

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201791982** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2020.02.17

(51) Int. Cl. *A61K 31/40* (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
C07D 215/20 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2016.03.07

(54) **СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ И/ИЛИ ЛИПОДИСТРОФИИ**

(31) **62/130,488**

(72) Изобретатель:

(32) **2015.03.09**

Мантзорос Кростос (US)

(33) **US**

(74) Представитель:

(86) **PCT/US2016/021162**

Медведев В.Н. (RU)

(87) **WO 2016/144862 2016.09.15**

(71) Заявитель:

**ИНТЕКРИН ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.
(US)**

(57) Настоящее изобретение относится к способам лечения заболевания, связанного с резистентностью к инсулину, выбранного из неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и ее осложнений, липодистрофического синдрома или их комбинации, селективным агонистом PPAR γ , INT131 и необязательно витамином E или их композициями. НАЖБП, которые могут подвергаться лечению способами и композициями по настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, простую неалкогольную жировую печень и неалкогольный стеатогепатит (NASH). Липодистрофические синдромы, которые могут подвергаться лечению способами и композициями по настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, генерализованную липодистрофию, включая врожденную генерализованную липодистрофию и приобретенную генерализованную липодистрофию и/или частичную липодистрофию, включая врожденную частичную липодистрофию и приобретенную частичную липодистрофию, каждая из которых может включать или может не включать гиперплексию и/или гипергликемию и может включать или может не включать НАЖБП.

A1

201791982

201791982

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-544946ЕА/031

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ И/ИЛИ ЛИПОДИСТРОФИИ

Предпосылки создания изобретения

[001] В здоровой печени содержится минимальное количество жира. В случае, когда значительное количество (обычно более 5%) клеток в печени имеет аномальное накопление жира, печень считается больной. Жировые заболевания печени состоят из двух основных категорий, в зависимости от того, вызваны ли они чрезмерным потреблением алкоголя или нет. Жировые заболевания печени, которые не вызваны чрезмерным потреблением алкоголя, называются неалкогольными жировыми болезнями печени («НАЖБП»), которые состоят из простой неалкогольной жировой печени («NAFL»), а у значительной части пациентов переходит к более тяжелой форме, связанной с воспалением, называемой неалкогольным стеатогепатитом («NASH»). NAFL и/или NASH могут также включать рубцевание печени, известное как фиброз печени, или, в более тяжелой форме, цирроз печени. Рубцевание печени снижает функцию печени вплоть до печеночной недостаточности.

[002] НАЖБП имеют много невзаимоисключающих причин, включая недоедание, переедание, ожирение, диабет, лекарства и гиперлипидемию. Однако основной причиной НАЖБП являются высокожирные, высококалорийные диеты, приводящие к избыточному количеству энергии, которое превышает емкость жировой ткани и поэтому накапливается в печени. NASH положительно коррелирует с метаболическим синдромом (то есть заболеваниями, связанными с сахарным диабетом типа 2, такими как резистентность к инсулину, ожирение туловища, гиперлипидемия и гипертония), хотя корреляция не составляет 100%.

[003] За последние 20 лет число случаев НАЖБП почти удвоилось. По оценкам, почти 30% людей в развитых странах имеют NAFL или NASH, включая 20% взрослых в Соединенных Штатах. Лучший способ профилактики и лечения НАЖБП – низкокалорийная диета и физические упражнения. Однако из-за добровольного несоблюдения, невозможности осуществления и/или долгосрочного ограничения

диеты многие пациенты также должны проходить лечение с помощью фармацевтических препаратов.

[004] Современные фармацевтические препараты, которые были предложены или испытаны в предыдущих исследованиях, несмотря на то, что еще не были одобрены для НАЖБП, включают витамин С, витамин Е, бетаин, метформин, орлистат, селен, тиазолидиндионы («TZD»), уродезоксихолевую кислоту и пентоксифиллин. Текущие испытания, одобренные Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов в США, включают: GR-MD-02, галактозосодержащий полисахарид, производимый корпорацией Galectin Therapeutics Inc., для лечения NASH с сопутствующим фиброзом печени; Nadassah, фармацевтическая технология LTD, которая включает питание пациентов с естественными антителами к кишечной флоре, связанной с НАЖБП; и обетихоловую кислоту для лечения NASH с сопутствующим фиброзом печени, продвигаемую корпорацией Intercept Pharmaceuticals, Inc.

[005] Было предложено множество других средств в качестве либо прямого, либо косвенного лечения НАЖБП (например, интерлейкин-22 (публикация заявки на патент США № 20140377222); производные пиперина (публикация заявки на патент США № 20140371271); модификаторы ядерного транспорта (публикация заявки на патент США № 20140336113) и штамм *Bifidobacterium pseudocatenulatum* СЕСТ 7765 (публикация заявки на патент США № 20140369965)).

[006] Липодистрофические синдромы имеют место либо с полной, либо с частичной недостаточностью жировой ткани. Липодистрофические синдромы имеют более тяжелое проявление, хотя менее распространены, чем НАЖБП. Пациенты с генерализованной липодистрофией (то есть врожденной и/или приобретенной) имеют нарушения метаболизма, соответствующие метаболическому синдрому и гепатомегалии вследствие жировой инфильтрации печени. Пациенты с врожденной частичной липодистрофией также имеют метаболические осложнения, включая резистентность к инсулину, обычно сопровождающиеся гипертриглицеридемией, гиперлипидемией и, возможно, гипергликемией.

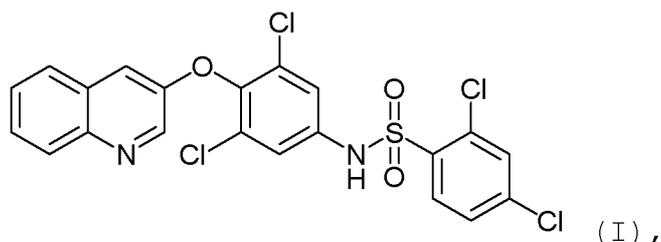
[007] План лечения липодистрофического синдрома аналогичен

плану лечения НАЖБП, включая диету, физические упражнения и лечение основных метаболических нарушений. Многие из тех же препаратов, которые применяются для лечения НАЖБП, были применены для лечения липодистрофических синдромов. Недавно одобренным препаратом для лечения врожденной полной генерализованной липодистрофии, связанной с метаболической дисфункцией, является лептин.

[008] Несмотря на внимание, которое в последнее время наблюдается по отношению к НАЖБП и липодистрофическим синдромам, до сих пор отсутствуют эффективные фармацевтические варианты их лечения. Отсутствие эффективного лечения в сочетании с быстрым ростом распространенности заболеваний создает в рассматриваемой области настоятельную потребность в новых лекарствах и способах лечения НАЖБП и/или липодистрофических синдромов.

Краткое описание изобретения

[009] Настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания, связанного с резистентностью к инсулину, выбранного из неалкогольного жирового заболевания печени («НАЖБП»), липодистрофического синдрома или их комбинации, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I):



[010] или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира или пролекарства.

[011] Соединение формулы (I) также известно как 2,4-дихлор-N-[3,5-дихлор-4-(3-хинолинилокси)фенил]бензолсульфонамид (наименование ACD/IUPAC) и упоминается как INT131 повсюду в описании.

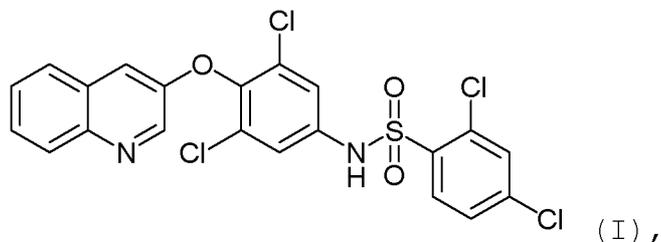
[012] В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания, связанного с резистентностью к инсулину, выбранного из НАЖБП,

липодистрофического синдрома или их комбинации, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) и эффективного количества витамина Е.

[013] В предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания, связанного с резистентностью к инсулину, выбранного из НАЖБП, синдрома липодистрофии или их комбинации, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) и эффективного количества витамина Е сопутствующе, одновременно или последовательно.

[014] В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания, связанного с резистентностью к инсулину, выбранного из НАЖБП, липодистрофического синдрома или их комбинации, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения формулы (I) в количестве от приблизительно 0,1 до приблизительно 10,0 миллиграммов («мг») в день, предпочтительно от приблизительно 1 до приблизительно 2 мг в день, более предпочтительно, приблизительно 1 или приблизительно 2 мг в день и витамина Е в количестве от приблизительно 1 до приблизительно 10000 международных единиц («IU») в день, предпочтительно от приблизительно 400 до приблизительно 1000 IU в день и более предпочтительно, приблизительно 400, 800 или 1000 IU в день.

[015] Настоящее изобретение относится к способу лечения НАЖБП, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I):



или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира или пролекарства.

[017] В предпочтительном варианте осуществления настоящее

изобретение относится к способу лечения неалкогольной жировой печени (NAFL), включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества INT131 или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира или пролекарства.

[018] В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения NAFL с сопутствующим фиброзом печени, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества INT131 или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира или пролекарства.

[019] В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения NAFL с сопутствующим циррозом печени, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества INT131 или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира или пролекарства.

[020] В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения неалкогольного стеатогепатита (NASH), включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества INT131 или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира или пролекарства.

[021] В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения NASH с сопутствующим фиброзом печени, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества INT131 или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира или пролекарства.

[022] В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения NASH с сопутствующим циррозом печени, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества INT131 или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира или пролекарства.

[023] В другом предпочтительном варианте осуществления

настоящее изобретение относится к способу лечения НАЖБП, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, от приблизительно 0,1 до приблизительно 10,0 мг в день INT131 или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира или пролекарства, предпочтительно от приблизительно 1 до приблизительно 5 мг в день, более предпочтительно приблизительно 1 или приблизительно 2 мг в день.

[024] В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения НАЖБП, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества INT131 или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира или пролекарства, причем способ предоставляет оценку активности НАЖБП («NAS») в 7 или менее, предпочтительно 5 или менее и более предпочтительно 3 или менее.

[025] В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для лечения заболевания, связанного с резистентностью к инсулину, выбранного из НАЖБП, липодистрофического синдрома или их комбинации, содержащей INT131.

[026] В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для лечения НАЖБП, содержащей INT131.

[027] В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для лечения липодистрофического синдрома, включающей INT131.

[028] В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения липодистрофического синдрома, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества INT131 или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира или пролекарства.

[029] В предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения генерализованной липодистрофии, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества INT131 или его

фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира или пролекарства.

[030] В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения врожденной генерализованной липодистрофии, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества INT131 или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира или пролекарства.

[031] В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения приобретенной генерализованной липодистрофии, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества INT131 или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира или пролекарства.

[032] В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения частичной липодистрофии, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества INT131 или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира или пролекарства.

[033]

[034] В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения врожденной частичной липодистрофии, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества INT131 или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира или пролекарства.

[035] В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения приобретенной частичной липодистрофии, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества INT131 или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира или пролекарства.

[036] В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения гиперлипидемии, включающему введение пациенту, страдающему липодистрофическим синдромом и

гиперлипидемией, терапевтически эффективного количества INT131 или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира или пролекарства.

[037] В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения гиперлипидемии, включающему введение пациенту, страдающему липодистрофическим синдромом, НАЖБП и гиперлипидемией, терапевтически эффективного количества INT131 или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира или пролекарства.

[038] В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения гипергликемии, включающему введение пациенту, страдающему липодистрофическим синдромом и гипергликемией, терапевтически эффективного количества INT131 или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира или пролекарства.

[039] В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения гипергликемии, включающему введение пациенту, страдающему липодистрофическим синдромом, НАЖБП и гипергликемией, терапевтически эффективного количества INT131 или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира или пролекарства.

Подробное описание изобретения

[040] INT131 представляет собой отличное от тиазолидиндионов соединение, которое активирует специфическое подмножество PPAR-зависимых путей. В частности, INT131 был разработан для активации противовоспалительного, антиокислительного стресса и нейропротекторных путей без активации эдемагенных и липогенных индуцирующих путей, которые активируются препаратами тиазолидиндиона (TZD).

[041] Свободное основание и некоторые фармацевтически приемлемые соли INT131 описаны в международной патентной публикации № WO/2001/000579 и в патентах США №№ 6,583,157 В2 и 7,041,691 В1. В патенте США № 7,223,761 В2 раскрыта соль бензолсульфоновой кислоты (безилата) INT131 и ее полиморфы.

Определения

[042] Используемый в настоящем документе термин

«неалкогольная жировая болезнь печени» или «НАЖБП» относится ко всем заболеваниям печени, вызванным стеатозом, которые не являются результатом чрезмерного потребления алкоголя. НАЖБП включают, но не ограничиваются ими, простую неалкогольную жировую печень (NAFL), неалкогольный стеатогепатит («NASH»), NAFL с сопутствующим фиброзом печени, NAFL с сопутствующим циррозом печени, NASH с сопутствующим фиброзом печени, NASH с сопутствующим циррозом печени, и ожирение печени, вызванное гепатитом, ожирением, диабетом, резистентностью к инсулину, гипертриглицеридемией, абеллапипопротеинемией, заболеваниями накопления гликогена, болезнью Вебера-Кристиана, болезнью Вольмана, беременностью или липодистрофией.

[043] Используемый в настоящем документе термин «простая неалкогольная жировая печень» или «NAFL» относится к печени, которая содержит более 5 мас.% жира.

[044] Используемый в настоящем документе термин «липодистрофический синдром» или «липодистрофические синдромы» или «липодистрофия» относится к расстройству, характеризующемуся полным или частичным отсутствием жировой ткани у пациента, пораженного этим расстройством. Частичное отсутствие жировой ткани может быть локализовано в определенной анатомической области тела пациента и может включать увеличение жировой ткани в отдельной анатомической области. Липодистрофия может также присутствовать вместе с гиперлипидемией и/или гипергликемией.

[045] Используемый в настоящем документе термин «гиперлипидемия» относится к содержанию липидов или триглицеридов в крови, превышающему нормальные значения, хорошо известные в данной области.

[046] Используемый в настоящем документе термин «гипергликемия» относится к содержанию глюкозы в крови, превышающему нормальные значения, хорошо известные в данной области.

[047] Используемый в настоящем документе термин «генерализованная липодистрофия» относится к расстройству, характеризующемуся полным отсутствием жировой ткани. Генерализованная липодистрофия может быть либо врожденной, либо

приобретенной.

[048] Используемый в настоящем документе термин «врожденная генерализованная липодистрофия» или «CGL» относится к расстройству, характеризующемуся полным отсутствием жировой ткани в результате врожденного дефекта. Врожденная генерализованная липодистрофия, хотя и не ограничивается следующими типами, может возникать в результате синдрома Сеипа-Берардинелли, мутации в гене *AGPAT2* (т.е. CGL типа 1), мутации в гене *BSCL2* (т.е. CGL типа 2), мутация в гене *CAV1* (т.е. CGL типа 3) или мутации в гене *PTRF* (т.е. CGL типа 4).

[049] Используемый в настоящем документе термин «приобретенная генерализованная липодистрофия» относится к расстройству, характеризующемуся полным отсутствием жировой ткани в результате послеродовой среды пациента.

[050] Используемый в настоящем документе термин «врожденная частичная липодистрофия» относится к расстройству, характеризующемуся частичным отсутствием жировой ткани в результате врожденного дефекта. Врожденная частичная липодистрофия, хотя и не ограничивается следующими типами, может возникать в результате синдрома Кобберлинга (например, семейная частичная липодистрофия («FPLD») типа 1), синдрома Даннигана (т.е. FPLD типа 2), мутации в гене *PPAR γ* (т.е. FPLD типа 3), мутации в гене *AKT2* (FPLD типа 4), мутации в гене *PLIN1* (т.е. FPLD типа 5), мутации в гене *CAV1* или мандибулакральной дисплазии.

[051] Используемый в настоящем документе термин «приобретенная частичная липодистрофия» относится к расстройству, характеризующемуся частичным отсутствием жировой ткани в результате условий, окружающих пациента после рождения.

[052] Используемый в настоящем документе термин «пациент» относится к животным, таким как млекопитающие, включая, но не ограничиваясь ими, приматов (например, людей), коров, овец, коз, лошадей, собак, кошек, кроликов, крыс, мышей и тому подобного. В предпочтительных вариантах осуществления пациент является человеком.

[053] Используемый в настоящем документе термин «терапевтически эффективное количество» относится к такому количеству вводимого соединения, которое достаточно для предотвращения развития или облегчения в какой-то степени одного или нескольких симптомов или признаков состояния или расстройства, подвергаемого лечению.

[054] Термины «лечить», «лечебный» и «лечение» относятся к способу облегчения или устранения заболевания и/или сопровождающих его симптомов или признаков.

[055] Под термином «фармацевтически приемлемые соли» подразумеваются соли активных соединений, которые получают с относительно нетоксичными кислотами или основаниями, в зависимости от конкретных заместителей, находящихся в соединениях, описанных в настоящем документе. В случае, когда соединения по настоящему изобретению содержат относительно кислые функциональные группы, соли присоединения оснований могут быть получены путем контактирования нейтральной формы таких соединений с достаточным количеством требуемого основания либо в чистом виде, либо в подходящем инертном растворителе. Примеры фармацевтически приемлемых солей присоединения оснований включают соль натрия, калия, кальция, аммония, органической аминогруппы или магния или аналогичную соль. В случае, когда соединения по настоящему изобретению содержат относительно основные функциональные группы, кислотнo-аддитивные соли могут быть получены путем контактирования нейтральной формы таких соединений с достаточным количеством требуемой кислоты либо в чистом виде, либо в подходящем инертном растворителе. Примеры фармацевтически приемлемых кислотнo-аддитивных солей включают соли, полученные из неорганических кислот, таких как хлористоводородная, бромистоводородная, азотная, карбоновая, моногидрогенкарбоновая, фосфорная, моногидрогенофосфорная, дигидрофосфорная, серная, моногидрогеновая, гидроиодная или фосфористая кислоты и тому подобное, а также соли, полученные из относительно нетоксичных органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, изомасляная, щавелевая, малеиновая, малоновая, бензойная, янтарная, субериновая, фуминовая

миндальная, фталевая, бензолсульфоновая, п-толилсульфоновая, лимонная, винная, метансульфоновая и тому подобное. Также включены соли аминокислот, такие как аргинат и тому подобное, и соли органических кислот, таких как глюкуроновая или галактуроновая кислоты и тому подобное (см., например, Berge, S. M., et al., «Pharmaceutical Salts», *Journal of Pharmaceutical Science*, 1977, 66, 1-19). Некоторые конкретные соединения по настоящим изобретениям содержат как основные, так и кислотные функциональные группы, которые позволяют превращать соединения в соли основания или кислоты.

[056] Нейтральные формы соединений можно фиксировать путем контактирования соли с основанием или кислотой и отделения исходного соединения обычным способом. Исходная форма соединения отличается от различных солевых форм некоторыми физическими свойствами, такими как растворимость в полярных растворителях, но в остальном соли эквивалентны исходной форме соединения для целей настоящего изобретения.

[057] В дополнение к солевым формам настоящее изобретение предоставляет соединения, которые находятся в форме пролекарства. Пролекарства соединений, описанных в настоящем документе, представляют собой те соединения, которые легко подвергаются химическим изменениям в физиологических условиях для получения соединений по настоящему изобретению. Кроме того, пролекарства могут быть превращены в соединения по настоящему изобретению химическими или биохимическими способами в среде *ex vivo*. Например, пролекарства могут медленно превращаться в соединения по настоящему изобретению, если их помещают в чрескожный пластырь с подходящим ферментом или химическим реагентом. Пролекарства часто полезны, потому что в некоторых ситуациях их легче вводить, чем исходный лекарственный препарат. Они могут являться биодоступными при пероральном введении, тогда как исходный лекарственный препарат не является. Пролекарство также может иметь улучшенную растворимость в фармакологических композициях по сравнению с исходным лекарственным средством. Широкое разнообразие производных пролекарств известно в данной области, например, таких, которые основываются на

гидролитическом расщеплении или окислительной активации пролекарства. Неограничивающим примером пролекарства может быть соединение по настоящему изобретению, которое вводится в виде сложного эфира («пролекарства»), а затем метаболически гидролизуется в карбоновую кислоту, активную структуру. Дополнительные примеры включают пептидильные производные соединения по изобретению.

[058] Некоторые соединения по настоящему изобретению могут существовать в несольватированных формах, так же, как и в сольватированных формах, включая гидратированные формы. Как правило, сольватированные формы эквивалентны несольватированным формам и предполагаются для охвата в рамках настоящего изобретения. Некоторые соединения по настоящему изобретению могут существовать в нескольких кристаллических или аморфных формах. Как правило, все физические формы эквивалентны для применений, предусмотренных настоящим изобретением, и предполагаются для охвата в рамках настоящего изобретения.

[059] Некоторые соединения по настоящему изобретению обладают асимметричными атомами углерода (оптическими центрами) или двойными связями; рацематы, диастереомеры, геометрические изомеры и отдельные изомеры предполагаются для охвата в рамках настоящего изобретения.

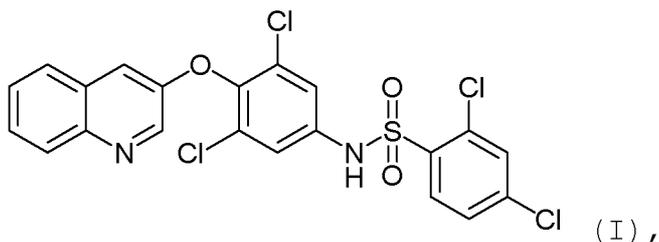
[060] Соединения по настоящему изобретению могут также содержать отличные от природных пропорции атомных изотопов у одного или нескольких атомов, которые составляют такие соединения. Например, соединения могут быть радиоактивно мечены радиоактивными изотопами, такими как, например, тритий (^3H), йод-125 (^{125}I) или углерод-14 (^{14}C). Все изотопные вариации соединений по настоящему изобретению, независимо от того, являются они радиоактивными или нет, предполагаются для охвата в рамках настоящего изобретения.

[061] Используемый в настоящем документе термин «композиция» предназначен для охвата продукта, содержащего указанные ингредиенты в указанных количествах, а также любого продукта, который прямо или косвенно приводит к комбинации указанных ингредиентов в указанных количествах.

Варианты осуществления изобретения

[062] В настоящее время обнаружено новое применение известного соединения INT131. В частности, в настоящее время обнаружено, что INT131 лечит расстройства, связанные с резистентностью к инсулину, выбранные из НАЖБП, липодистрофического синдрома или их комбинации. Как видно ниже, лечение INT131 испытуемых, страдающих от НАЖБП, приводит к уменьшению NAS у пациентов.

[063] В частности, соединение формулы (I),



оказалось неожиданно эффективным в отношении НАЖБП.

[064] Это соединение также известно как INT131.

Композиции по изобретению

[065] Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, которые содержат соединения по настоящему изобретению, составленные вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями. Фармацевтические композиции могут быть специально составлены для перорального введения в твердой или жидкой форме, для парентерального введения или для ректального введения.

[066] Фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно вводить людям и другим млекопитающим перорально, ректально, парентерально, внутрикостно, интравагинально, трансдермально (например, с использованием патча), трансмукозально, сублингвально, легочно, внутрибрюшинно, топически (в виде порошков, мазей или капель), буккально или в виде перорального или назального спрея. Термины «парентеральный» или «парентерально», как используется в настоящем документе, относятся к способам введения, которые включают внутривенную, внутримышечную, внутрибрюшинную, внутригрудную, подкожную и внутрисуставную инъекцию и инфузию.

[067] В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей компонент по настоящему изобретению и физиологически переносимый разбавитель. Настоящее изобретение включает одно или несколько соединений, как описано выше, составленных в композициях вместе с одним или несколькими физиологически переносимыми или приемлемыми разбавителями, носителями, адъювантами или носителями, которые в совокупности упоминаются в настоящем документе как разбавители, для парентеральной инъекции, для интраназальной доставки, для перорального введения в твердой или жидкой форме, для ректального или топического введения, среди прочих.

[069] Композиции, подходящие для парентеральной инъекции, могут содержать физиологически приемлемые, стерильные водные или неводные растворы, дисперсии, суспензии или эмульсии и стерильные порошки для восстановления в стерильных растворах или дисперсиях для инъекций. Примеры подходящих водных и неводных носителей, разбавителей, растворителей или средств доставки включают воду, этанол, полиолы (пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, глицерин и т.п.), растительные масла (такие как оливковое масло), инъеклируемые органические сложные эфиры, такие как этилолеат, и их подходящие смеси.

[069] Эти композиции также могут содержать адъюванты, такие как консервирующие, смачивающие, эмульгирующие и диспергирующие средства. Предотвращение действия микроорганизмов может быть обеспечено различными антибактериальными и противогрибковыми средствами, например парабенами, хлорбутанолом, фенолом, сорбиновой кислотой и т.п. Также может потребоваться включать изотонические средства, например сахара, хлорид натрия и тому подобное. Пролонгированное поглощение инъекционной фармацевтической формы можно осуществлять при помощи средств, замедляющих абсорбцию, например, моностеарата алюминия и желатина.

[070] Суспензии, в дополнение к активным соединениям, могут содержать суспендирующие средства, например, этоксилированные изостеариловые спирты, полиоксигликолена сорбитол и сорбитановые эфиры, микрокристаллическую целлюлозу, метатгидроксид алюминия,

бентонит, агар-агар и трагакант или смеси этих веществ, и подобные.

[071] Инъекционные депонируемые формы формируются путем образования микрокапсульных матриц лекарственного средства в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от соотношения лекарственного средства и полимера и природы конкретного используемого полимера скорость высвобождения лекарственного средства может контролироваться. Примеры других биodeградируемых полимеров включают поли(ортоэферы) и поли(ангидриды). Инъекционные депонируемые составы также получают путем включения лекарственного средства в липосомы или микроэмульсии, которые совместимы с тканями организма.

[072] Инъецируемые составы можно стерилизовать, например, путем фильтрации через задерживающий бактерии фильтр или путем введения стерилизующих средств в виде стерильных твердых композиций, которые могут быть растворены или диспергированы в стерильной воде или другой стерильной инъекционной среде непосредственно перед использованием.

[073] Твердые дозированные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых дозированных формах активное соединение может быть смешано, по меньшей мере, с одним инертным фармацевтически приемлемым эксципиентом или носителем, таким как цитрат натрия или дикальцийфосфат и/или а) наполнителями или экстендерами, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота; б) связующими веществами, такими как карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и аравийская камедь; в) увлажнителями, такими как глицерин; d) дезинтегрирующими средствами, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия; e) замедлителями схватывания раствора, такими как парафин; f) ускорителями абсорбции, такими как соединения четвертичного аммония; g) смачивающими средствами, такими как цетиловый спирт, моностеарат глицерина и ПЭГ каприловые/каприновые глицериды; h)

абсорбентами, такими как каолин и бентонитовая глина, и i) смазывающими веществами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси. В случае капсул, таблеток и пилюль дозированной форма может также содержать буферные средства.

[074] Твердые композиции аналогичного типа также могут быть использованы в качестве наполнителей в мягких и твердо-заполненных желатиновых капсулах с использованием таких эксципиентов, как лактоза или молочный сахар, а также полиэтиленгликолей высокой молекулярной массы и тому подобного.

[075] Твердые дозированные формы таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул могут быть получены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области фармацевтических рецептов. Они могут необязательно содержать непрозрачные средства и могут также иметь такую композицию, чтобы они высвобождали активный ингредиент(ы) только или предпочтительно в определенной части кишечного тракта, необязательно, с задержкой. Примеры капсулирующих композиций, которые могут быть использованы, включают полимерные вещества и воски.

[076] Активные соединения также могут быть в микроинкапсулированной форме, если необходимо, с одним или несколькими из вышеупомянутых эксципиентов.

[077] Жидкие дозированные формы для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В дополнение к активным соединениям жидкие дозированные формы могут содержать инертные разбавители, обычно используемые в данной области, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизующие средства и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, из проростков, оливковое, касторовое и кунжутное масло), глицерин, тетрагидрофуруриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот сорбитана и их

смеси.

[078] Помимо инертных разбавителей, пероральные композиции могут также включать адъюванты, такие как смачивающие средства, эмульгирующие и суспендирующие средства, подслащивающие, ароматизирующие и парфюмерные средства.

[079] Композиции для ректального или вагинального введения предпочтительно представляют собой суппозитории, которые могут быть получены путем смешивания соединений по настоящему изобретению с подходящими не раздражающими эксципиентами или носителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или суппозиторный воск, которые являются твердыми при комнатной температуре, но жидкими при температуре тела и, следовательно, расплавляются в прямой кишке или полости влагалища и высвобождают активное соединение.

[080] Соединения по настоящему изобретению также можно вводить в виде липосом. Как известно в данной области, липосомы обычно получают из фосфолипидов или других липидных веществ. Липосомы образуются из моно- или многослойных гидратированных жидких кристаллов, которые диспергируются в водной среде. Можно использовать любой физиологически приемлемый и метаболизируемый липид, способный образовывать липосомы. Настоящие композиции в липосомной форме могут содержать, помимо соединения по настоящему изобретению, стабилизаторы, консерванты, эксципиенты и тому подобное. Предпочтительными липидами являются природные и синтетические фосфолипиды и фосфатидилхолины (лецитины), используемые отдельно или вместе.

[081] Способы образования липосом известны в данной области. См., например, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volume XIV, Academic Press, New York, N.Y. (1976), p. 33 и след.

Пример

Протокол

[082] Для оценки влияния INT131 на гистологию печени полных пациентов с NASH будет проведено 48-недельное двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное параллельное групповое исследование. В частности, выбрано, по меньшей мере, 225 пациентов, которые соответствуют следующим критериям: (1)

возраст от 18 до 75 лет; (2) индекс массы тела (ИМТ) более 25 кг/м² и менее 40 кг/м²; (3) показатель фиброза НАЖБП больше или равен 1,0 и менее 4,0; (4) среднесуточное потребление алкоголя 10 г/сут или меньше; (5) показатель активности НАЖБП («NAS») 3 или более; (6) стеатогепатит, гистологически доказанный по диагностической биопсии печени, выполненной в течение 6 месяцев после рандомизации, подтвержденный центральным лабораторным исследованием срезов (стеатоз > 5%, лобулярное воспаление, любое количество вздутий); (7) женщины, которые отвечают следующим критериям: женщины, способные к деторождению, с отрицательным тестом на беременность по моче при скрининге, которые согласны использовать 1 или более одобренных способов контроля рождаемости во время исследования. Утвержденными способами контроля над рождаемостью являются: гормональная контрацепция, внутриматочное устройство, диафрагма плюс спермицид, женский презерватив плюс спермицид. Воздержание от гетеросексуального сношения будет приемлемым только в том случае, если это предпочтительный и обычный образ жизни пациента независимо от участия в исследовании; воздержание должно проводиться на протяжении всего исследования и до 8 недель после приема последней дозы исследуемого препарата; или женщины, которые были в постменопаузе в течение, по меньшей мере, 2 лет (с аменореей в течение, по меньшей мере, 1 год) или имели гистерэктомию, двустороннюю сальпингоофоректомию или перевязку труб до подписания формы информированного согласия; (8) отсутствие участия в предыдущем исследовании NASH; (9) отсутствие участия в исследовании с исследованием лекарственного препарата или устройства в течение 28 дней до рандомизации (неделя 0/день 0) или периода, равный 5-кратному периоду полураспада исследуемого средства (в зависимости от того, что больше); (10) без использования следующих лекарств в течение последних 6 месяцев или во время испытания (антидепрессанты, антипсихотики или другие антагонисты дофамина, пищевые добавки, включая триптофан или витамин E, эстрогены, прогестины, глюкокортикостероиды, инсулин, тиазолидиндионы, дипептидилпептидаза (DPP) IV и другие способы, основанные на GLP-1, орлистат, фентермин, топирамат,

лорказерин, бупроприон или другие препараты для снижения веса, метрелептин, витамин Е, поливитамины, железо, урсодезоксихолевая кислота, интерферон, тамоксифен, метотрексат, амиодарон, биологические средства, любые лекарства, влияющие на гемостаз, такие как антиагреганты, аспирин или пероральные антикоагулянты); (10) отсутствие аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), превышающих 5-кратный верхний предел нормы («ULN»); (11) отсутствие сывороточной креатининфосфокиназы (СРК) > 3× ULN; (12) отсутствие известных алкогольного и/или любых других злоупотреблений или зависимости от наркотиков за последние 5 лет; (13) отсутствие среднего ежедневного потребления алкоголя > 20 г/сут (0,7 унции); (14) отсутствие регулярного потребления > 3 напитков с кофеином в день (т. е. кофе, газированных напитков, горячего шоколада и чая с кофеином, (15) отсутствие сахарного диабета 1 типа (16) отсутствие неконтролируемой гликемии (гликозилированный гемоглобин A1C ≥ 9%) и/или увеличения HbA1C > 1% в течение 6 месяцев до регистрации или диабета OR 2 типа с рецидивирующей основной гипогликемической или гипогликемической неосведомленностью, (17) отсутствие истории болезни или наличия клинически значимого сердечно-сосудистого заболевания, застойной сердечной недостаточности класса III или IV, по классификации Кардиологической ассоциации Нью-Йорка (NYHA); (18) отсутствие истории болезни или наличия клинически значимого желудочно-кишечного, метаболического расстройства, отличного от сахарного диабета, неврологического, легочного, эндокринного, психического, неопластического расстройства или нефротического синдрома; (19) отсутствие истории бариатрической хирургии; (20) отсутствие наличия или истории злокачественных новообразований, за исключением успешного лечения метастатической базальной или плоскоклеточной карциномы кожи и карциномы *in situ* шейки матки; (20) отсутствие серьезных системных инфекций, в том числе вируса иммунодефицита человека (ВИЧ): (21) отсутствие неразрешенной инфекции гепатита В или С (определяемой как положительная по антителу к поверхности гепатита В [HBsAb], антителу к кору

гепатита В [HbсAb] или РНК вируса гепатита С [HCV]); (22) отсутствие истории каких-либо заболеваний или состояний, которые, как известно, мешают поглощению, распределению, метаболизму или экскреции лекарственных средств, включая метаболизм желчных солей (например, воспалительное заболевание кишечника), предшествующей операции на кишечнике; хронический панкреатит, брюшнополостную болезнь или предшествующую ваготомию; (23) отсутствие потери массы > 5% в течение 6 месяцев до рандомизации; (24) отсутствие неконтролируемой гипертонии (систолическое артериальное давление > 160 мм рт.ст. и диастолическое артериальное давление > 100 мм рт.ст.) (Mancia 2013) ≤ 3 месяца до скрининга; (25) отсутствие кормящих или беременных матерей и/или женщин, которые планируют забеременеть во время исследования; (26) отсутствие истории болезни или множественной лекарственной аллергии (анафилактоидная лекарственная реакция у > 2 групп препаратов); (27) неконтролируемый гипертиреоз или гипотиреоз; (28) отсутствие применения следующих препаратов ≤ 12 месяцев до скрининга: антидепрессанта, антипсихотических средств или других антагонистов допамина, пищевых добавок, включая триптофан, эстрогенов, прогестиннов, глюкокортикостероидов, инсулина, тиазолидиндионов, ингибиторов дипептидпептидазы (DPP) IV и других способов лечения наподобие глюкагона (GLP-1) и/или пиоглитазона, сибутрамина, орлистата, римонабанта, фентермина, топирамата, витамина Е, поливитаминов, железа, урсодезоксихолевой кислоты, интерферона, тамоксифена, метотрексата, амиодарона, биологических средств, лекарства, влияющего на гомостаз, такого как антиагрегантные средства аспирин или пероральные антикоагулянты; (гомеопатическое и/или альтернативное лечение; (29) отсутствие использования витамина Е, рыбьего жира или урсодезоксихолевой кислоты < 3 месяца до диагностической биопсии печени; (30) отсутствие почечной дисфункции, оцененной скоростью клубочковой фильтрации (eGFR) < 40; (31) отсутствие каких-либо других состояний или заболеваний, которые, по мнению исследователя, подвергли бы пациента

повышенному риску или повлияли бы на способность участвовать в исследовании; (32) отсутствие возможности или желания подписывать информированное согласие; и (33) отсутствие случаев цирроза печени (в качестве альтернативы может быть разработано исследование, в котором у пациентов могут быть случаи цирроза печени) или клинических данных о декомпенсированном хроническом заболевании печени: радиологические или клинические признаки асцита, текущая или предшествующая печеночная энцефалопатия и свидетельство портальной гипертензии или варикоза при эндоскопии; другого заболевания печени (вирусный гепатит, аутоиммунный гепатит, первичный склерозирующий холангит, первичный билиарный цирроз и синдромы перекрытия, вызванная лекарством болезнь печени, гемохроматоз, болезнь Вильсона, недостаточность α 1-антитрипсина); сахарного диабета 1 типа; диабета 2 типа с рецидивирующей неконтролируемой гипергликемией или основной гипогликемией или гипогликемической неосведомленностью; болезни клапанного сердца; депрессии или мысли о самоубийстве; тяжелой анемии или лейкопении; панкреатита; неконтролируемого гипотиреоза или гипертиреоза или других эндокринопатий, таких как надпочечниковая недостаточность; почечной недостаточности; тромботических расстройств; любых злокачественных опухолей; грудного вскармливания, беременности или планирования беременности; зависимости от какого-либо препарата; истории болезни множественной лекарственной аллергии (определяемой как реакция анафилактического препарата) или аллергии на INT131. В другом примере этого испытания пациентам было бы разрешено находиться на стабильных дозах антидиабетических препаратов, таких как метформин, на протяжении всего исследования.

[083] По меньшей мере 225 испытуемых случайным образом и равномерно распределяют по 3 группам с одинаковым числом пациентов. Первая группа получает 1,25 мг INT131 один раз в день в течение 48 недель, вторая группа получает 2 мг INT131 один раз в день в течение 48 недель, а третья группа получает плацебо один раз в день в течение 48 недель. В другом примере

исследование может быть прекращено в 24-недельный момент времени. В еще одном примере исследование продолжится до 72 недель. В начале исследования (т.е. неделю 0) и, по меньшей мере, в недели 4, 12, 24, 48 и 50 и до 10 общих посещений, каждого из, по меньшей мере, 225 испытуемых тестировали на изменения в NAS, степень стеатоза (по индексу жирной печени, «FLI»), степень портального и лобулярного воспаления, степень вздутия и стадию фиброза (через оценку НАЖВП-фиброза), как описано в Kleiner et al., Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease, *Hepatology* 2005, 41(6), 1313-21. Каждый из 300 испытуемых также тестируется на изменения в 1) антропометрических характеристиках (т.е. массы, BMI, окружности талии и бедер); 2) тестах функции печени (например, аспартатаминотрансфераза (AST), щелочная аминотрансфераза (ALT), гамма-глутамилтранспептидаза (GGT), щелочная фосфатаза (ALP), креатининфосфокиназа (СРК) и общий и прямой билирубин); 3) липидном профиле сыворотки (то есть общий холестерин, триглицериды и холестерин липопротеинов высокой плотности); 4) резистентности к инсулину (по пероральному тесту на толерантность к глюкозе «OGTT» и/или гомеостатической модели оценки резистентности к инсулину, «НОМА-IR»); 5) адипокинах (то есть лептин, адипонектин и васпин), маркерах функции печени (таких как фетуин и иризин); 6) результатах ядерной магнитно-резонансной спектроскопии («ЯМР-спектры») печени; 7) плотности костной ткани и плотности распределения жира с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA) во всех или некоторых из указанных выше временных точках, как указано; 8) реактивном белке высокой чувствительности С («hCRP»); маркерах фиброза печени ELF™ (таких как гиалуроновая кислота («НА»), аминоконцевая пептидаза проколлагена III («PIIINP») и тканевый ингибитор металлопротеиназы 1 («TIMP-1») и маркерах костной ткани (таких как аминотерминальный пропептид проколлагена типа 1 («P1NP») и остеокальцин). Пациент будет проходить биопсию печени при скрининге и на 9-й и 48-й неделях.

Фармакокинетические («PK») образцы будут собраны в начале и на 9-й, 28-й и 48-й неделях. Фармакодинамические образцы («PD») будут собираться в начале и на 9-й и 48-й неделях.

[084] Следующие задачи будут завершены в день 1 (1) провести сокращенное физическое обследование, включая жизненно важные признаки, массу, рост, обхват талии и бедер; (2) обзор медицинской истории; (3) получить образцы утренней крови и мочи натощак в лабораториях безопасности, включая липидный профиль сыворотки и тесты функции печени; (4) получить образцы крови для PK-анализа; (5) получить образцы крови для PD-анализа; (5) выполнить биопсию печени, если ее не проводили в течение последних двух недель; (5) для женщины, способной к деторождению, выполнить тест на беременность по моче; (6) анализ сопутствующих лекарств; (7) документировать любые серьезные неблагоприятные события с момента подписания информированного согласия; (8) распределить исследуемое лекарство.

[085] Следующие задачи будут выполнены в течение Недели 5: (1) выполнить сокращенное физическое обследование, включая жизненно важные признаки, массу, рост, обхват талии и бедер; (2) получить образцы утренней крови и мочи натощак в лабораториях безопасности, включая липидный профиль сыворотки и тесты функции печени; (3) обзор сопутствующих медикаментов, (4) зафиксировать все неблагоприятные события и (5) зафиксировать возвращаемые исследуемое лекарство и распределить исследуемое лекарство.

[086] Следующие задачи будут завершены в течение Недели 9: (1) выполнить сокращенное физическое обследование, включая жизненно важные признаки, массу, рост, обхват талии и бедер; (2) получить образцы утренней крови и мочи натощак в лабораториях безопасности, включая липидный профиль сыворотки и тесты функции печени; (3) получить образцы крови для PK-анализа; (4) получить образцы крови для PD-анализа; (5) анализ сопутствующих лекарств; (6) зафиксировать все неблагоприятные события; и (7) зафиксировать возвращаемые исследуемое лекарство и распределить исследуемое лекарство.

[087] Следующие задачи будут выполнены в течение Недели 17, 23, 28, 35 и 41: (1) выполнить сокращенное физическое

обследование, включая жизненно важные признаки, массу, рост, обхват талии и бедер; (2) получить образцы утренней крови и мочи натощак в лабораториях безопасности, включая липидный профиль сыворотки и тесты функции печени; (3) получить образцы крови для РК-анализа; (4) получить образцы крови для PD-анализа только на 28-й неделе; (5) зафиксировать все неблагоприятные события; и (6) зафиксировать возвращаемое исследуемое лекарство и распределить исследуемое лекарство.

[088] Следующие задачи будут выполнены в течение 48-й недели или досрочного прекращения посещения: (1) выполнить сокращенное физическое обследование, включая жизненно важные признаки, массу, рост, обхват талии и бедер; (2) получить образцы утренней крови и мочи натощак в лабораториях безопасности, включая липидный профиль сыворотки и тесты функции печени; (3) получить образцы крови для РК-анализа; (4) получить образцы крови для PD-анализа; (5) получить ультразвуковую наведенную биопсию печени после отбора образцов крови. Осуществление этого после сбора всех образцов крови; (6) вычислить NFS; (7) обзор сопутствующих медикаментов; (8) зафиксировать все неблагоприятные события; и (9) зафиксировать возвращаемое исследуемое лекарство. Достаточные данные также будут собраны в течение всех временных периодов для расчета индексов, указанных ниже.

Конечные точки

[089] Первичной конечной точкой исследования будет снижение на 2 пункта степени стеатоза NAS (часть NAS) на 48 неделе по сравнению с исходным уровнем. Вторичные конечные точки исследования будут включать: (1) изменение степени стеатоза NAS на 9 неделе по сравнению с исходным уровнем; (2) изменение гистологии печени, оцененное по NAS на 9-й и 48-й неделях, по сравнению с исходным уровнем; (3) изменения в степени НАЖБП-фиброза (NFS) на 9 и 48 неделе, по сравнению с исходным уровнем; (4) изменения индекса жировой печени (FLI) на 9 и 48 неделе по сравнению с исходным уровнем; (5) изменения в ИМТ и отношении обхвата талии к бедру на 9 и 48 неделях по сравнению с исходным уровнем; и (6) на 9 и 48 неделях будут оцениваться отличия от

базовой линии по следующим параметрам: (i) функциональные тесты печени, включая γ -глутамилтрансферазу (GGT); (ii) высокочувствительную CRP; (iii) липидный профиль сыворотки; (iv) резистентность к инсулину; (v) адипонектин; (vi) биомаркер фиброза печени по ELF: HA, PIIINP и TIMP-1; и (vii) маркеры костной ткани: P1NP и остеокальцин.

Безопасность

Всем пациентам будут предоставлены питание и легкая аэробная тренировка. Образцы крови и мочи для лабораторий безопасности собираются при скрининге и на Неделе 9 и Неделе 48 или чаще, если это оправдано. Конечные точки безопасности будут включать: (1) мониторинг возникающих при лечении побочных эффектов; (2) оценку информации о прекращении и изъятии пациента; (3) оценку изменений лабораторных параметров безопасности, включая гематологию, клиническую химию, тесты на беременность и (4) оценку изменений жизненных признаков, физических осмотров и результатов электрокардиограммы.

Способы

[090] ИМТ рассчитывается по формуле: масса тела (кг)/рост² (м²).

[091] НОМА-IR рассчитывают по формуле: глюкоза (ммоль/л) X инсулина (мкU/мл)/22,5.

[092] Показатель фиброза НАЖБП рассчитывается по формуле: $-1,675+0,037*\text{возраст (годы)}+0,094*\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)}+1,13*\text{IFG (нарушение глюкозы натощак)}/\text{сахарный диабет (да=1, нет=0)}+0,99*\text{отношение AST/ALT} - 0,013*\text{тромбоцит (*10}^9\text{/л)} - 0,66*\text{альбумин (г/дл)}$.

[093] FLI рассчитывается по формуле: $(e^{0,953*\text{Loge (триглицериды)}+0,139*\text{ИМТ}+0,718*\text{Loge (GGT)}+0,053*(\text{обхват талии}-15,745)}) / (1+e^{0,953*\text{Loge (триглицериды)}+0,139*\text{ИМТ}+0,718*\text{Loge (GGT)}+0,053*(\text{обхват талии}-15,745)}) * 100$

[094] Чувствительность к инсулину будет определяться количественно количественным индексом проверки чувствительности к инсулину (QUICKI), используя формулу: $\text{QUICKI}=1/[\log (\text{глюкоза (мг/дл)})+\log (\text{инсулин (мкU/мл)})]$

[095] NAS рассчитывается по невзвешенной сумме баллов для стеатоза, лобулярного воспаления и вспучивания, которые

определяются по биопсии печени. Стеатоз оценивается от 0 до 3, где 0 указывает, что менее 5% гепатоцитов содержат аномальное накопление жира, 1 указывает на 5-33%, 2 указывает на 34-66%, а 3 указывает на более 66%. Лобулярное воспаление оценивается от 0 до 3, где 0 указывает на отсутствие воспаления, 1 указывает на менее двух, 2 указывает на 2-4 и 3 указывает на более 4. Вспучивание оценивается от 0 до 2, где 0 означает отсутствие вспучивания гепатоцитов, 1 указывает на несколько вспученных гепатоцитов, а 2 указывает на много вспученных гепатоцитов. Таким образом, общая сумма для NAS составляет от 0 до 8. Более подробно см. Kleiner et al., Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease, *Hepatology* 2005, 41(6), 1313-21 и LaBrecque D, et al., (ed.) World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis, 2012, Jun, 1-29, доступный на <http://www.worldgastroenterology.org/NAFLD-NASH.html>, каждый из которых включен в настоящее описание посредством ссылки во всей его полноте.

[096] Спектр ЯМР проводят при следующих условиях: 1H-MRS используется для расчета точного содержания жира в печени. Одновоксельные МР-спектры будут получены в 3Т МР-сканере с интегрированной основной катушкой с использованием способа точечной спектроскопии (PRESS) и локального шиммирования. Воксели (размер 20*20*20 мм³) будут помещены в правую долю печени (сегмент VII), пытаясь избежать желчных протоков и больших сосудов. Сканирование будет производиться в течение нескольких секунд, пока участники задерживают дыхание, чтобы избежать артефактов. TR=3,500 мс, TE=25 мс, 512 точек данных, полоса пропускания, BW=1000 Гц/пиксель, без водного подавления.

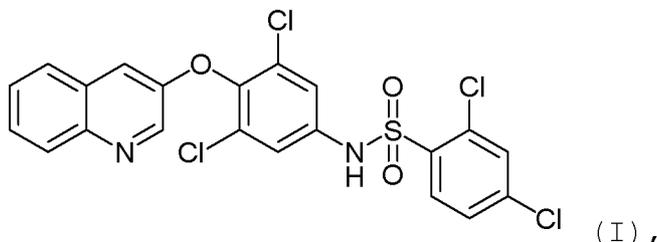
Результаты

[097] Пациенты, получающие либо 1,25, либо 2 мг INT131, имеют снижение уровня NAS, стеатоза, портального и лобулярного воспаления, степени вспучивания и/или стадии фиброза при сравнении с 0 до 48 недели, что статистически значимо по сравнению с группой плацебо. Пациенты, получающие либо 1,25,

либо 2 мг INT131, также имеют улучшение в своих тестах на функции печени, а также для большинства, хотя и не для всех других метаболических параметров, описанных выше.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения заболевания, связанного с резистентностью к инсулину, выбранного из неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), липодистрофического синдрома или их комбинации, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I):



или его фармацевтически эффективной соли, сложного эфира или пролекарства.

2. Способ по п.1, дополнительно включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества витамина Е.

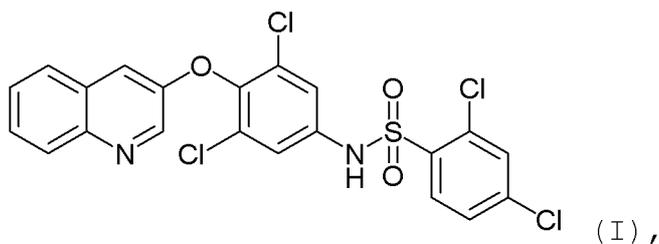
3. Способ по п.2, в котором соединение формулы I и витамин Е вводят сопутствующе, одновременно или последовательно.

4. Способ по п.2, в котором количество соединения формулы I составляет от приблизительно 0,1 до приблизительно 10,0 миллиграммов (мг) в день и в котором количество витамина Е составляет от приблизительно 1 до приблизительно 10 000 международных единиц («IU») в день.

5. Способ по п.4, в котором количество соединения формулы I составляет от приблизительно 1 мг до приблизительно 2 мг, а количество витамина Е составляет от приблизительно 400 до приблизительно 1000 IU в день.

6. Способ по п.5, в котором количество соединения формулы I составляет приблизительно 1 или приблизительно 2 мг в день, а количество витамина Е составляет приблизительно 400, приблизительно 800 или приблизительно 1000 IU в день.

7. Способ лечения неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I):



или его фармацевтически эффективной соли, сложного эфира или пролекарства.

8. Способ по п.7, в котором пациент является человеком.

9. Способ по п.7, в котором НАЖБП представляет собой простую неалкогольную жировую печень (NAFL).

10. Способ по п.9, в котором НАЖБП представляет собой NAFL с сопутствующим фиброзом печени.

11. Способ по п.9, в котором НАЖБП представляет собой NAFL с сопутствующим циррозом печени.

12. Способ по п.7, в котором НАЖБП представляет собой неалкогольный стеатогепатит (NASH).

13. Способ по п.12, в котором НАЖБП представляет собой NASH с сопутствующим фиброзом печени.

14. Способ по п.12, в котором НАЖБП представляет собой NASH с сопутствующим циррозом печени.

15. Способ по п.7, в котором количество формулы (I) составляет от приблизительно 0,1 до приблизительно 10,0 мг в день.

16. Способ по п.15, в котором количество формулы (I) составляет приблизительно 1 мг в день.

17. Способ по п.15, в котором количество формулы (I) составляет приблизительно 2 мг в день.

18. Способ по п.1, в котором способ предоставляет оценку НАЖБП-активности (NAS) 7 или менее.

19. Способ по п.18, в котором NAS составляет 5 или менее.

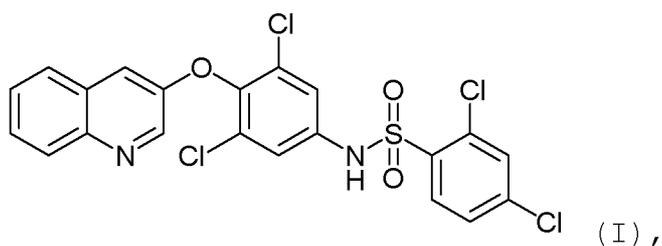
20. Способ по п.18, в котором NAS составляет 3 или менее.

21. Фармацевтическая композиция для лечения заболевания, связанного с резистентностью к инсулину, выбранная из неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), липодистрофического синдрома или их комбинации, включающая соединение по п.1 и фармацевтически приемлемый наполнитель.

22. Фармацевтическая композиция по п.21, в котором заболевание, связанное с резистентностью к инсулину, представляет собой НАЖБП.

23. Фармацевтическая композиция по п.21, в котором заболевание, связанное с резистентностью к инсулину, представляет собой липодистрофический синдром.

24. Способ лечения липодистрофического синдрома, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I):



или его фармацевтически эффективной соли, сложного эфира или пролекарства.

25. Способ по п.24, в котором липодистрофический синдром представляет собой генерализованную липодистрофию.

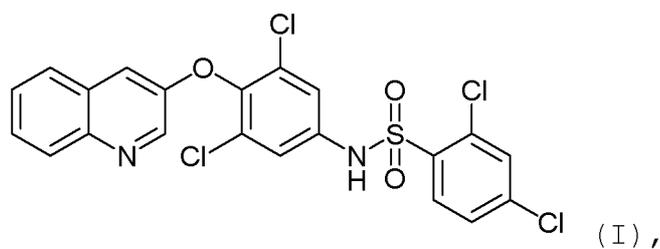
26. Способ по п.25, в котором генерализованная липодистрофия представляет собой врожденную генерализованную липодистрофию.

27. Способ по п.25, в котором генерализованная липодистрофия представляет собой приобретенную генерализованную липодистрофию.

28. Способ по п.24, в котором липодистрофический синдром является врожденной частичной липодистрофией.

29. Способ по п.24, в котором липодистрофический синдром является приобретенной частичной липодистрофией.

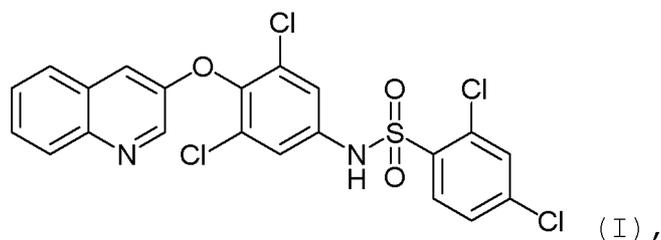
30. Способ лечения гиперлипидемии, включающий введение пациенту, страдающему липодистрофическим синдромом и гиперлипидемией, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I):



или его фармацевтически эффективной соли, сложного эфира или пролекарства.

31. Способ по п.30, в котором пациент дополнительно страдает от неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП).

32. Способ лечения гипергликемии, включающий введение пациенту, страдающему липодистрофическим синдромом и гипергликемией, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I):



или его фармацевтически эффективной соли, сложного эфира или пролекарства.

33. Способ по п.32, в котором пациент дополнительно страдает от неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП).

По доверенности