влияние лечения на общие триглицериды в печени было значительным ($p < 0,0001$). Апостериорные анализы общих триглицеридов печени выявили значимые между каждой из групп лечения соединением 2 и группой, получавшей лечение носителем, в указанные моменты времени по общему содержанию триглицеридов (*).

[0021] На Фигуре 14 показаны микрофотографии окрашенных гематоксилином и эозином срезов печени мышей с алиментарным диабетом, получавших лечение носителем и соединением 2 в количества 30 мг/кг/день. Ниже показаны типичные микрофотографии от 4 животных в каждой из этих двух групп.

[0022] На Фигуре 15 показана разница в массе тела между мышами, получавшими лечение соединением 2 и носителем, в модели с использованием мышей с нокаутом G6PC -/- (“пораженных”) в сравнении с мышами дикого типа (“дт”).

[0023] На Фигуре 16 показана разница в массе печени между мышами, получавшими лечение соединением 2 и носителем, в модели с использованием мышей с нокаутом G6PC -/- (“пораженных”) в сравнении с мышами дикого типа (“дт”).

[0024] На Фигуре 17 показана разница в массе тела по отношению к массе тела между мышами, получавшими лечение соединением 2 и носителем, в модели с использованием мышей с нокаутом G6PC -/- (“пораженных”) в сравнении с мышами дикого типа (“дт”).

[0025] На Фигуре 18 показана разница в концентрации гликогена в печени между мышами, получавшими лечение соединением 2 и носителем, в модели с использованием мышей с нокаутом G6PC -/- (“пораженных”) в сравнении с мышами дикого типа (“дт”).

[0026] На Фигуре 19 показана разница в концентрации триглицеридов в сыворотке между мышами, получавшими лечение соединением 2 и носителем, в модели с использованием мышей с нокаутом G6PC -/- (“пораженных”) в сравнении с мышами дикого типа (“дт”).

[0027] На Фигуре 20 показана разница в концентрации триглицеридов в печени между мышами, получавшими лечение соединением 2 и носителем, в модели с использованием мышей с нокаутом G6PC -/- (“пораженных”) в сравнении с мышами дикого типа (“дт”).

[0028] На Фигуре 21 показана разница в общих триглицеридах в печени между мышами, получавшими лечение соединением 2 и носителем, в модели с использованием мышей с нокаутом G6PC -/- (“пораженных”) в сравнении с мышами дикого типа (“дт”).

[0029] На Фигуре 22 показано отсутствие значимого между значениями массы тела у мышей, получавших лечение соединением 2, и мышей, получавших лечение носителем, - в модели с использованием мышей с нокаутом G6PC -/- (G6PC -/-) в сравнении с мышами дикого типа (“дт”). Однако у всех мышей *G6pc* -/- был значительно замедлен рост по сравнению с мышами ДТ.

[0030] На Фигуре 23 показано, что лечение соединением 2 не влияет на массу почек. (А) Во всех четырех показанных группах лечения отсутствуют значительные изменения в абсолютной массе почек. (В) Лечение соединением мышей *G6pc* $-/-$ повышает массу почек как долю общей массы тела по сравнению с почками ДТ. Однако, различие между значениями массы почек у мышей *G6pc* $-/-$, которых лечили соединением, по сравнению с носителем не является значимым. Показано среднее $\pm$ стандартное отклонение. $*=p<0,05$, $**=p<0,01$, $***=p<0,001$, $****=p<0,0001$; по результатам дисперсионного анализа (ANOVA).

[0031] На Фигуре 24 показано, что лечение соединением 2 значимо снижает общие триглицериды печени. Общие триглицериды были повышены в мышцах *G6pc* $-/-$, которых лечили средой, по сравнению с контролями дикого типа. Это повышение ослаблялось у мышей *G6pc* $-/-$ после лечения соединением 2, что значимо снижало общие триглицериды печени до уровней, наблюдаемых у контролей дикого типа, получавших лечение носителем. Показано среднее $\pm$ стандартное отклонение. $*=p<0,05$, $**=p<0,01$, $***=p<0,001$, $****=p<0,0001$; по результатам дисперсионного анализа (ANOVA).

[0032] На Фигуре 25 показано, что соединение 2 снижает массу печени у мышей *G6pc* $-/-$. (А) У мышей *G6pc* $-/-$, которых лечили соединением 2, печени были значительно меньше, чем у контролей, получавших лечение носителем. (В) У мышей *G6pc* $-/-$, которых лечили соединением 2, печени составляли значимо меньшую долю массы тела, чем в группе носителя; по результатам дисперсионного анализа (ANOVA).

[0033] На Фигуре 26 показано, что концентрация гликогена в печени мышей *G6pc* $-/-$ не изменилась при лечении соединением 2. В обеих группах *G6pc* $-/-$ концентрации гликогена печени были значимо выше, чем у контролей дикого типа. Показано среднее $\pm$ стандартное отклонение. $*=p<0,05$, $**=p<0,01$, $***=p<0,001$, $****=p<0,0001$; по результатам дисперсионного анализа (ANOVA).

[0034] На Фигуре 27 показано влияние соединения 2 на концентрацию глюкозы в крови. Все измерения глюкозы в крови для мышей *G6pc* $-/-$, помимо одной мыши, которую лечили носителем, были ниже предела детектирования (20 мг/дл) глюкометра, соответственно, на этом наборе данных было невозможно провести статистический анализ. Показано среднее $\pm$ стандартное отклонение. $*=p<0,05$,

= $p<0,01$, *= $p<0,001$, ****= $p<0,0001$; по результатам дисперсионного анализа (ANOVA).

[0035] На Фигуре 28 показано влияние соединения 2 на концентрацию триглицеридов в сыворотке. Не было значимых различий в концентрации триглицеридов в сыворотке между группами *G6pc* $-/-$, получавшими лечение соединением 2 и носителем; однако имело место значительное различие между группами *G6pc* $-/-$ и ДТ, получавшими лечение соединением 2. Показано среднее $\pm$ стандартное отклонение. *= $p<0,05$, **= $p<0,01$, ***= $p<0,001$, ****= $p<0,0001$; по результатам дисперсионного анализа (ANOVA).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0036] Настоящее изобретение относится к соединениям и способам для лечения болезней накопления гликогена путем введения агонистов рецептора тиреоидных гормонов- β ($TR\beta$). В некоторых вариантах реализации такие болезни дополнительно включают симптомы стеатоза печени, гиперлипидемии, дислипидемии, гипертриглицеридемии, фиброза, цирроза, гепатоцеллюлярной аденомы, гепатоцеллюлярной карциномы и другие печеночные и непеченочные симптомы, на которые можно повлиять путем манипуляций с каскадом $TR\beta$.

Определения

[0037] Термин “млекопитающее” используется в своём обычном биологическом смысле. Так, он отдельно включает людей и млекопитающих, отличных от человека, таких как собаки, кошки, лошади, ослы, мулы, коровы, домашний крупный рогатый скот, верблюды, ламы, альпаки, бизон, яки, козы, овцы, свиньи, лось, олень, домашние антилопы и приматы, отличные от человека, а также многие другие виды.

[0038] “Субъект” в настоящем тексте обозначает человека или млекопитающее, отличное от человека, включая перечисленные, но не ограничиваясь ими: собаку, кошку, лошадь, осла, мула, корову, домашний крупный рогатый скот, верблюда, ламу, альпаку, бизона, яка, козу, овцу, свинью, лося, оленя, домашнюю антилопу или отличного от человека примата, выбранного для лечения или терапии.

[0039] “Субъект, у которого предполагается (наличие)” обозначает субъекта, проявляющего один или более клинических признаков заболевания или состояния. В

некоторых вариантах реализации заболевание или состояние представляет собой болезнь накопления гликогена. В некоторых вариантах реализации заболевание или состояние представляет собой гиперлипидемию. В некоторых вариантах реализации заболевание или состояние представляет собой гиперхолестеринемию. В некоторых вариантах реализации заболевание или состояние представляет собой диабет. В некоторых вариантах реализации заболевание или состояние представляет собой неалкогольный стеатоз печени. В некоторых вариантах реализации заболевание или состояние представляет собой неалкогольный стеатогепатит. В некоторых вариантах реализации заболевание или состояние представляет собой атеросклероз. В некоторых вариантах реализации заболевание или состояние представляет собой сердечно-сосудистое заболевание.

[0040] “Болезнь накопления гликогена” обозначает одно или более из группы нарушений, характеризующихся дисфункцией синтеза, транспорта или использования гликогена, обычно в результате потери активности необходимого фермента. Болезни накопления гликогена обычно делят на типы на основании их симптомов и этиологии. Известные типы включают БНГ типа 0 (агликогенез, дефицит гликогенсинтазы); БНГ типа 1 (болезнь фон Гирке, дефицит транслоказы глюкоза-6-фосфатазы/дефицит транспортера); БНГ типа 2 (болезнь Помпе, дефицит альфа-1-4-глюкозидазы); БНГ типа 3 (болезнь Кори, болезнь Форбса, ограниченный декстриноз, болезнь девятилетнего фермента; дефицит амило-1-6-глюкозидазы из-за потери активности глюкозидазы и/или трансферазы); БНГ типа 4 (болезнь Андерсена, дефицит гликогенфосфорилазы, дефицит ветвящего фермента, амилопектиноза, дефицит гликогенветвящего фермента; дефицит амило-1,4→1,6 трансглюкозидазы); БНГ типа 5 (болезнь Мак-Ардла; дефицит гликогенфосфорилазы (мышечного типа)); БНГ типа 6 (болезнь Герса; дефицит гликогенфосфорилазы Е (печеночного типа)); БНГ типа 7 (болезнь Таруи; дефицит фосфорфруктокиназы); БНГ типа 8, 9 (БНГ с дефектами активации; дефицит киназы фосфорилазы (печеночной или мышечной изоформ)); БНГ типа 10 (дефицит циклический-АМФ-зависимой киназы); БНГ типа 11 (синдром Фанкони-Бикеля; дефицит транспортера глюкозы типа 2 (GLUT2)); и БНГ типа 12 (дефицит альдолазы А). Также известны подтипа болезней накопления гликогена, в частности БНГ 1a, которая возникает в результате мутаций в гене глюкоза-6-фосфатазы (G6PC) и приводит, среди

прочих симптомов, к избыточному отложению гликогена и липидов в ткани печени, гепатомегалии, аденоме печени и гепатоцеллюлярное карциноме.

[0041] Симптомы болезней накопления гликогена могут включать повышение или понижение сахара крови, нечувствительность к инсулину, миопатии, а также симптомы со стороны печени (печеночные), такие как стеатоз, гиперлипидемия, гиперхолестеринемия, кардиомегалия, гепатомегалия, фиброз, цирроз, гепатоцеллюлярная аденома и гепатоцеллюлярная карцинома. Симптомы могут также включать нечувствительность к инсулину, повышение или понижение глюкозы крови и дисфункцию почек.

[0042] “Нуждающийся в этом субъект” обозначает субъекта, идентифицированного как нуждающегося в терапии или лечении.

[0043] Терапевтический эффект (терапевтическое действие) облегчает, до некоторой степени, один или более симптомов заболевания или нарушения и включает излечение болезни или нарушения. “Излечение” означает, что симптомы активного заболевания устраняются. Однако, некоторые долгосрочные или постоянные эффекты заболевания могут существовать даже после достижения излечения (такие как обширное повреждение ткани).

[0044] “Лечить”, “лечение” или “процесс лечения” в настоящем документе относится к введению (применению) фармацевтической композиции для профилактических и/или терапевтических целей. Термин “профилактическое лечение” относится к лечению пациента, у которого еще нет соответствующего заболевания или нарушения, но который имеет склонность к, или по иным причинам имеет заболевания или нарушения, и соответственно лечение снижает вероятность развития у пациента этого заболевания или нарушения. Термин “терапевтическое лечение” относится к применению лечения у пациента, который уже имеет заболевание или нарушение.

[0045] “Предотвращение” или “профилактика” относится к задержке или предупреждению начала, развития или прогрессирования состояния или заболевания в течение некоторого периода времени, включая недели, месяцы или годы.

[0046] “Смягчение” (облегчение) обозначает снижение тяжести по меньшей мере одного признака состояния или заболевания. В некоторых вариантах реализации смягчение включает задержку или замедление прогрессирования одного или более

признаков состояния или заболевания. Тяжесть признаков может быть определена по субъективным или объективным показателям, которые известны специалистам в данной области.

[0047] “Модуляция” обозначает изменение функции или активности. В некоторых вариантах реализации модуляция означает повышение экспрессии гена. В некоторых вариантах реализации модуляция означает снижение активности гена. В некоторых вариантах реализации модуляция означает повышение или снижение общих уровней какого-либо конкретного белка в плазме. В некоторых вариантах реализации модуляция означает повышение или снижение свободный уровней какого-либо конкретного белка в плазме. В некоторых вариантах реализации модуляция означает повышение или снижение общих уровней какого-либо конкретного небелкового фактора в сыворотке. В некоторых вариантах реализации модуляция означает повышение или снижение свободных уровней какого-либо конкретного небелкового фактора в сыворотке. В некоторых вариантах реализации модуляция означает повышение или снижение общей биодоступности какого-либо конкретного белка. В некоторых вариантах реализации модуляция означает повышение или снижение общей биодоступности какого-либо конкретного небелкового фактора.

[0048] “Введение” обозначает обеспечение фармацевтического агента или композиции субъекту и включает введение медицинским специалистом или самостоятельное введение, но не ограничивается ими.

[0049] Введение соединений, раскрытых в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемых солей можно осуществлять при помощи любого принятого способа введения для агентов близкого назначения, включая : пероральное, подкожное, внутривенное, интраназальное, топическое, трансдермальное, интраперитонеальное, внутримышечное, внутрилегочное, вагинальное, ректальное или внутриглазное введение, но не ограничиваясь ими. Пероральное и парентеральное введения являются общепринятыми в лечении показаний, которые являются объектом предпочтительных вариантов реализации.

[0050] “Парентеральное введение” обозначает введение путем инъекции или инфузии. Парентеральное введение включает подкожное введение, внутривенное

введение, внутримышечное введение, внутриартериальное введение и интракраниальное введение.

[0051] “Подкожное введение” обозначает введение прямо под кожу.

[0052] “Внутривенное введение” обозначает введение в вену.

[0053] “Внутриартериальное введение” обозначает введение в артерию.

[0054] Термин “агент” включает любое вещество, молекулу, элемент, соединение, объект или их комбинацию. Он включает, например, белок, полипептид, пептид или миметик, малую органическую молекулу, полисахарид, полинуклеотид и т.п., но не ограничивается перечисленным. Он может представлять собой природный продукт, синтетическое соединение или химическое соединение, или комбинацию двух или более веществ.

[0055] “Фармацевтический агент” обозначает вещество, которое обеспечивает терапевтический эффект при введении субъекту.

[0056] “Фармацевтическая композиция” обозначает смесь веществ, подходящую для введения индивиду, которая включает фармацевтический агент. Например, фармацевтическая композиция может включать модифицированный олигонуклеотид и стерильный водный раствор.

[0057] “Активный фармацевтический ингредиент” обозначает вещество в фармацевтической композиции, которое обеспечивает желаемый эффект.

[0058] Термин “фармацевтически приемлемая соль” относится к соли, которая сохраняет биологическую эффективность и свойства соединений, с которыми она связана, и которые не являются нежелательными с биологической или иной точки зрения. Во многих случаях соединения, описанные в настоящем документе, способны образовывать соли с кислотами и/или основаниями за счет присутствия феноловых и/или фосфонатных групп или групп, аналогичным указанным. Для среднего специалиста в данной области понятно, что состояние протонирования любого из или всех этих соединений может варьировать в зависимости от pH и ионных свойств окружающего раствора, и, соответственно, настоящее изобретение предусматривает множество состояний заряда для каждого соединения. Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот могут быть образованы с неорганическими кислотами и органическими кислотами. Неорганические кислоты, из которых могут быть

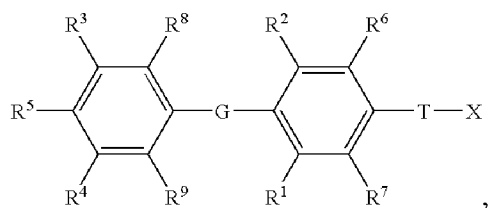
образованы соли включают, например, хлороводородную кислоту, бромоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и т.п. Органические кислоты, из которых могут быть образованы соли включают, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, салициловую кислоту и т.п. Фармацевтически приемлемые соли присоединения оснований могут быть образованы с неорганическими кислотами и органическими основаниями. Неорганические основания, из которых могут быть образованы соли, включают, например, натрий, калий, литий, аммоний, кальций, магний, железо, цинк, медь, марганец, алюминий и т.п.; особенно предпочтительны соли аммония, калия, натрия, кальция, кальция и магния. Органические основания, из которых могут быть образованы соли, включают, например, первичные, вторичные и третичные амины, замещенные амины, включая природные замещенные амины, циклические амины, основные ионообменные смолы и т.п., в частности, такие как изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин и этаноламин. Многие такие соли известны в данной области, как описано в публикации WO 87/05297, Johnston с соавт., 11. 09, 1987 (полностью включена в настоящий документ посредством ссылки).

[0059] “Сольват” относится к соединению, образованному в результате взаимодействия растворителя и АФИ, его метаболита или соли. Подходящими сольватами являются фармацевтически приемлемые сольваты, включая гидраты.

Соединения

[0060] В некоторых вариантах реализации агонисты TR β для применения в соответствии с описанием в настоящем документе включают соединения, соответствующие формуле I:

Формула I:



где:

G выбран из группы, состоящей из —O—, —S—, —S(=O)—, —S(=O)₂—, —Se—, —CH₂—, —CF₂—, —CHF—, —C(O)—, —CH(OH)—, —CH(C₁-C₄ алкила)-, —CH(C₁-C₄ алкокси)-, —C(=CH₂)—, —NH— и —N(C₁-C₄ алкила)-;

T выбран из группы, состоящей из —(CR^a₂)_k—, —CR^b=CR^b—(CR^a₂)_n—, —(CR^a₂)_n—CR^b=CR^b—, —(CR^a₂)—CR^b=CR^b—(CR^a₂)—, —O(CR^b₂)(CR^a₂)_n—, —S(CR^b₂)(CR^a₂)_n—, N(R^c)(CR^b₂)(CR^a₂)_n—, N(R^b)C(O)(CR^a₂)_n—, —C(O)(CR^a₂)_m—, —(CR^a₂)_mC(O)—, —(CR^a₂)C(O)(CR^a₂)_n—, —(CR^a₂)_nC(O)(CR^a₂)— и —C(O)NH(CR^b₂)(CR^a₂)_p—;

k представляет собой целое число из диапазона 1-4;

m представляет собой целое число из диапазона 0-3;

n представляет собой целое число из диапазона 0-2;

p представляет собой целое число из диапазона 0-1;

каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного —C₁-C₄ алкила, галогена, —OH, необязательно замещенного —O—C₁-C₄ алкила, —OCF₃, необязательно замещенного —S—C₁-C₄ алкила, —NR^bR^c, необязательно замещенного —C₂-C₄ алкенила и необязательно замещенного —C₂-C₄ алкинила; при условии, что если один R^a присоединен к C через атом O, S или N, то другой R^a, присоединенный к тому же C, представляет собой водород или присоединен через атом углерода;

каждый R^b независимо выбран из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного —C₁-C₄ алкила;

каждый R^c независимо выбран из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного —C₁-C₄ алкила, необязательно замещенного —C(O)—C₁-C₄ алкила и —C(O)H;

каждый R¹ и R² каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена, необязательно замещенного —C₁-C₄ алкила, необязательно замещенного —S—C₁-C₃

алкила, необязательно замещенного —C₂-C₄ алкенила, необязательно замещенного —C₂-C₄ алкинила, —CF₃, —OCF₃, необязательно замещенного —O—C₁-C₃ алкила и циано;

каждый R⁶, R⁷, R⁸ и R⁹ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, необязательно замещенного —C C₁-C₄ алкила, необязательно замещенного —S—C₁-C₃ алкила, необязательно замещенного —C₂-C₄ алкенила, необязательно замещенного —C₂-C₄ алкинила, —CF₃, —OCF₃, необязательно замещенного —O—C₁-C₃ алкила и циано; или R⁶ и T объединены вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием кольца из от 5 до 6 атомов, включающих от 0 до 2 гетероатомов, независимо выбранных из —NRⁱ—, —O— и —S—, при условии, что если в кольце присутствуют 2 гетероатома и оба гетероатома отличаются от азота, то эти два гетероатома должны быть разделены по меньшей мере одним атомом углерода; и X присоединен к этому кольцу прямой связью с атомом углерода в кольце, или посредством —(CR^a₂)— или —C(O)—, связанных с атомом углерода в кольце или атомом азота в кольце;

Rⁱ выбран из группы, состоящей из водорода, —C(O)C₁-C₄ алкила, —C₁-C₄ алкила и —C₁-C₄—арила;

R³ и R⁴ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, —CF₃, —OCF₃, циано, необязательно замещенного —C₁-C₁₂ алкила, необязательно замещенного —C₂-C₁₂ алкенила, необязательно замещенного —C₂-C₁₂ алкинила, —SR^d, —S(=O)R^e, —S(=O)₂R^e, —S(=O)₂NR^fR^g, —C(O)OR^h, —C(O)R^e, —N(R^b)C(O)NR^fR^g, —N(R^b)S(=O)₂R^e, —N(R^b)S(=O)₂NR^fR^g и —NR^fR^g;

каждый R^d выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного —C₁-C₁₂ алкила, необязательно замещенного —C₂-C₁₂ алкенила, необязательно замещенного —C₂-C₁₂ алкинила, необязательно замещенного —(CR^b₂)_n арила, необязательно замещенного —(CR^b₂)_n циклоалкила, необязательно замещенного —(CR^b₂)_n гетероциклоалкила и —C(O)NR^fR^g;

каждый R^e выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного —C₁-C₁₂ алкила, необязательно замещенного —C₂-C₁₂ алкенила, необязательно замещенного —C₂-C₁₂ алкинила, необязательно замещенного —(CR^a₂)_n арила, необязательно

замещенного $-(CR^a)_n$ циклоалкила и необязательно замещенного $-(CR^a)_n$ гетероциклоалкила;

каждый R^f и R^g независимо выбран из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного $-C_1-C_{12}$ алкила, необязательно замещенного $-C_2-C_{12}$ алкенила, необязательно замещенного $-C_2-C_{12}$ алкинила, необязательно замещенного $-(CR^b)_n$ арила, необязательно замещенного $-(CR^b)_n$ циклоалкила и необязательно замещенного $-(CR^b)_n$ гетероциклоалкила, или R^f и R^g могут вместе образовывать необязательно замещенное гетероциклическое кольцо, которое может содержать вторую гетерогруппу, выбранную из группы, состоящей из O, NR^c и S, причем указанное необязательно замещенное гетероциклическое кольцо может быть замещено 0-4 заместителями, выбранными из группы, состоящей из необязательно замещенного $-C_1-C_4$ алкила, $-OR^b$, оксо, циано, $-CF_3$, необязательно замещенного фенила и $-C(O)OR^h$;

каждый R^h выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного $-C_1-C_{12}$ алкила, необязательно замещенного $-C_2-C_{12}$ алкенила, необязательно замещенного $-C_2-C_{12}$ алкинила, необязательно замещенного $-(CR^b)_n$ арила, необязательно замещенного $-(CR^b)_n$ циклоалкила и необязательно замещенного $-(CR^b)_n$ гетероциклоалкила;

R^5 выбран из группы, состоящей из $-OH$, необязательно замещенного $-OC_1-C_6$ алкила, $OC(O)R^e$, $-OC(O)OR^h$, $-F$, $-NHC(O)R^e$, $-NHS(=O)R^e$, $-NHS(=O)_2R^e$, $-NHC(=S)NH(R^h)$ и $-NHC(O)NH(R^h)$;

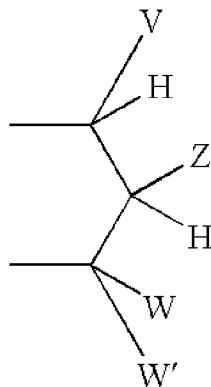
X представляет собой $P(O)YR^{11}Y'R^{11}$;

каждый Y и Y' независимо выбран из группы, состоящей из $-O-$ и $-NR^v-$; если Y и Y' представляют собой $-O-$, R^{11} , присоединенный к $-O-$, независимо выбран из группы, состоящей из $-H$, алкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероциклоалкила, необязательно замещенного CH_2 -гетероциклоалкила, где циклический фрагмент содержит карбонат или тиокарбонат, необязательно замещенного -алкиларила, $-C(R^z)_2OC(O)NR^z$, $-NR^z-C(O)-R^y$, $-C(R^z)_2-OC(O)R^y$, $-C(R^z)_2-O-C(O)OR^y$, $-C(R^z)_2OC(O)SR^y$, -алкил-S-C(O)R^y, -алкил-S-S-алкилгидрокси и -алкил-S-S-S-алкилгидрокси;

если Y и Y' представляют собой $\text{—NR}^v\text{—}$, то R^1 , присоединенный к $\text{—NR}^v\text{—}$, независимо выбран из группы, состоящей из —H , $\text{—[C(R}^z)_2\text{]}_q\text{—COOR}^y$, $\text{—C(R}^x)_2\text{COOR}^y$, $\text{—[C(R}^z)_2\text{]}_q\text{—C(O)SR}^y$ и -циклоалкилен- COOR^y ;

если Y представляет собой —O— , и Y' представляет собой NR^v , то R^{11} , присоединенный к —O— , независимо выбран из группы, состоящей из —H , алкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероциклоалкила, необязательно замещенного CH_2 -гетероциклоалкила, где циклический фрагмент содержит карбонат или тиокарбонат, необязательно замещенного -алкиларила, $\text{—C(R}^z)_2\text{OC(O)NR}^z_2$, $\text{—NR}^z\text{—C(O)—R}^y$, $\text{—C(R}^z)_2\text{—OC(O)R}^y$, $\text{—C(R}^z)_2\text{—O—C(O)OR}^y$, $\text{—C(R}^z)_2\text{OC(O)SR}^y$, -алкил-S— C(O)R^y , -алкил-S—S-алкилгидрокси и -алкил-S—S—S-алкилгидрокси; и R^{11} , присоединенный к $\text{—NR}^v\text{—}$, независимо выбран из группы, состоящей из H , $\text{—[C(R}^z)_2\text{]}_q\text{—COOR}^y$, $\text{—C(R}^x)_2\text{COOR}^y$, $\text{—[C(R}^z)_2\text{]}_q\text{—C(O)SR}^y$ и -циклоалкилен- COOR^y ;

или если Y и Y' независимо выбраны из —O— и NR^v , то вместе R^{11} и R^{11} представляют собой -алкил-S—S-алкил- с образованием циклической группы, или R^{11} и R^{11} вместе представляют собой группу:



где:

V, W и W' независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного аралкила, гетероциклоалкила, арила, замещенного арила, гетероарила, замещенного гетероарила, необязательно замещенного 1-алкенила и необязательно замещенного 1-алкинила;

или V и Z соединены вместе посредством дополнительных 3-5 атомов с образованием циклической группы, содержащей 5-7 атомов, в которой 0-1 атома представляют собой гетероатомы, а остальные представляют собой атомы углерода,

содержащей в качестве заместителей гидроксигруппы, ацилгруппы, алкилтиокарбонилгруппы, алкоксикарбонилгруппы или арилоксикарбонилгруппы, присоединенные к атому углерода, который находится на расстоянии трех атомов от обеих групп Y, присоединенных к фосфору;

или V и Z соединены вместе посредством дополнительных 3-5 атомов с образованием циклической группы, в которой 0-1 атомов представляют собой гетероатомы, а остальные представляют собой атомы углерода, которая соединена с арильной группой в бета- или гамма-положении относительно Y, присоединенного к фосфору;

или V и W соединены вместе посредством дополнительных 3 атомов углерода с образованием необязательно замещенной циклической группы, содержащей 6 атомов углерода и замещенной одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксигруппы, ацилгруппы, алкоксикарбонилгруппы, алкилтиокарбонилгруппы и арилоксикарбонилгруппы, присоединенным к одному из указанных атомов углерода, расположенному на расстоянии трех атомов от Y, присоединенного к фосфору;

или Z и W соединены вместе посредством дополнительных 3-5 атомов с образованием циклической группы, в которой 0-1 атомов представляют собой гетероатомы, а остальные представляют собой атомы углерода, и V должен представлять собой арил, замещенного арил, гетероарил или замещенный гетероарил;

или W и W' соединены вместе посредством дополнительных 2-5 атомов с образованием циклической группы, в которой 0-2 атома представляют собой гетероатомы, а остальные представляют собой атомы углерода, и V должен представлять собой арил, замещенного арил, гетероарил или замещенный гетероарил;

Z выбран из группы, состоящей из $-\text{CHR}^z\text{OH}$, $-\text{CHR}^z\text{OC}(\text{O})\text{R}^y$, $-\text{CHR}^z\text{OC}(\text{S})\text{R}^y$, $-\text{CHR}^z\text{OC}(\text{S})\text{OR}^y$, $-\text{CHR}^z\text{OC}(\text{O})\text{SR}^y$, $-\text{CHR}^z\text{OCO}_2\text{R}^y$, $-\text{OR}^z$, $-\text{SR}^z$, $-\text{CHR}^z\text{N}_3$, $-\text{CH}_2$ -арил, $-\text{CH}(\text{арил})\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}=\text{CR}^z_2)\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{C}\equiv\text{CR}^z)\text{OH}$, $-\text{R}^z$, $-\text{NR}^z_2$, $-\text{OCOR}^y$, $-\text{OCO}_2\text{R}^y$, $-\text{SCOR}^y$, $-\text{SCO}_2\text{R}^y$, $-\text{NHCOR}^z$, $-\text{NHCO}_2\text{R}^y$, $-\text{CH}_2\text{NH}$ -арил, $-(\text{CH}_2)_q-\text{OR}^z$ и $-(\text{CH}_2)_q-\text{SR}^z$;

q представляет собой целое число 2 или 3;

каждый R^z выбран из группы, состоящей из R^y и $-\text{H}$;

каждый R^y выбран из группы, состоящей из алкила, арила, гетероциклоалкила и аралкила;

каждый R^x независимо выбран из группы, состоящей из $—H$ и алкила, или R^x и R^x вместе образуют циклическую алкильную группу;

каждый R^v выбран из группы, состоящей из $—H$, низшего алкила, ацилоксиалкила, алкоксикарбонилоксиалкила и низшего ацила;

и их фармацевтически приемлемые соли.

[0061] В некоторых вариантах реализации соединение Формулы I отвечает следующим условиям:

а) если G представляет собой $—O—$, T представляет собой $—CH_2—$, каждый R^1 и R^2 представляет собой бром, R^3 представляет собой изо-пропил, R^4 представляет собой водород, и R^5 представляет собой $—OH$, то X не является $P(O)(OH)_2$ или $P(O)(OCH_2CH_3)_2$;

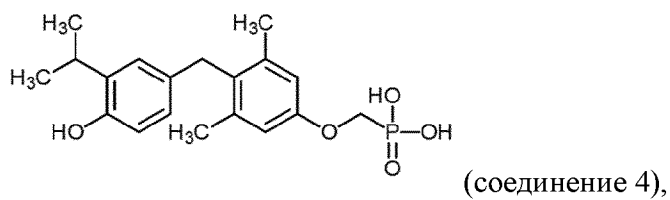
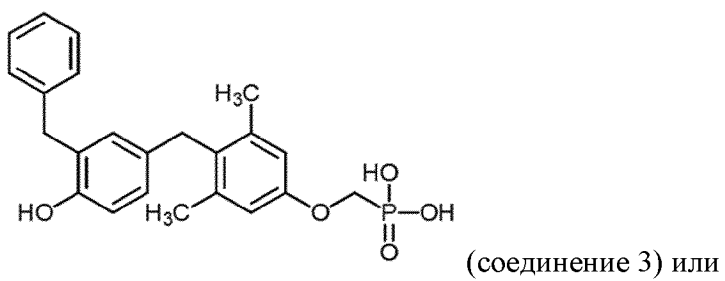
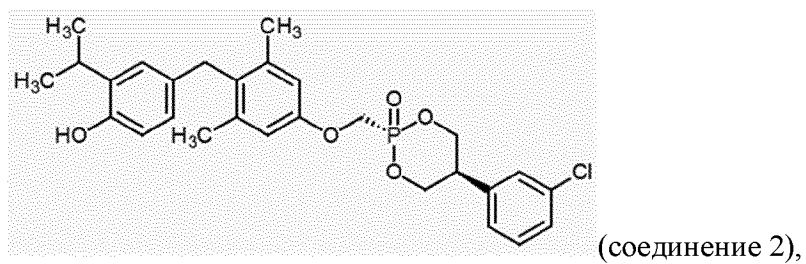
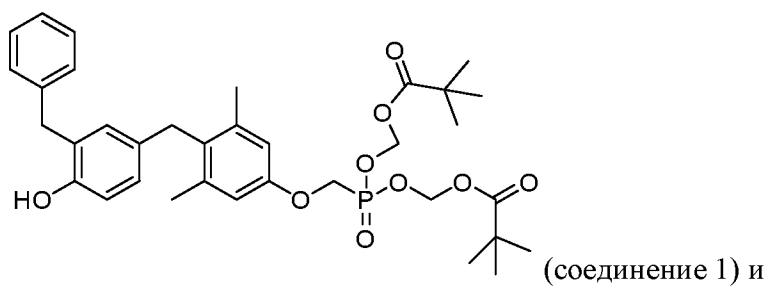
б) не все V, Z, W, W' представляют собой $—H$; и

с) если Z представляет собой $—R^z$, то по меньшей мере один из V, W и W' не является $—H$, алкилом, аралкилом или гетероциклоалкилом;

д) если G представляет собой $—O—$, T представляет собой $—(CH_2)_{1-4}—$, R^1 и R^2 независимо представляют собой галоген, алкил и циклоалкил, R^3 представляет собой алкил, R^4 представляет собой водород, и R^5 представляет собой $—OH$, то X не является $—P(O)(OH)_2$ или $—P(O)(O-низший алкил)_2$; и

е) если G представляет собой $—O—$, R^5 представляет собой $—NHC(O)R^e$, $—NHS(=O)_{1-2}R^e$, $—NHC(S)NH(R^b)$ или $—NHC(O)NH(R^b)$, T представляет собой $—(CH_2)^m—$, $—CH=CH—$, $—O(CH_2)_{1-2}—$ или $—NH(CH_2)_{1-2}—$, то X не является $—P(O)(OH)_2$ или $—P(O)(OH)NH_2$;

[0062] В некоторых вариантах реализации соединение выбрано из одного или более из следующих:

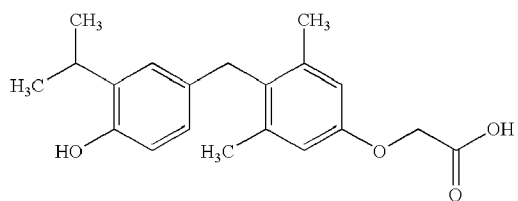


или их фармацевтически приемлемых солей.

[0063] В других вариантах реализации соединение выбрано из следующих:

Структура

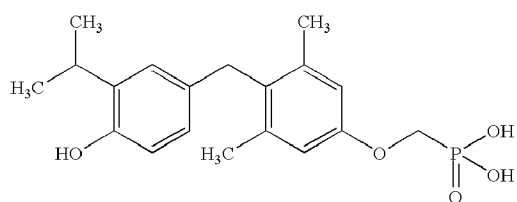
Номер соединения



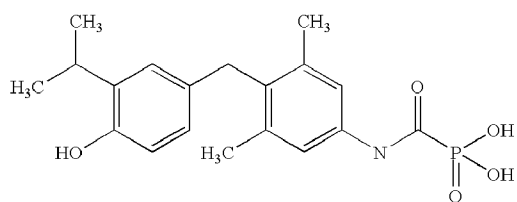
17

Структура

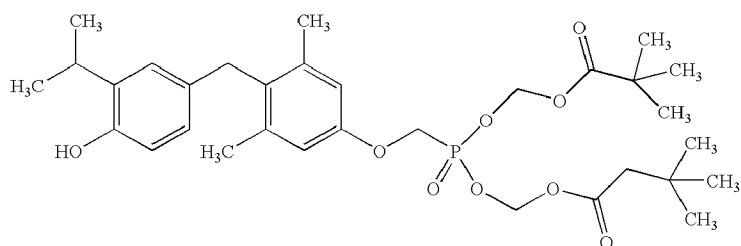
Номер соединения



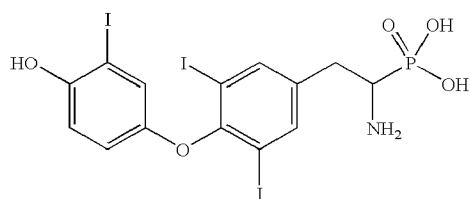
7



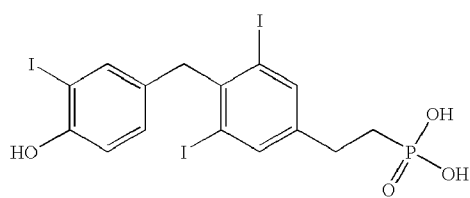
1a



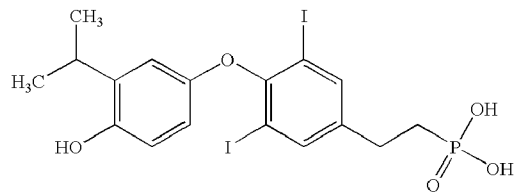
12-1



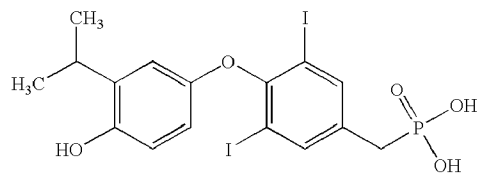
2a



3a



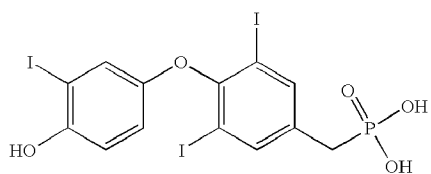
4a



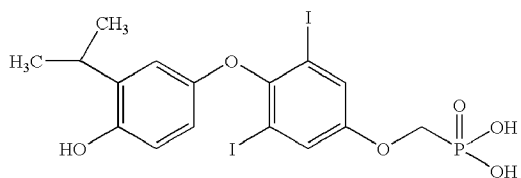
5

Структура

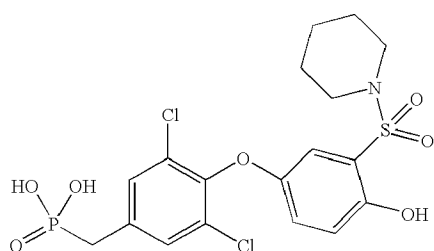
Номер соединения



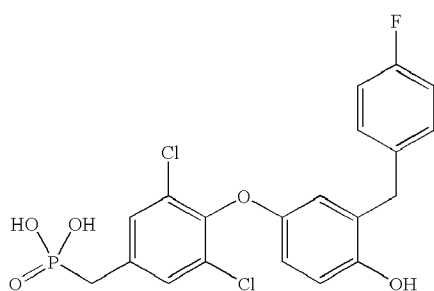
6



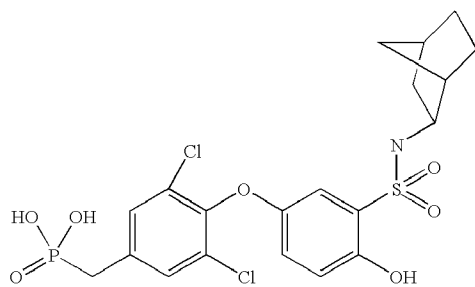
8



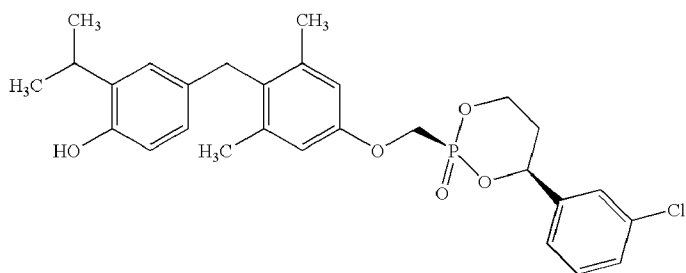
9



11



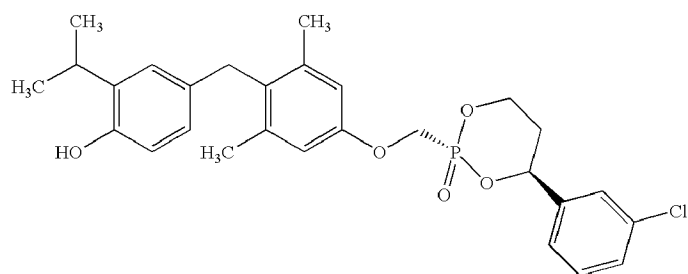
10



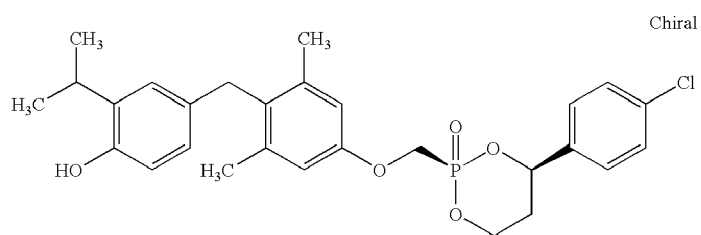
цис-13-1

Структура

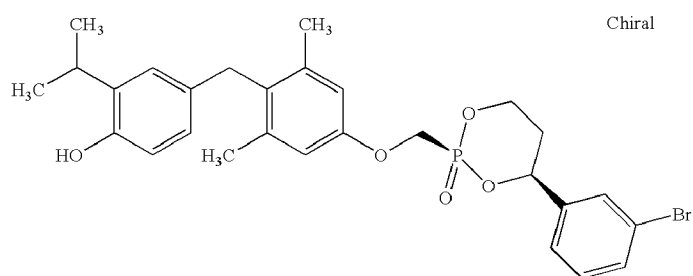
Номер соединения



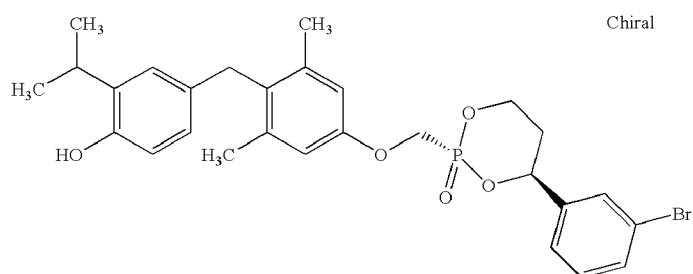
Транс-13-1



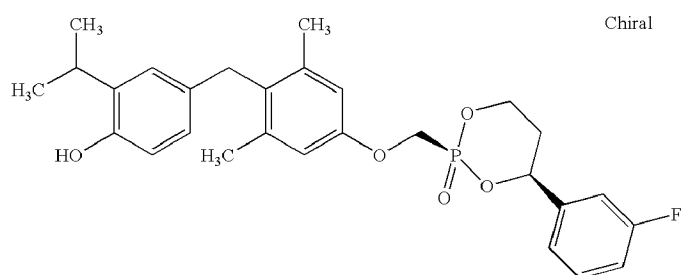
цис-13-6



цис-13-2



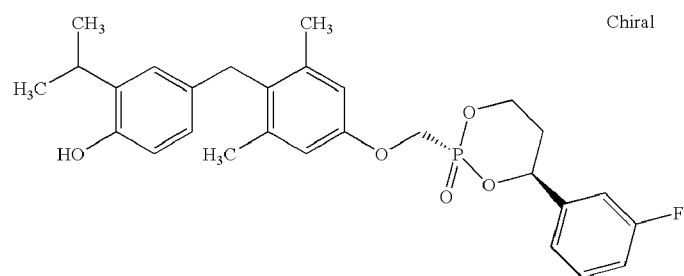
Транс-13-2



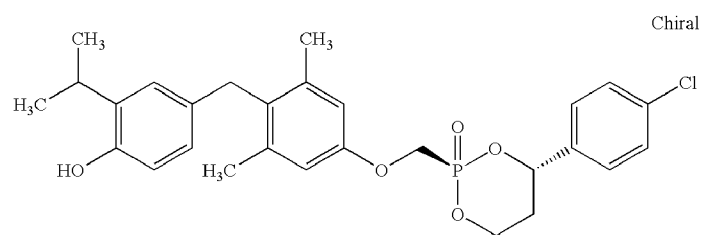
цис-13-3

Структура

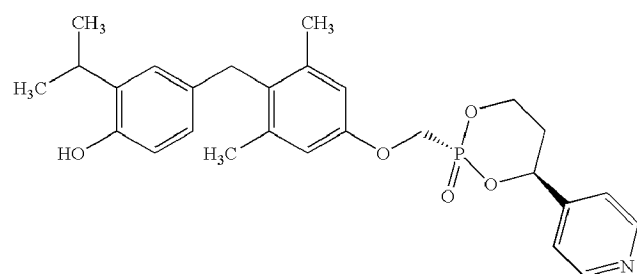
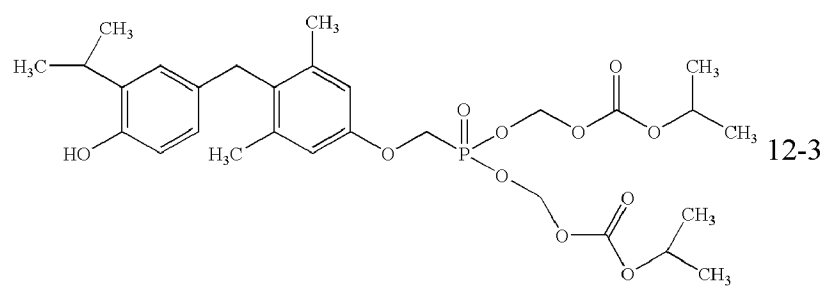
Номер соединения



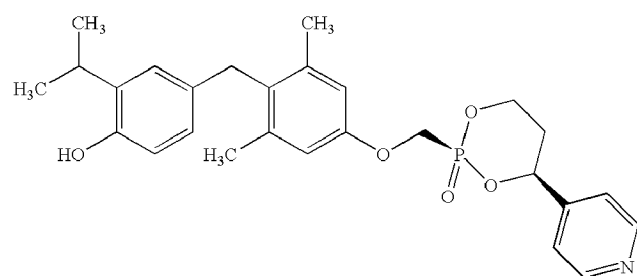
Транс-13-3



Транс-13-6



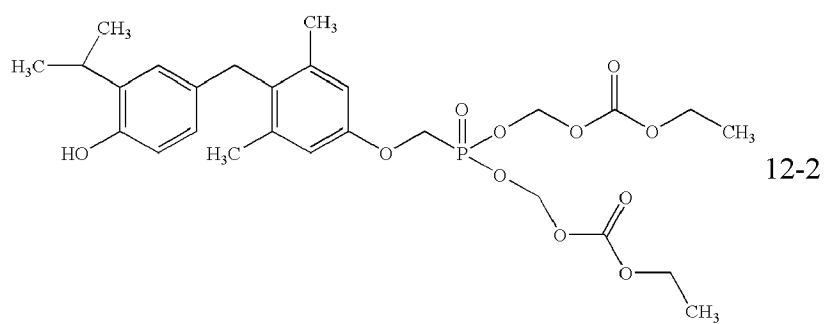
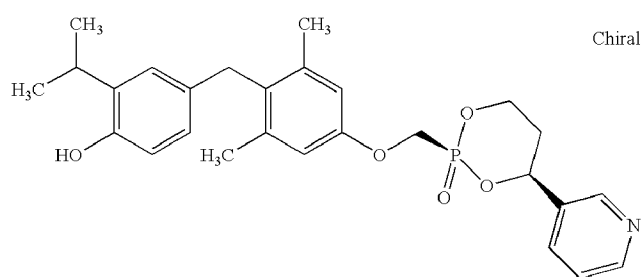
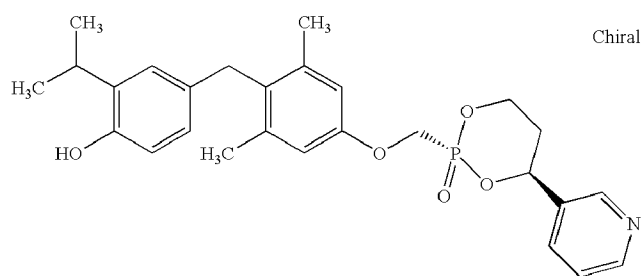
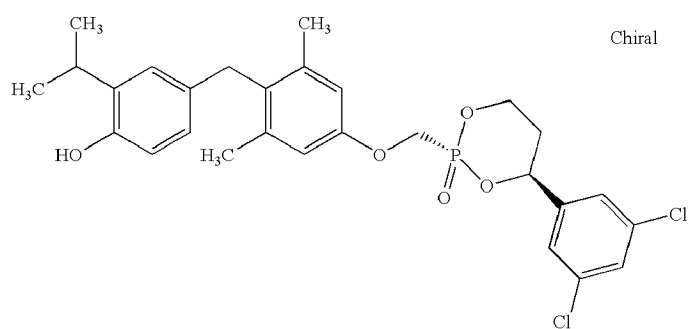
Транс-13-5



цис-13-5

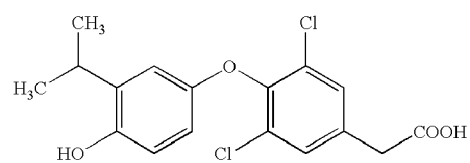
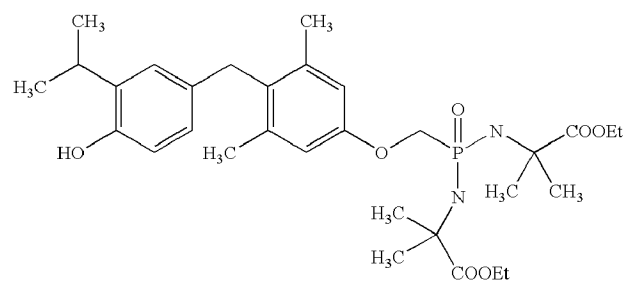
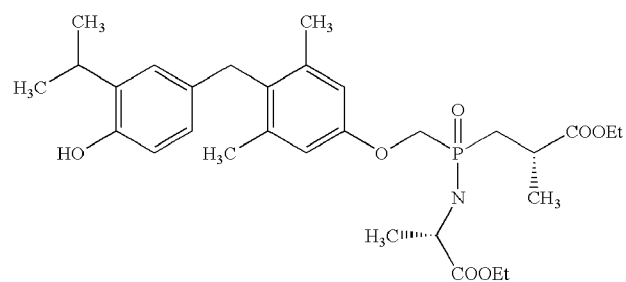
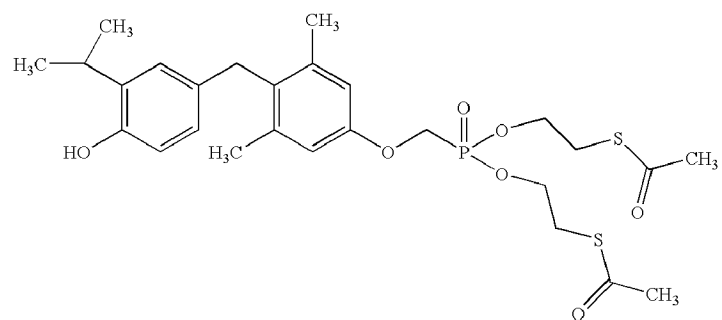
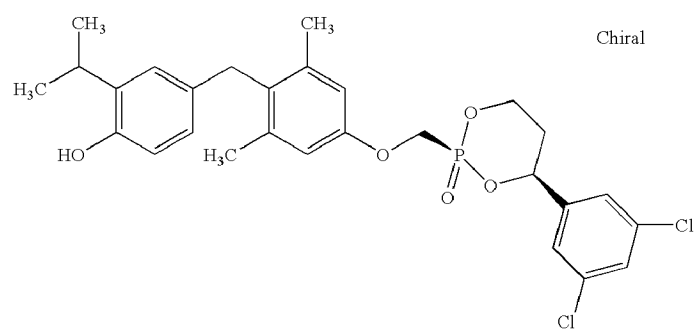
Структура

Номер соединения



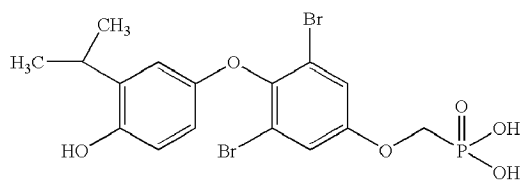
Структура

Номер соединения

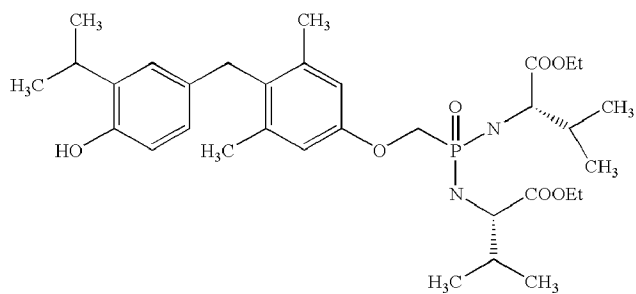


Структура

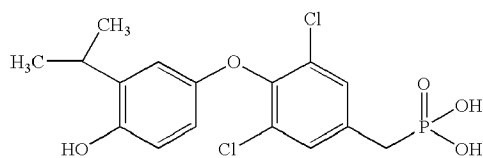
Номер соединения



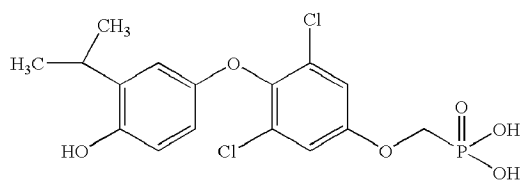
8-1



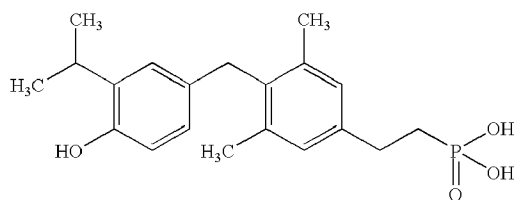
15-3



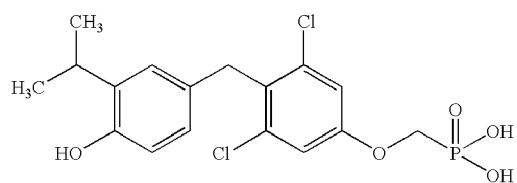
19



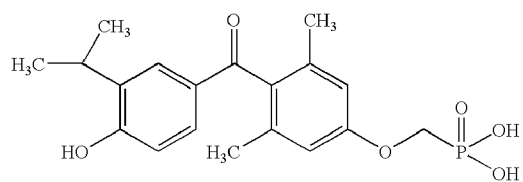
8-2



24-1



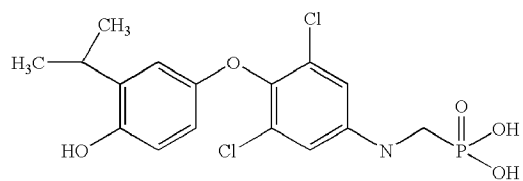
7-5



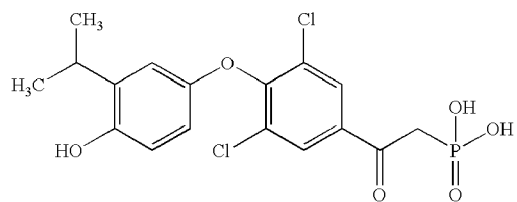
25

Структура

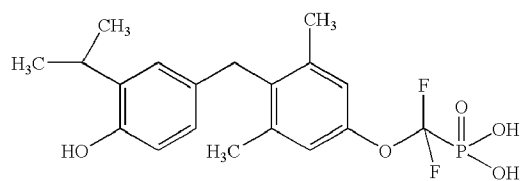
Номер соединения



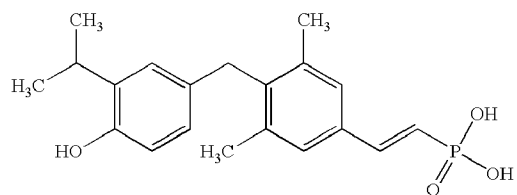
22



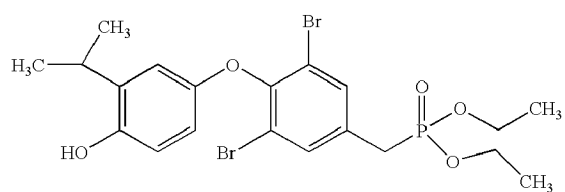
21



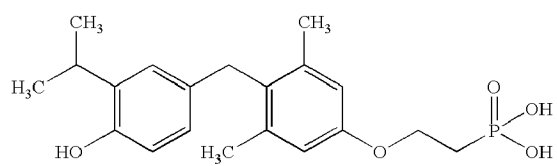
7-6



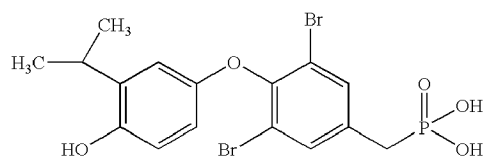
24-2



19-1



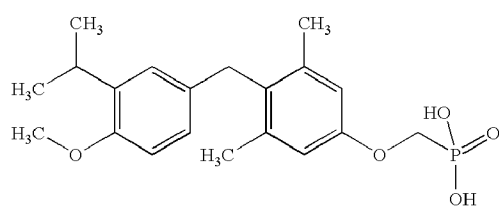
26



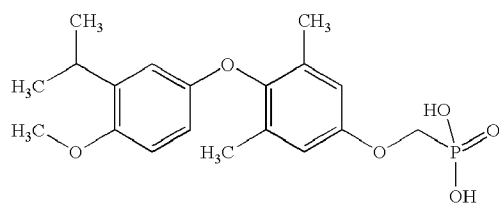
19-2

Структура

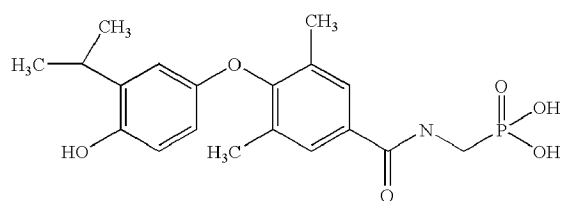
Номер соединения



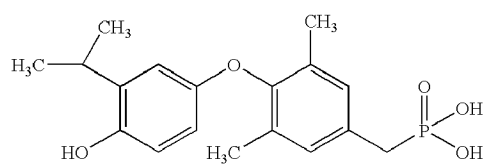
7-4



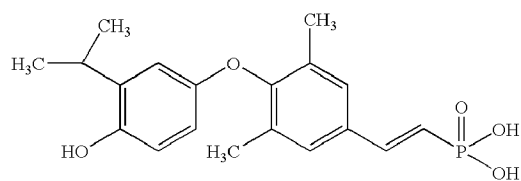
30



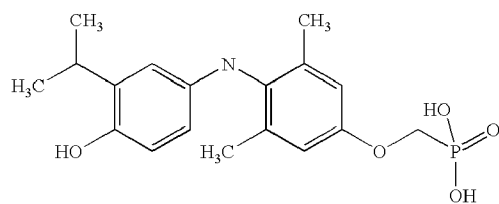
23



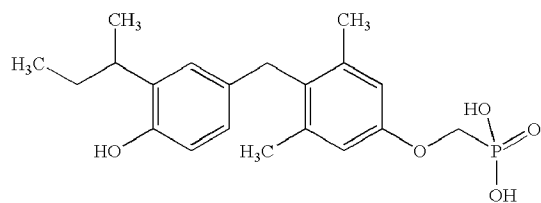
19-3



28



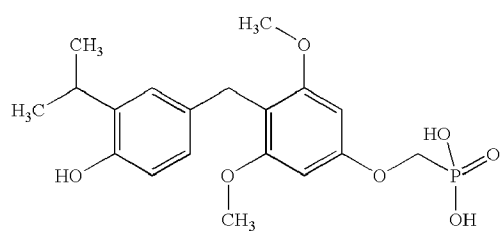
20



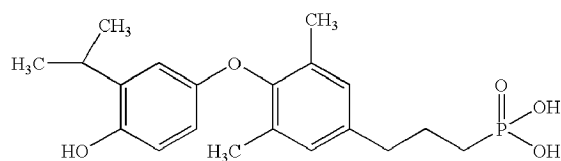
7-3

Структура

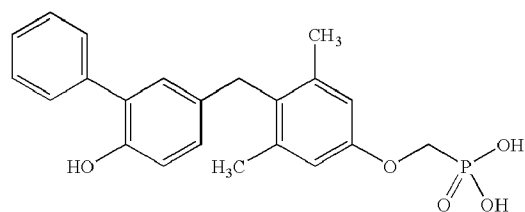
Номер соединения



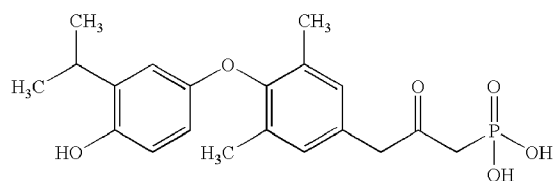
7-2



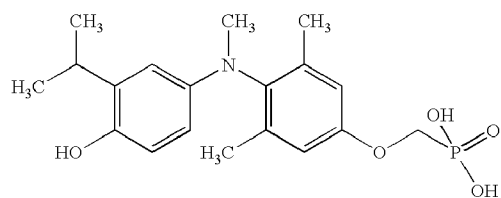
29



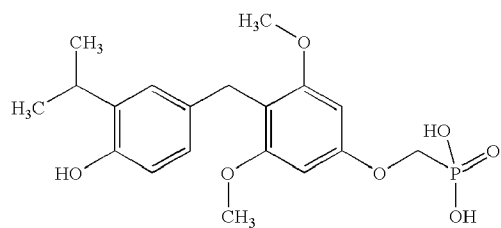
7-1



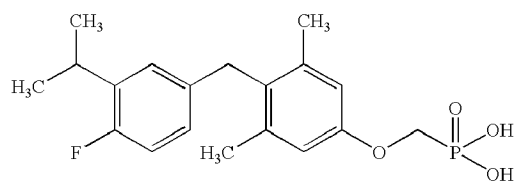
32



20-1



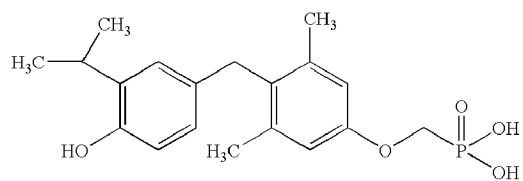
24



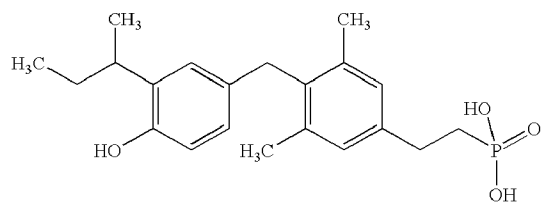
27

Структура

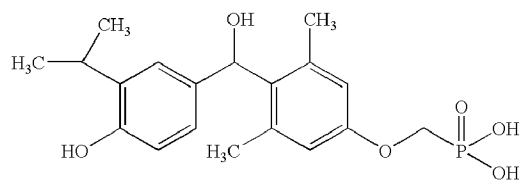
Номер соединения



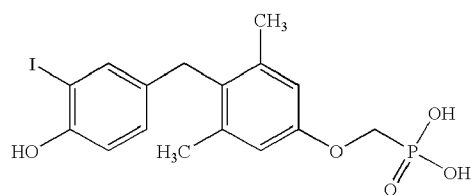
31



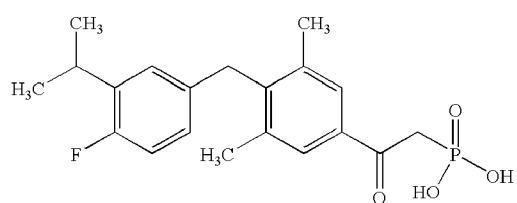
24-3



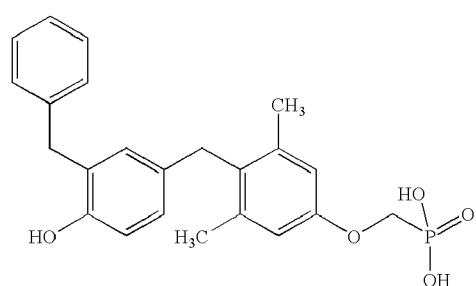
33



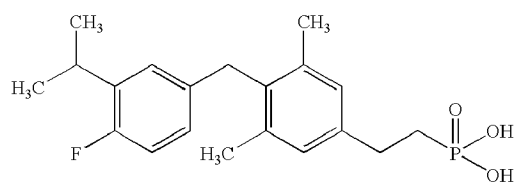
34



41-2



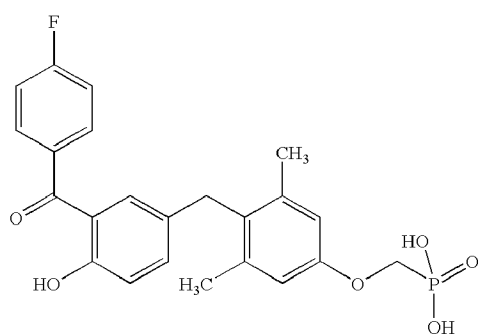
38



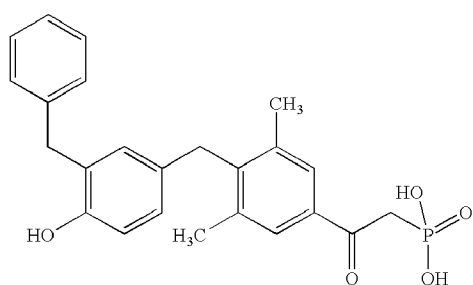
42-2

Структура

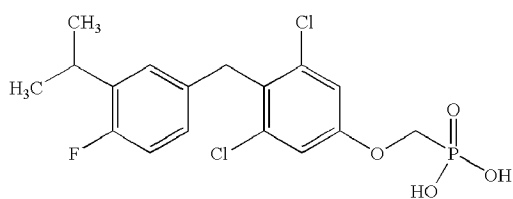
Номер соединения



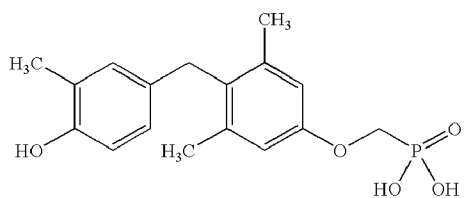
39



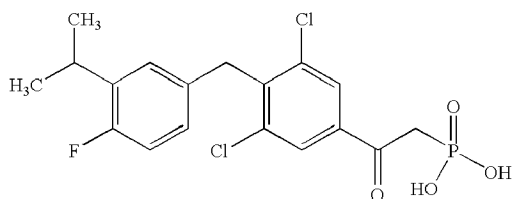
41



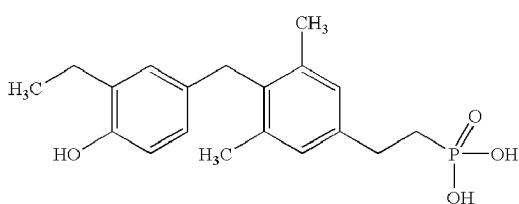
27-2



7-7



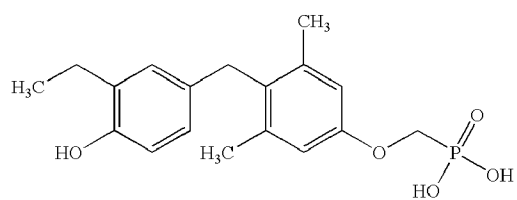
41-3



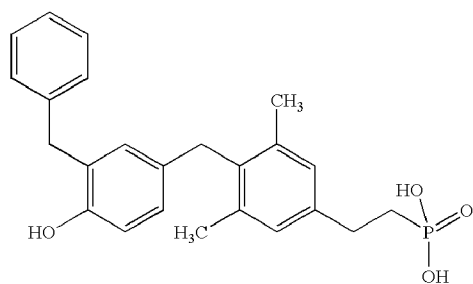
24-4

Структура

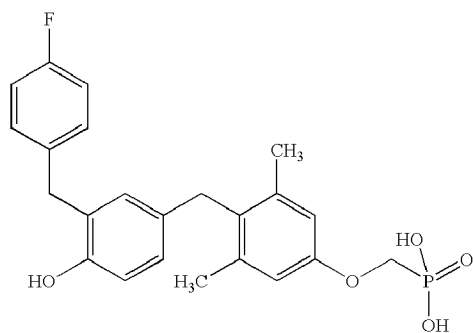
Номер соединения



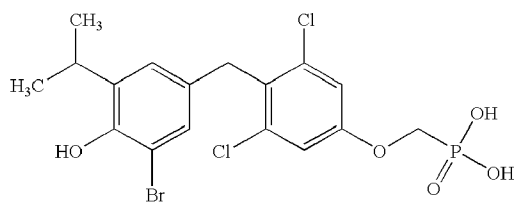
7-8



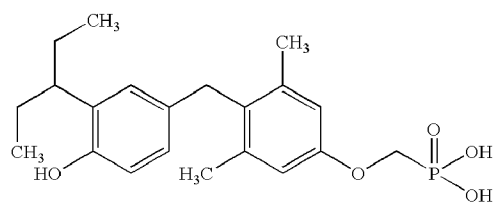
42



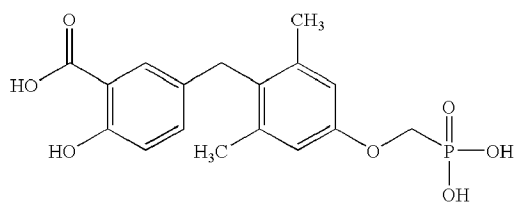
40



7-14



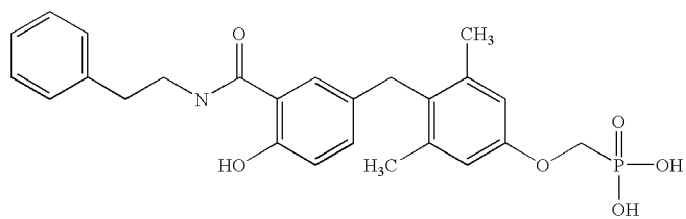
7-9



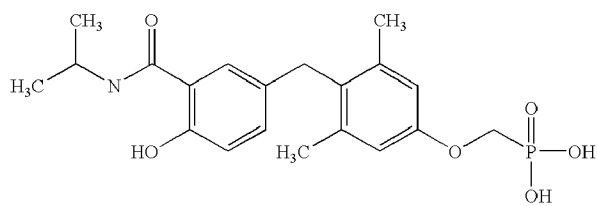
35

Структура

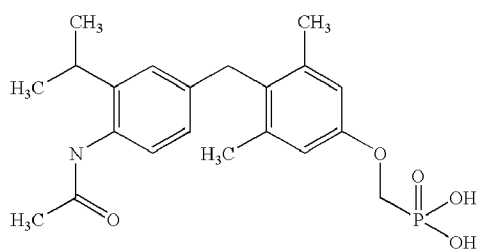
Номер соединения



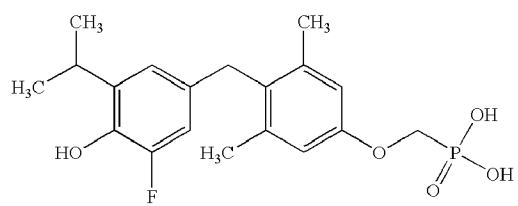
37



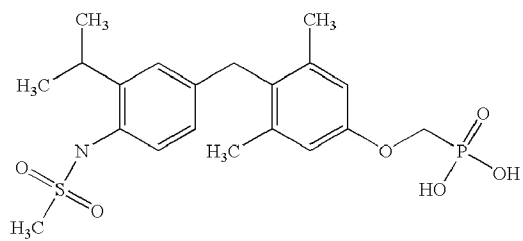
36



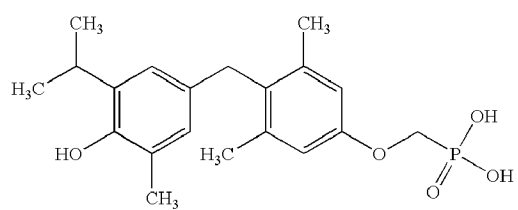
7-12



7-11



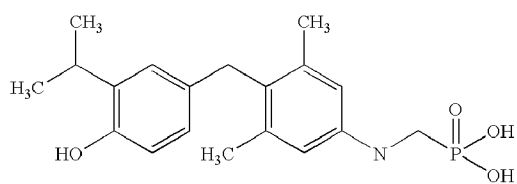
7-13



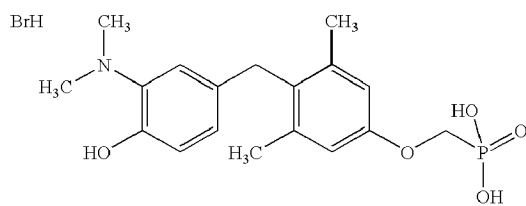
7-10

Структура

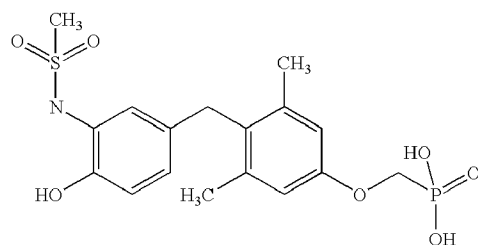
Номер соединения



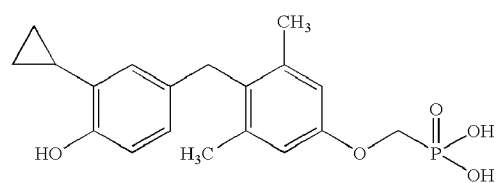
47



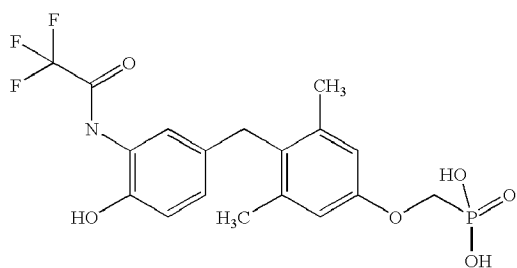
49



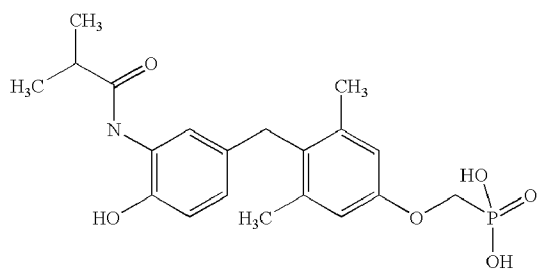
51-1



48



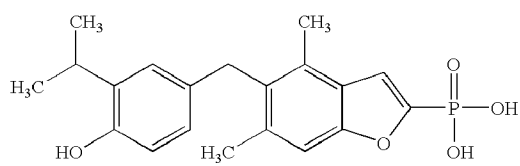
51-2



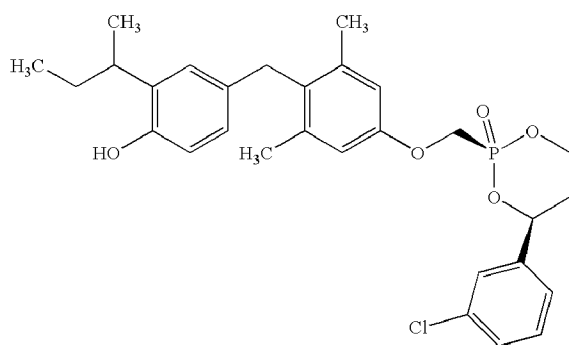
51-3

Структура

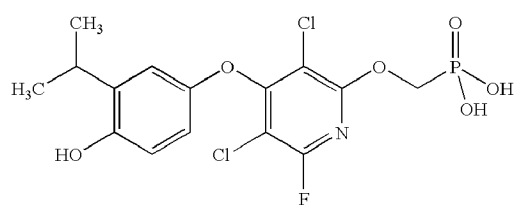
Номер соединения



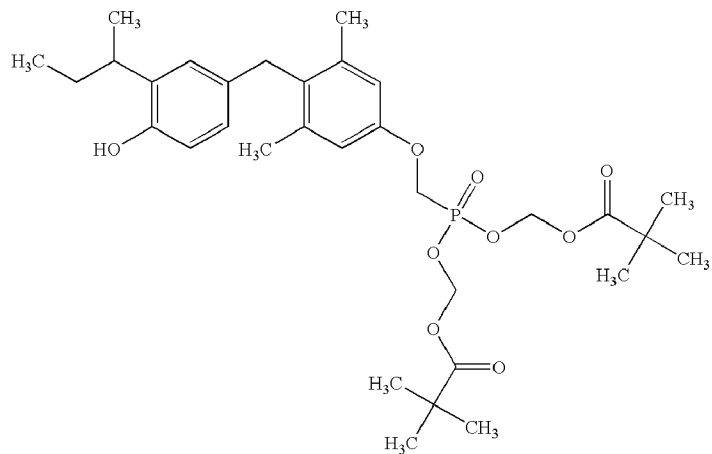
45



13-8



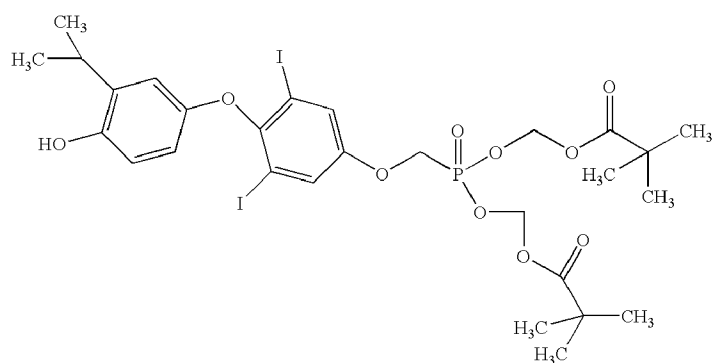
57



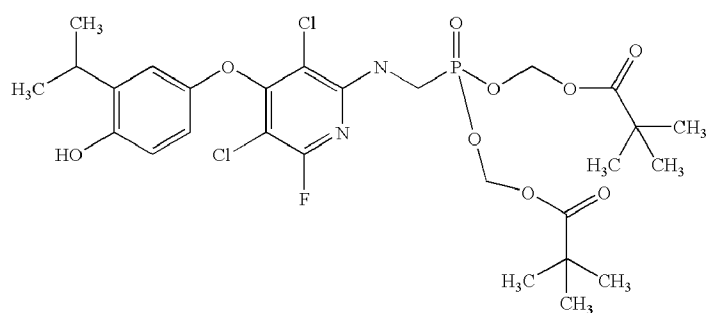
12-4

Структура

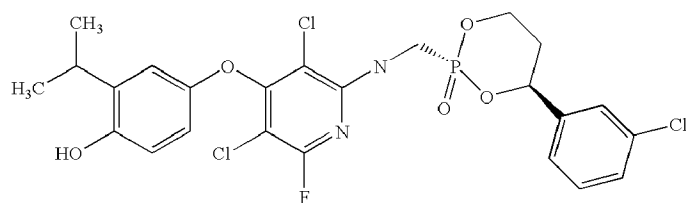
Номер соединения



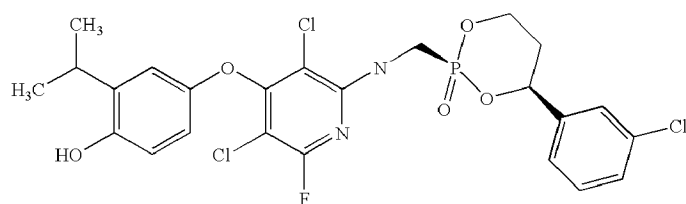
12-7



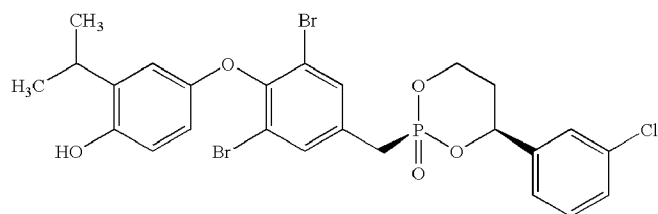
12-9



13-12-транс



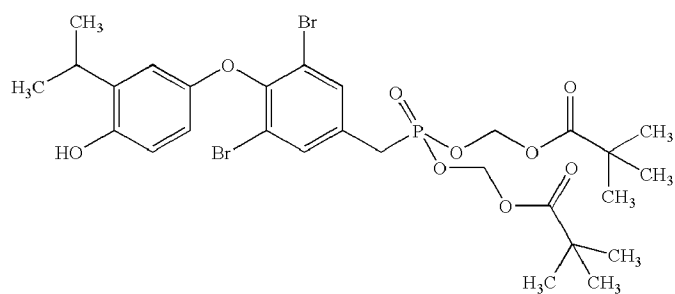
13-12-цис



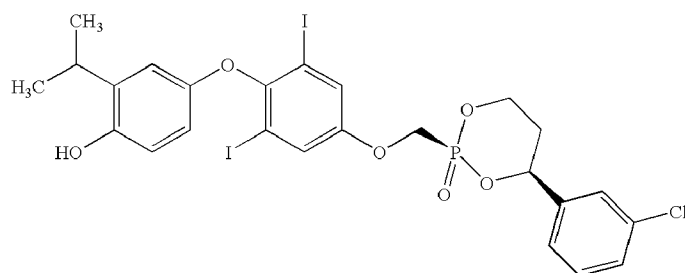
13-9

Структура

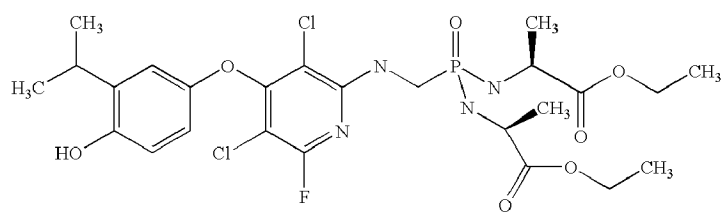
Номер соединения



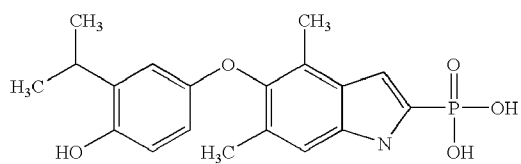
12-5



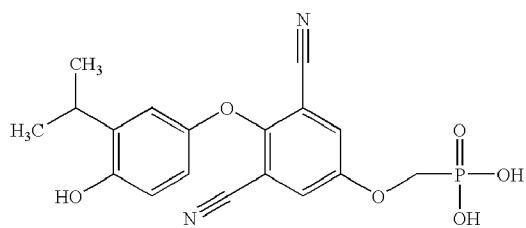
13-10



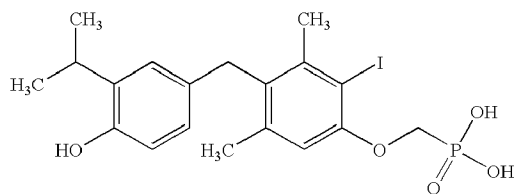
15-6



66



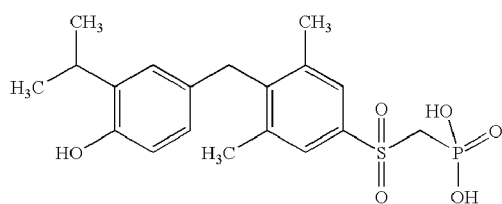
56



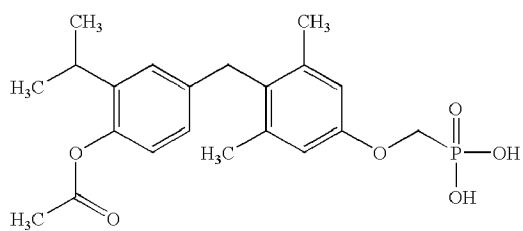
46

Структура

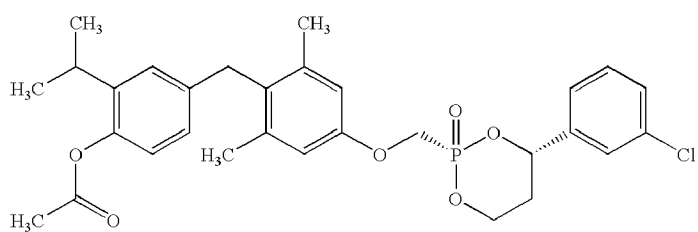
Номер соединения



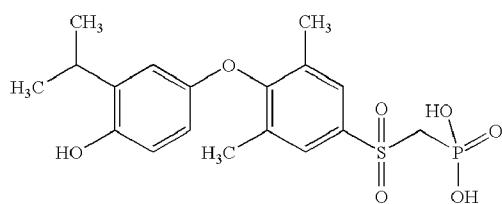
52



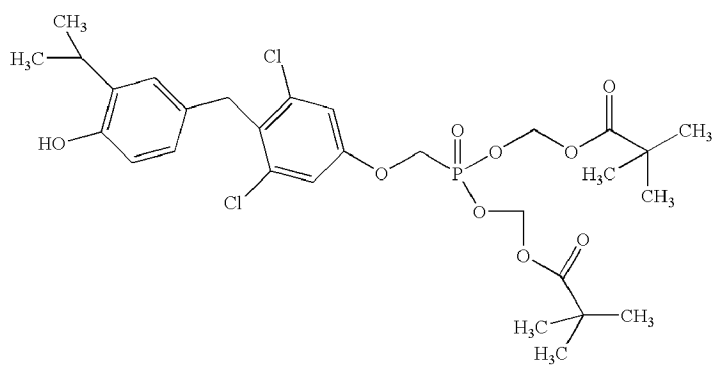
58



59



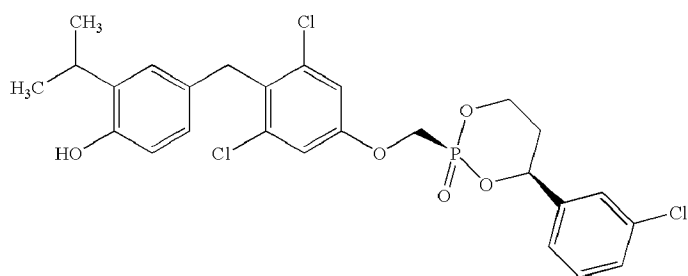
53



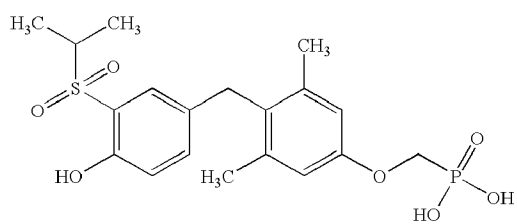
12-8

Структура

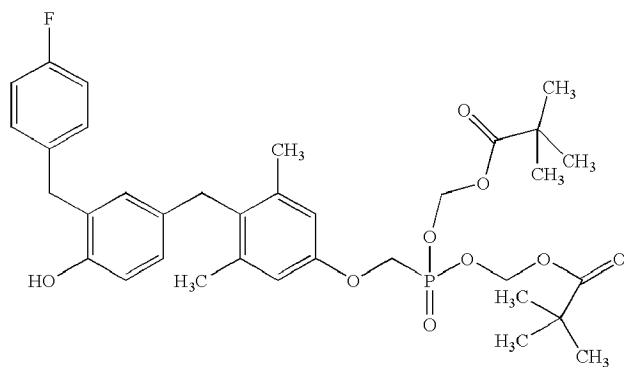
Номер соединения



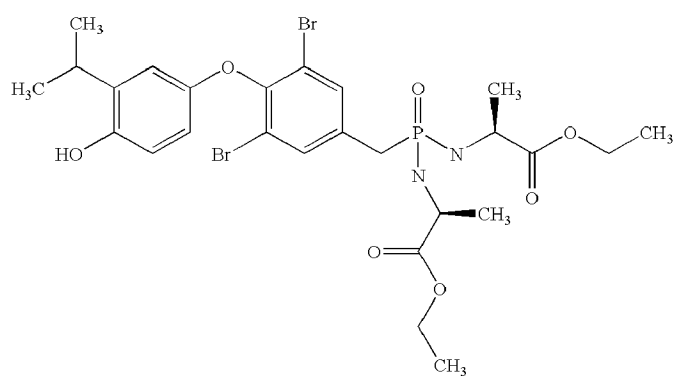
13-11



44



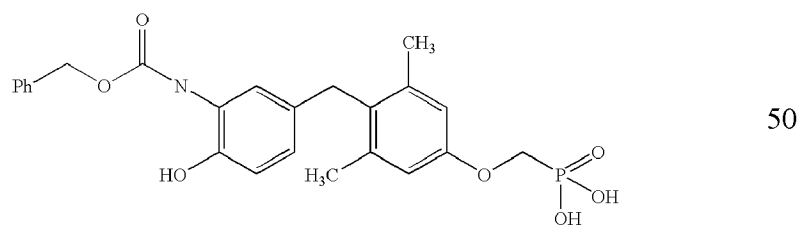
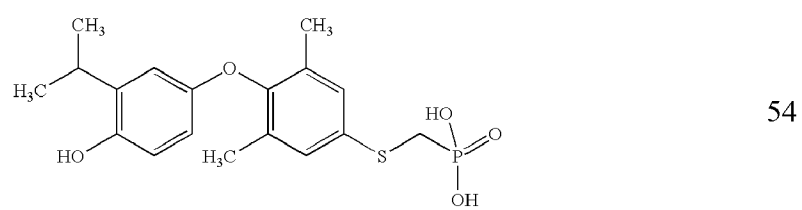
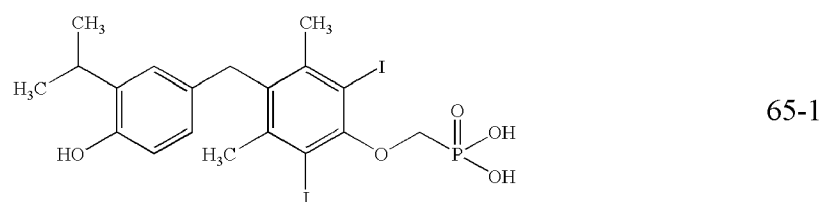
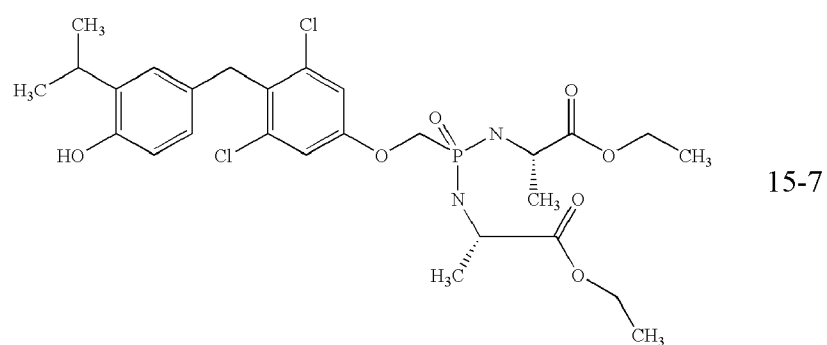
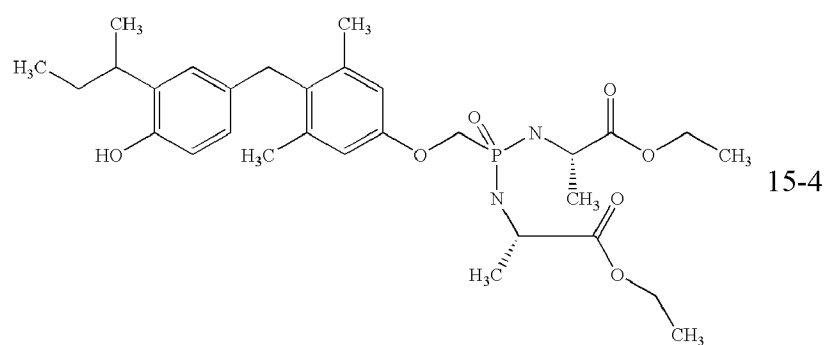
12-6



15-5

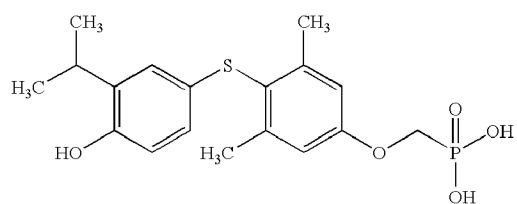
Структура

Номер соединения

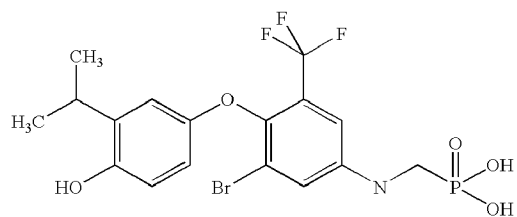


Структура

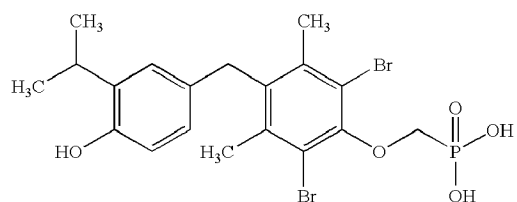
Номер соединения



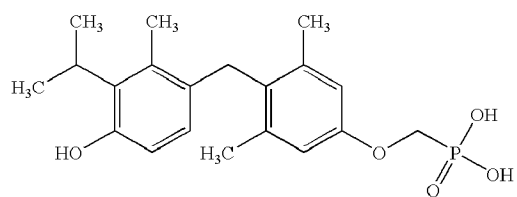
43



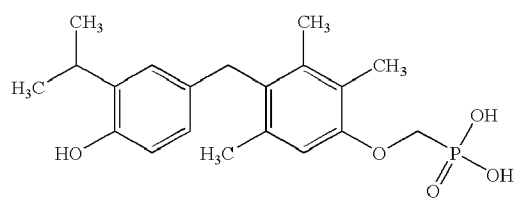
63



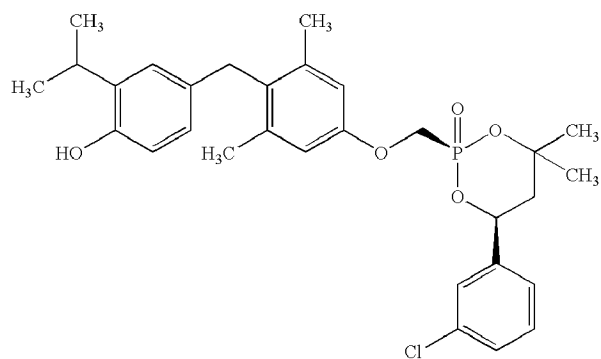
65-2



7-16



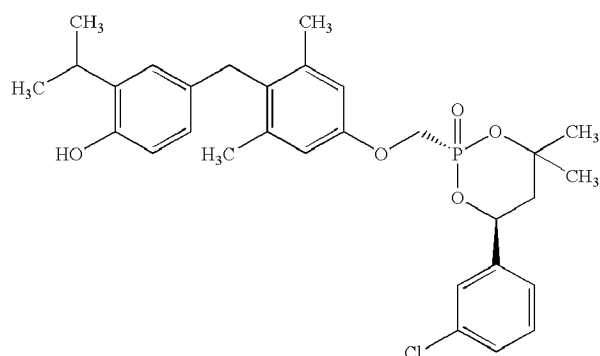
61



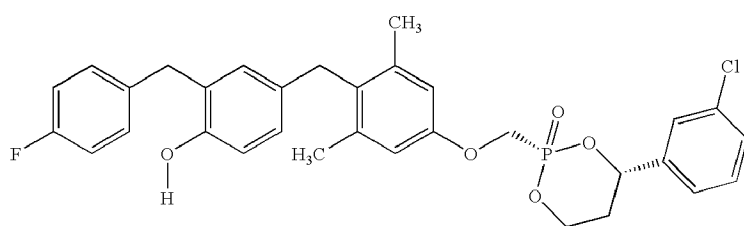
13-13-цис

Структура

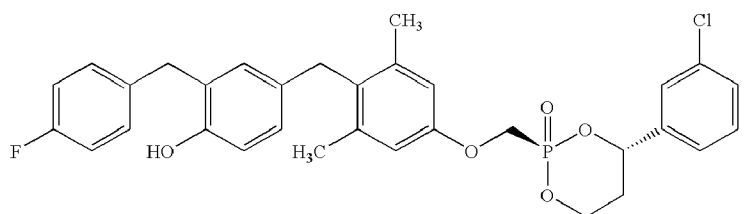
Номер соединения



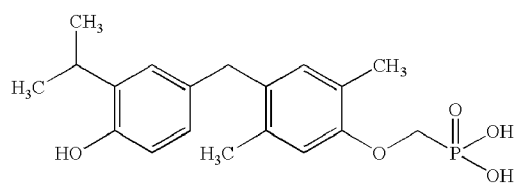
13-13-транс



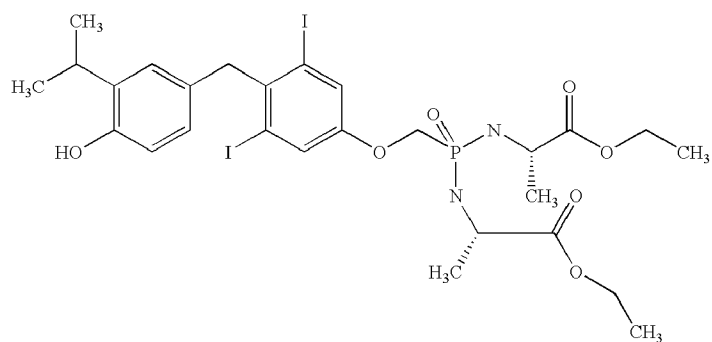
13-14-цис



13-14-транс



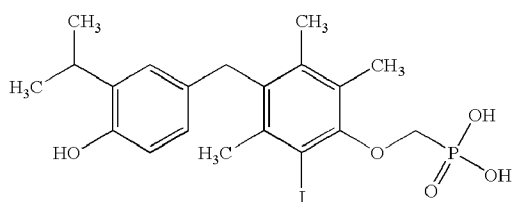
7-17



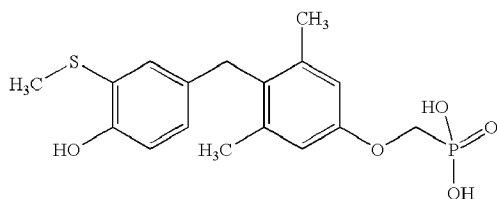
15-8

Структура

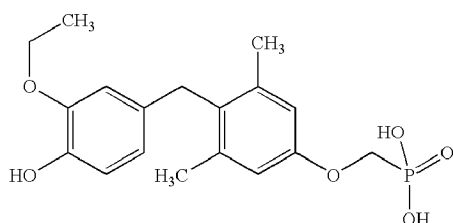
Номер соединения



62



55



7-15

или их фармацевтически приемлемых солей.

[0064] Соединения, описанные выше, можно получить в соответствии с известными способами, включая способы, описанные в патенте США № 7829552, который полностью включен в настоящий документ посредством ссылки. Дополнительные агонисты TR β патенте США № 7514419, заявке на патент США № 2009/002895; публикация заявки США № 2010/0081634, заявке на патент США № 2012/0046364 и публикации заявки PCT № WO 2011/038207; каждый из этих документов полностью включен в настоящий текст посредством ссылки.

Фармацевтические композиции

[0065] Соединения, которые можно применять, как описано выше, можно приготовить в форме фармацевтических композиций для применения в лечении состояний, описанных в настоящем документе. Применяют стандартные методики получения фармацевтических композиций, такие как методики, описанные в источнике Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21e изд., Lippincott Williams & Wilkins (2005), который полностью включен в настоящий документ посредством ссылки.

Соответственно, некоторые варианты реализации включают фармацевтические композиции, содержащие: (a) безопасное и терапевтически эффективное соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемых солей; и (b) фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, вспомогательное вещество или их комбинацию.

[0066] Термин “фармацевтически приемлемый носитель” или “фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество” включает любые и все растворители, разбавители, эмульгаторы, связующие, буферы, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты и вещества, замедляющие всасывание и т.п., или любое другое такое соединение, о котором в данной области известно, что его можно применять в получении фармацевтических составов. Применение таких средств и агентов для фармацевтически активных веществ хорошо известно в данной области. За исключением тех случаев, когда какие-либо обычные среды или агенты несовместимы с активным ингредиентом, предусмотрено их применение в терапевтических композициях. Также в композиции можно включать дополнительные активные ингредиенты. Дополнительно можно включать различные адъюванты, такие как адъюванты, общеизвестные в данной области. Эти и другие такие соединения описаны в литературе, например в справочнике компании Merck: Merck Index, Merck & Company, Rahway, NJ. Факторы, которые нужно принимать во внимания при включении различных компонентов в фармацевтическую композицию, описануы, например, в источниках Gilman с соавт. (ред.) (1990); Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8е изд., Pergamon Press.

[0067] Некоторые примеры веществ, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей или их компонентов, представляют собой сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлозу и её производные, такие как карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и метилцеллюлоза; порошковый трагакант; солод; желатин; тальк; твердые смазывающие вещества, такие как стеаровая кислота и стеарат магния; сульфат кальция; растительные масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и масло какао; многоатомные спирты, такие как пропиленгликоль, глицерин, сорбит, маннитол и

полиэтиленгликоль; альгиновая кислота; эмульгаторы, такие как различные типы TWEEN; смачивающие вещества, такие как лаурилсульфат натрия; красители; вкусоароматические вещества; таблетирующие агенты, стабилизаторы; антиоксиданты; консерванты; беспиrogenную воду; изотонический солевой раствор; и фосфатные буферные растворы.

[0068] Выбор фармацевтически приемлемого носителя для применения совместно с предложенным соединением определяется путем, которым будут вводить соединение.

[0069] Композиции, раскрытые в настоящем документе, в предпочтительном варианте выполнены в дозированной лекарственной форме В настоящем тексте "дозированная лекарственная форма" представляет собой композицию, содержащую количество соединения, которое подходит для введения субъекту, одной дозой, в соответствии с надлежащей медицинской практикой. Получение единичной или дозированной лекарственной формы, однако, не предполагает, что эту лекарственную форму вводят один раз в день или один раз за курс терапии. Дозированная лекарственная форма может включать одну дневную дозу или дробные части дозы, при этом дозированные лекарственные формы вводят в течение дня для получения полной дневной дозы. В соответствии с настоящим изобретением дозированную лекарственную форму можно давать чаще или реже, чем один раз в день, и можно вводить более одного раза на протяжении курса терапии. Такие лекарственные формы можно вводить любым способом, совместимым с данным составом, в том числе перорально, парентерально, и можно вводить в виде инфузий в течение некоторого периода времени (например, от примерно 30 минут до примерно 2-6 ч). Хотя предусмотрены конкретно отдельные введения, композиции, которые вводят в соответствии со способами, описанными в настоящем изобретении, можно также вводить в виде непрерывных инфузий или при помощи имплантируемой инфузионной помпы.

[0070] В способах, описанных в настоящем документе, можно применять любые из различных подходящих форм для различных путей введения, например, для орального, назального, ректального, топического (включая трансдермальное), глазное, интрацеребральное, интракраниальное, интратекальное, интраартериальное, внутривенное, внутримышечное или другие парентеральные пути введения.

Специалисту в данной области понятно, что оральные и назальные композиции включают композиции, которые вводят путем ингаляции, и изготавливают с применением доступных методик. В зависимости от конкретного желаемого пути введения можно применять различные фармацевтически приемлемые носители, хорошо известные в данной области. Фармацевтически приемлемые носители включают, например, твердые или жидкие наполнители, разбавители, гидротропы, поверхностно-активные вещества и инкапсулирующие вещества. Можно включать необязательные фармацевтически активные материалы, которые не оказывают существенного влияния на активность соединения. Количество носителя, применяемого в комбинации с соединением, достаточно для получения целесообразного количества материала для введения на единицу дозы соединения. Методики и композиции для изготовления лекарственных форм, которые можно применять для изготовления лекарственных форм, которые можно применять в способах, описанных в настоящем документе, описаны в следующих источниках, каждый из которых включен в настоящий документ посредством ссылки: Modern Pharmaceutics, 4е изд., главы 9 и 10 (Banker & Rhodes, editors, 2002); Lieberman с соавт., Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (1989); и Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 8е изд. (2004).

[0071] Можно применять различные пероральные лекарственные формы, такие как таблетки, капсулы, гранулы и нерасфасованные порошки. Таблетки могут быть прессованными, измельченные таблетки, таблетки в растворяющейся в кишечнике оболочкой, с сахарной оболочкой, с пленочной оболочкой или многократно прессованными, содержащими подходящие связующие, смазывающие вещества, разбавители, разрыхлители, красители, вкусоароматические вещества, вещества, улучшающие текучесть и вещества, понижающие температуру плавления. Жидкие пероральные лекарственные формы включают водные растворы, эмульсии, суспензии, растворы и/или суспензии, восстанавливаемые из нешипучих гранул гранулы, а также шипучие препараты, восстанавливаемые из шипучих гранул, содержащие подходящие растворители, консерванты, эмульгаторы, суспендирующие вещества, разбавители, подсластители, вещества, снижающие температуру плавления, красители и вкусоароматические вещества.

[0072] Фармацевтически приемлемые носители, подходящие для применения дозированных лекарственных форм для перорального введения хорошо известны в данной области. Таблетки в типичном случае содержат обычные пригодные для фармацевтического применения адъюванты в качестве инертных разбавителей, такие как карбонат кальция, карбонат натрия, маннитол, лактоза и целлюлоза; связующие, такие как крахмал, желатин и сахароза; разрыхлители, такие как крахмал, альгиновая кислота и кроскармеллоза; смазывающие вещества, такие как стеарат магния, стеаровая кислота, микрокристаллическая целлюлоза, карбоксиметилцеллюлоза и тальк. Таблетки могут также содержать солюбилизаторы или эмульгаторы, такие как полоксамеры, кремофор/Kolliphor® (коллифор)/Lutrol® (лутрол), метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза или другие, известные в данной области. Можно применять скользящие вещества, такие как диоксид кремния, для улучшения характеристик текучести порошковой смеси. Для улучшения внешнего вида можно добавлять красители, такие как пигменты FD&C. Подсластители и вкусоароматические вещества, такие как аспартам, сахарин, ментол, перечная мята и фруктовые вкусоароматические вещества являются полезными адъювантами для жевательных таблеток. Капсулы обычно содержат один или более твердых разбавителей, раскрытых выше. Выбор компонентов-носителей зависит от вторичных факторов, таких как вкус, стоимость и стабильность при хранении, которые специалист в данной области легко сможет оценить.

[0073] Пероральные (ПО) композиции также включают жидкие растворы, эмульсии, суспензии и т.п. Фармацевтически приемлемые носители для получения таких композиций хорошо известны в данной области. Типичные носители для сиропов, эликсиров, эмульсий и суспензий включают этанол, глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, жидкую сахарозу, сорбит и воду. Для суспензии типичные суспендирующие вещества включают метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия, AVICEL RC-591, трагакант и альгинатнатрия; типичные смачивающие вещества включают лецитин и полисорбат 80; и типичные консерванты включают метилпарабен и бензоат натрия. Пероральные жидкие композиции могут также содержать один или более таких компонентов как подсластители, вкусоароматические вещества и красители, раскрытые выше.

[0074] На такие композиции можно нанести покрытие (оболочку) с применением обычных способов; обычное это зависимость от pH или времени покрытия, обеспечивающие высвобождение соединения в желудочно-кишечном тракте вблизи от желаемого места топического применения или в различные моменты времени для продления желаемого действия. Такие лекарственные формы обычно включают одно или более из ацетатфталат целлюлоза, поливинилацетат фталат, гидроксипропилметилцеллюлозы фталат, этилцеллюлозу, покрытия Eudragit (эудрагит), воски и шеллак, но не ограничиваются перечисленными компонентами.

[0075] Композиции, описанные в настоящем документе, могут необязательно включать другие лекарственные активные вещества.

[0076] Другие композиции, которые можно применять, для обеспечения системного введения предложенных соединений включают подъязычные, буккальные и назальные лекарственные формы. Такие композиции обычно содержат один или более растворимых веществ-наполнителей, таких как сахароза, сорбит и маннитол; и связующих, таких как гуммиарабик, микрокристаллическая целлюлоза, карбоксиметилцеллюлоза и гидроксипропилметилцеллюлоза. Могут быть включены скользящие вещества, смазывающие вещества, подсластители, красители, антиоксиданты и вкусоароматические вещества.

[0077] Жидкую композицию, составленную для применения топически в глаз, составляют таким образом, чтобы ее можно было вводить топически в глаз. Можно насколько это возможно максимизировать комфорт, хотя иногда факторы, принимаемые во внимание при изготовлении составов (например, стабильность лекарственного средства), могут обуславливать необходимость в комфорте ниже оптимального. В случае, когда максимизация комфорта невозможна, жидкость может быть составлена (изготовлена) таким образом, чтобы эта жидкость могла переноситься пациентом при применении топически в глаз. Дополнительно, пригодная для введения в глаз жидкость может быть либо упакована для однократного применения, или содержать консервант для предотвращения загрязнения при многократных применениях.

[0078] Растворы или медикаменты для глазного применения часто готовят с применением физиологического солевого раствора в качестве главной основы. В

предпочтительном варианте растворы для глазного применения могут поддерживаться при комфортном pH при помощи соответствующей буферной системы. Составы могут также содержать обычные, фармацевтически приемлемые консерванты, стабилизаторы и поверхностно-активные вещества.

[0079] Консерванты, которые можно применять в фармацевтически приемлемых композициях, описанных в настоящем документе, включают бензалкония хлорид, ПГМБ, хлорбутанол, тимеросал, фенилртутьб, ацетат и нитрат фенилртути, но не ограничиваются перечисленными. Полезным поверхностно-активным веществом является, например, Tween 80. Аналогично в глазных препаратах, описанных в настоящем документе, можно применять различные пригодные основы. Эти основы включают поливиниловый спирт, повидон, гидроксипропилметилцеллюлозу, полоксамеры, карбоксиметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу и очищенную воду, но не ограничиваются перечисленными.

[0080] В случае необходимости или для удобства можно добавлять регуляторы тоничности. Они включают, но не ограничиваются перечисленными: соли, в частности, хлорид натрия, хлорид калия, маннитол и глицерин или любой другой модификатор тоничности, пригодный для глазного применения.

[0081] Можно применять различные буферы и средства для корректировки pH, при условии, что получаемый препарат пригоден для глазного применения. Для многих композиций pH будет составлять от 4 до 9. Соответственно, буферы включают ацетатные буферы, цитратные буферы, фосфатные буферы и боратные буферы. По мере необходимости можно применять кислоты или основания для коррекции pH этих составов.

[0082] Приемлемые для глазного применения антиоксиданты включают метабисульфит натрия, тиосульфат натрия, ацетилцистеин, бутилгидроксианизол и бутилгидрокситолуол, но не ограничиваются перечисленными.

[0083] Другими вспомогательными соединениями, которые можно включать в препараты для глазного применения, являются хелатирующие агенты. Полезным хелатирующим агентом является динатрия эдетат, хотя вместо него или совместно с ним можно также применять другие хелатирующие агенты.

[0084] Для топического применения, включая трансдермальное введение, применяют кремы, мази, гели, растворы или суспензии и т.д., содержащие соединения, раскрытые в настоящем документе раскрыты. Составы для топического применения могут в целом состоять из фармацевтического носителя, сорастворителя, эмульгатора, вещества, улучшающего проникновения, консервирующей системы и смягчающего средства.

[0085] Для внутривенного введения соединения и композиции, описанные в настоящем документе, можно растворять или диспергировать в фармацевтически приемлемом разбавителе, таком как солевой раствор или раствор декстрозы. Можно добавить вспомогательные вещества до достижения желаемого pH, включая NaOH, карбонат натрия, ацетат натрия, HCl и лимонную кислоту, но не ограничиваясь ими. В различных вариантах реализации pH конечной композиции лежит в диапазоне от 2 до 8, или предпочтительно от 4 до 7. Вспомогательные вещества – антиоксиданты могут включать бисульфит натрия, ацетон бисульфит натрия, формальдегид натрия, сульфоксилат, тиомочевину и ЭДТА. Другие неограничивающие примеры подходящих вспомогательных веществ, присутствующих в конечных композициях для внутривенного введения, могут включать фосфаты натрия или калия, лимонную кислоту, винную кислоту, желатин и углеводы, такие как декстроза, маннитол и декстран. Другие приемлемые вспомогательные вещества описаны в источниках Powell, с соавт., Compendium of Excipients for Parenteral Formulations, PDA J Pharm Sci and Tech 1998, 52 238-311 и Nema с соавт., Excipients and Their Role in Approved Injectable Products: Current Usage and Future Directions, PDA J Pharm Sci and Tech 2011, 65 287-332, оба эти источники полностью включены в настоящий документ посредством ссылки. Также можно добавить противомикробные вещества для получения бактериостатического или фунгистатического раствора, включая нитрат фенолртути, тимеросал, бензэтония хлорид, бензалкония хлорид, фенол, крезол и хлорбутанол, но не ограничиваясь ими.

[0086] Композиции для внутривенного введения можно предоставлять лицам, осуществляющим уход, в форме одного или более твердых веществ, которые восстанавливают подходящим разбавителем, таким как стерильная вода, солевой раствор или декстроза в воде, незадолго перед введением. В других вариантах

реализации композиции представлены в растворе, готовом для парентерального введения. В дальнейших вариантах реализации композиции представлены в растворе, который перед введением дополнительно разбавляют. В вариантах реализации, которые включают введение комбинации соединения, описанного в настоящем документе, и другого агента, такую комбинацию можно предоставлять лицам, осуществляющим уход, в виде смеси, либо лица, осуществляющие уход, могут смешивать указанные два агента перед введением, или два агента можно вводить отдельно.

[0087] Фактическая единица дозы активных соединений, описанных в настоящем документе, зависит от конкретного соединения и от состояния, подлежащего лечению. В некоторых вариантах реализации доза может составлять от примерно 0,01 мг/кг до примерно 120 мг/кг или более массы тела, от примерно 0,05 мг/кг или менее до примерно 70 мг/кг, от примерно 0,1 мг/кг до примерно 50 мг/кг массы тела, от примерно 1,0 мг/кг до примерно 10 мг/кг массы тела, от примерно 5,0 мг/кг до примерно 10 мг/кг массы тела, или от примерно 10,0 мг/кг до примерно 20,0 мг/кг массы тела. В некоторых вариантах реализации доза может быть менее чем 100 мг/кг, 90 мг/кг, 80 мг/кг, 70 мг/кг, 60 мг/кг, 50 мг/кг, 40 мг/кг, 30 мг/кг, 25 мг/кг, 20 мг/кг, 10 мг/кг, 7,5 мг/кг, 6 мг/кг, 5 мг/кг, 4 мг/кг, 3 мг/кг, 2,5 мг/кг, 1 мг/кг, 0,5 мг/кг, 0,1 мг/кг, 0,05 мг/кг или 0,005 мг/кг массы тела. В некоторых вариантах реализации фактическая единица дозы составляет 0,05, 0,07, 0,1, 0,3, 1,0, 3,0, 5,0, 10,0 или 25,0 мг/кг массы тела. Соответственно, для введения лицу массой 70 кг, диапазон дозировки будет от примерно 0,1 мг до 70 мг, от примерно 1 мг до примерно 50 мг, от примерно 0,5 мг до примерно 10 мг, от примерно 1 мг до примерно 10 мг, от примерно 2,5 мг до примерно 30 мг, от примерно 35 мг или менее до примерно 700 мг или более, от примерно 7 мг до примерно 600 мг, от примерно 10 мг до примерно 500 мг, или от примерно 20 мг до примерно 300 мг, или от примерно 200 мг до примерно 2000 мг. В некоторых вариантах реализации фактическая единица дозы составляет 5 мг. В некоторых вариантах реализации фактическая единица дозы составляет 10 мг. В некоторых вариантах реализации фактическая единица дозы составляет 25 мг. В некоторых вариантах реализации фактическая единица дозы составляет 250 мг или менее. В некоторых вариантах реализации фактическая единица дозы составляет 100 мг или менее. В некоторых вариантах реализации фактическая единица дозы составляет 70 мг или менее.

Способы введения

[0088] Композиции, описанные выше, можно вводить посредством любого подходящего пути введения, например, путем инъекции, например, подкожно, внутримышечно, интраперитонеально, внутривенно или интраартериально; топически, например, с применением крема, лосьона или пластыря; перорально, например, с применением пилюли, растворенной жидкости, пероральной суспензии, буккальной пленки или средства для полоскания рта; назально, например, с применением назального аэрозоля, порошка или спрея; или в глаз, например, при помощи глазных капель). В некоторых вариантах реализации композицию можно вводить один, два, три или четыре раза в день. В других вариантах реализации композицию можно вводить один, два или три раза в неделю. В других вариантах реализации композицию вводят через день, каждые три дня или каждые четыре дня. В других вариантах реализации композицию вводят неделю через неделю, каждые три недели или каждые четыре недели. В других вариантах реализации композицию вводят один раз в месяц или дважды в месяц.

[0089] В некоторых вариантах реализации вводят начальную нагрузочную дозу, которая превышает последующие дозы (поддерживающие дозы). Форма введения (лекарственная форма) или режим введения поддерживающей дозы могут отличаться от применяемых для нагрузочной дозы. В любом из вариантов реализации, раскрытых в настоящем документе, поддерживающая доза может включать введение дозированной лекарственной формы в соответствии с любой схемой введения, предусмотренной настоящим документом, включая, но не ограничиваясь, ежемесячное введение или введение несколько раз в месяц, раз в две недели или несколько раз каждые две недели, еженедельно или несколько раз в неделю, ежедневно или несколько раз в день. Также настоящее изобретение предусматривает, возможность включения «лекарственных каникул» (дней без введения) в период введения поддерживающей дозы. Такие лекарственные каникулы могут иметь место сразу после введения или в любое время в течение введения поддерживающей дозы. В некоторых вариантах реализации нагрузочная доза составляет 300 мг или менее; 250 мг или менее, 200 мг или менее, 150 мг или менее, или 100 мг или менее. В некоторых вариантах реализации

поддерживающая доза составляет 300 мг или менее; 200 мг или менее, 100 мг или менее, 50 мг или менее, 25 мг или менее, 10 мг или менее, 5 мг или менее или 1 мг или менее.

Способы лечения

[0090] Некоторые варианты реализации относятся к способу лечения болезни накопления гликогена или ее симптомов или, включающий введение эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе нуждающемуся в этом субъекту. Болезнь накопления гликогена может представлять собой либо печеночную болезнь накопления гликогена, либо непеченочную болезнь накопления гликогена.

[0091] В некоторых вариантах реализации болезнь выбрана из группы, состоящей из болезни накопления гликогена типа 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12. В некоторых вариантах реализации болезнь накопления гликогена выбрана из одной или более из агликогеноза, болезни фон Гирке, болезни Помпе, болезни Кори, болезни Форбса, ограниченного декстриноза, болезни деветвящего фермента, болезни Андерсена, дефицита гликогенфосфорилазы, дефицита ветвящего фермента, амилопектиноза, дефицита гликогенветвящего фермента, болезни Мак-Ардла, болезни Герса, болезни Таруи, аутосомного дефицита киназы фосфорилазы печени и мышц, аутосомного дефицита киназы фосфорилазы печени, X-сцепленного дефицита киназы фосфорилазы печени, БНГ X-типа, синдрома Фанкони-Бикеля или дефицита альдолазы А. В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению вводят таким образом, чтобы обеспечить высвобождение запасенного (накопленного) гликогена.

[0092] В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению вводят в качестве средства лечения симптомов болезней накопления гликогена со стороны печени (печеночных симптомов). В некоторых вариантах реализации указанное соединение вводят пациенту, у которого проявляются симптомы гиперлипидемии, гиперхолестеринемии, стеатоза, фиброза печени, повышения АЛТ, повышения АСТ, повышения триглицеридов печени, цирроза, гепатомегалии, гепатоцеллюлярной аденомы или гепатоцеллюлярной карциномы. В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению вводят пациенту, у которого проявляется нечувствительность к инсулину или повышение глюкозы крови.

В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению вводят пациенту, у которого проявляется персистирующее повышение уровней молочной кислоты сыворотки. В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению вводят в качестве средства лечения непеченочных симптомов болезней накопления гликогена. В некоторых других вариантах реализации непеченочные симптомы болезни накопления гликогена могут включать гипогликемию, нарушения регуляции глюкозы крови и/или кардиомегалию.

[0093] В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению вводят совместно с другим терапевтическим агентом. В некоторых других вариантах реализации указанный другой терапевтический агент представляет собой средство гармонозаместительной терапии. В некоторых других вариантах реализации указанный другой терапевтический агент представляет собой алглюкозидазу альфа. В некоторых других вариантах реализации указанный другой терапевтический агент представляет собой глюкоза-6-фосфатазу, деветвящий фермент, гликогенсинтазу, транслоказу глюкоза-6-фосфатазы, транслоказу фосфатазы, альфа-1-4-глюкозидазу, амило-1-6-глюкозидазу, амило-1,4→1,6-трансглюкозидазу, гликогенфосфорилазу, фосфофруктокиназу, циклический-3',5' АМФ-зависимую киназу, транспортер глюкозы 2 типа или альдолазу А. В некоторых других вариантах реализации указанный другой терапевтический агент включает смесь указанных выше ферментов. В некоторых других вариантах реализации указанный другой терапевтический агент включает дополнительный фермент.

[0094] В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению вводят до, после или одновременно со средствами генной терапии. В некоторых других вариантах реализации указанное средство генной терапии обеспечивает замещение или исправление дефекта гена, являющегося причиной болезни накопления гликогена у пациента. В некоторых других вариантах реализации указанное средство генной терапии обеспечивает вставку функционального гена, кодирующего глюкоза-6-фосфатазу, деветвящий фермент, гликогенсинтазу, транслоказу глюкоза-6-фосфатазы, транслоказу фосфатазы, альфа-1-4-глюкозидазу, амило-1-6-глюкозидазу, амило-1,4→1,6-трансглюкозидазу, гликогенфосфорилазу, фосфофруктокиназу, циклический-3',5' АМФ-зависимую киназу, транспортер глюкозы

2 типа или альдозазу А. В некоторых других вариантах реализации указанное средство генной терапии включает исправление или замещение одной или более нативных копий соответствующего генного дефекта. В некоторых вариантах реализации такое исправление или замещение обеспечивается применением системы CRISPR, и, в частности CRISPR-Cas9, CRISPR-Cas3, и/или CRISPR-Cas6. В некоторых вариантах реализации указанное указанную генную терапию осуществляют *ex vivo*. В некоторых вариантах реализации указанную генную терапию осуществляют путем введения соответствующего терапевтического агента непосредственно в тело пациента с применением, например, инкапсулированной нуклеиновой кислоты, вирусного вектора или других средств, известных в данной области. В некоторых других вариантах реализации указанную генную терапию дополняют ферментозаместительной терапией.

[0095] В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению вводят до, после или одновременно с трансплантатом сердца, печени, островковых клеток поджелудочной железы, одной или более почек или ткани скелетных мышц. В некоторых других вариантах реализации указанный трансплантат органа дополняют ферментозаместительной терапией. В некоторых других вариантах реализации указанный трансплантат органа дополняют средством генной терапии. В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению вводят до, после или одновременно с трансплантатом сердца, печени, островковых клеток поджелудочной железы, одной или более почек или ткани скелетных мышц, а также средством генной терапии и/или ферментозаместительной терапией.

[0096] В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению вводят совместно со вторым терапевтическим агентом, который модулирует уровни лактата в крови. В некоторых других вариантах реализации указанный второй терапевтический агент может включать кофактор фермента, важного для метаболизма липидов или углеводов. В некоторых других вариантах реализации указанный второй терапевтический агент может включать одно или более из тиамина, биотина, рибофлавина, или любых предшественников таких агентов и любых их комбинаций.

[0097] В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению вводят совместно со вторым терапевтическим агентом, который

модулирует уровень ферментов в печени. В некоторых других вариантах реализации указанный второй терапевтический агент может включать агент для снижения или предотвращения воспаления печени или повышения в показателей функциональных исследований печени.

[0098] В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению вводят совместно со вторым терапевтическим агентом, который модулирует сахар крови. В некоторых других вариантах реализации указанный второй терапевтический агент может включать пептид, сахар, полисахарид, аминокислоту или любые их комбинации. В некоторых других вариантах реализации указанный второй терапевтический агент может включать одно или более из глюкозы, галактозы, фруктозы, сахарозы, мальтозы, лактозы, арабинозы или других сахаров или любых их комбинаций. В некоторых других вариантах реализации указанный второй терапевтический агент может включать одно или более из кукурузного крахмала, картофельного крахмала, пшеничного крахмала, растительного крахмала, маниокового или других крахмалов, или любых их комбинаций. В некоторых вариантах реализации указанный второй терапевтический агент может включать один или более сахаров и один или более крахмалов. В некоторых вариантах реализации указанный второй терапевтический агент может включать одно или более из аспарагина, тирозина, цистеина, серина, тирозина, глутамина, гистидина, глутаминовой кислоты, аргинина, лизина, аспарагиновой кислоты, триптофана, изолейцина, метионина, пролина, фенилаланина, глицина, аланина, валина, лейцина, или любых их комбинаций. В некоторых других вариантах реализации указанный второй терапевтический агент может включать инсулина, инсулинподобного пептида, глюкагона, глюкагоноподобного пептида, или любых их комбинаций. В некоторых других вариантах реализации указанный второй терапевтический агент может включать комбинацию инсулина, инсулинподобного пептида, глюкагона, и/или глюкагоноподобного пептида с крахмалом или сахаром.

[0099] В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению вводят совместно со статином или ингибитором PCSK9. Представители включают аторвастатин, флувастатин, ловастатин, правастатин, розувастатин, симвастатин и питавастатин, но не ограничиваются ими. Представители ингибиторов

PCSK9 включают алирокумаб, бокоцизумаб и эволокумаб, но не ограничиваются перечисленными.

[0100] В некоторых вариантах реализации введение соединений согласно настоящему изобретению приводит к уменьшению размера печени или предотвращению гепатомегалии у субъекта с болезнью накопления гликогена. В некоторых вариантах реализации размер печени оценивают в отношении абсолютной массы или объема печени. В некоторых вариантах реализации объем печени оценивают как относительную массу печени в сравнении с общей массой тела субъекта. В некоторых вариантах реализации размер печени оценивают путем сонографии, радиологии, включая компьютерную томографию, магнитно-резонансную визуализацию или путем мануального пальпирования и/или простукивания и оценки с применением методов и параметров, известных в данной области. В некоторых вариантах реализации введение соединений согласно настоящему изобретению приводит к снижению массы тела у субъекта с болезнью накопления гликогена. В некоторых вариантах реализации введение соединений согласно настоящему изобретению приводит к снижению общих триглицеридов печени у субъекта с болезнью накопления гликогена. В некоторых вариантах реализации введение соединений согласно настоящему изобретению приводит к снижению концентрации триглицеридов печени у субъекта с болезнью накопления гликогена. В некоторых вариантах реализации введение соединений согласно настоящему изобретению приводит к снижению холестерина сыворотки у субъекта с болезнью накопления гликогена. В некоторых вариантах реализации введение соединений согласно настоящему изобретению приводит к снижению глюкозы крови у субъекта с болезнью накопления гликогена. В некоторых вариантах реализации введение соединений согласно настоящему изобретению приводит к небольшому изменению или не вызывает изменения уровней гликогена у субъекта с болезнью накопления гликогена. В некоторых вариантах реализации введение соединений согласно настоящему изобретению приводит к снижению уровней гликогена печени у субъекта с болезнью накопления гликогена. В некоторых вариантах реализации введение соединений согласно настоящему изобретению приводит к небольшому изменению или не вызывает изменения уровней гликогена мышц у субъекта с болезнью накопления гликогена. В

некоторых вариантах реализации введение соединений согласно настоящему изобретению приводит к снижению холестерина сыворотки на более чем 5%, более чем 10%, более чем 15%, более чем 20%, более чем 25%, более чем 30%, более чем 35%, более чем 40%, более чем 45%, более чем 50%, более чем 55%, или более чем 60% у субъекта с болезнью накопления гликогена. В некоторых вариантах реализации введение соединений согласно настоящему изобретению приводит к снижению холестерина сыворотки на 5% или менее, 10% или менее, 15% или менее, 20% или менее, 25% или менее, 30% или менее, 35% или менее, 40% или менее, 45% или менее, 50% или менее, 55% или 60% или менее у субъекта с болезнью накопления гликогена. В некоторых вариантах реализации введение соединений согласно настоящему изобретению приводит к снижению глюкозы крови более чем 5%, более чем 10%, более чем 15%, более чем 20%, более чем 25%, более чем 30%, более чем 35%, более чем 40%, более чем 45%, более чем 50%, более чем 55% или более чем 60% у субъекта с болезнью накопления гликогена. В некоторых вариантах реализации введение соединений согласно настоящему изобретению приводит к снижению глюкозы крови на 5% или менее, 10% или менее, 15% или менее, 20% или менее, 25% или менее, 30% или менее, 35% или менее, 40% или менее, 45% или менее, 50% или менее, 55% или 60% или менее у субъекта с болезнью накопления гликогена. В некоторых вариантах реализации введение соединений согласно настоящему изобретению не приводит к изменению массы почек у субъекта с болезнью накопления гликогена.

Способы, описанные в настоящем документе, дополнительно проиллюстрированы следующими примерами.

Пример 1:

[0101] Исследование доз соединения 2 на собаках: Цель данного исследования заключалась в определении влияния перорального введения соединения 2 один раз в сутки в течение 14 дней, затем через день в течение 14 дней, на уровни холестерина в плазме и на показатели функции щитовидной железы у собак породы бигль. Соединение 2 составляли в композицию с Lutrol F68 NF (полоксамер 188) и карбоксиметилцеллюлозой (КМЦ; натриевая соль/высокая вязкость) и вводили в виде

суспензии в 0,5% КМЦ/1% Lutrol в деионизированной воде. Двенадцать собак породы Бигль (9-15 кг) случайным образом разделяли на 6 групп введения доз (по 1 самцу и 1 самке на группу) и один раз в сутки вводили через зонд суспензию соединения 2 в 0,5% КМЦ/1% Lutrol F68 в дозах 0,1, 0,3, 1, 3 или 10 мг/сутки или носитель в течение 14 дней. По окончании цикла лечения (цикл 1) собак «отмывали» в течение 4 недель, а затем начинали второй 14-дневный цикл лечения. Во 2 цикле использовали такую же схему введения, как в 1 цикле, но для 2 цикла животных случайным образом разделяли на группы так, чтобы объединенные экспериментальные группы для двух указанных циклов состояли из 4 различных животных (по 2 самца, 2 самки). По окончании 2 цикла продолжали введение доз через день в течение дополнительного 14-дневного периода (продолжение 2 цикла). Брели образцы крови в исходном состоянии и затем через соответствующие временные интервалы, и анализировали на уровень общего холестерина в плазме, содержание в сыворотке общего Т4 (tT4), свободного Т4 (fT4), общего Т3 (tT3), свободного Т3 (fT3) и тиреостимулирующего гормона (TSH).

[0102] Лечение соединением 2 в течение 14 дней приводило к прогрессирующему, дозозависимому снижению уровня общего холестерина в плазме со средним снижением на 15 день, составляющим ~28 мг/дл или ~22% относительно исходного состояния для дозы 0,3 мг/кг/сутки, и ~71 мг/дл или ~47% относительно исходного состояния для наибольшей испытанной дозы (10 мг/кг/сутки) (см. фиг. 1). Наименьшая испытанная доза соединения 2, 0,1 мг/кг/сутки, оказывала минимальное влияние на уровень общего холестерина в плазме (фиг. 1). В той части 2 цикла, когда дозы препарата вводили через день (продолжение 2 цикла), уровень общего холестерина в плазме в группах лечения с использованием соединения 2 оставался сниженным по сравнению с животными, которым вводили носитель, до такой же или большей степени, чем наблюдали после введения один раз в сутки (см. фиг. 2).

Пример 2:

[0103] Цель данного исследования заключалась в оценке эффективности и безопасности лечения с использованием соединения 2 в дозах 3, 10 и 30 мг/кг/сутки в течение 9 недель

у самцов мышей линии ob/ob. В данном исследовании в качестве препарата сравнения использовали 3,3',5-трийод-L-тиронин (Т3).

[0104] Методы: Семьдесят восемь взрослых самцов мышей линии ob/ob разделяли на шесть различных экспериментальных групп (n=6-24/группа). Животным ежедневно вводили носитель [1% карбоксиметилцеллюлоза (КМЦ) в воде, PO], Т3 [(100 нмоль/кг/сутки в водном растворе, подкожно (SC)] или соединение 2 [3, 10 или 30 мг/кг/сутки в 1% КМЦ, PO]. У всех животных еженедельно измеряли уровни глюкозы в крови и холестерина в плазме. Подгруппы животных в группе, которой вводили носитель, и в группе, которую лечили с использованием 30 мг/кг/сутки соединения 2, усыпляли по истечении 3, 6 и 9 недель лечения для анализа временного эффекта соединения 2 на массу печени и уровни триглицеридов в печени. После усыпления измеряли уровни триглицеридов в печени, содержание гликогена в печени, массу сердца, печени и эпидидимальной жировой ткани, а также клинические химические параметры плазмы.

[0105] Результаты: Уровни холестерина в плазме, масса тела, масса печени и содержание триглицеридов в печени постепенно увеличивались у мышей, которым вводили носитель, в течение всего 9-недельного периода лечения. У животных, которым вводили лекарственное средство, наблюдали многочисленные различия метаболических и физиологических параметров, по сравнению с животными, которым вводили носитель, в течение всего исследования. По истечении 9 недель лечения уровни общего холестерина в плазме были на ~43%, ~42% и ~47% ниже в группах, которым вводили 3, 10 и 30 мг/кг/сутки соединения 2, соответственно. Уровни триглицеридов в печени были ниже в группе, которой вводили соединение 2 в дозе 30 мг/кг/сутки, начиная с 3 недели. На 9 неделе уровни триглицеридов в печени были на ~39% и ~46% ниже в группах, которым вводили 10 и 30 мг/кг/сутки соединения 2, соответственно (фиг. 3). Уровни глюкозы в крови увеличивались в группе, которой вводили 30 мг/кг/сутки соединения 2, начиная с 3 недели, и во всех группах, которым вводили соединение 2, с 9 недели (фиг. 4). Конечные уровни гликогена в печени в группах, которым вводили соединение 2, были умеренно выше или такими же, как уровни в

группе, которой вводили носитель (фиг. 5). Группы всех доз соединения 2 имели более низкую конечную массу печени (фиг. 6). Лечение соединением 2 (10 и 30 мг/кг/сутки) обеспечивало более низкое содержание общего белка и альбумина в плазме. Увеличение общего уровня билирубина в плазме наблюдали в дозе 10 и 30 мг/кг/сутки соединения 2, но указанные изменения не зависели от дозы. Во всех группах доз соединения 2 наблюдали сниженные уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ).

[0106] На 9 неделе уровни общего холестерина в плазме мышей, которым вводили ТЗ, были на ~66% ниже. Конечные уровни триглицеридов в печени и гликогена в печени были одинаковыми в группах, которым вводили ТЗ и носитель. Уровни глюкозы в крови в группе, которой вводили ТЗ, были такими же, как в группе, которой вводили носитель, во всех оцененных моментах времени. При лечении с использованием ТЗ наблюдали меньшую массу печени. Введение ТЗ также обеспечивало снижение общего белка, альбумина, АЛТ и кальция в плазме, а также увеличение уровня триглицеридов в плазме (~56%).

[0107] Выводы: Лечение с использованием соединения 2 в течение 9 недель существенно предотвращает увеличение уровня холестерина в плазме, массы печени и содержания триглицеридов в печени, которое наблюдали у мышей, которым вводили носитель. Через 3 и 9 недель лечения с использованием соединения 2 уровни глюкозы в крови увеличивались по сравнению с группой, которой вводили носитель. После лечения соединением 2 наблюдали статистически значимые изменения некоторых клинических химических параметров плазмы: увеличение содержания билирубина и сниженное содержание общего белка и альбумина. Кроме того, лечение соединением 2 снижало повышенные уровни АЛТ, характерные для мышей линии ob/ob. Как и для соединения 2, лечение с использованием ТЗ препятствовало росту уровней холестерина в плазме и массы печени, которые наблюдали у мышей в группе с носителем. Лечение с использованием ТЗ не увеличивало уровни глюкозы в крови или не снижало содержание триглицеридов в печени. Другое важное отличие между ТЗ и соединением 2 заключалось в увеличении уровней триглицеридов в плазме, наблюдаемом для лечения с применением первого, но не последнего лекарственного средства.

Пример 3:

[0108] Цели: Цель исследования заключалась в оценке эффективности и безопасности лечения соединением 2 в течение 4 недель у самцов тучных крыс Цукера (ZDF). Оценивали общий холестерин в плазме, уровни глюкозы в крови, уровни гликогена в печени и мышцах, а также клиническую химию плазмы. Кроме того, после усыпления проводили гистохимическую и биохимическую оценку стеатоза печени. В данных исследованиях в качестве препарата сравнения использовали MB07875, известный лиганд к рецептору человеческого гормона щитовидной железы.

[0109] Методы: Восьминедельных самцов крыс линии ZDF (n = 5 на группу) лечили посредством перорального введения соединения 2 или MB07875 в течение 28 дней. Дозы соединения 2 [в 0,5% карбоксиметилцеллюлозе (КМЦ)] составляли 0,25, 0,5, 1, 2,5, 5, 15 и 50 мг/кг/сутки. Доза MB07875 (в 0,5% КМЦ) составляла 0,2 мг/кг/сутки. Массу тела измеряли непосредственно перед лечением и через 24 часа после введения последней дозы. Уровни общего холестерина в плазме и глюкозы в крови измеряли один раз в неделю. Под анестезией брали образцы крови из нижней полой вены для анализа клинической химии и инсулина, а также содержания свободных жирных кислот, и удаляли икроножную мышцу и фиксировали ее замораживанием для анализа содержания гликогена. Кроме того, извлекали и взвешивали печень, и часть ее фиксировали замораживанием для анализа гликогена и триглицеридов. Другую часть помещали в 10% нейтральный забуференный формалин для окрашивания гематоксилином и эозином (H & E). Наконец, вырезали и взвешивали сердце.

[0110] Результаты: Все метаболические изменения у животным, которым вводили лекарственное средство, описаны по сравнению с животными, которым вводили носитель, в соответствующие моменты времени. Соединение 2 в дозах 1 мг/кг/сутки и выше обеспечивало снижение общего холестерина в плазме, составляющее ~25% и ~34% при первой статистически значимой дозе (1 мг/кг/сутки) и при наибольшей дозе (50 мг/кг/сутки), соответственно, на 28 день (фиг. 7). Уровни глюкозы в крови не увеличивались в группах, которых лечили соединением 2, ни в один момент времени в течение всего исследования, и они были существенно снижены (~47%) в группе с дозой

2,5 мг/кг/сутки на 28 день. Лечение соединением 2 не оказывало существенного влияния на массу сердца или тела. Уровни гликогена в печени снижались дозозависимым образом под действием соединения 2 (>90% в дозе 50 мг/кг/сутки), а уровни гликогена в мышцах не зависели от лечения (фиг. 8А, В). Уровни инсулина в плазме увеличивались для доз 1 мг/кг/сутки соединения 2 и выше. Уровни свободных жирных кислот не зависели от лечения соединением 2. Наблюдали несколько статистически значимых различий в клинических химических параметрах плазмы в группах, которым вводили соединение 2, на 28 день. Уровень азота мочевины в крови уменьшался на ~21% и ~26% в дозах 15 и 50 мг/кг/сутки из 3 из 27 соединения 2, соответственно. Общий билирубин увеличивался на ~86% и ~79% в дозах соединения 2, составляющих 2,5 и 50 мг/кг/сутки, соответственно. Уровень щелочной фосфатазы снижался дозозависимым образом для доз соединения 2 от 1 мг/кг/сутки и более, со значением снижения ~42%, наблюдаемым для наибольшей дозы (50 мг/кг/сутки). Уровни кальция уменьшались на ~5%, а уровни фосфора увеличивались на ~27% для дозы 50 мг/кг/сутки соединения 2. Содержание глобулина снижалось на значение до ~25% в дозах соединения 2, составляющих 5 мг/кг/сутки и более. Отношение альбумина к глобулину увеличивалось на 21% и 32% в дозах соединения 2, составляющих 15 и 50 мг/кг/сутки, соответственно. Уровни общего белка уменьшались на ~10% для дозы 50 мг/кг/сутки соединения 2. Хотя гистологический анализ срезов печени выявил уменьшение микровезикулярного стеатоза у крыс, которых лечили соединением 2 в дозах $\geq 2,5$ мг/кг/сутки (фиг. 9), не наблюдали статистически значимого снижения уровня триглицеридов в печени.

[0111] На 28 день уровни общего холестерина в плазме и глюкозы в крови были на ~43% и ~66% ниже, соответственно, в группе, которой вводили MB07875, тогда как уровни инсулина в плазме были существенно увеличены (~5-кратно). Масса сердца, масса тела и отношение массы сердца к массе тела были одинаковыми для групп, которых лечили MB07875 и групп с носителем. Через 28 дней введения доз лечение с использованием MB077811 приводило к заметному, дозозависимому снижению уровня гликогена в печени (фиг. 8А) по сравнению с введением носителя, при этом наблюдали ~90% снижение в наибольшей испытанной дозе (50 мг/кг/сутки). Содержание гликогена в печени снижалось на ~96% в группе с MB07875, по сравнению с группой с носителем. Не наблюдали существенного различия в содержании гликогена в мышцах между

группами, которым вводили носитель, соединение 2 и MB07875 (фиг. 8B). Анализ клинической химии образцов плазмы, полученных из группы лечения MB07875, выявил повышенное содержание хлоридов (~6%), сниженное содержание азота мочи в крови (~8%), сниженное содержание щелочной фосфатазы (~53%), сниженное содержание кальция (~8%), сниженное содержание глобулина (~18%) и повышенное отношение альбумин/глобулин (~26%). Лечение с использованием MB07875 приводило к уменьшению микровезикулярного стеатоза печени, но не изменяло содержание триглицеридов в печени.

[0112] Выводы: Лечение самцов крыс линии ZDF соединением 2 в дозах от 1 до 50 мг/кг/сутки в течение 28 дней обеспечивало снижение уровня общего холестерина в плазме на значение до 34%. Кроме того, микровезикулярный стеатоз печени был снижен в дозах соединения 2 от 2,5 мг/кг/сутки и выше. Лечение с использованием соединения 2 (до 50 мг/кг/сутки) не приводило к изменению сердечнососудистой функции, по результатам мониторинга сердцебиения, систолического и диастолического аортального давления и dP/dt левого желудочка. Уровни глюкозы в крови в группах, которые лечили соединением 2, были такими же или ниже, чем уровни глюкозы в группе с носителем. Лечение с использованием MB07875 (0,2 мг/кг/сутки) также сопровождалось сниженным уровнем общего холестерина в плазме, сниженным уровнем глюкозы в крови и улучшением микровезикулярного стеатоза печени. Наблюдали заметно сниженные запасы печеночного гликогена и изменения нескольких клинических химических параметров плазмы в группах, которым вводили соединение 2 и MB07875. Таким образом, пероральное введение соединения 2 самцам крыс линии ZDF в течение 28 дней обеспечивало снижение уровней общего холестерина в плазме и к уменьшению микровезикулярного стеатоза печени без побочных эффектов для сердечнососудистой системы или обострения гипергликемии.

Пример 4:

[0113] Цели: Цель данного исследования заключалась в оценке влияния 2, 5 и 10 недель введения соединения 2 в дозах 10 и 30 мг/кг/сутки на уровни общего холестерина в

плазме, уровни глюкозы в крови и печеночный стеатоз в мышинной модели алиментарного ожирения.

[0114] Методы: Самцов мышей C57Bl/6 (возрастом 4 недели) выдерживали на корме с высоким содержанием жиров (60% жира в ккал) в течение 88 дней, чтобы вызвать ожирение, гиперлипидемию и умеренную гипергликемию перед началом исследования. Для исследования 3 группам мышей (n=24-28) через зонд ежедневно вводили дозу 10 или 30 мг/кг соединения 2 или носителя (0,1% карбоксиметилцеллюлоза) и выдерживали на том же корме с высоким содержанием жиров. Во время лечения каждую неделю измеряли массу тела, уровень общего холестерина в плазме и уровень глюкозы в крови животных. Подгруппу животных (n=6-12; 30 мг/кг/сутки) усыпляли до начала лечения и по истечении 2, 5 и 10 недель лечения для анализа массы печени, уровня триглицеридов в печени и гистологии печени.

[0115] Результаты: Уровни общего холестерина в плазме снижались более чем на 50% в экспериментальных группах с 10 и 30 мг/кг/сутки соединения 2, начиная с 1 недели и до конца исследования, по сравнению с группой, которой вводили носитель (фиг. 10). Уровни глюкозы в крови также были существенно ниже (на значение до 25%) в группах, которые лечили соединением 2, по сравнению с группами с носителем, в большинстве изученных временных точек (фиг. 11). Масса печени и отношение массы печени к массе тела были на ~50% и ~40% ниже, соответственно, для экспериментальных групп с 10 и 30 мг/кг/сутки соединения 2, по сравнению с группой, которой вводили носитель, по истечении 2, 5 и 10 недель лечения (фиг. 12). Ни в один момент времени не наблюдали существенных изменений в концентрации триглицеридов в печени (мг/г печени) между экспериментальной группой с соединением 2 и группой, которой вводили носитель. Однако общее содержание триглицеридов в печени (мг/печень) было существенно ниже (на значение до 60%) в экспериментальных группах, которым вводили 10 и 30 мг/кг/сутки, по сравнению с группой с носителем на 2, 5 и 10 неделях (фиг. 13). Макровезикулярный и микровезикулярный стеатоз визуально уменьшались у животных, которым вводили 30 мг/кг/сутки соединения 2, по сравнению с животными, которых лечили носителем, по истечении 2, 5 и 10 недель лечения (фиг. 14).

[0116] Выводы: Лечение самцов мышей с алиментарным ожирением с использованием соединения 2 (10 и 30 мг/кг/сутки) в течение до 10 недель обеспечивало снижение прироста массы тела и приводило к существенному и устойчивому уменьшению общего холестерина в плазме (>50%), а также к облегчению гипергликемии (снижение глюкозы в крови на значение до 25%). Основной эффект на содержание холестерина и глюкозы наблюдали со 2 по 3 неделю лечения препаратом, и оно сохранялось в течение остальных 10 недель лечения. Стеатоз печени, по оценкам гистологического анализа ткани, полученной от мышей, которых лечили соединением 2 в дозе 30 мг/кг/сутки в течение 2, 5 и 10 недель, был визуально улучшен со 2 недели. Аналогичное улучшение наблюдали в изученных точках времени на 5 и 10 неделе. Согласно с уменьшением стеатоза, таким же образом и существенно уменьшалась гепатомегалия, связанная с приемом пищи с высоким содержанием жиров, через 2, 5 и 10 недель лечения с использованием соединения 2.

Пример 5:

[0117] Соединения 1, 2, 3 и 4 вводили перорально, в дозах от 0,1 мг/кг до 10 мг/кг, мышам с дефицитом альфа-глюкозидазы, которые проявляют БНГ -2-подобные симптомы со стороны печени, включая гиперхолестеринемию и гиперлипидемию (ГАА -/-; см., например, Raben, N. с соавт., Mol. Genet. Metab. Sep-Oct;80(1-2):159-69 (2003)). Образцы крови брали у каждого животного каждые два дня или каждые 3 – 4 дня. Животных анализировали на содержание холестерина в плазме, общие уровни липидов в плазме, содержание липидов в печени, содержание гликогена в печени, уровень свободной глюкозы, уровни аспартаттрансаминазы (АСТ) и аланинтрансаминазы (АЛТ), а также на функцию щитовидной железы. Измеряли общий Т4, общий Т3, свободный Т4, свободный Т3 и тиреостимулирующий гормон. Данные собирали через 14 дней и еще раз через 22 дня и обрабатывали с помощью соответствующих статистических анализов. Через 22 дня животных усыпляли и изучали их печень на признаки стеатоза и фиброза, а также на гистологические признаки патологического накопления гликогена. Оценивали различие времени выживания, если это было уместно, между животными, проходившими и не проходившими лечение.

Пример 6:

[0118] Соединения 1, 2, 3 и 4 вводили перорально, в дозах от 0,1 мг/кг до 10 мг/кг, мышам с дефицитом глюкоза-6-фосфатазы- α , которые проявляют БНГ -1-подобные симптомы со стороны печени, включая гиперхолестеринемию и гиперлипидемию (G6pc $^{-/-}$, G6pc3 $^{-/-}$ или G6pt $^{-/-}$; см., например, Chou, J. Y. с соавт., *Nat. Rev. Endocrinol.* 6(12): 676–688 (2010)). Образцы крови брали у каждого животного каждые два дня или каждые 3 – 4 дня. Животных анализировали на содержание холестерина в плазме, общие уровни липидов в плазме, содержание липидов в печени, содержание гликогена в печени, уровень свободной глюкозы, уровни аспартаттрансаминазы (АСТ) и аланинтрансаминазы (АЛТ), а также на функцию щитовидной железы. Измеряли общий Т4, общий Т3, свободный Т4, свободный Т3 и тиреостимулирующий гормон. Данные собирали через 14 дней и еще раз через 22 дня и обрабатывали с помощью соответствующих статистических анализов. Через 22 дня животных усыпляли и изучали их печень на признаки стеатоза и фиброза, а также на гистологические признаки патологического накопления гликогена. Оценивали различие времени выживания, если это было уместно, между животными, проходившими и не проходившими лечение.

Пример 7:

[0119] Соединения 1, 2, 3 и 4 вводили перорально, в дозах от 0,1 мг/кг до 10 мг/кг, мышам с дефицитом глюкоза-6-фосфатазы- α , которые проявляют БНГ -3-подобные симптомы со стороны печени, включая гиперхолестеринемию и гиперлипидемию (Agl $^{-/-}$, см., например, Liu, K.M. с соавт., *Mol. Genet. Metabol.* 111(4):467-76 (2014)). Образцы крови брали у каждого животного каждые два дня или каждые 3 – 4 дня. Животных анализировали на содержание холестерина в плазме, общие уровни липидов в плазме, содержание липидов в печени, содержание гликогена в печени, уровень свободной глюкозы, уровни аспартаттрансаминазы (АСТ) и аланинтрансаминазы (АЛТ), а также на функцию щитовидной железы. Измеряли общий Т4, общий Т3, свободный Т4, свободный Т3 и тиреостимулирующий гормон. Данные собирали через 14 дней и еще раз через 22 дня и обрабатывали с помощью соответствующих статистических анализов. Через 22 дня животных усыпляли и изучали их печень на признаки стеатоза и фиброза,

а также на гистологические признаки патологического накопления гликогена. Оценивали различие времени выживания, если это было уместно, между животными, проходившими и не проходившими лечение.

Пример 8:

[0120] Соединения 1, 2, 3 и 4 вводили перорально, в дозах от 0,1 мг/кг до 10 мг/кг, мышам с дефицитом печеночной гликогенфосфорилазы, которые проявляют БНГ -6-подобные симптомы со стороны печени, включая гиперхолестеринемию и гиперлипидемию (Pygl^{-/-}, таким как, например, нокаутные мыши линии TL1774 компании Taconic Biosciences, Inc.). Образцы крови брали у каждого животного каждые два дня или каждые 3 – 4 дня. Животных анализировали на содержание холестерина в плазме, общие уровни липидов в плазме, содержание липидов в печени, содержание гликогена в печени, уровень свободной глюкозы, уровни аспартаттрансаминазы (АСТ) и аланинтрансаминазы (АЛТ), а также на функцию щитовидной железы. Измеряли общий Т4, общий Т3, свободный Т4, свободный Т3 и тиреостимулирующий гормон. Данные собирали через 14 дней и еще раз через 22 дня и обрабатывали с помощью соответствующих статистических анализов. Через 22 дня животных усыпляли и изучали их печень на признаки стеатоза и фиброза, а также на гистологические признаки патологического накопления гликогена. Оценивали различие времени выживания, если это было уместно, между животными, проходившими и не проходившими лечение.

Пример 9:

[0121] Соединения 1, 2, 3 и 4 вводили перорально, в дозах от 0,1 мг/кг до 10 мг/кг, мышам с дефицитом фосфофруктокиназы, которые проявляют БНГ -7-подобные симптомы со стороны печени, включая гиперхолестеринемию и гиперлипидемию (Pfkf^{-/-}, см., например, García M. с соавт., PLoS Genet. 5(8): e1000615. doi:10.1371/journal.pgen.1000615 (2009)). Образцы крови брали у каждого животного каждые два дня или каждые 3 – 4 дня. Животных анализировали на содержание холестерина в плазме, общие уровни липидов в плазме, содержание липидов в печени, содержание гликогена в печени, уровень свободной глюкозы, уровни аспартаттрансаминазы (АСТ) и аланинтрансаминазы (АЛТ), а также на функцию

щитовидной железы. Измеряли общий Т4, общий Т3, свободный Т4, свободный Т3 и тиреостимулирующий гормон. Данные собирали через 14 дней и еще раз через 22 дня и обрабатывали с помощью соответствующих статистических анализов. Через 22 дня животных усыпляли и изучали их печень на признаки стеатоза и фиброза, а также на гистологические признаки патологического накопления гликогена. Оценивали различие времени выживания, если это было уместно, между животными, проходившими и не проходившими лечение.

Пример 10:

[0122] Соединения 1, 2, 3 и 4 вводили перорально, в дозах от 0,1 мг/кг до 10 мг/кг, мышам с дефицитом киназы фосфорилазы, которые проявляют БНГ -8/9-подобные симптомы со стороны печени, включая гиперхолестеринемию и гиперлипидемию (PhKc^{-/-}, см., например, Varsanyi, M. с соавт., *Biochem. Genet.* 18(3-4):247-61 (1980)). Образцы крови брали у каждого животного каждые два дня или каждые 3 – 4 дня. Животных анализировали на содержание холестерина в плазме, общие уровни липидов в плазме, содержание липидов в печени, содержание гликогена в печени, уровень свободной глюкозы, уровни аспартаттрансаминазы (АСТ) и аланинтрансаминазы (АЛТ), а также на функцию щитовидной железы. Измеряли общий Т4, общий Т3, свободный Т4, свободный Т3 и тиреостимулирующий гормон. Данные собирали через 14 дней и еще раз через 22 дня и обрабатывали с помощью соответствующих статистических анализов. Через 22 дня животных усыпляли и изучали их печень на признаки стеатоза и фиброза, а также на гистологические признаки патологического накопления гликогена. Оценивали различие времени выживания, если это было уместно, между животными, проходившими и не проходившими лечение.

Пример 11:

[0123] Соединения 1, 2, 3 и 4 вводили перорально, в дозах от 0,1 мг/кг до 10 мг/кг, мышам с дефицитом киназы фосфорилазы, которые проявляют БНГ -11-подобные симптомы со стороны печени, включая гиперхолестеринемию и гиперлипидемию (Glut2^{-/-}, см., например, Bady, I. с соавт., *Diabetes* 55(4): 988-995 (2006)). Образцы крови брали у каждого животного каждые два дня или каждые 3 – 4 дня. Животных

анализировали на содержание холестерина в плазме, общие уровни липидов в плазме, содержание липидов в печени, содержание гликогена в печени, уровень свободной глюкозы, уровни аспартаттрансаминазы (АСТ) и аланинтрансаминазы (АЛТ), а также на функцию щитовидной железы. Измеряли общий Т4, общий Т3, свободный Т4, свободный Т3 и тиреостимулирующий гормон. Данные собирали через 14 дней и еще раз через 22 дня и обрабатывали с помощью соответствующих статистических анализов. Через 22 дня животных усыпляли и изучали их печень на признаки стеатоза и фиброза, а также на гистологические признаки патологического накопления гликогена. Оценивали различие времени выживания, если это было уместно, между животными, проходившими и не проходившими лечение.

Пример 12:

[0124] Соединение 2 проверяли в мышинной модели G6PC-/- БНГ Ia. Ежедневные подкожные инъекции от 0,1 до 0,2 мл 10% декстрозы начинали вводить мышам G6PC-/- с 3 дней жизни. В течение указанного времени всем мышам G6PC-/- продолжали ежедневно вводить инъекции декстрозы. Кровь собирали в момент усыпления, когда собирали ткани. Анализировали две группы по 4 мыши G6PC -/- (1 группу лечили соединением 2, 1 группу лечили носителем) для определения статистически значимых различий между животным, которым вводили соединение 2, и контрольной группой, которой вводили носитель. Также лечили 2 группы по 3 нормальных мыши (дикого типа), одну с использованием соединения 2, и одну с использованием носителя.

[0125] Первоначально мышей с БНГ Ia лечили соединением 2, с 5 дня по 10 день жизни. Изучали массу тела, массу печени, концентрацию гликогена в печени, триглицериды в печени, глюкозу в сыворотке натошак, триглицериды в сыворотке натошак и сигнальные пути клеток, связанных с БНГ . Таким же образом, группы мышей с БНГ Ia лечили носителем в течение 5 дней и использовали их для всех анализов в качестве контрольных образцов с плацебо. Оценивали группы по 3-4 мыши. Мышей с БНГ Ia лечили в течение >7 для оценки выживания и долгосрочного эффекта соединения 2, как описано выше (мыши с БНГ Ia редко выживали >12 дней без терапевтического вмешательства). Проводили метаболомический анализ печеночных экстрактов, как описано ранее (Sinha, Farah с соавт. (2013), *Hepatology* 59(4):1366-80). Использовали

ацилкарнитиновый и аминокислотный профиль для обнаружения любых изменений, связанных с повышенным липолизом и бета-окислением жирных кислот, как описано в публикации Sinha с соавт. (Sinha, Farah с соавт. (2013), *Hepatology* 59(4):1366-80). Мыши, которых лечили соединением 2, демонстрировали сниженную массу тела (фиг. 15), сниженную массу печени (фиг. 16), сниженную массу тела в процентах от массы тела (фиг. 17), сниженные концентрации триглицеридов в печени (фиг. 20) и сниженное общее содержание триглицеридов в печени (фиг. 21), по сравнению с контрольными животными, которым вводили носитель (плацебо). Указанные эффекты наблюдали и у мышей дикого типа (wt), и у мышей G6PC -/-, хотя влияние на массу печени и триглицериды в печени были более выраженными у мышей G6PC -/-, чем у мышей wt. Мыши, которых лечили соединением 2, демонстрировали несколько улучшенное содержание триглицеридов в сыворотке, по сравнению с контрольными животными, которым вводили носитель, как в группе G6PC -/-, так и в контрольной группе wt (фиг. 19). Мыши G6PC -/-, которых лечили соединением 2, демонстрировали несколько улучшенные уровни гликогена в печени, по сравнению с контрольными животными, которым вводили носитель, в то время как мыши wt, которых лечили соединением 2, демонстрировали существенно сниженные уровни гликогена в печени, по сравнению с контрольными животными, которым вводили носитель (фиг. 18). Среднее содержание триглицеридов в печени было снижено более чем на 60% у животных, которым вводили соединение 2, по сравнению с контрольными животными с носителем, при этом средняя масса печени снизилась более чем на 30% по сравнению с контролем. Важно, что также снизилась средняя масса печени в процентах от общей массы тела примерно на 20% у экспериментальных животных, по сравнению с контрольными животными. Кроме того, лечение соединением 2 обеспечивало статистически значимое снижение ключевых метаболических маркеров БНГ Ia.

Пример 13:

[0126] Цель данного исследования заключалась в определении способности соединения 2, низкомолекулярного пролекарства эффективного агониста бета-рецептора (TBR) гормона щитовидной железы, уменьшать стеатоз печени и другие метаболические

нарушения в модели болезни накопления гликогена типа Ia (БНГ Ia) у мышей, нокаутных по каталитической субъединице глюкоза-6-фосфатазы (*G6pc* -/-).

[0127] Мышей лечили соединением 2 или носителем, используя 4 группы по 6-7 мышей: мыши *G6pc* -/-, принимающие соединение 2, мыши *G6pc* -/-, принимающие носитель, мыши *Wt*, принимающие соединение 2, и мыши *WT*, принимающие носитель. Ежедневные подкожные инъекции от 0,1 до 0,2 мл 10% декстрозы начинали с 3 дней жизни для всех мышей, и все мыши продолжали получать ежедневные инъекции декстрозы в течение периода введения лекарственного средства или носителя. Декстрозу не вводили в день сбора тканей. Мышей ежедневно лечили соединением 2 или носителем, соответственно, в возрасте от 5 до 8 дней. Мышей усыпляли на 9 день и собирали кровь и ткани. Изучали содержание глюкозы и триглицеридов в сыворотке натощак, содержание липидов и гликогена в печени, а также сигнальные пути клеток, связанных с БНГ.

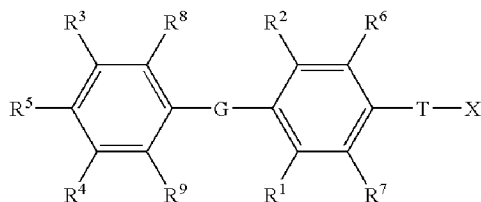
[0128] Масса тела и масса почек не зависели от лечения соединением 2 (фиг. 22 и 23). По сравнению с контрольными животными, которым вводили носитель, среднее общее содержание триглицеридов в печени у мышей *G6pc* -/- было существенно снижено на 69,0%, с 13,550 мг до 4,210 мг по истечении 4 дней введения лекарственного средства ($p < 0,0001$) (фиг. 24). Аналогично, средняя масса печени была существенно снижена на более 30%, с 393,55 мг до 253,11 мг у мышей, проходивших лечение, по сравнению с контрольными когортами *G6pc* -/- ($p < 0,05$) (фиг. 25). Введение лекарственного средства также обеспечивало уменьшение средней концентрации триглицеридов в сыворотке на 54,0% у мышей *G6pc* -/-, с 729,59 мг/дл до 336,58 мг/дл. При выбранных параметрах введения доз, не наблюдали существенного изменения концентрации гликогена в печени, концентрации глюкозы в сыворотке или концентрации триглицеридов в сыворотке (фиг. 26-28). Полученные данные позволяют предположить, что соединение 2 уменьшает стеатоз печени в модели БНГ Ia на мышах *G6pc* -/-.

[0129] Описанные выше варианты реализации приведены в качестве примера, и предложенные способы и клетки, описанные в настоящем документе, не ограничены указанными примерами. Специалистам в данной области техники, с учетом

изложенного выше описания, станут понятны многочисленные варианты и модификации описанных вариантов реализации, при условии, что они не являются взаимоисключающими. Кроме того, специалистам в данной области техники, с учетом приведенного описания, станут очевидны другие комбинации, исключения, замены и модификации. Соответственно, способы и композиции, описанные в настоящем документе, не следует ограничивать описанными вариантами реализации, а следует определять со ссылкой на прилагаемую формулу изобретения. Специалисты в данной области техники понимают или могут установить с помощью не более чем стандартных экспериментов множество эквивалентов конкретных вариантов реализации способов и клеток, описанных в настоящем документе. Подразумевается, что такие эквиваленты входят в границы объема следующей формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения болезни накопления гликогена или ее симптомов, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту по меньшей мере одного соединения Формулы I:



или его фармацевтически приемлемой соли, где:

G выбран из группы, состоящей из —O—, —S—, —S(=O)—, —S(=O)₂—, —Se—, —CH₂—, —CF₂—, —CHF—, —C(O)—, —CH(OH)—, —CH(C₁-C₄ алкила)-, —CH(C₁-C₄ алкокси)-, —C(=CH₂)—, —NH— и —N(C₁-C₄ алкила)-;

T выбран из группы, состоящей из —(CR^a₂)_k—, —CR^b=CR^b—(CR^a₂)_n—, —(CR^a₂)_n—CR^b=CR^b—, —(CR^a₂)—CR^b=CR^b—(CR^a₂)—, —O(CR^b₂)(CR^a₂)_n—, —S(CR^b₂)(CR^a₂)_n—, N(R^c)(CR^b₂)(CR^a₂)_n—, N(R^b)C(O)(CR^a₂)_n—, —C(O)(CR^a₂)_m—, —(CR^a₂)_mC(O)—, —(CR^a₂)C(O)(CR^a₂)_n—, —(CR^a₂)_nC(O)(CR^a₂)— и —C(O)NH(CR^b₂)(CR^a₂)_p—;

k представляет собой целое число из диапазона 1-4;

m представляет собой целое число из диапазона 0-3;

n представляет собой целое число из диапазона 0-2;

p представляет собой целое число из диапазона 0-1;

каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного —C₁-C₄ алкила, галогена, —OH, необязательно замещенного —O—C₁-C₄ алкила, —OCF₃, необязательно замещенного —S—C₁-C₄ алкила, —NR^bR^c, необязательно замещенного —C₂-C₄ алкенила и необязательно замещенного —C₂-C₄ алкинила; при условии, что если один R^a присоединен к C через атом O, S или N, то другой R^a, присоединенный к тому же C, представляет собой водород или присоединен через атом углерода;

каждый R^b независимо выбран из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного $-C_1-C_4$ алкила;

каждый R^c независимо выбран из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного $-C_1-C_4$ алкила, необязательно замещенного $-C(O)-C_1-C_4$ алкила и $-C(O)H$;

каждый из R^1 и R^2 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, необязательно замещенного $-C_1-C_4$ алкила, необязательно замещенного $-S-C_1-C_3$ алкила, необязательно замещенного $-C_2-C_4$ алкенила, необязательно замещенного $-C_2-C_4$ алкинила, $-CF_3$, $-OCF_3$, необязательно замещенного $-O-C_1-C_3$ алкила и циано;

каждый из R^6 , R^7 , R^8 и R^9 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, необязательно замещенного $-C_1-C_4$ алкила, необязательно замещенного $-S-C_1-C_3$ алкила, необязательно замещенного $-C_2-C_4$ алкенила, необязательно замещенного $-C_2-C_4$ алкинила, $-CF_3$, $-OCF_3$, необязательно замещенного $-O-C_1-C_3$ алкила и циано; или R^6 и T объединены вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием кольца из от 5 до 6 атомов, включающих от 0 до 2 гетероатомов, независимо выбранных из $-NR^i-$, $-O-$ и $-S-$, при условии, что если в кольце присутствуют 2 гетероатома и оба гетероатома отличаются от азота, то эти два гетероатома должны быть разделены по меньшей мере одним атомом углерода; и X присоединен к этому кольцу прямой связью с атомом углерода в кольце, или посредством $-(CR^a_2)-$ или $-C(O)-$, связанных с атомом углерода в кольце или атомом азота в кольце;

R^i выбран из группы, состоящей из водорода, $-C(O)C_1-C_4$ алкила, $-C_1-C_4$ алкила и $-C_1-C_4$ -арила;

R^3 и R^4 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, $-CF_3$, $-OCF_3$, циано, необязательно замещенного $-C_1-C_{12}$ алкила, необязательно замещенного $-C_2-C_{12}$ алкенила, необязательно замещенного $-C_2-C_{12}$ алкинила, $-SR^d$, $-S(=O)R^e$, $-S(=O)_2R^e$, $-S(=O)_2NR^fR^g$, $-C(O)OR^h$, $-C(O)R^e$, $-N(R^b)C(O)NR^fR^g$, $-N(R^b)S(=O)_2R^e$, $-N(R^b)S(=O)_2NR^fR^g$ и $-NR^fR^g$;

каждый R^d выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного $-C_1-C_{12}$ алкила, необязательно замещенного $-C_2-C_{12}$ алкенила, необязательно замещенного

—C₂-C₁₂ алкинила, необязательно замещенного —(CR^b₂)_n арила, необязательно замещенного —(CR^b₂)_n циклоалкила, необязательно замещенного —(CR^b₂)_n гетероциклоалкила и —C(O)NR^fR^g;

каждый R^e выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного —C₁-C₁₂ алкила, необязательно замещенного —C₂-C₁₂ алкенила, необязательно замещенного —C₂-C₁₂ алкинила, необязательно замещенного —(CR^a₂)_n арила, необязательно замещенного —(CR^a₂)_n циклоалкила и необязательно замещенного —(CR^a₂)_n гетероциклоалкила;

каждый из R^f и R^g независимо выбран из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного —C₁-C₁₂ алкила, необязательно замещенного —C₂-C₁₂ алкенила, необязательно замещенного —C₂-C₁₂ алкинила, необязательно замещенного —(CR^b₂)_n арила, необязательно замещенного —(CR^b₂)_n циклоалкила и необязательно замещенного —(CR^b₂)_n гетероциклоалкила, или R^f и R^g могут вместе образовывать необязательно замещенное гетероциклическое кольцо, которое может содержать вторую гетерогруппу, выбранную из группы, состоящей из O, NR^c и S, причем указанное необязательно замещенное гетероциклическое кольцо может быть замещено 0-4 заместителями, выбранными из группы, состоящей из необязательно замещенного —C₁-C₄ алкила, —OR^b, оксо, циано, —CF₃, необязательно замещенного фенила и —C(O)OR^h;

каждый R^h выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного —C₁-C₁₂ алкила, необязательно замещенного —C₂-C₁₂ алкенила, необязательно замещенного —C₂-C₁₂ алкинила, необязательно замещенного —(CR^b₂)_n арила, необязательно замещенного —(CR^b₂)_n циклоалкила и необязательно замещенного —(CR^b₂)_n гетероциклоалкила;

R^s выбран из группы, состоящей из —OH, необязательно замещенного —OC₁-C₆ алкила, OC(O)R^e, —OC(O)OR^h, —F, —NHC(O)R^e, —NHS(=O)R^e, —NHS(=O)₂R^e, —NHC(=S)NH(R^h) и —NHC(O)NH(R^h);

X представляет собой P(O)YR¹¹Y'R¹¹;

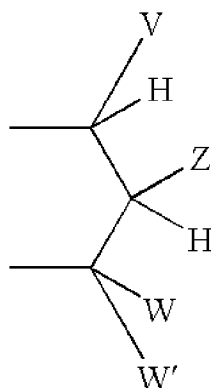
каждый из Y и Y' независимо выбран из группы, состоящей из —O— и —NR^v—; если Y и Y' представляют —O—, R¹¹, присоединенный к —O—, независимо выбран из группы, состоящей из —H, алкила, необязательно замещенного арила, необязательно

замещенного гетероциклоалкила, необязательно замещенного CH_2 -гетероциклоалкила, где циклический фрагмент содержит карбонат или тиокарбонат, необязательно замещенного -алкиларила, $-\text{C}(\text{R}^z)_2\text{OC}(\text{O})\text{NR}^z_2$, $-\text{NR}^z-\text{C}(\text{O})-\text{R}^y$, $-\text{C}(\text{R}^z)_2-\text{OC}(\text{O})\text{R}^y$, $-\text{C}(\text{R}^z)_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{OR}^y$, $-\text{C}(\text{R}^z)_2\text{OC}(\text{O})\text{SR}^y$, -алкил-S-C(O)R^y, -алкил-S-S-алкилгидрокси и -алкил-S-S-S-алкилгидрокси;

если Y и Y' представляют собой $-\text{NR}^v-$, то R¹¹, присоединенный к $-\text{NR}^v-$, независимо выбран из группы, состоящей из $-\text{H}$, $-\text{[C}(\text{R}^z)_2\text{]}_q-\text{COOR}^y$, $-\text{C}(\text{R}^x)_2\text{COOR}^y$, $-\text{[C}(\text{R}^z)_2\text{]}_q-\text{C}(\text{O})\text{SR}^y$ и -циклоалкилен-COOR^y;

если Y представляет собой $-\text{O}-$, а Y' представляет собой NR^v, то R¹¹, присоединенный к $-\text{O}-$, независимо выбран из группы, состоящей из $-\text{H}$, алкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероциклоалкила, необязательно замещенного CH_2 -гетероциклоалкила, где циклический фрагмент содержит карбонат или тиокарбонат, необязательно замещенного -алкиларила, $-\text{C}(\text{R}^z)_2\text{OC}(\text{O})\text{NR}^z_2$, $-\text{NR}^z-\text{C}(\text{O})-\text{R}^y$, $-\text{C}(\text{R}^z)_2-\text{OC}(\text{O})\text{R}^y$, $-\text{C}(\text{R}^z)_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{OR}^y$, $-\text{C}(\text{R}^z)_2\text{OC}(\text{O})\text{SR}^y$, -алкил-S-C(O)R^y, -алкил-S-S-алкилгидрокси и -алкил-S-S-S-алкилгидрокси; и R¹¹, присоединенный к $-\text{NR}^v-$, независимо выбран из группы, состоящей из H, $-\text{[C}(\text{R}^z)_2\text{]}_q-\text{COOR}^y$, $-\text{C}(\text{R}^x)_2\text{COOR}^y$, $-\text{[C}(\text{R}^z)_2\text{]}_q-\text{C}(\text{O})\text{SR}^y$ и -циклоалкилен-COOR^y;

или если Y и Y' независимо выбраны из $-\text{O}-$ и NR^v, то R¹¹ и R¹¹ вместе представляют собой -алкил-S-S-алкил- с образованием циклической группы, или R¹¹ и R¹¹ вместе представляют собой группу :



где:

V, W и W' независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного аралкила, гетероциклоалкила, арила, замещенного арила, гетероарила, замещенного гетероарила, необязательно замещенного 1-алкенила и необязательно замещенного 1-алкинила;

или V и Z соединены вместе посредством дополнительных 3-5 атомов с образованием циклической группы, содержащей 5-7 атомов, в которой 0-1 атомов представляют собой гетероатомы, а остальные представляют собой атомы углерода, содержащей в качестве заместителей гидроксигруппы, ацилокси, алкилтиокарбонил, алкоксикарбонил или арилоксикарбонил, присоединенные к атому углерода, который находится на расстоянии трех атомов от обеих групп Y, присоединенных к фосфору;

или V и Z соединены вместе посредством дополнительных 3-5 атомов с образованием циклической группы, в которой 0-1 атомов представляют собой гетероатомы, а остальные представляют собой атомы углерода, которая соединена с арильной группой в бета- или гамма-положении относительно Y, присоединенного к фосфору;

или V и W соединены вместе посредством дополнительных 3 атомов углерода с образованием необязательно замещенной циклической группы, содержащей 6 атомов углерода и замещенной одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксигруппы, ацилокси, алкоксикарбонил, алкилтиокарбонил и арилоксикарбонил, присоединенным к одному из указанных атомов углерода, расположенному на расстоянии трех атомов от Y, присоединенного к фосфору;

или Z и W соединены вместе посредством дополнительных 3-5 атомов с образованием циклической группы, в которой 0-1 атомов представляют собой гетероатомы, а остальные представляют собой атомы углерода, и V должен представлять собой арил, замещенный арил, гетероарил или замещенный гетероарил;

или W и W' соединены вместе посредством дополнительных 2-5 атомов с образованием циклической группы, в которой 0-2 атома представляют собой гетероатомы, а остальные представляют собой атомы углерода, и V должен представлять собой арил, замещенный арил, гетероарил или замещенный гетероарил;

Z выбран из группы, состоящей из $-\text{CHR}^z\text{OH}$, $-\text{CHR}^z\text{OC}(\text{O})\text{R}^y$, $-\text{CHR}^z\text{OC}(\text{S})\text{R}^y$, $-\text{CHR}^z\text{OC}(\text{S})\text{OR}^y$, $-\text{CHR}^z\text{OC}(\text{O})\text{SR}^y$, $-\text{CHR}^z\text{OCO}_2\text{R}^y$, $-\text{OR}^z$, $-\text{SR}^z$, $-\text{CHR}^z\text{N}_3$, $-\text{CH}_2$ -арил, $-\text{CH}(\text{арил})\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}=\text{CR}^z_2)\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{C}\equiv\text{CR}^z)\text{OH}$, $-\text{R}^z$, $-\text{NR}^z_2$, $-\text{OCOR}^y$, $-\text{OCO}_2\text{R}^y$, $-\text{SCOR}^y$, $-\text{SCO}_2\text{R}^y$, $-\text{NHCOR}^z$, $-\text{NHCO}_2\text{R}^y$, $-\text{CH}_2\text{NH}$ -арила, $-(\text{CH}_2)_q-\text{OR}^z$ и $-(\text{CH}_2)_q-\text{SR}^z$;

q представляет собой целое число 2 или 3;

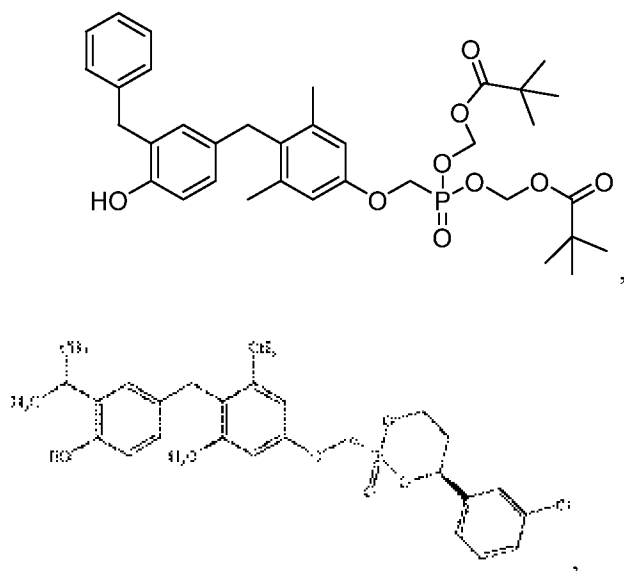
каждый R^z выбран из группы, состоящей из R^y и $-\text{H}$;

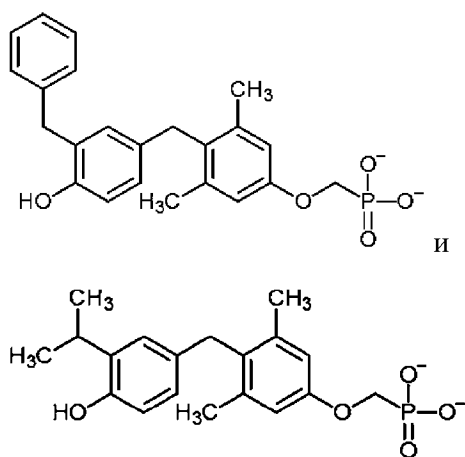
каждый R^y выбран из группы, состоящей из алкила, арила, гетероциклоалкила и аралкила;

каждый R^x независимо выбран из группы, состоящей из $-\text{H}$ и алкила, или R^x и R^x вместе образуют циклическую алкильную группу;

каждый R^v выбран из группы, состоящей из $-\text{H}$, низшего алкила, ацилоксиалкила, алкоксикарбонилоксиалкила и низшего ацила.

2. Способ по п. 1, в котором вводимое соединение включает одно или более соединений, имеющих структуру, выбранную из группы, состоящей из:





, или их фармацевтически приемлемых солей.

3. Способ по любому из п. 1 или п. 2, в котором болезнь накопления гликогена включает одну или более из болезни накопления гликогена типов 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12, агликогеноза, болезни Помпе, болезни Кори, болезни Форбса, ограниченного декстриноза, болезни деветвящего фермента, болезни Андерсена, дефицита гликогенфосфорилазы, дефицита ветвящего фермента, амилопектиноза, дефицита гликогенветвящего фермента, болезни Мак-Ардла, болезни Герса, болезни Таруи, аутомного дефицита киназы фосфорилазы печени и мышц, аутомного дефицита киназы фосфорилазы печени, X-сцепленного дефицита киназы фосфорилазы печени, БНГ X-типа, синдрома Фанкони-Бикеля или дефицита альдолазы А.

4. Способ по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что введение указанного соединения приводит к смягчению дефекта накопления гликогена.

5. Способ по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что введение указанного соединения приводит к снижению уровней липидов в сыворотке или холестерина в сыворотке.

6. Способ по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что введение указанного соединения приводит к смягчению стеатоза печени, гиперхолестеринемии или воспаления печени, ассоциированных с болезнью накопления гликогена.

7. Способ по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что указанная болезнь накопления гликогена ассоциирована с кардиомегалией, гепатомегалией, стеатозом печени, гиперлипидемией, гиперхолестеринемией, повышенной АЛТ, повышенной

АСТ, повышенными триглицеридами в сыворотке, фиброзом печени, циррозом, гепатоцеллюлярной аденомой или гепатоцеллюлярной карциномой.

8. Способ по любому из пп. 1-7, дополнительно включающий введение второго терапевтического агента.

9. Способ по п. 8, отличающийся тем, что второй терапевтический агент выбран из группы, состоящей из крахмала, сахара, аминокислоты, пептида, фермента, и средства генной терапии, или любых их комбинаций.

10. Способ по любому из пп. 8-9, отличающийся тем, что второй терапевтический агент выбран из группы, состоящей из кукурузного крахмала, картофельного крахмала, крахмала пшеницы, растительного крахмала и маниока, или любых их комбинаций.

11. Способ по пп. 8-9, отличающийся тем, что второй терапевтический агент содержит глюкозу, галактозу, фруктозу, сахарозу, мальтозу, лактозу, арабинозу или другой сахар, или любую их комбинацию.

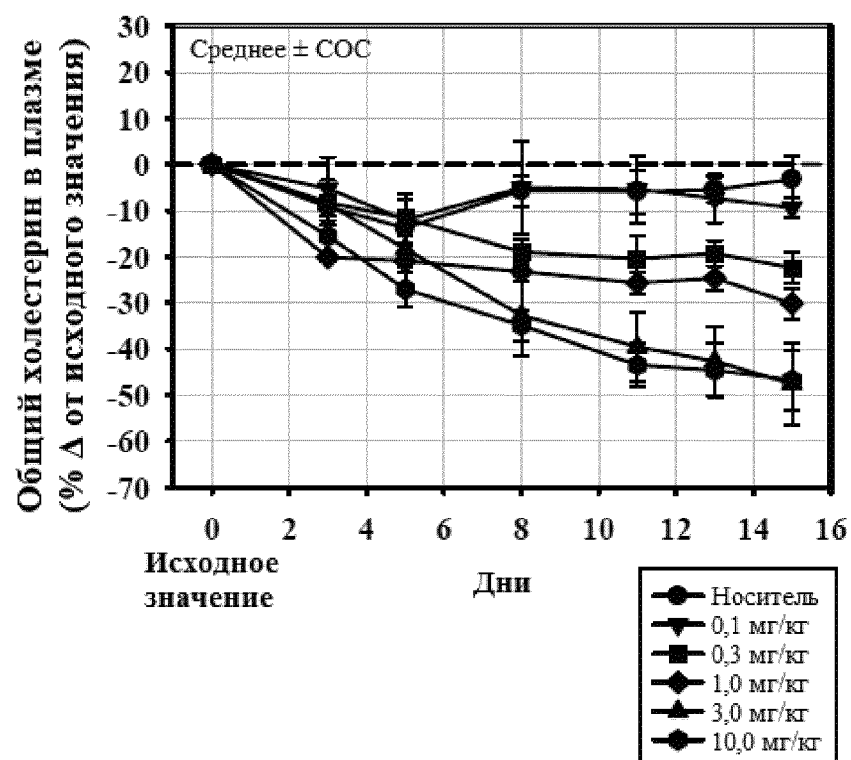
12. Способ по пп. 8-9, отличающийся тем, что второй терапевтический агент выбран из группы, состоящей из алглюкозидазы альфа, глюкоза-6-фосфатазы, деветвящего фермента, гликогенсинтазы, транслоказы глюкоза-6-фосфатазы, транслоказы фосфатазы, альфа-1-4-глюкозидазы, амило-1-6-глюкозидазы, амило-1,4→1,6-трансглюкозидазы, гликогенфосфорилазы, фосфофруктокиназы, циклический-3',5' АМФ-зависимой киназы, транспортера глюкозы 2 типа и альдолазы А, или любой их комбинации.

13. Способ по пп. 8-9, отличающийся тем, что второй терапевтический агент выбран из группы, состоящей из инсулина, инсулинподобного пептида, глюкагона и глюкагоноподобного пептида, или любых их комбинаций.

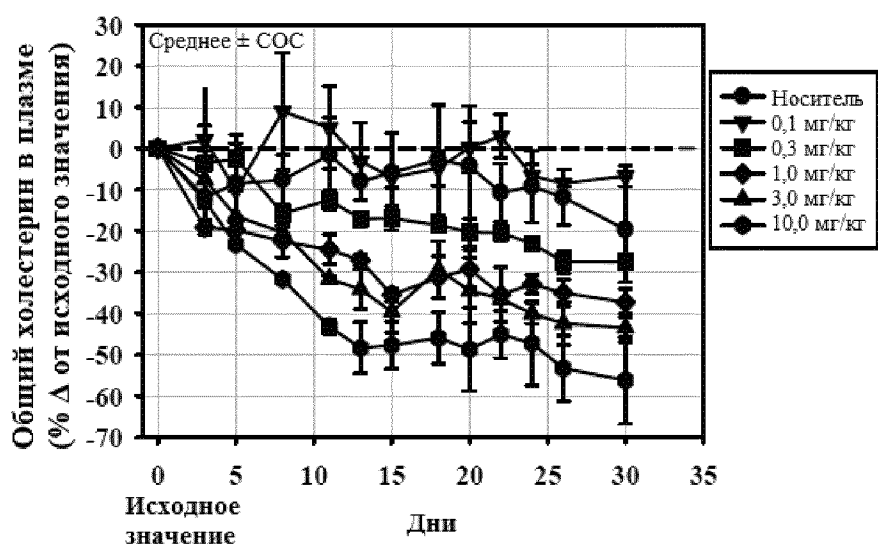
14. Способ по любому из пп. 1-13, отличающийся тем, что указанное соединение вводят совместно с трансплантатом печени, почки или костного мозга.

15. Способ по любому из пп. 1-14, отличающийся тем, что указанная болезнь накопления гликогена представляет собой болезнь накопления гликогена Ia.

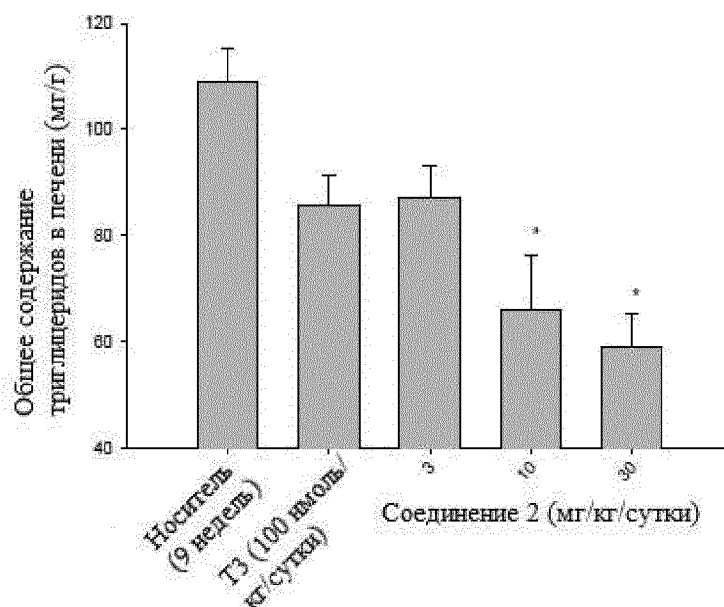
16. Способ по любому из пп. 1-14, отличающийся тем, что введение указанного соединения приводит к снижению массы тела, массы печени, массы печени по отношению к массе тела, или уровней триглицеридов в печени.



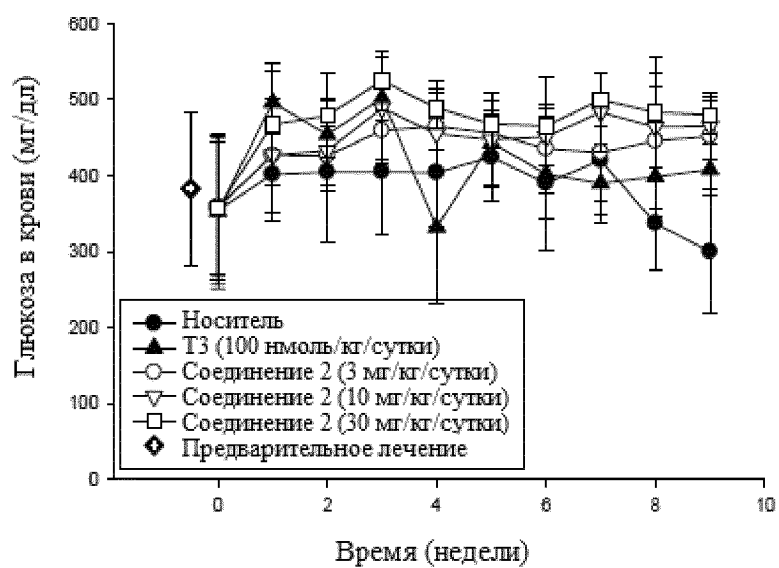
Фигура 1



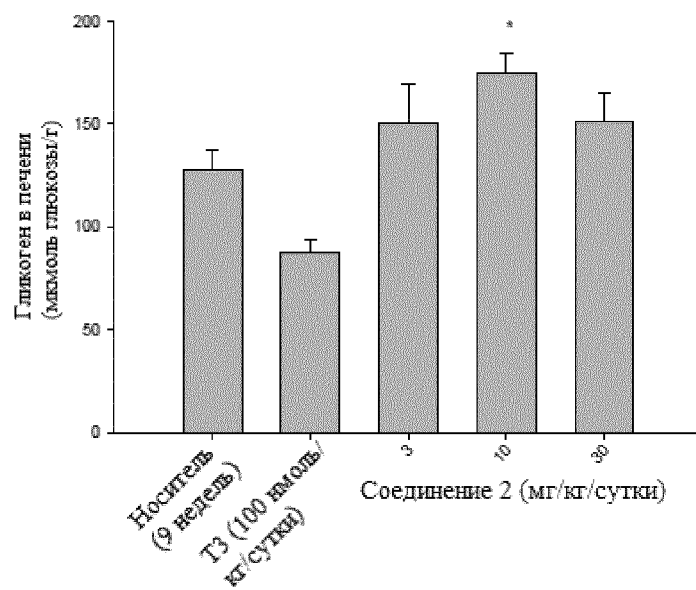
Фигура 2



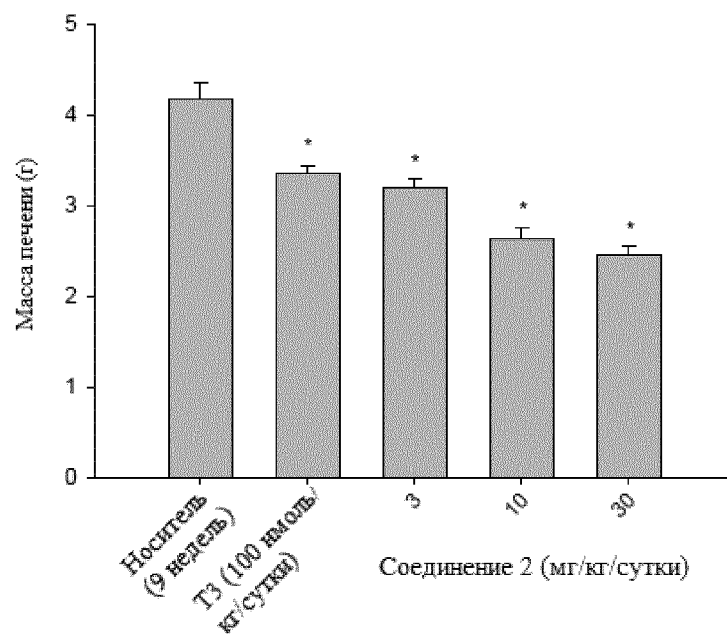
Фигура 3



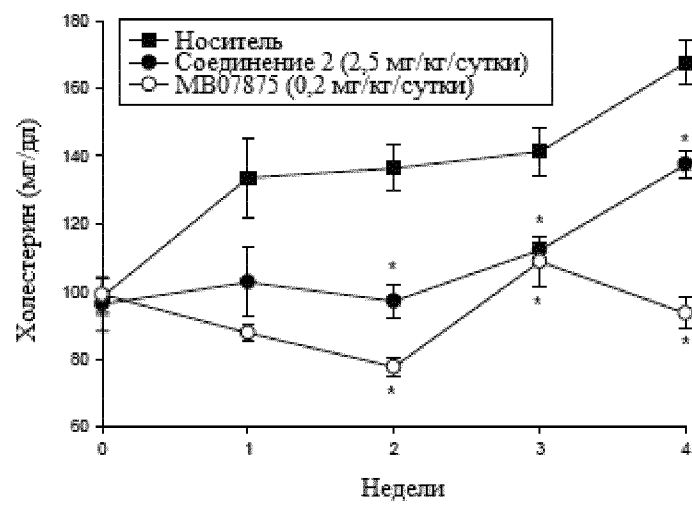
Фигура 4



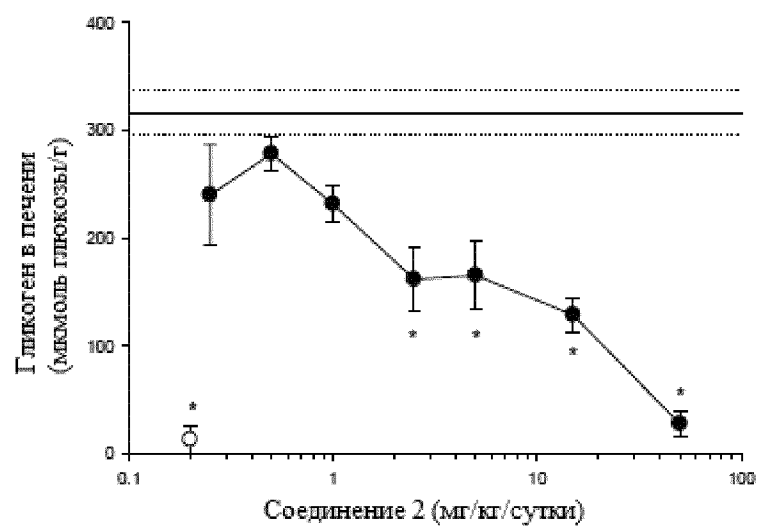
Фигура 5



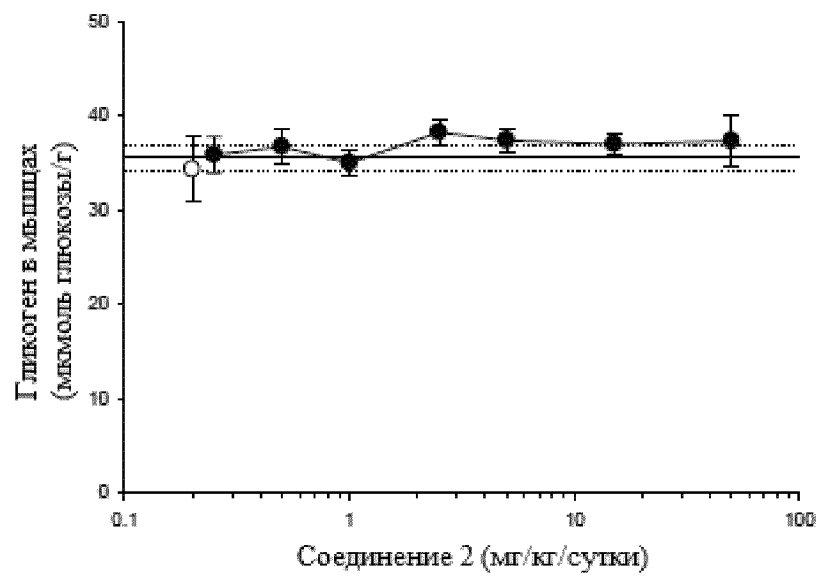
Фигура 6



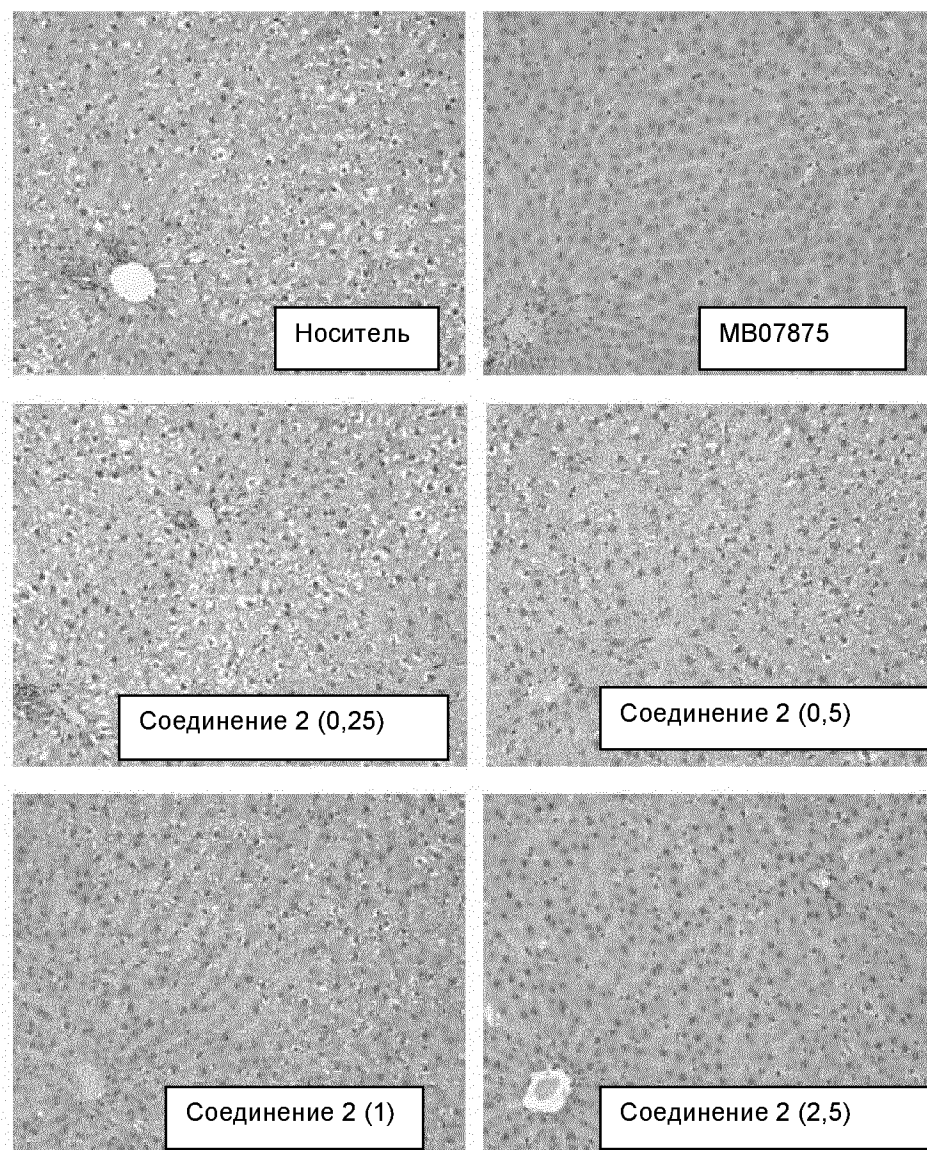
Фигура 7



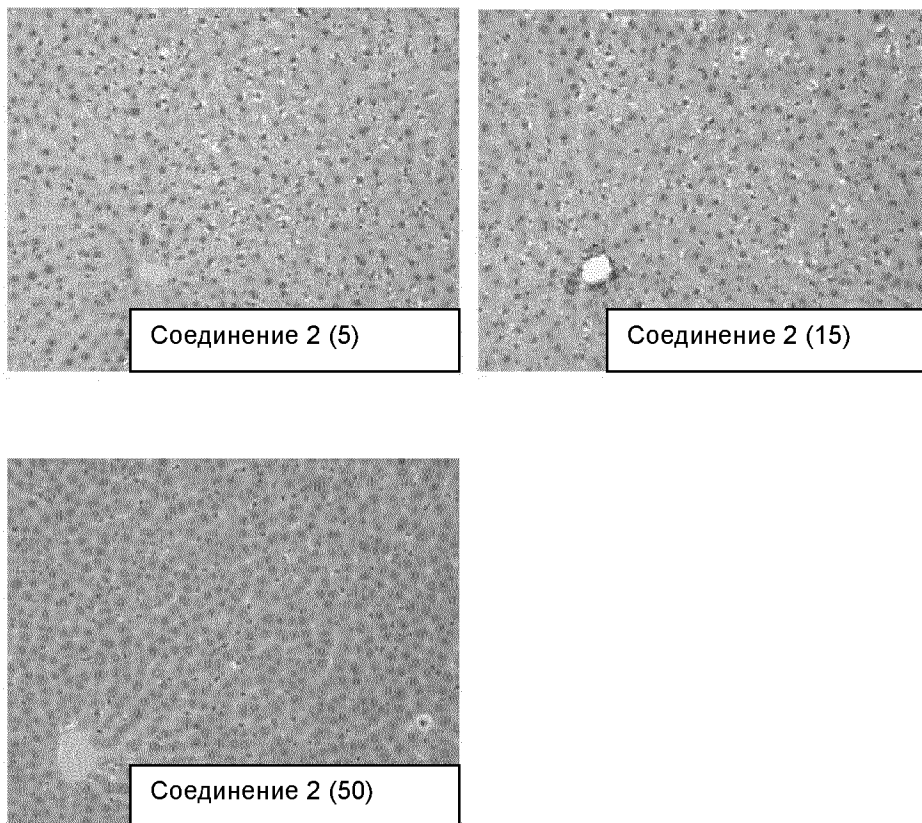
Фигура 8А



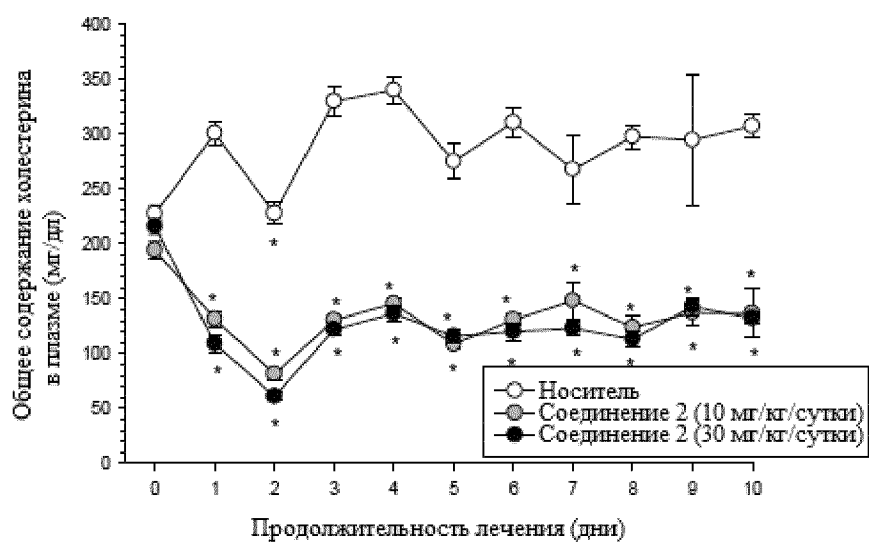
Фигура 8В



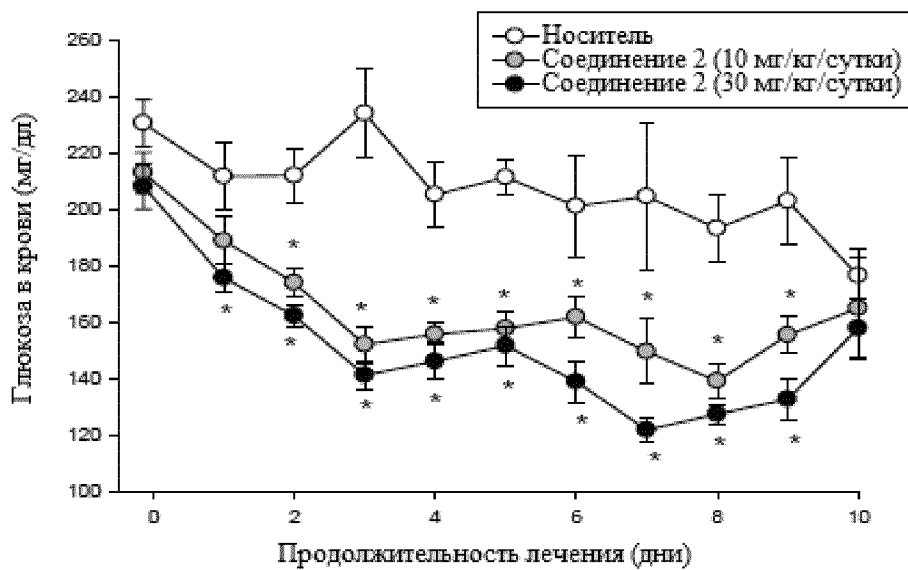
Фигура 9



Фигура 9, продолжение

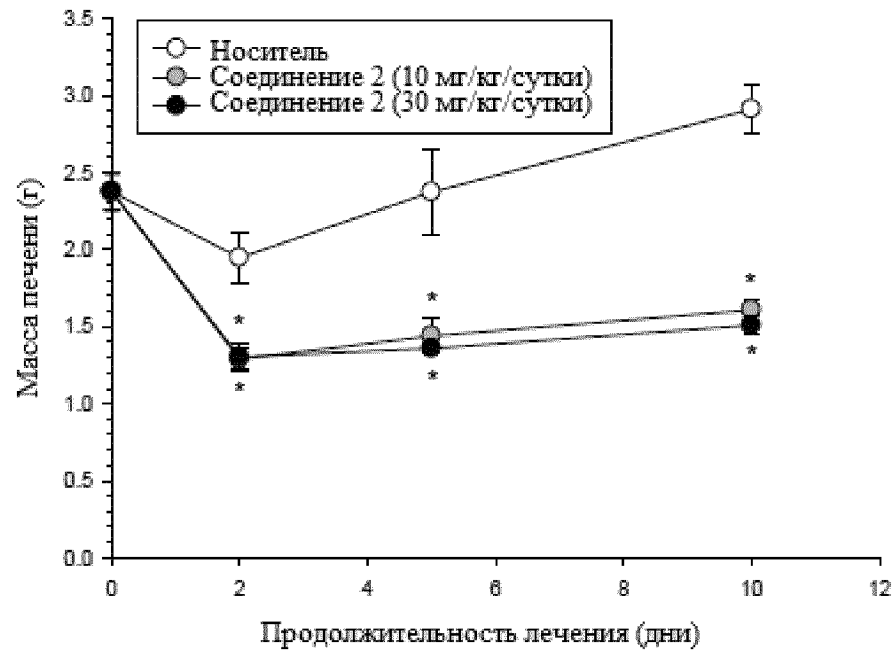


Фигура 10

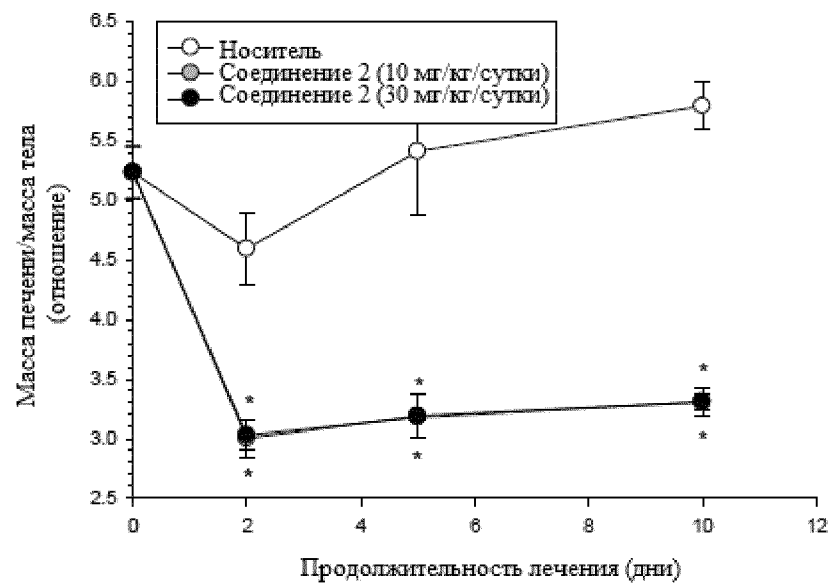


Фигура 11

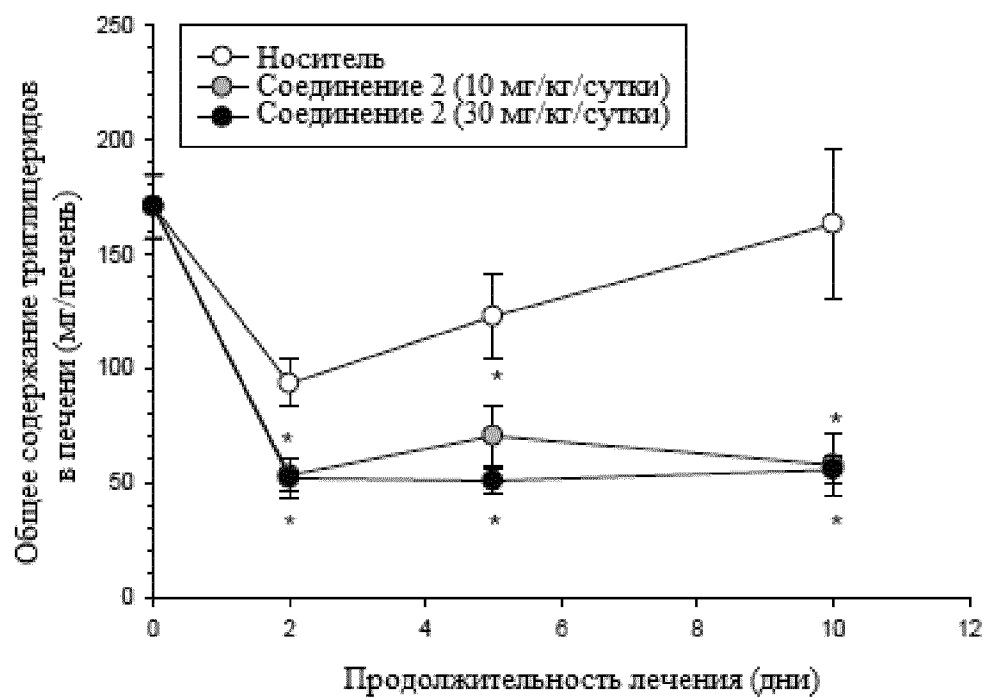
А)



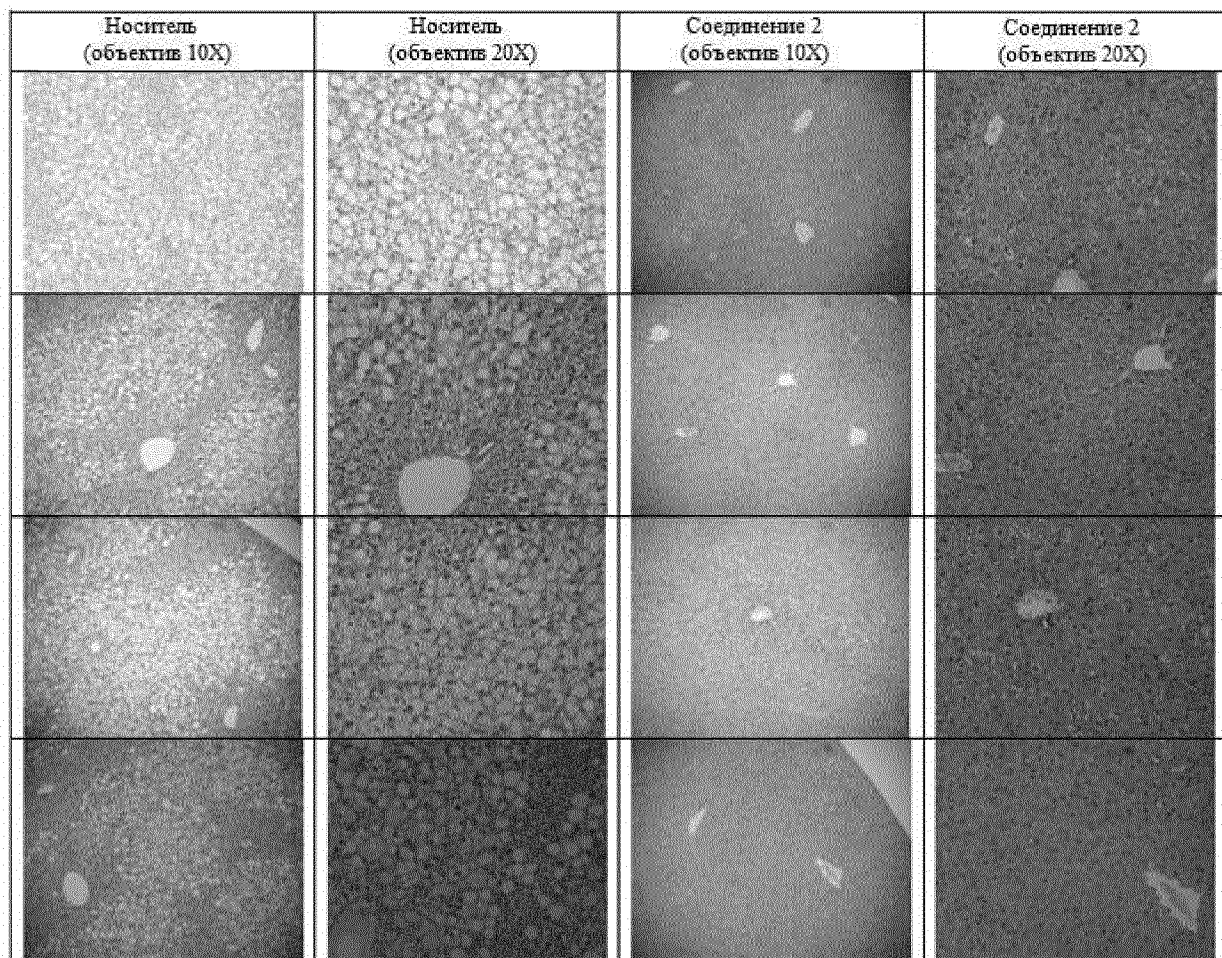
В)



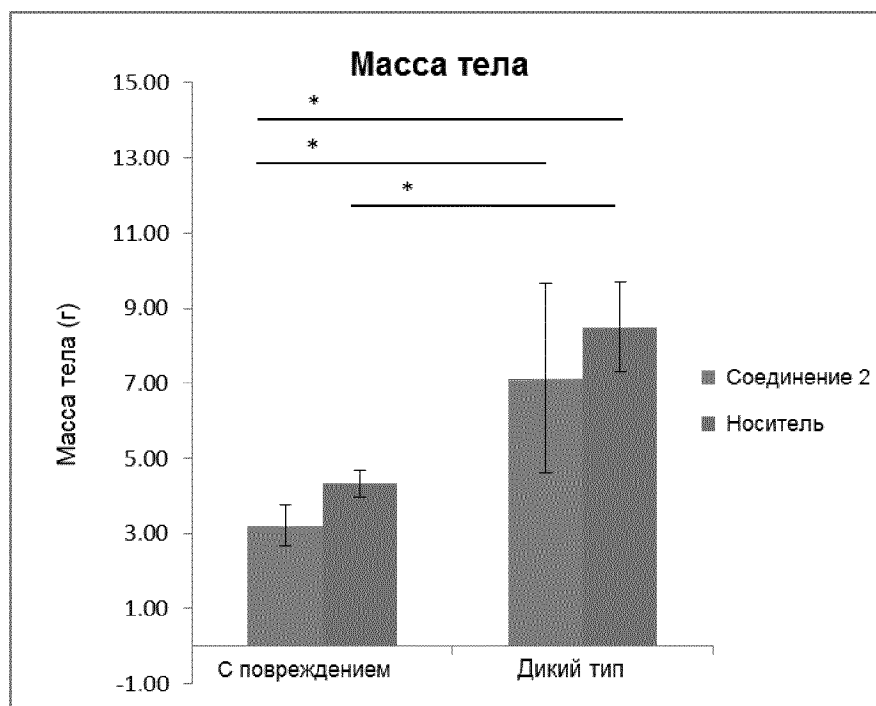
Фигура 12



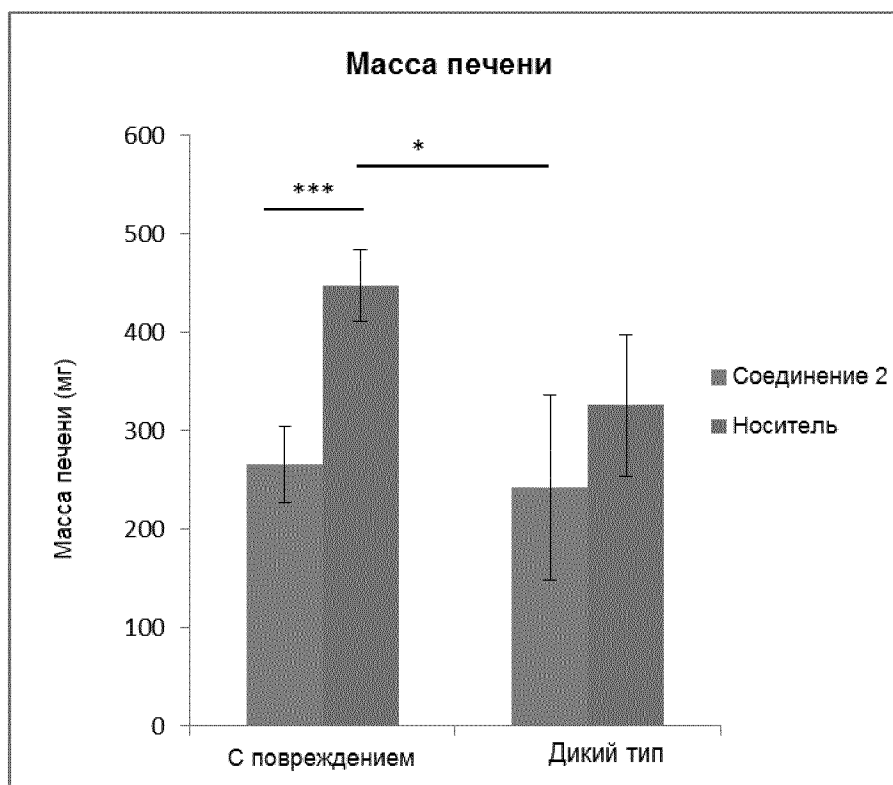
Фигура 13



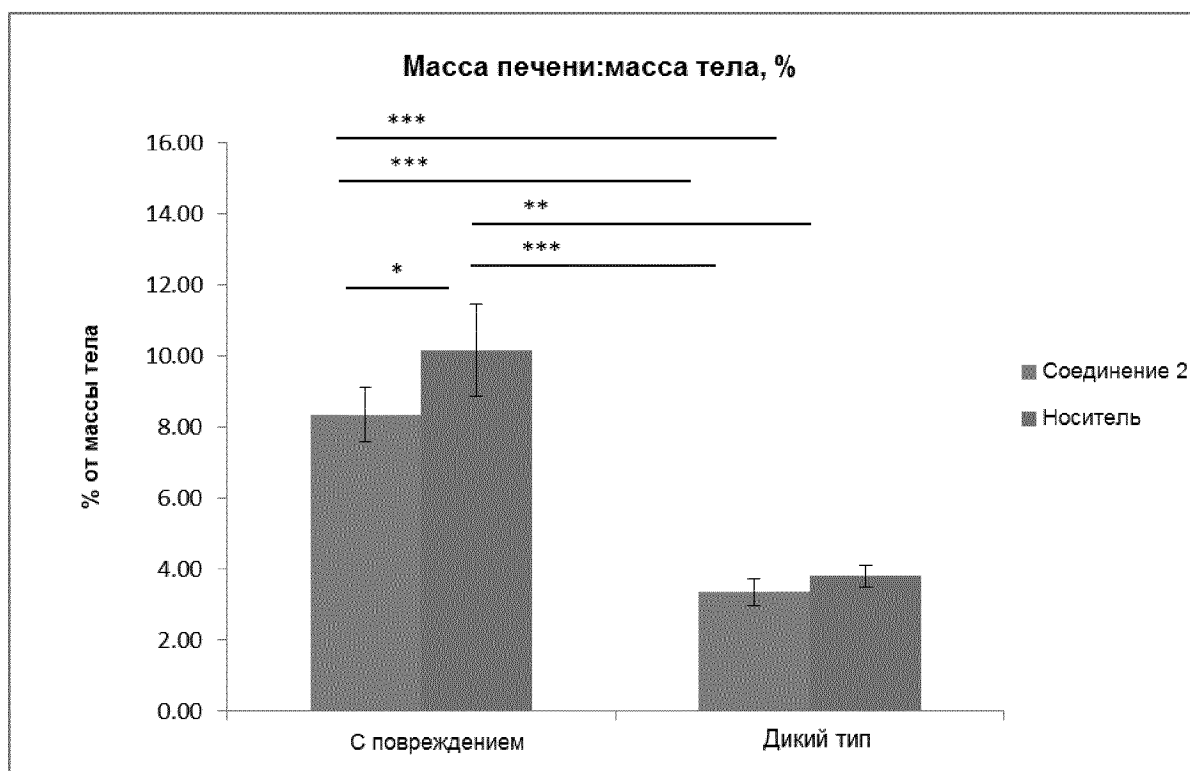
Фигура 14



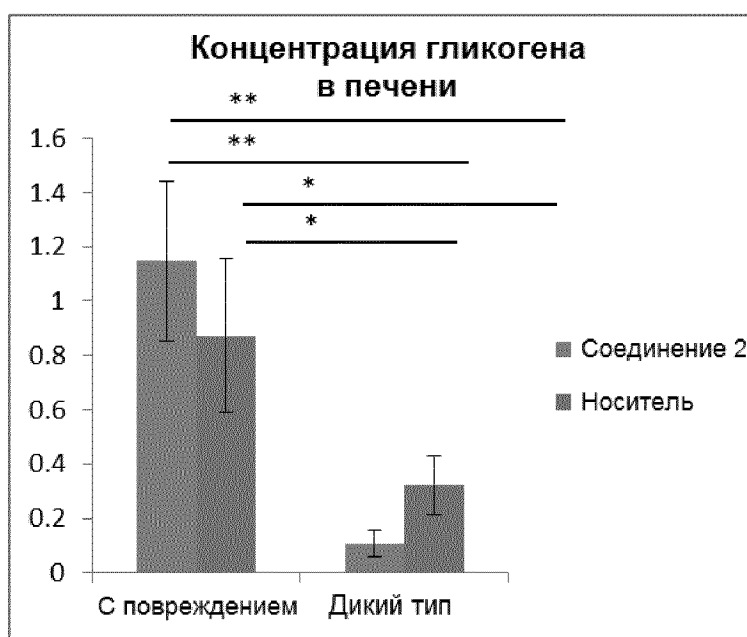
Фигура 15



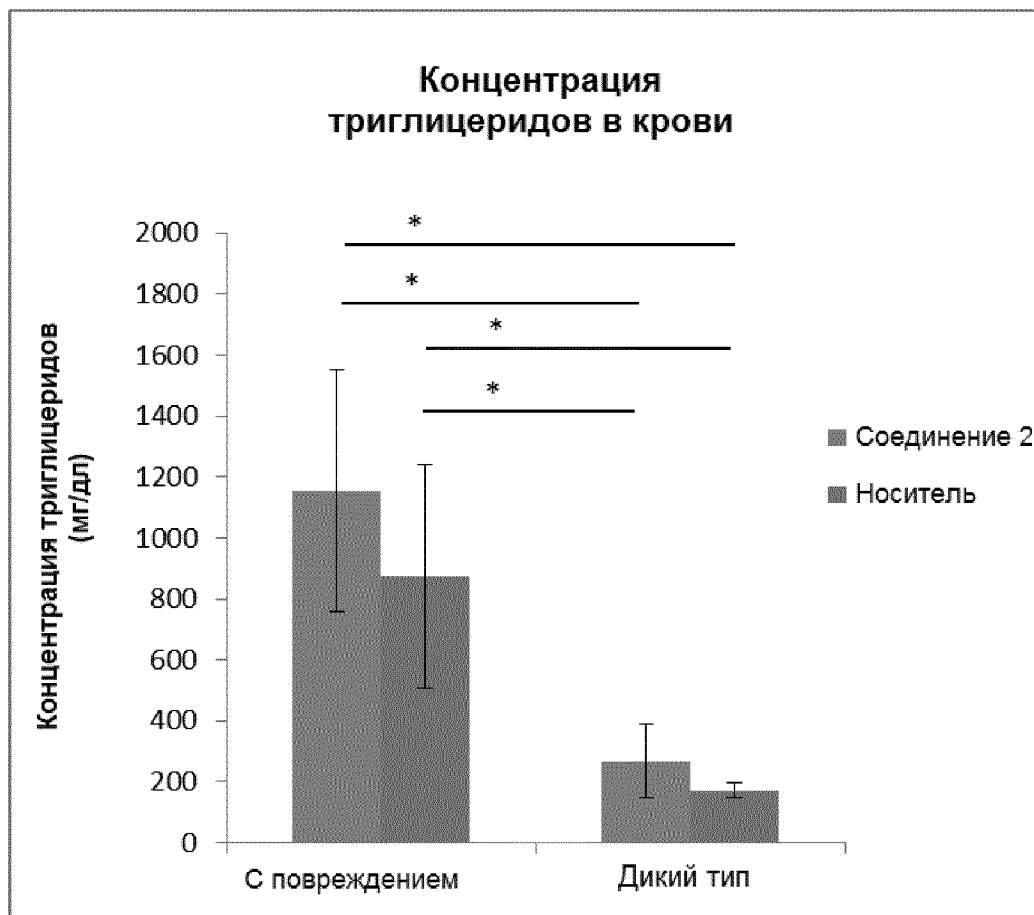
Фигура 16



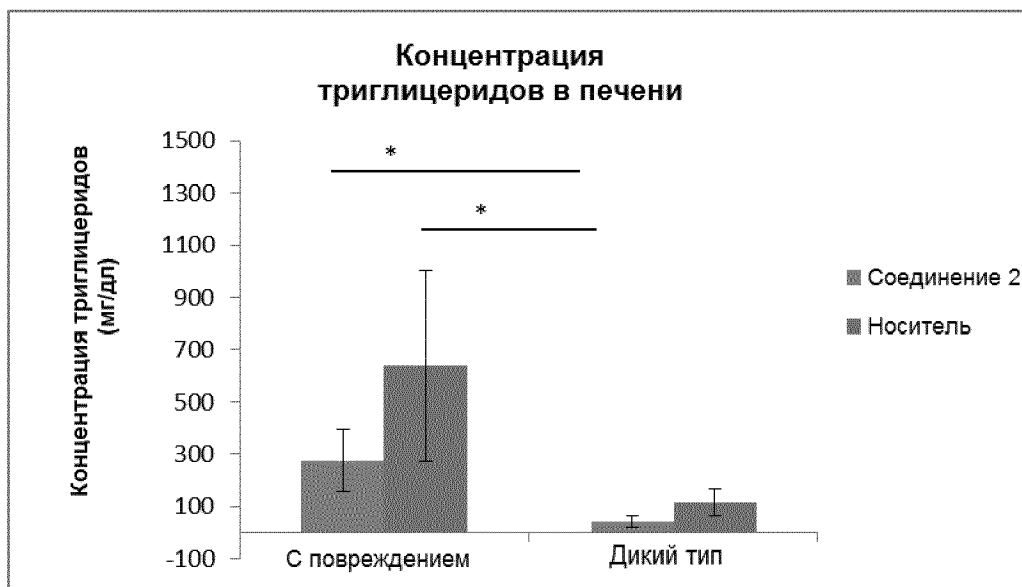
Фигура 17



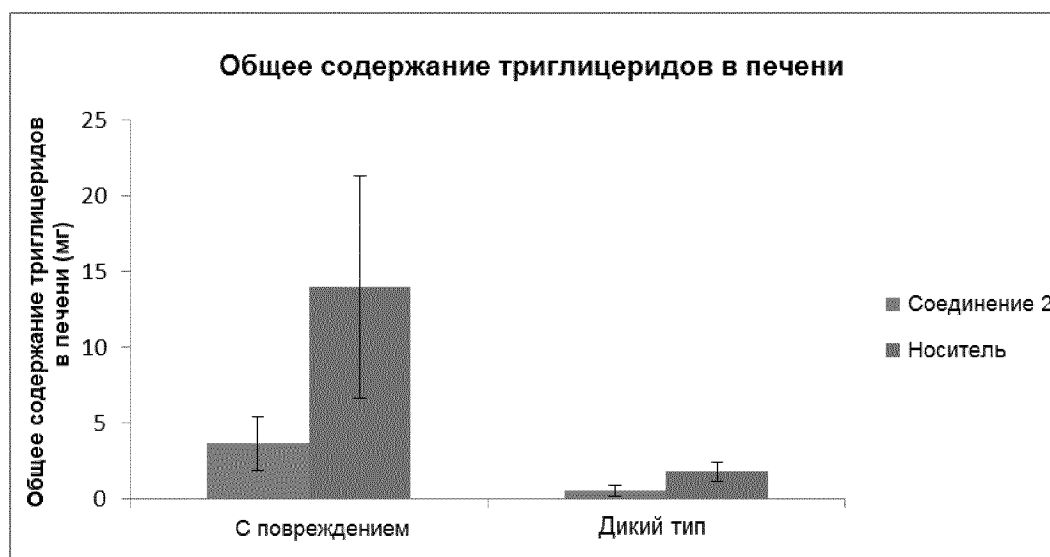
Фигура 18



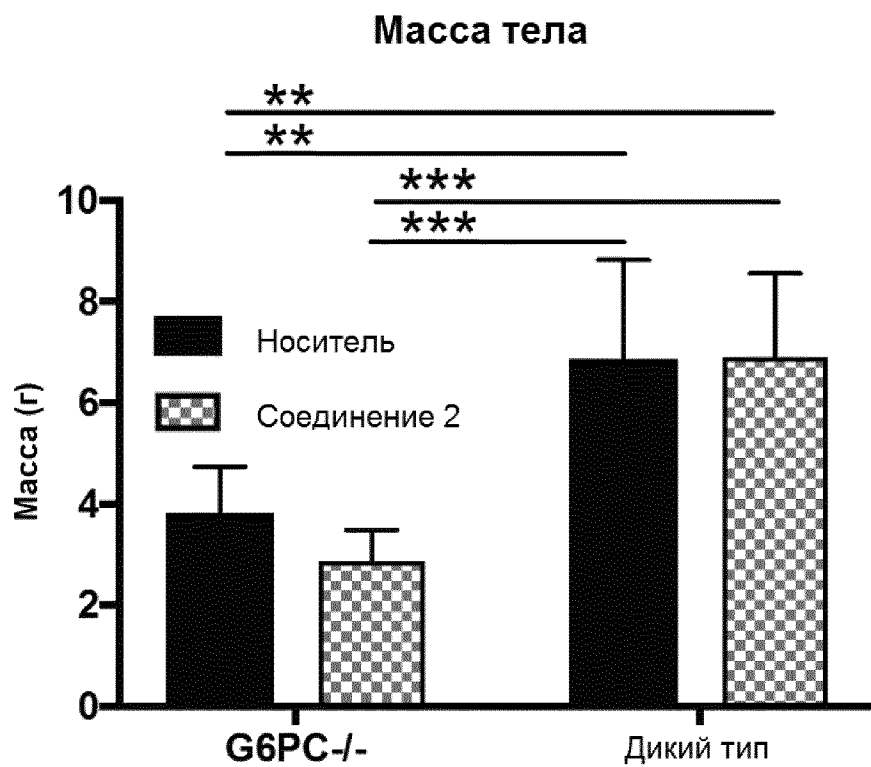
Фигура 19



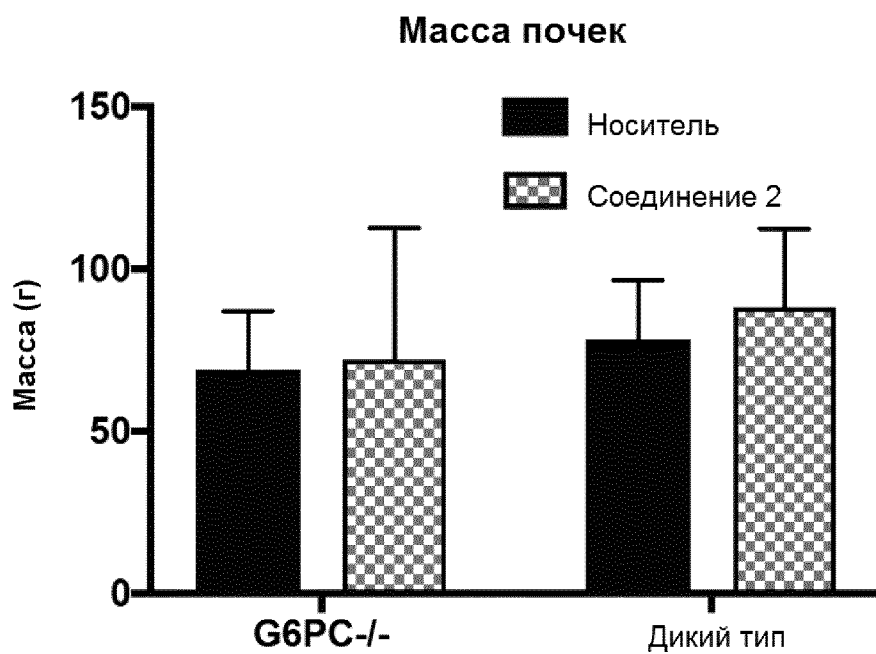
Фигура 20



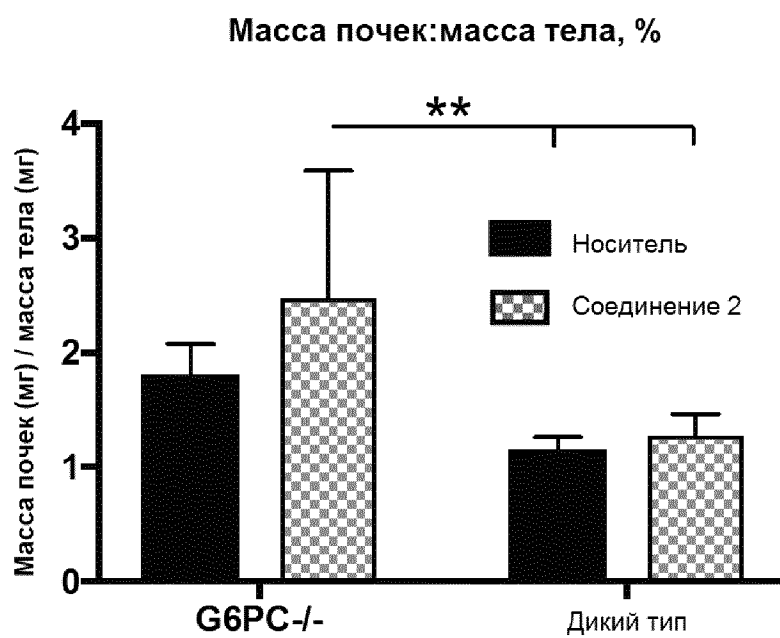
Фигура 21



Фигура 22



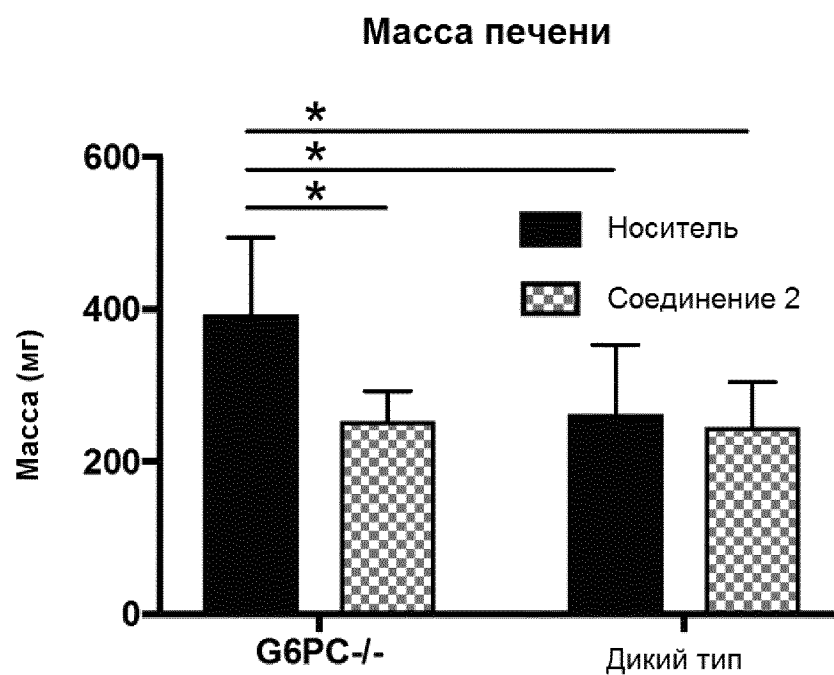
Фигура 23(A)



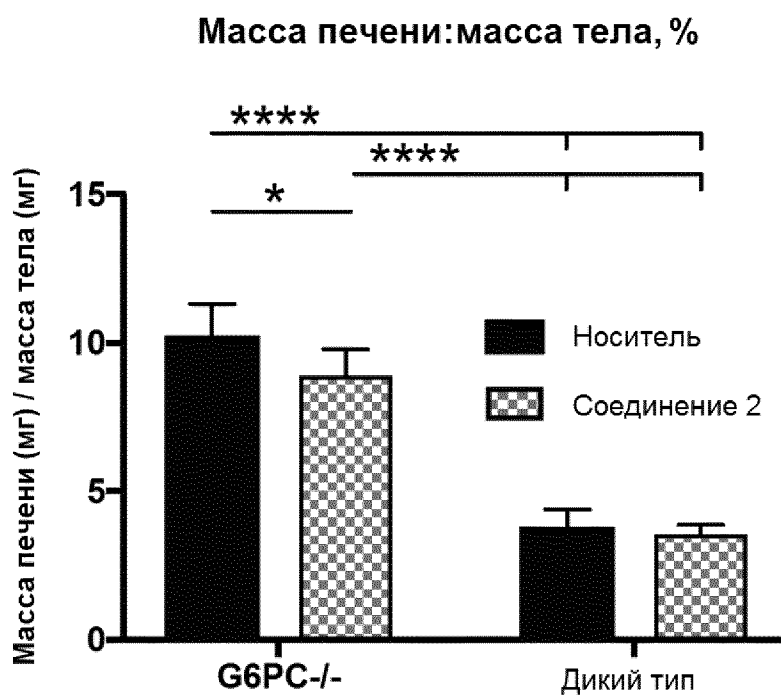
Фигура 23(B)



Фигура 24

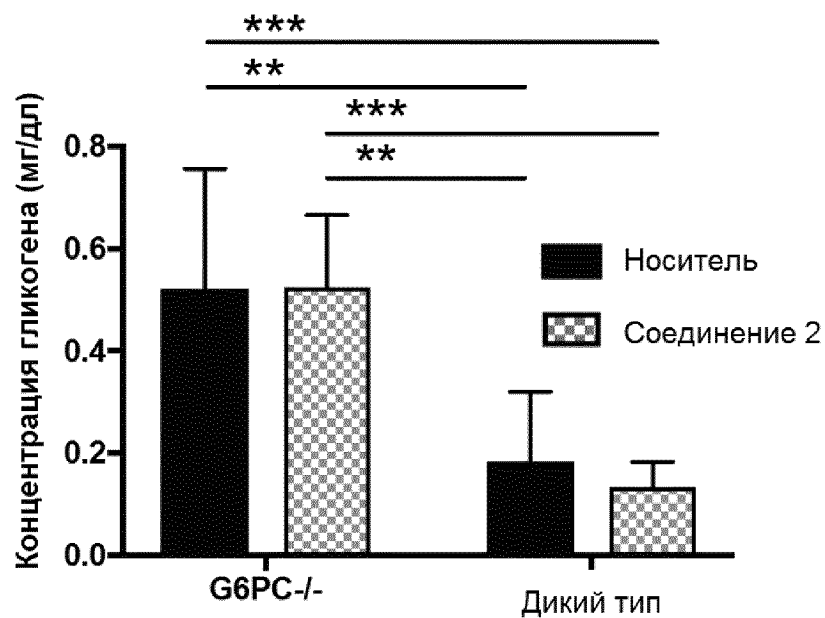


Фигура 25(A)



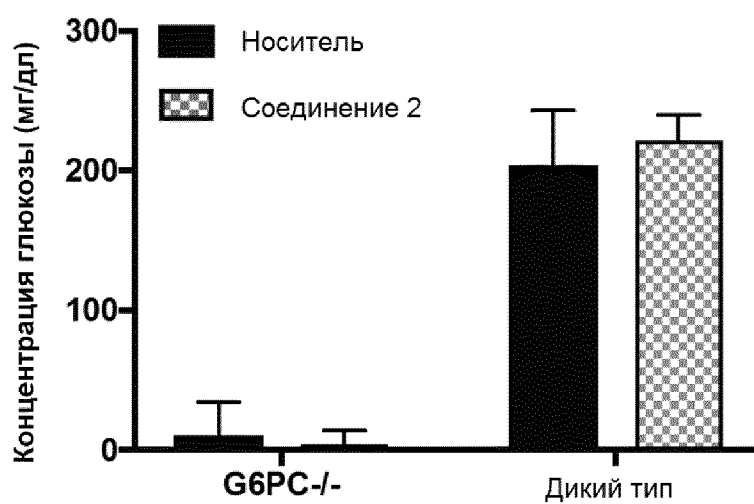
Фигура 25(B)

Концентрация гликогена в печени

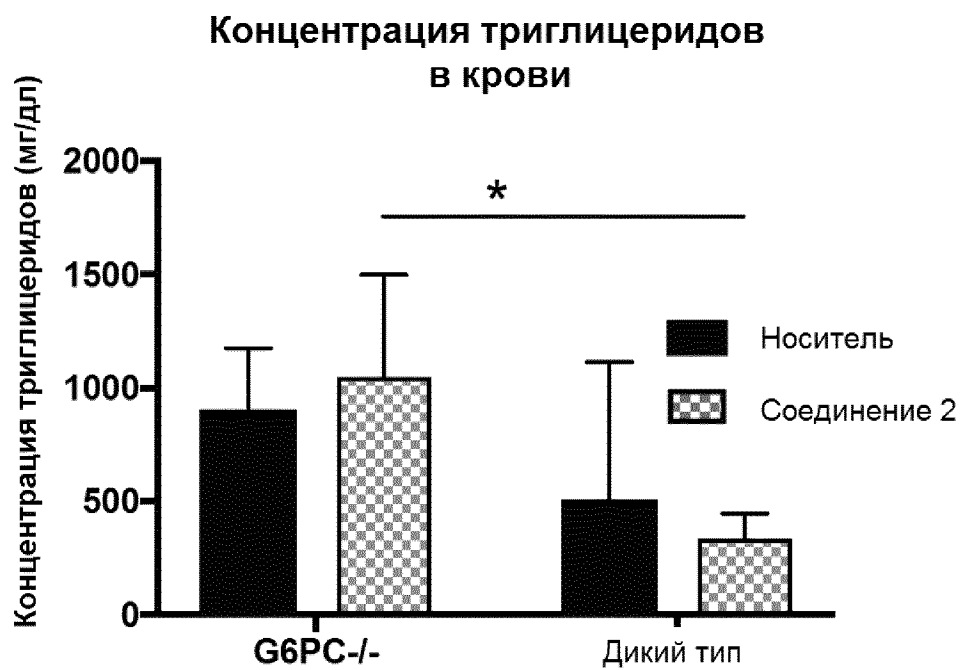


Фигура 26

Концентрация глюкозы в крови



Фигура 27



Фигура 28