

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **038632**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.09.27

(21) Номер заявки
201892007

(22) Дата подачи заявки
2017.03.07

(51) Int. Cl. *A61P 3/04* (2006.01)
A61P 9/02 (2006.01)
C07J 9/00 (2006.01)

(54) **7 α ,11 β -ДИГИДРОКСИ-6 α -ЭТИЛ-5 β -ХОЛАН-24-ОВАЯ КИСЛОТА И
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ НА ЕЕ ОСНОВЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИЛИ
ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ, ОПОСРЕДОВАННЫХ
ФАРНЕЗОИДНЫМ X-РЕЦЕПТОРОМ (FXR)**

(31) **62/306,914**

(32) **2016.03.11**

(33) **US**

(43) **2019.01.31**

(86) **PCT/US2017/021194**

(87) **WO 2017/156024 2017.09.14**

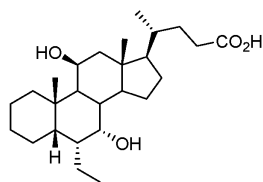
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ИНТЕРСЕПТ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,
ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:
**Пелличари Роберто, Джойелло
Антимо (IT)**

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

(56) **US-A1-20140371190
US-A1-20130261317**

(57) В изобретении раскрыто соединение 1



(1),

или его фармацевтически приемлемая соль, которое активирует фарнезоидный X-рецептор (FXR). В настоящем изобретении дополнительно представлена фармацевтическая композиция и способ лечения или предупреждения заболевания или состояния, опосредованных фарнезоидным X-рецептором (FXR) с помощью указанного соединения.

038632
B1

038632
B1

Уровень техники

Нарушения функции печени широко распространены среди населения и являются фактором риска в отношении ранней смертности. Например, неалкогольная жировая болезнь печени (NAFLD) представляет собой нарушение, поражающее миллионы взрослых людей в Соединенных Штатах Америки, и оно относится к состояниям, при которых происходит избыточное накопление жира в печени людей, которые употребляют алкоголь в малых количествах или не употребляют его вообще. Наиболее распространенной формой NAFLD является состояние, не являющееся тяжелым, под названием стеатоз печени (жировая печень), при котором жир накапливается в клетках печени. NAFLD чаще всего возникает у индивидов, имеющих совокупность факторов риска, называемую метаболическим синдромом, который характеризуется повышенной концентрацией глюкозы натощак в плазме крови со снижением толерантности к глюкозе или без нее после приема пищи, наличием избыточного веса тела или ожирения, высоким уровнем липидов в крови, таких как холестерин и триглицериды, и низким уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности и высоким кровяным давлением; при этом не у всех пациентов имеются все данные проявления метаболического синдрома. Считается, что ожирение является наиболее распространенной причиной NAFLD, и некоторые эксперты полагают, что приблизительно две трети страдающих ожирением взрослых людей и половина страдающих ожирением детей могут иметь жировую печень.

У людей с NAFLD может развиваться более серьезное состояние, называемое неалкогольным стеатогепатитом (NASH). Приблизительно от двух до пяти процентов взрослых американцев и до 20% людей с ожирением могут страдать от NASH. При NASH накопление жира в печени ассоциируется с воспалением и различными степенями рубцевания. NASH является потенциально серьезным состоянием, которое сопряжено со значительным риском прогрессирования до терминальной стадии заболевания печени, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы. Некоторые пациенты, у которых развивается цирроз, имеют риск возникновения печеночной недостаточности и могут впоследствии нуждаться в трансплантации печени. NASH является основной причиной развития терминальной стадии заболевания печени, в то время как NAFLD и в еще большей степени NASH тесно связаны с состояниями метаболического синдрома, в том числе с резистентностью к инсулину и сахарным диабетом 2 типа, а также ожирением по абдоминальному типу.

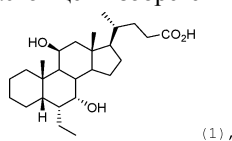
В настоящее время не существует одобренных лекарственных средств для предупреждения или лечения NAFLD или NASH. Было опробовано множество фармакологических мер воздействия, но в целом они оказывали ограниченный полезный эффект.

Антиоксидантные средства могут задерживать перекисное окисление липидов, а цитопротекторы стабилизируют фосфолипидные мембраны, причем средства, опробованные безуспешно или имеющие лишь незначительный полезный эффект, в настоящий момент включают, среди прочих, урсодезоксиколевую кислоту, витамины E и C и пентоксифиллин. Средства для снижения веса тела, как, например, орлистат, не оказывали значительного полезного эффекта по сравнению с использованием только диеты и физических упражнений для достижения снижения веса. Большинство исследований по снижению веса тела при NAFLD/NASH являлись предварительными исследованиями с короткой продолжительностью и ограниченным успехом, с сообщениями только о незначительном улучшении течения некровоспаления или фиброза. Более того, новое исследуемое лекарственное средство встречает множество препятствий, которые могут препятствовать его дальнейшей разработке. Такие препятствия могут включать плохое распределение в тканях, неподходящий фармакокинетический профиль, проблемы безопасности, такие как токсичность и/или нежелательные межлекарственные взаимодействия. Несмотря на предпринимаемые усилия, сохраняется значительная нереализованная клиническая потребность в эффективном и хорошо переносимом соединении, которое способно лечить или замедлять прогрессирование NAFLD и NASH.

Настоящее изобретение направлено на эти потребности. Таким образом, целью настоящего изобретения является обеспечение нового терапевтического средства для лечения нарушений функций печени, таких как NAFLD и NASH, проявляющего превосходные по отношению к известным соединениям физико-химические, ADME (адсорбция, распределение, метаболизм и выведение) свойства *in vitro* и/или *in vivo* и/или превосходную фармакокинетику *in vivo*.

Краткое описание

Целью настоящего изобретения является обеспечение соединения, которое активирует фарнезоидный X-рецептор (FXR) и, следовательно, является применимым для лечения нарушений, связанных с FXR, в том числе NAFLD и NASH. Соответственно в настоящем изобретении представлено соединение 1



или его фармацевтически приемлемая соль.

В настоящем изобретении дополнительно представлена фармацевтическая композиция для лечения

или предупреждения заболевания или состояния, опосредованных фарнезоидным X-рецептором (FXR), содержащая соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемые носитель или вспомогательное вещество.

В настоящем изобретении также представлен способ лечения или предупреждения заболевания или состояния, опосредованных FXR, предусматривающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

Если не определено иное, все технические и научные выражения, применяемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно понимает специалист в данной области техники, к которой принадлежит настоящее изобретение. Хотя способы и материалы, аналогичные или эквивалентные таковым, описанным в данном документе, можно применять в практическом осуществлении или испытании настоящего изобретения, подходящие способы и материалы описаны ниже. Материалы, способы и примеры являются только иллюстративными и не предназначены для ограничения. Другие признаки и преимущества настоящего изобретения станут очевидными из нижеследующего подробного описания.

Краткое описание графических материалов

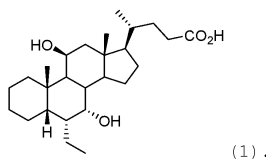
На фиг. 1 показана панель экспрессии целевых генов FXR.

Подробное описание

Настоящее изобретение основано на открытии того, что соединение 1 является высокоактивным и селективным активатором фарнезоидного X-рецептора (FXR). FXR представляет собой ядерный рецептор, который выступает в качестве ключевого регулятора гомеостаза холестерина, синтеза триглицеридов и липогенеза (Crawley, Expert Opinion Ther. Patents 2010, 20, 1047-1057). Этот рецептор экспрессируется в различных органах и, как показано, вовлечен во многие заболевания и состояния, в том числе заболевания печени, заболевания легких, заболевания почек, заболевания кишечника и заболевания сердца, и в биологические процессы, такие как метаболизм глюкозы, метаболизм инсулина и метаболизм липидов.

Определения

Используемые в данном документе выражения "соединение 1" или "соединение по настоящему изобретению" относятся к 7 α ,11 β -дигидрокси-6 α -этил-5 β -холан-24-овой кислоте, которая имеет следующую химическую структуру:



Используемое в данном документе выражение "фармацевтически приемлемые соли" относится к производным соединения 1, где исходное соединение модифицировано путем образования соли фрагмента карбоновой кислоты. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают без ограничения такие катионы, как Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Mg²⁺ и NH₄⁺, представляющие собой примеры катионов, присутствующих в фармацевтически приемлемых солях. Подходящие неорганические основания включают гидроксид кальция, гидроксид калия, карбонат натрия и гидроксид натрия. Соли также можно получать путем использования органических оснований, таких как соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, включая встречающиеся в природе замещенные амины, и циклических аминов, включая изопропиламин, триметиламин, диметиламин, триэтиламин, трипропиламин, этаноламин, 2-диметиламиноэтанол, трометамин, лизин, аргинин, гистидин, кофеин, прокаин, гидрабагин, холин, бетанин, этилендиамин, глюкозамин, N-алкилглюкамины, теобромин, пурины, пиперазин, пиперидин, N-этилпиперидин и им подобные.

Фраза "фармацевтически приемлемый носитель" известна в данной области и включает, например, фармацевтически приемлемые материалы, композиции или среды-носители, такие как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное вещество, растворитель или инкапсулирующий материал, задействованные в переносе или транспортировке любой заявленной композиции из одного органа или части тела к другому органу или части тела. Каждый носитель является "приемлемым" с точки зрения сопоставимости с другими ингредиентами заявленной композиции и отсутствия вреда для пациента. В определенных вариантах осуществления фармацевтически приемлемый носитель является апирогенным. Некоторые примеры материалов, которые могут выступать в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают следующие: сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлозу и ее производные, такие как натрий-карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; порошкообразную трагакантовую камедь; мальтозу; желатин; тальк; вспомогательные вещества, такие как масло какао и суппозиторные воски; масла, такие как арахисовое масло, масло хлопчатника, подсолнечное масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; гликоли, такие как пропиленгликоль; полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар; буферные средства, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; альгиновую кислоту; апирогенную воду; изотонический солевой раствор; раствор Рингера; этиловый спирт; фосфатно-буферные рас-

творы; и другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических составах.

"Композиция" или "фармацевтическая композиция" представляет собой состав, содержащий соединение по настоящему изобретению или его соль. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция представлена в виде нерасфасованной или единичной лекарственной формы. Единичная лекарственная форма представляет собой любую из множества форм, в том числе, например, капсулу, пакет для IV-вливания, таблетку, аэрозольный ингалятор с дозированным картриджем или флакон. Количество активного ингредиента (например, состава на основе соединения по настоящему изобретению или его солей) в стандартной дозе композиции представляет собой эффективное количество и варьируется в соответствии с конкретным применяемым видом лечения. Специалисту в данной области будет понятно, что может быть необходимым проведение стандартных изменений дозы в зависимости от возраста и состояния пациента. Доза также будет зависеть от пути введения. Рассматриваются различные пути в том числе пероральный, глазной, офтальмический, пульмональный, ректальный, парентеральный, трансдермальный, подкожный, внутривенный, внутримышечный, внутрибрюшинный, интраназальный и им подобные. Лекарственные формы для местного или трансдермального введения соединения по настоящему изобретению включают порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и средства для ингаляции. В другом варианте осуществления соединение 1 смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и с любыми консервантами, буферами или газами-вытеснителями, которые требуются.

Термин "лечение", используемый в данном документе, относится к облегчению, ослаблению, снижению, устранению, модулированию или уменьшению интенсивности, т.е. к обеспечению регрессии заболевания или состояния.

Термин "предупреждение", используемый в данном документе, относится к полному или практически полному купированию заболевания или состояния, возникающих у пациента или субъекта, в частности, если пациент или субъект предрасположен или подвержен риску возникновения у него заболевания или состояния. Предупреждение также может включать подавление, т.е. остановку развития заболевания или состояния, и облегчение или уменьшение интенсивности, т.е., обеспечение регрессии заболевания или состояния, например, если заболевание или состояние уже может быть диагностировано.

Фраза "снижение риска", используемая в данном документе, относится к снижению вероятности или возможности возникновения заболевания центральной нервной системы, воспалительного заболевания и/или нарушения метаболизма, возникающих у пациента, особенно если субъект предрасположен к их возникновению.

"Эффективное количество" соединения по настоящему изобретению представляет собой количество (объем или концентрацию) соединения, необходимое для получения требуемого фармакологического эффекта. В одном варианте осуществления, если эффективное количество соединения вводят субъекту, нуждающемуся в лечении, то уменьшается тяжесть симптомов, возникающих при заболевании, немедленно или после введения соединения один или несколько раз. Количество соединения, подлежащее введению субъекту, будет зависеть от конкретного нарушения, способа введения, совместно вводимых соединений, если таковые имеются, и характеристик субъекта, таких как общее состояние здоровья, наличие других заболеваний, возраст, пол, генотип, вес тела и переносимость лекарственных средств. Специалист в данной области будет способен определить соответствующие дозы в зависимости от данных и других факторов.

Выражение "профилактически эффективное количество" означает количество (объем или концентрацию) соединения по настоящему изобретению или комбинации соединений, которые вводят для предупреждения или снижения риска возникновения заболевания другими словами в количестве, необходимом для обеспечения превентивного или профилактического эффекта. Количество соединения по настоящему изобретению, подлежащее введению субъекту, будет зависеть от конкретного нарушения, способа введения, совместно вводимых соединений, если таковые имеются, и характеристик субъекта, таких как общее состояние здоровья, наличие других заболеваний, возраст, пол, генотип, вес тела и переносимость лекарственных средств. Специалист в данной области будет способен определить соответствующие дозы в зависимости от данных и других факторов. "Субъект" включает млекопитающих, например, людей, домашних животных (например, собак, кошек, птиц и т.п.), сельскохозяйственных животных (например, коров, овец, свиней, лошадей и т.п.) и лабораторных животных (например, крыс, мышей, морских свинок и т.п.). Как правило, субъектом является человек.

Фармацевтические композиции

"Фармацевтическая композиция" представляет собой состав, содержащий соединение по настоящему изобретению в форме, подходящей для введения субъекту. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция представлена в виде нерасфасованной или единичной лекарственной формы. Может быть предпочтительным составление композиций в виде стандартной лекарственной формы для облегчения введения и обеспечения однородности дозирования. Стандартная лекарственная форма, как используется в данном документе, означает физически обособленные единицы, пригодные в качестве единичных доз для субъекта, лечение которого осуществляется; при этом каждая единица содержит предварительно определенное количество активного реагента, рассчитанное для получения требуемого

терапевтического эффекта, совместно с требуемым фармацевтическим носителем. Технические требования к единичным лекарственным формам продиктованы уникальными характеристиками активных реагентов, а также конкретным терапевтическим эффектом, который должен быть достигнут, и ограничениями, присущими области получения такого активного средства для лечения индивидуумов, и непосредственно зависят от них.

Возможные составы включают составы, подходящие для перорального, сублингвального, буккального, парентерального (например, подкожного, внутримышечного или внутривенного), ректального, местного, в том числе чрескожного, интраназального и ингаляционного введения. Наиболее подходящие средства введения для конкретного пациента будут зависеть от природы и тяжести заболевания, подлежащего лечению, или природы применяемой терапии и от природы активного соединения, но в том случае, где это возможно, для предупреждения и лечения FXR-опосредованных заболеваний и состояний можно использовать пероральное введение. Составы, подходящие для перорального введения, могут быть представлены в виде отдельных единиц, таких как таблетки, капсулы, саше, пастилки для рассасывания, при этом каждая из них содержит предварительно определенное количество активного соединения; в виде порошков или гранул; в виде растворов или суспензий в водных или неводных жидкостях; или в виде эмульсий "типа масло в воде" или "вода в масле". Составы, подходящие для сублингвального или буккального введения, включают пастилки для рассасывания, содержащие активное соединение и, как правило, ароматизированную основу, например сахар и акациевую камедь или трагакант, и пастилки, содержащие активное соединение в инертной основе, такой как желатин и глицерин или сахарозу и акациевую камедь.

Составы, подходящие для парентерального введения, обычно содержат стерильные водные растворы, содержащие активное соединение в предварительно определенной концентрации; причем раствор может быть изотоничен по отношению к крови предполагаемого получателя. Дополнительные составы, подходящие для парентерального введения, включают составы, содержащие физиологически подходящие соразтворители и/или комплексообразователи, например, поверхностно-активные вещества и циклодекстрины. Эмульсии типа масло-в-воде также являются подходящими составами для составов для парентерального введения. Несмотря на то, что такие растворы можно вводить внутривенно, их также можно вводить посредством подкожной или внутримышечной инъекции.

Составы, подходящие для ректального введения могут быть представлены в виде суппозитория в единичной дозой, содержащих активный ингредиент в одном или нескольких твердых носителях, образующих основу суппозитория, например масло какао.

Составы, подходящие для местного или интраназального применения включают мази, кремы, лосьоны, пасты, гели, распыляемые растворы, аэрозоли и масла. Подходящие носители для таких составов включают вазелиновое масло, ланолин, полиэтиленгликоли, спирты и их комбинации.

Составы по настоящему изобретению можно получать посредством любого подходящего способа, обычно путем однородного и тщательного смешивания активного соединения с жидкостями или тонкоизмельченными твердыми носителями или и первым, и вторым, в требуемых пропорциях, а затем, если это необходимо, придание полученной в результате смеси необходимой формы.

Например, таблетку можно получать путем прессования однородной смеси, содержащей порошок или гранулы активного ингредиента и один или несколько необязательных ингредиентов, таких как связующее вещество, смазывающее средство, инертный разбавитель или поверхностно-активное диспергирующее средство, или путем формования однородной смеси порошкообразного активного ингредиента и инертного жидкого разбавителя. Подходящие составы для введения путем ингаляции включают пылевидные вещества с тонкодисперсными частицами или аэрозоли, которые могут быть получены с помощью различных типов дозирующих находящихся под давлением аэрозольных баллонов, небулайзеров или инсuffляторов.

Для пульмонального введения через полость рта размер частиц порошка или каплей обычно находится в диапазоне 0,5-10 мкм, или может составлять приблизительно 1-5 мкм, для обеспечения доставки в бронхиальное дерево. Для введения через назальную полость можно использовать частицы размером в диапазоне 10-500 мкм для обеспечения их задержки в полости носа.

Дозирующие ингаляторы представляют собой аэрозольные дозаторы под давлением, обычно содержащие суспендированный или растворенный состав активного ингредиента в сжиженном газе-вытеснителе. В ходе применения данные устройства высвобождают состав через клапан, приспособленный для доставки дозированного объема, составляющего обычно от 10 до 150 мкм, с получением тонкодисперсного распыленного состава, содержащего активный ингредиент. Подходящие газы-вытеснители включают определенные хлорофторуглеродные соединения, например дихлордифторметан, трихлорфторметан, дихлортетрафторэтан и их смеси. Состав может дополнительно содержать один или несколько соразтворителей, например, этанольные поверхностно-активные вещества, например, олеиновую кислоту или сорбитан триолеат, антиоксиданты и подходящие ароматизирующие средства.

Небулайзеры представляют собой коммерчески доступные устройства, которые трансформируют растворы или суспензии активного ингредиента в терапевтический аэрозоль либо посредством ускорения сжатого воздуха, как правило, воздуха или кислорода, через узкое диффузионное отверстие, либо по-

средством ультразвуковой активации. Подходящие составы для применения в небулайзерах состоят из активного ингредиента в жидком носителе и содержат не более 40 вес./вес.% состава, предпочтительно не более 20 вес./вес.%. Носителем, как правило, является вода или разбавленный водно-спиртовой раствор, предпочтительно выполненный изотоничным по отношению к физиологическим жидкостям за счет добавления, например хлорида натрия. Необязательные добавки включают консерванты, если состав получен не стерильным, например метилгидроксibenzoат, антиоксиданты, ароматизирующие средства, летучие масла, буферные средства и поверхностно-активные вещества.

Подходящие составы для введения посредством инсуффляции включают мелко измельченные порошки, которые могут быть доставлены посредством инсуффлятора или вносятся в полость носа посредством вдыхания через нос. В инсуффляторе порошок содержится в капсулах или картриджах, обычно выполненных из желатина или пластика, которые либо прокалываются, либо открываются *in situ* и порошок доставляется по воздуху, проходящему через устройство при ингаляции или посредством насоса с ручным управлением. Порошок, используемый в инсуффляторе, состоит либо только из активного ингредиента, либо из порошкообразной смеси, содержащей активный ингредиент, подходящий порошкообразный разбавитель, например, лактозу, и необязательно поверхностно-активное вещество. Активный ингредиент обычно составляет от 0,1 до 100 вес./вес.% состава.

В следующем варианте осуществления в настоящем изобретении представлена фармацевтическая композиция, содержащая в качестве активного ингредиента соединение по настоящему изобретению вместе и/или в смеси по меньшей мере с одним фармацевтическим носителем или разбавителем. Данные фармацевтические композиции можно применять для предупреждения или лечения представленных выше заболеваний или состояний.

Носитель является фармацевтически приемлемым и должен быть совместим, т.е. не оказывать вредного воздействия на другие ингредиенты в композиции. Носитель может быть твердым или жидким и предпочтительно составлен в виде состава стандартной дозы, например, таблетки, которая может содержать от 0,05 до 95 вес.% активного ингредиента. При необходимости другие физиологически активные ингредиенты также могут быть введены в фармацевтические композиции по настоящему изобретению.

Помимо ингредиентов, конкретно упомянутых выше, составы по настоящему изобретению могут включать другие средства, известные специалистам в области фармацевтики, учитывая тип состава. Например, составы, подходящие для перорального введения, могут включать ароматизирующие средства, а составы, подходящие для интраназального введения могут включать отдушки.

Способы лечения

Соединение по настоящему изобретению является применимым с целью терапии субъектов, таких как млекопитающие, в том числе людей. В частности, соединение по настоящему изобретению является применимым в способе лечения или предупреждения заболевания или состояния у субъекта, предусматривающего введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления заболевание или состояние опосредованы FXR-активацией (например, FXR играет роль в инициации или прогрессировании заболевания или состояния). В одном варианте осуществления заболевание или состояние выбраны из заболевания сердечно-сосудистой системы, хронического заболевания печени, нарушения липидного обмена, желудочно-кишечного заболевания, заболевания почек, нарушения метаболизма, рака и неврологического заболевания.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или предупреждения заболевания сердечно-сосудистой системы у субъекта, предусматривающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания сердечно-сосудистой системы. В одном варианте осуществления заболевание сердечно-сосудистой системы выбрано из атеросклероза, артериосклероза, дислипидемии, гиперхолестеринемии, гиперлипидемии, гиперлипопротеинемии и гипертриглицеридемии.

Термин "гиперлипидемия" относится к наличию аномально повышенного уровня липидов в крови. Гиперлипидемия может проявляться по меньшей мере в трех формах: гиперхолестеринемия, т.е., повышенный уровень холестерина; гипертриглицеридемия, т.е., повышенный уровень триглицеридов; и объемная гиперлипидемия, т.е., комбинация гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии.

Термин "дислипидемия" относится к аномальному уровню липопротеинов в плазме крови, включая как пониженные, так и/или повышенные уровни липопротеинов (например, повышенные уровни LDL, VLDL и пониженные уровни HDL).

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу, выбранному из снижения уровней холестерина или модулирования метаболизма холестерина, катаболизма, поглощения пищевого холестерина и обратного транспорта холестерина у субъекта, предусматривающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или предупре-

преждения заболевания, негативно воздействующего на уровни холестерина, триглицерида или желчных кислот у субъекта, предусматривающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу снижения уровня триглицеридов у субъекта, предусматривающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или предупреждения болезненного состояния, ассоциированного с повышенным уровнем холестерина у субъекта, предусматривающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания, связанного с повышенным уровнем холестерина у субъекта. В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу предупреждения заболевания, связанного с повышенным уровнем холестерина у субъекта. В одном варианте осуществления заболевание выбрано из ишемической болезни сердца, стенокардии, заболевания сонной артерии, инсультов, артериосклероза головного мозга и ксантомы.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или предупреждения нарушения липидного обмена у субъекта, предусматривающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения нарушения липидного обмена. В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу предупреждения нарушения липидного обмена.

Нарушения липидного обмена представляют собой термин для патологий, связанных с холестерином и триглицеридами. Патологии, связанные с липидами, связаны с повышенным риском сосудистого заболевания и, в частности, сердечных приступов и инсультов. Патологии, связанные с нарушениями липидного обмена представляют собой комбинацию генетической предрасположенности, а также природы пищевого рациона. Множество нарушений липидного обмена связаны с избыточным весом тела. Нарушения липидного обмена также могут быть связаны с другими заболеваниями, в том числе с диабетом, метаболическим синдромом (иногда называемым синдромом резистентности к инсулину), недостаточной активностью щитовидной железы или результатом приема некоторых лекарственных препаратов (таких как препараты, применяемые для схем для предотвращения отторжения у людей, у которых была проведена трансплантация органов).

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или предупреждения одного или нескольких симптомов заболевания, негативно воздействующего на метаболизм липидов (т.е. липодистрофии) у субъекта, предусматривающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения одного или нескольких симптомов заболевания, негативно воздействующего на метаболизм липидов. В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу предупреждения одного или нескольких симптомов заболевания, негативно воздействующего на метаболизм липидов.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу снижения накопления липидов у субъекта, предусматривающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или предупреждения хронического заболевания печени у субъекта, предусматривающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения хронического заболевания печени. В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу предупреждения хронического заболевания печени. В одном варианте осуществления хроническое заболевание печени выбрано из первичного билиарного цирроза (PBC) (также известного как первичный билиарный холангит (PBC)), церебросухожильного ксантоматоза (CTX), первичного склерозирующего холангита (PSC), холестаза, индуцированного лекарственными средствами, внутрипеченочного холестаза беременных, ассоциированного с парентеральным питанием холестаза (PNAC), ассоциированного с избыточным ростом бактерий или сепсисом холестаза, аутоиммунного гепатита, хронического вирусного гепатита, алкогольной болезни печени, неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), неалкогольного стеатогепатита (NASH), ассоциированного с трансплантацией печени болезни "трансплантат против хозяина", регенерации печени от живого донора, врожденного фиброхолоангиокистоза печени, холедохолитиаза, гранулематозного заболевания печени, внутри-или внепеченочного злокачественного новообразования, синдрома Шегрена, саркоидоза, болезни Вильсона, болезни Гоше, гемохроматоза и дефицита альфа-1-трипсина.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или предупреждения одного или нескольких симптомов холестаза, в том числе осложнений холестаза у субъекта, предусматривающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения

по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения одного или нескольких симптомов холестаза. В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к предупреждению одного или нескольких симптомов холестаза.

Холестаз обычно вызван факторами в пределах печени (внутрипеченочными) или вне печени (внепеченочными) и приводит к накоплению желчных солей, желчного пигмента билирубина, и липидов в кровотоке вместо нормального выведения.

Внутрипеченочный холестаз характеризуется распространенным закупориванием небольших каналов или нарушениями, таким как гепатит, которые нарушают способность организма выводить желчь. Внутрипеченочный холестаз также может быть вызван алкогольной болезнью печени, первичным билиарным циррозом, раком, распространившимся (метастазировавшим) из другой части организма, первичным склерозирующим холангитом, камнями в желчном пузыре, желчной коликой и острым холециститом. Он также может возникнуть как осложнение вследствие хирургического вмешательства, серьезной травмы, муковисцидоза, инфекции или внутривенного питания или может быть вызван применением лекарственных средств. Холестаз также может возникать в качестве осложнения беременности и часто развивается в течение второго и третьего триместров. Внепеченочный холестаз наиболее часто вызван холедохолитиазом (камнями в желчных протоках), доброкачественными билиарными стриктурами (незлокачественное сужение общего протока), холангиокарциномой (карциномой из эпителия протоков) и карциномой поджелудочной железы. Внепеченочный холестаз может возникать как побочное действие многих лекарственных препаратов.

Соединение по настоящему изобретению можно применять для лечения и предупреждения одного или нескольких симптомов внутрипеченочного или внепеченочного холестаза, включая без ограничения атрезию желчных протоков, холестаз беременных, неонатальный холестаз, холестаз, вызванный лекарственными средствами, холестаз, возникающий при заражении гепатитом С, хроническое холестатическое заболевание печени, такое как первичный билиарный цирроз (PBC) и первичный склерозирующий холангит (PSC).

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу повышения регенерации печени у субъекта, предусматривающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления способ представляет собой повышение регенерации печени для трансплантации печени.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или предупреждения фиброза у субъекта, предусматривающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения фиброза. В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу предупреждения фиброза.

Соответственно применяемый в данном документе термин фиброз относится ко всем официально признанным фиброзным нарушениям, в том числе к фиброзу, связанному с патологическими состояниями или заболеваниями, фиброзу, связанному с физической травмой ("травматический фиброз"), фиброзу, связанному с повреждением ионизирующим излучением, и фиброзу, связанному с проведением химиотерапии. Используемый в данном документе термин "фиброз органов" включает без ограничения фиброз печени, фиброз почек, фиброз легкого и фиброз кишечника. "Травматический фиброз" включает без ограничения фиброз, вторичный по отношению к хирургии (хирургическое рубцевание), случайную физическую травму, ожоги и гипертрофическое рубцевание.

Используемые в данном документе термин "фиброз печени" включает фиброз печени, возникший по любой причине, в том числе без ограничения вирусный фиброз печени, например, который вызван вирусом гепатита В или С; воздействием алкоголя (алкогольная болезнь печени), определенных фармацевтических соединений, включая без ограничения метотрексат, некоторых химиотерапевтических средств и длительным приемом препаратов мышьяка или витамина А в очень больших дозах, окислительного стресса, лучевой терапией рака или определенными промышленными химикатами, включая без ограничения тетрахлорид углерода и диметилнитрозамин; и заболеваниями, такими как первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, жировая дегенерация печени, ожирение, неалкогольный стеатогепатит, муковисцидоз, гемохроматоз, аутоиммунный гепатит и стеатогепатит. Существующая в настоящее время терапия фиброза печени прежде всего направлена на удаление возбудителя заболевания, например, удаление избытка железа (например, в случае гемохроматоза), снижение вирусной нагрузки (например, в случае хронического вирусного гепатита) или устранение или уменьшение воздействия токсинов (например, в случае алкогольной болезни печени). Противовоспалительные лекарственные средства, такие как кортикостероиды и колхицин, также известны для применения в лечении воспаления, которое может привести к фиброзу печени. Как известно в данной области, фиброз печени может быть клинически классифицирован на пять степеней тяжести (S0, S1, S2, S3 и S4), обычно на основании гистологического исследования биоптата. S0 указывает на отсутствие фиброза, тогда как S4 указывает на цирроз. Хотя существуют различные критерии стадирования тяжести фиброза печени, в

целом на ранних стадиях фиброза выявляются отдельные локализованные области рубцевания в одном портальном (пространстве) печени, тогда как более поздние стадии фиброза идентифицируются как мостиковый фиброз (рубцевание, которое пересекает зоны печени).

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или предупреждения фиброза органов у субъекта, предусматривающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления фиброз представляет собой фиброз печени.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или предупреждения заболевания желудочно-кишечного тракта у субъекта, предусматривающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания желудочно-кишечного тракта. В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу предупреждения заболевания желудочно-кишечного тракта. В одном варианте осуществления заболевание желудочно-кишечного тракта выбрано из воспалительного заболевания кишечника (IBD), синдрома раздраженного кишечника (IBS), избыточного развития микрофлоры, мальабсорбции, пострадиационного колита и микроскопического колита. В одном варианте осуществления воспалительное заболевание кишечника выбрано из болезни Крона и язвенного колита.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или предупреждения заболевания почек у субъекта, предусматривающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания почек. В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу предупреждения заболевания почек. В одном варианте осуществления заболевание почек выбрано из диабетической нефропатии, фокально-сегментарного гломерулосклероза (FSGS), гипертонического нефросклероза, хронического гломерулонефрита, хронической посттрансплантационной нефропатии, хронического интерстициального нефрита и поликистозного заболевания почек.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или предупреждения нарушения метаболизма у субъекта, предусматривающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания почек. В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу предупреждения заболевания почек. В одном варианте осуществления нарушение метаболизма выбрано из резистентности к инсулину, гипергликемии, сахарного диабета, диабета с ожирением и без ожирения. В одном варианте осуществления сахарный диабет представляет собой диабет I типа. В одном варианте осуществления сахарный диабет представляет собой диабет II типа.

Сахарный диабет, зачастую называемый просто диабетом, относится к заболеванию или состоянию, которые обычно характеризуются метаболическими дефектами в выработке и утилизации глюкозы, что приводит к неспособности поддерживать уровень сахара в крови в организме.

В случае диабета II типа, заболевание характеризуется резистентностью к инсулину, при которой инсулин утрачивает способность проявлять свои биологические эффекты в широком диапазоне концентраций. Эта устойчивость к чувствительности к инсулину приводит к недостаточной активации инсулина при поглощении глюкозы, окислению и накоплению в мышцах, а также к недостаточному подавлению инсулином липолиза в жировой ткани и выработке глюкозы и секреции в печени. В результате возникает повышенный уровень глюкозы в крови, который называется "гипергликемия". Неконтролируемая гипергликемия связана с повышенной и преждевременной смертностью в связи с повышенным риском возникновения микроангиопатий и макроангиопатий, в том числе ретинопатии (ухудшение или потеря зрения из-за повреждения кровеносных сосудов глаз); нейропатии (повреждение нервов и проблемы с ногами из-за повреждения кровеносных сосудов нервной системы) и нефропатии (заболевания почек из-за повреждения кровеносных сосудов в почках), повышенного кровяного давления, нарушения мозгового кровообращения и ишемической болезни сердца. Таким образом, контроль гомеостаза глюкозы является критически важным подходом в лечении диабета.

Была выдвинута гипотеза о том, что резистентность к инсулину объединяет кластеризацию гипертонии, нарушение толерантности к глюкозе, гиперинсулинемию, повышенные уровни триглицеридов и сниженный холестерин HDL, ожирение по центральному типу и общее ожирение. Ассоциация резистентности к инсулину с нарушением толерантности к глюкозе, увеличением уровня триглицеридов в плазме крови и снижением концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности, гипертонией, гиперурикемией, более мелкими и более плотными частицами липопротеинов низкой плотности и более высокими уровнями циркулирующего в крови ингибитора-активатора плазминогена-1 была названа "синдром X". Соответственно, представлены способы лечения или предупреждения любых нарушений, связанных с резистентностью к инсулину, в том числе кластер заболеваний, состояний или нарушений, которые составляют "синдром X". В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или предупреждения метаболического синдрома у субъекта, предусматривающему вве-

дение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения метаболического синдрома. В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу предупреждения метаболического синдрома.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или предупреждения рака у субъекта, предусматривающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рака. В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу предупреждения рака. В одном варианте осуществления рак выбран из гепатоцеллюлярной карциномы, колоректального рака, рака желудка, рака почек, рака предстательной железы, рака надпочечников, рака поджелудочной железы, рака молочной железы, рака мочевого пузыря, рака слюнных желез, рака яичников, рака тела матки и рака легких. В одном варианте осуществления рак представляет собой гепатоцеллюлярную карциному. В одном варианте осуществления рак представляет собой колоректальный рак. В одном варианте осуществления рак представляет собой рак желудка. В одном варианте осуществления рак представляет собой рак почек. В одном варианте осуществления рак представляет собой рак предстательной железы. В одном варианте осуществления рак представляет собой рак надпочечников. В одном варианте осуществления рак представляет собой рак поджелудочной железы. В одном варианте осуществления рак представляет собой рак молочной железы. В одном варианте осуществления рак представляет собой рак мочевого пузыря. В одном варианте осуществления рак представляет собой рак слюнных желез. В одном варианте осуществления рак представляет собой рак яичников. В одном варианте осуществления рак представляет собой рак тела матки. В одном варианте осуществления рак представляет собой рак легких.

В другом варианте осуществления по меньшей мере одно из средств, выбранных из сорафениба, сунитиниба, эрлотиниба или иматиниба, вводят совместно с соединением по настоящему изобретению для лечения рака. В одном варианте осуществления по меньшей мере одно из средств, выбранных из абареликса, алдеслейкина, аллопуринола, алтретамина, амифостина, анастрозола, бевацизумаба, капецитабина, карбоплатина, цисплатина, доцетаксела, доксорубицина, эрлотиниба, эксеместана, 5-фторурацила, фулвестранта, гемцитабина, ацетата гозерелина, иринотекана, лапатиниба, дитозилата, летрозолола, лейковорина, левамизола, оксалиплатина, паклитаксела, панитумумаба, пеметрекседа динатрия, порфиримера натрия, тамоксифена, топотекана и трастузумаба, вводят совместно с соединением по настоящему изобретению для лечения рака.

Соответствующее лечение видов рака зависит от типа клетки, из которой возникла опухоль, степени и тяжести злокачественного новообразования и генетического нарушения, которое сопутствует опухоли.

Системы стадирования рака описывают степень прогрессирования рака. В целом, системы стадирования описывают, как далеко распространилась опухоль и распределяет пациентов с подобным прогнозом и лечением в группу одной стадии. Как правило, существуют более неблагоприятные прогнозы для опухолей, которые стали инвазивными или метастазировали.

В одном типе системы стадирования случаи сгруппированы в четыре стадии, обозначенные римскими цифрами от I до IV. На стадии I виды рака зачастую локализованы и обычно излечимы. Виды рака на стадии II и IIIA обычно более развиты и, возможно, проникли в окружающие ткани и распространились на лимфатические узлы. Виды рака на стадии IV включают метастатические виды рака, которые распространились на области вне лимфатических узлов.

Другая промежуточная система представляет собой стадирование по TNM, которое обозначает категории: опухоль, узлы и метастазы. В этой системе злокачественные опухоли описаны в зависимости от тяжести отдельных категорий. Например, T классифицирует степень первичной опухоли от 0 до 4, при этом 0 представляет собой злокачественную опухоль, которая не обладает инвазивной активностью, а 4 представляет собой злокачественную опухоль, которая проникла в другие органы, распространяясь от исходного участка. N классифицирует степень вовлечения лимфатических узлов, при этом 0 представляет собой злокачественное новообразование без вовлечения лимфатических узлов, а 4 представляет собой злокачественное новообразование с обширным вовлечением лимфатических узлов. M классифицирует степень метастазирования от 0 до 1, при этом 0 представляет собой злокачественное новообразование без метастазов, а 1 представляет собой злокачественное новообразование с метастазами.

Данные системы стадирования, или вариации данных систем стадирования, или другие подходящие системы стадирования можно применять для описания опухоли, например, гепатоцеллюлярной карциномы. Для лечения гепатоцеллюлярного рака в зависимости от стадии и особенностей рака доступно всего несколько вариантов. Варианты лечения включают хирургическое вмешательство, лечение посредством сорафениба и виды целевой терапии. В целом, хирургическое вмешательство является первой линией лечения ранней стадии локализованного гепатоцеллюлярного рака. Для лечения инвазивных и метастатических опухолей могут использоваться дополнительные системные способы лечения. В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или предупреждения желчнокаменной болезни у субъекта, предусматривающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, эф-

фективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения желчекаменной болезни. В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу предупреждения желчекаменной болезни.

Желчный камень представляет собой кристаллический конкремент, образующийся в желчном пузыре за счет отложения компонентов желчи. Эти камни образуются в желчном пузыре, но могут дистально проходить в другие части желчного тракта, такие как пузырный проток, общий желчный проток, проток поджелудочной железы или фатерову ампулу. Редко, в случаях сильного воспаления, желчные камни могут прорывать желчный пузырь и проходить в прилегающую кишку, потенциально вызывая обструкцию, называемую желчно-каменной непроходимостью кишечника. Наличие камней в желчном пузыре может приводить к острому холециститу, воспалительному состоянию, которое характеризуется задержкой желчи в желчном пузыре и зачастую вторичной инфекцией кишечными микроорганизмами, преимущественно *Escherichia coli*, и видами бактерий.

Наличие желчных камней в других частях пузырного протока может вызвать обструкцию пузырных протоков, которая может приводить к серьезным состояниям, таким как восходящий холангит или панкреатит. В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или предупреждения холестериновой желчекаменной болезни у субъекта, предусматривающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения холестериновой желчекаменной болезни. В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу предупреждения холестериновой желчекаменной болезни.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или предупреждения неврологического заболевания у субъекта, предусматривающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения неврологического заболевания. В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу предупреждения неврологического заболевания. В одном варианте осуществления неврологическое заболевание представляет собой инсульт.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу, описанному в данном документе, где, кроме того, соединение вводят посредством пути, выбранного из перорального, парентерального, внутримышечного, интраназального, сублингвального, интратрахеального, ингаляционного, глазного, вагинального, ректального и интрацеребровентрикулярного. В одном варианте осуществления путь является пероральным.

В одном варианте осуществления соединение, используемое в одном или нескольких способах, описанных в данном документе, представляет собой агонист FXR. В одном варианте осуществления соединение представляет собой селективный агонист FXR. В другом варианте осуществления соединение не активирует TGR5. В одном варианте осуществления соединения не активируют другие ядерные рецепторы, вовлеченные в метаболические пути (например, как измерено посредством анализа AlphaScreen). В одном варианте осуществления такие другие ядерные рецепторы, вовлеченные в метаболические пути, выбраны из LXR β , PXR, CAR, PPAR α , PPAR δ , PPAR γ , RAR, RAR α , VDR, TR, PR, RXR, GR и ER. В одном варианте осуществления соединения индуцирует апоптоз.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу регуляции уровня экспрессии одного или нескольких генов, вовлеченных в гомеостаз желчной кислоты.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу понижающей регуляции уровня экспрессии одного или нескольких генов, выбранных из CYP7 α 1 и SREBP-IC, в клетке путем введения в клетку соединения по настоящему изобретению. В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу повышающей регуляции уровня экспрессии одного или нескольких генов, выбранных из OST α , OST β , BSEP, SHP, UGT2B4, MRP2, FGF-19, PPAR γ , PLTP, APOCII и PEPCK, в клетке путем введения в клетку соединения по настоящему изобретению.

Настоящее изобретение также относится к изготовлению лекарственного препарата для лечения или предупреждения заболевания или состояния (например, заболевания или состояния, опосредованных FXR), где лекарственный препарат содержит соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к изготовлению лекарственного препарата для лечения или предупреждения любого из заболеваний или состояний, описанных выше в данном документе, где лекарственный препарат содержит соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль.

Настоящее изобретение также относится к композиции для применения в способе лечения или предупреждения заболевания или состояния (например, заболевания или состояния, опосредованных FXR), где композиция содержит соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к композиции для применения в способе лечения или предупреждения любого из заболеваний или состояний, описанных выше в

данном документе, где композиция содержит соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль.

Способы по настоящему изобретению предусматривают стадию введения эффективного количества соединения по настоящему изобретению. Используемый в данном документе термин "эффективное количество" относится к количеству соединения по настоящему изобретению, которое является достаточным для достижения указанного эффекта.

Соответственно, эффективное количество соединения по настоящему изобретению, применяемое в способе предупреждения или лечения заболеваний или состояний, опосредованных FXR, будет представлять собой количество, достаточное для предупреждения или лечения опосредованных FXR заболевания или состояния.

Аналогичным образом эффективное количество соединения по настоящему изобретению для применения в способе предупреждения или лечения холестатического заболевания печени или повышения оттока желчи будет представлять собой количество, достаточное для повышения оттока желчи в кишечник.

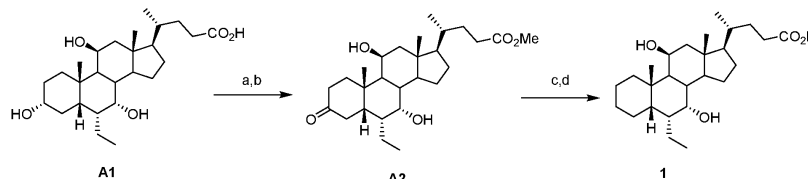
Количество соединения по настоящему изобретению, которое необходимо для достижения необходимого биологического эффекта, будет зависеть от ряда факторов, таких как применение, для которого оно предназначено, средств введения и получателя, и будет в конечном счете определено по усмотрению присутствующего врача или ветеринара. Как правило, ожидается, что обычная суточная доза для лечения FXR-опосредованных заболеваний и состояний, например, будет находиться в диапазоне от приблизительно 0,01 до приблизительно 100 мг/кг. Данную дозу можно вводить в виде единичной дозы, или в виде нескольких отдельных стандартных доз, или в виде непрерывной инфузии. Подобные дозировки будут применяться для лечения других заболеваний, состояний и способов лечения, включая предупреждение и лечение холестатических заболеваний печени.

Экспериментальный раздел

Пример 1. Синтез соединения 1

Соединение 1 получали в соответствии с процедурами, описанными на схеме 1, и из 7 α ,11 β -дигидрокси-6 α -этил-5 β -холан-24-овой кислоты (A1) в качестве исходного материала. A1 получали с помощью способов, известных в данной области. Например, A1 может быть получено с помощью процедур, описанных в патентном документе по РСТ № WO 2014/184271.

Схема 1.



Реагенты и условия: а) MeOH, p-TSA; б) реагент Фетизона, сухой толуол, обратный холодильник; с) NaOH, MeOH; д) KOH, NH₂NH₂·H₂O, этиленгликоль, обратный холодильник.

Метил-7 α ,11 β -дигидрокси-6 α -этил-3-оксо-5 β -холан-24-оат (A2)

В течение ночи проводили реакцию между раствором A1 (0,46 ммоль) и p-TSA (0,046 ммоль) в MeOH (5 мл). Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток растворяли в этилацетате (10 мл) и промывали с помощью насыщенного раствора NaHCO₃ до достижения показателя нейтрального pH. Водную фазу экстрагировали с использованием EtOAc и объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт растворяли в толуоле (6,5 мл) и нагревали с обратным холодильником с реагентом Фетизона в течение 18 ч. Смесь фильтровали на подушке с целитом, фильтрат концентрировали под вакуумом и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 0,87-0,95 (9H, m, CH₃-18, CH₃-21, CH₃-26), 1,23 (3H, s, CH₃-19), 3,0 (1H, t, J=14,2 Гц, CH-4), 3,65 (3H, s, COOCH₃), 3,87 (1H, s, CH-7), 4,32 (1H, s, CH-11).

7 α ,11 β -дигидрокси-6 α -этил-5 β -холан-24-овая кислота (1):

Метил-7 α ,11 β -дигидрокси-6 α -этил-3-оксо-5 β -холан-24-оат (A2) (150 мг) перемешивали с метанольным раствором NaOH в течение ночи. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток растворяли в воде и промывали с помощью Et₂O. Водную фазу подкисляли с помощью 3 н. HCl до pH 1, экстрагировали с помощью CHCl₃ и собранные органические слои промывали H₂O, соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле с использованием смеси петролейного эфира и этилацетата в качестве системы элюирующих растворителей. Суспензию 7 α ,11 β -дигидрокси-6 α -этил-3-оксо-5 β -холан-24-овой кислоты (0,21 ммоль) в этиленгликоле (2 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 30 ч с KOH (0,518 ммоль) и NH₂NH₂·H₂O (2,07 ммоль). Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли H₂O и промывали с помощью Et₂O (3×5 мл). После подкисления с помощью 3 н. HCl до pH 1 водную фазу экстрагировали с использованием EtOAc и собранные органические слои

промывали с H_2O , солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазной флэш-хроматографии C18 с использованием H_2O -MeOH в качестве системы элюирующих растворителей с получением таким образом $7\alpha,11\beta$ -дигидрокси- 6α -этил- 5β -холан-24-овой кислоты (1) в виде белого твердого вещества.

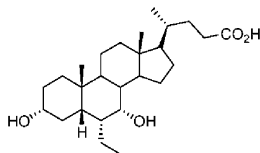
1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 0,87-0,92 (6H, m, CH_3 -18, CH_3 -25), 1,00 (3H, d, $J=6,4$ Гц, CH_3 -21), 1,14 (3H, s, CH_3 -19), 3,73 (1H, s, CH-7), 4,19 (1H, s, CH-11).

^{13}C -ЯМР (100,6 МГц, CD_3OD): 12,1, 14,7, 19,0, 23,2, 23,5, 24,7, 25,5, 28,6, 29,0, 29,1, 34,1, 36,3, 37,5, 37,8, 38,3, 38,5, 38,8, 42,8 ($\times 2$), 50,1, 51,5, 52,3, 58,1, 69,3, 71,8, 183,6.

Фармакологические и биологические характеристики

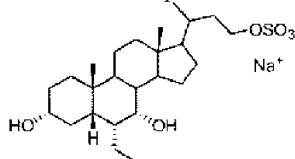
Как правило, перспективность соединения в качестве лекарственного средства-кандидата может быть оценена с применением различных анализов, известных в данной области. Например, для подтверждения *in-vitro* активности и селективности соединений в отношении FXR их можно оценивать с использованием AlphaScreen (биохимического анализа); экспрессию генов можно оценивать с использованием RT-PCR (целевой ген FXR); и цитотоксичность (например, HepG2) можно оценивать по содержанию АТФ, высвобождению LDH и активации каспазы-3. Для подтверждения *in-vitro* активности и селективности соединений в отношении TGR5 их можно оценивать с использованием HTR-FRET (клеточный анализ); экспрессию генов можно оценивать с использованием RT-PCR (целевой ген TGR5 (т. е., cFOS)); и цитотоксичность (например, HepG2) можно оценивать по содержанию АТФ, высвобождению LDH и активации каспазы-3. Следующие соединения использовали в качестве контролей в примерах ниже.

Используемое в данном документе соединение А представляет собой



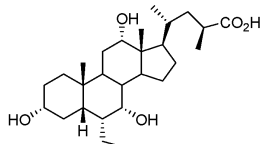
которое также известно под названием обетихолева кислота, INT-747, 6-ECDCA, 6-альфа-этилхенодезоксихолева кислота или 6α -этил- $3\alpha,7\alpha$ -дигидрокси- 5β -холан-24-овая кислота.

Используемое в данном документе соединение В представляет собой



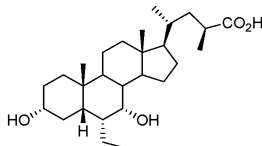
которое также известно под названием INT-767 или 6α -этил- $3\alpha,7\alpha,23$ -тригидрокси-24-нор- 5β -холан-23-сульфата натрия соль.

Используемое в данном документе соединение С представляет собой



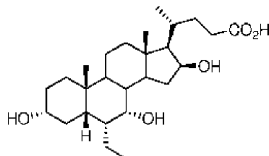
которое также известно под названием INT-777 или 6α -этил-23(S)-метил- $3\alpha,7\alpha,12\alpha$ тригидрокси- 5β -холан-24-овая кислота.

Используемое в данном документе соединение D представляет собой

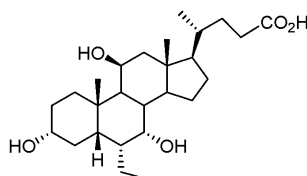


которое также известно под названием 6α -этил-23(R)-метил хенодезоксихолева кислота, и S-EMCDCA.

Используемое в данном документе соединение E представляет собой



Используемое в данном документе соединение F представляет собой



которое также известно под названием 3 α ,7 α ,11 β -дигидрокси-6 α -этил-5 β -холан-24-овая кислота.

Пример 2. Активность в отношении FXR/TGR5

В ядре лигандсвязанные ядерные рецепторы (NR) модулируют инициирование транскрипции путем непосредственного взаимодействия с базальным транскрипционным механизмом или путем контактирования с мостиковыми факторами, называемыми коактиваторами (Onate, et al., Science, 1995, 270, 1354-1357; Wang, et al., J Biol Chem, 1998, 273, 30847-30850; и Zhu, et al., Gene Expr, 1996, 6, 185-195). Лиганд-зависимое взаимодействие NR с их коактиваторами возникает между активационной функцией 2 (AF-2), расположенной в рецепторном лиганд-связывающем домене (LBD) и боксах ядерного рецептора (боксы NR), расположенных на коактиваторах (Nolte, et al., Nature, 1998, 395, 137-143). Некоторые данные показали, что пептидная последовательность LXXLL, присутствующая в боксе NR, представляет собой сигнатурный мотив, который облегчает взаимодействие различных белков с участком AF-2 (Heery, et al., Nature, 1997, 387, 733-736; и Torchia, et al., Nature, 1997, 387, 677-684).

AlphaScreen применяли с целью идентификации новых модуляторов, используя преимущество бимолекулярного взаимодействия между FXR и мотивом LXXLL, присутствующим во боксе NR коактиватора 1 стероидных рецепторов (SRC-1).

FXR-LBD-GST человека инкубировали с повышенными концентрациями указанных лигандов в присутствии биотинилированного пептида LXXLL SRC-1. Сигнал AlphaScreen усиливается, когда образуется сложный рецептор-коактиватор. Соединение по настоящему изобретению является высокоактивным агонистом FXR. Данные представлены в табл. 1.

Желчные кислоты (БА) модулируют не только ряд ядерных рецепторов гормонов, но также являются агонистами для рецептора, связанного с белком (GPCR) TGR5 (Makishima, et al., Science, 1999, 284, 1362-1365; Parks et al., Science, 1999, 284, 1365-1368; Maruyama, et al., Biochem Biophys Res Commun, 2002, 298, 714-719 и Kawamata, et al., J Biol Chem, 2003, 278, 9435-9440). Передача сигнала посредством FXR и TGR5 модулирует несколько метаболических путей, регулирующих не только синтез БА и кишечно-печеночную циркуляцию, но и также гомеостаз триглицеридов, холестерина, глюкозы и энергетический гомеостаз. Для оценки способности соединения 1 активировать TGR5 данное соединение и другие сравнительные соединения подвергали скринингу в отношении повышения уровня внутриклеточного цАМФ как показателя активации TGR5. Энтероэндокринные клетки NCI-H716 человека, конститутивно экспрессирующие TGR5, подвергали воздействию возрастающих концентрации соединений по настоящему изобретению и уровни внутриклеточного цАМФ измеряли с помощью TR-FRET. Литохолевую кислоту (LCA) применяли в качестве положительного контроля. Соединение по настоящему изобретению демонстрируют высокую селективность в отношении FXR по сравнению с TGR5. Данные представлены в табл. 1.

Таблица 1 Активность в отношении FXR/TGR5

Соединение	Анализ AlphaScreen FXR человека	HTF-FRET (цАМФ) TGR5 человека (клетки NCI-H716)
	Реф. CDCA=15 $\pm$ 3 мкмоль	Реф. LCA=7 $\pm$ 3 мкмоль
Соединение 1	0,14 $\pm$ 0,04	> 200
Соединение А	0,2 $\pm$ 0,018	15 $\pm$ 5
Соединение В	0,03	0,63
Соединение С	175	0,9
Соединение F	0,15 $\pm$ 0,05	> 200

Таблица 2. Активность соединения 1 в отношении FXR в разных видах

hFXR	mFXR	rFXR	dFXR
EC ₅₀ (мкМ)	EC ₅₀ (мкМ)	EC ₅₀ (мкМ)	EC ₅₀ (мкМ)
0,14±0,04	0,6±0,02	0,49±0,01	1,65±0,05

Таблица 3. Активность соединения 1 в отношении TGR5 в разных видах

hTGR5	mTGR5	rTGR5	dTGR5
EC ₅₀ (мкМ)	EC ₅₀ (мкМ)	EC ₅₀ (мкМ)	EC ₅₀ (мкМ)
> 200	> 200	> 200	> 200

Пример 3. Профиль селективности в отношении ядерного рецептора

С использованием анализа AlphaScreen можно оценить селективность соединения 1 в отношении следующих ядерных рецепторов, вовлеченных в метаболические пути: LXR α , LXR β , PXR, CAR, PPAR α , PPAR δ , PPAR γ , RAR, RAR α , VDR, TR, PR, RXR α , GR и ER.

Таблица 4a. Профиль в отношении ядерного рецептора (активность в режиме агониста)

	LXR α EC ₅₀ (мкМ)	CAR EC ₅₀ (мкМ)	LXR β EC ₅₀ (мкМ)	PPAR α EC ₅₀ (мкМ)	PPAR δ EC ₅₀ (мкМ)	PPAR γ EC ₅₀ (мкМ)	PXR EC ₅₀ (мкМ)
Референтное соединение	TO913 17 0,12	CITCO 0,005	TO91317 0,06	GW7647 0,003	GW0742 0,004	GW1929 0,012	SR- 12183 0,06
Соединение 1	> 300	> 300	> 300	> 300	> 300	> 300	> 300

Таблица 4b. Профиль в отношении ядерного рецептора (активность в режиме агониста)

	RAR EC ₅₀ (мкМ)	RXR α EC ₅₀ (мкМ)	VDR EC ₅₀ (мкМ)	ER EC ₅₀ (мкМ)	GR EC ₅₀ (мкМ)	PR EC ₅₀ (мкМ)	TR EC ₅₀ (μМ)
Референтное соединение	ATRA 0,001	9cisRA 0,004	Дигидроксиксивитамин D3 0,0001	Эстрадиол 0,001	Будесонид 0,002	Прогестерон 0,050	Т3 0,0001
Соединение 1	> 300	> 300	> 300	> 300	> 300	> 300	> 300

Пример 4. Панель целевых генов FXR

Для оценки способности соединения 1 модулировать целевые гены FXR проводили количественные RT-PCR-анализы (см., фиг. 1). Клетки HepG2 выбрали в качестве соответствующей клеточной линии для определения того, может ли соединение по настоящему изобретению регулировать эндогенную генетическую сеть FXR. Способность соединения по настоящему изобретению индуцировать целевые гены FXR оценивали путем выделения общей РНК из клеток, обработанных в течение ночи 1 мкМ сравнительных соединений и соединения по настоящему изобретению. Соединение А определено в качестве высокоактивного селективного агониста FXR, а соединение В определено в качестве высокоактивного двойного агониста FXR/TGR5.

FXR регулирует экспрессию нескольких генов-мишеней, вовлеченных в гомеостаз ВА. Вкратце, FXR играет центральную роль в нескольких метаболических путях, включая, в частности, например, липидный обмен, метаболизм желчных кислот и углеводный обмен. Что касается определения профиля экспрессии генов, то гены, кодирующие белки, вовлеченные в метаболизм липидов, включают, например, APOCII, APOE, APOAI, SREBP-1C, VLDL-R, PLTP и LPL; гены, кодирующие белки, вовлеченные в метаболизм желчных кислот, включают, например, OST α/β , BSEP, MRP2, SHP, CYP7A1, FGF19, SULT2A1 и UGT2B4; и гены, кодирующие белки, вовлеченные в углеводный обмен, включают, например, PGC 1-альфа, PEPCK и GLUT2.

Пример 5. Цитотоксичность in vitro

Для оценки цитотоксичности in vitro соединения 1 использовали два разных анализа. С помощью данных анализов оценивали жизнеспособность клеток путем измерения уровней АТФ и цитотоксичность путем измерения высвобождения LDH. Нуклеотидное производное аденозинтрифосфат (АТФ) представляет собой источник энергии на основном молекулярном уровне, поскольку он представляет собой многофункциональную молекулу, которая используется в каждой клетке в качестве кофермента и является неотъемлемой частью митохондриальной ДНК (Kangas et al., Medical Biology, 1984, 62, 338-343; Crouch

et al., J Immunol. Methods, 1993, 160, 81-88; и Petty et al., J Biolumin. Chemilumin. 1995, 10, 29-34). Его называют "молекулярной единицей измерения", когда речь заходит о внутриклеточной передаче энергии. Это было необходимо того, чтобы выразить важность роли АТФ в метаболизме, а падение уровня АТФ является первой стадией при выявлении клеточного повреждения (Storer, et al., Mutation Research, 1996, 368, 59-101; и Cree and Andreotti, Toxicology In Vitro, 1997, 11, 553-556). Жизнеспособность клеток определяли в виде показателя уровня внутриклеточного АТФ в зависимости от времени воздействия и концентрации тестовых соединений (Sussman, Promega Cell Notes, Issue 3, 2002).

Другим способом определения жизнеспособности клеток является определение целостности мембраны, которая определяет клеточную обособленность. Измерение утечки компонентов из цитоплазмы, поврежденных клеточных мембран указывает на потерю целостности мембраны, а высвобождение LDH представляет собой способ, применяемый для определения общей токсичности в клетках. Клетки HepG2 обрабатывали соединением по настоящему изобретению и осуществляли последовательные разбавления. Разбавления LCA добавляли к высеянным клеткам в качестве контролей в анализе вместе с образцами без клеток и необработанными клетками. Анализ проводили в трех параллельных испытаниях для каждой концентрации тестового соединения.

Таблица 5. Цитотоксичность in vitro соединения 1

LDH EC ₅₀ (мкМ) Реф. тамоксифен EC ₅₀ 35±4 мкМ	Содержание АТФ EC ₅₀ (мкМ) Реф. тамоксифен EC ₅₀ 49±9 мкМ
> 300	> 300

Пример 6. Скрининг CYP450

Для оценки потенциала соединения 1 в отношении межлекарственного взаимодействия исследовали шесть основных изоформ CYP450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4) (Obach et al., J Pharmacol. Exp. Ther, 2006, 316, 336-348).

Для определения взаимодействия между соединением 1 и ферментами цитохром P450 соединение по настоящему изобретению анализировали в отношении его способности подавлять (или не подавлять) генерирование флуоресцентного сигнала с использованием рекомбинантных белков CYP450 (бакулосом; Invitrogen), субстратов и ингибиторов (Bidstrup et al., Br J Clin. Pharmacol, 2003, 56, 305-14). В качестве положительного контроля селективный ингибитор для каждой изоформы CYP450 тестировали в том же планшете.

Таблица 6. Скрининг CYP450

CYP450	Соединение 1 IC ₅₀ (мкМ)
CYP1A2 Референтное соединение: фурафиллин=0,5 мкМ	>10
CYP3A4 (обеспечивающий зеленую флуоресценцию субстрат) Референтное соединение: кетоконазол=0,044 мкМ	>10
CYP3A4 (обеспечивающий синюю флуоресценцию субстрат) Референтное соединение: кетоконазол=0,04 мкМ	>10
CYP2C9 Референтное соединение: сульфаназол=0,4 мкМ	>10
CYP2C19 Референтное соединение: миконазол=0,06 мкМ	>10
CYP2D6 Референтное соединение: хинидин=0,01 мкМ	>10
CYP2E1 Референтное соединение: DCC=0,4 мкМ	>10

Пример 7. Калиевый канал ERG человека

Для определения функции ионного канала применяли анализ флуоресцентной поляризации Predictor™ hERG, поскольку он обеспечивает эффективный способ исходного определения свойства тестируемых соединений блокировать канал hERG (Dorn et al. J Biomol. Screen, 2005, 10, 339-347). Анализ основан на том предположении, что активность калиевого канала hERG способствует сохранению мембранного потенциала у постоянно трансфицированных клеток, и, таким образом, блокирование каналов hERG

должно приводить к деполяризации клеточной мембраны. Анализ предназначен для выявления потенциальных блокаторов каналов hERG, путем получения данных, которые точно коррелируют с электрофизиологическими исследованиями с применением методики локальной фиксации потенциала. Результаты анализа Predictor™ демонстрируют высокую степень корреляции с результатами, полученными с помощью методик локальной фиксации потенциала (Dorn et al. J Biomol Screen, 2005, 10, 339-347).

Мембранные препараты из овариальных клеток китайского хомячка, стабильно трансфицированные калиевым каналом hERG, использовали для оценки потенциального ингибиторного действия соединения по настоящему изобретению на этот канал с использованием анализа поляризации флуоресценции Predictor™. Уменьшение поляризации мембраны в результате ингибирования калиевого канала hERG непосредственно коррелирует со снижением флуоресцентной поляризации (FP).

Анализ проводили в трех повторностях с использованием кривой зависимости доза-эффект, построенной по 16 точкам, для тестового соединения и положительных контролей E-4031 и тамоксифена. Были получены IC₅₀ 15 нмоль (AmP=163) для E-4031 и 1,4 мкмоль (ΔηTP=183) для тамоксифена. Окно анализа более 100 мП (миллиполяризация) считается хорошим. Кривые нелинейной регрессии получены посредством анализа GraphPad Prism (GraphPad Software Inc.) для расчета значений IC₅₀.

Таблица 7. Активность соединения 1 в отношении калиевого канала hERG

hERG ингибирование
IC ₅₀ (мкМ)
>100

Пример 8. Активность АТФазы Pgp

Влияние соединения 1 на активность АТФазы Pgp проверяли с помощью анализа Pgp-Glo™ (технический бюллетень; Pgp-Glo™ Assay Systems Instructions for Use of Products V3591 and V3601; пересмотрено в ноябре 2015 г.) согласно стандартному протоколу производителя.

Таблица 8. Соединение 1 в качестве субстрата Pgp

Субстрат Pgp
EC ₅₀ (мкМ)
> 300

Пример 9. Физико-химические свойства

Физико-химические свойства соединения 1, такие как растворимость в воде, критическая концентрация мицеллообразования, поверхностное натяжение и LogP_A, определяли с использованием способов, известных в данной области. Данные представлены в табл. 9.

Таблица 9. Физико-химические свойства

	Ws ^(a) (мМ)	CMC ^(b) (мМ)	ST _{CMC} ^(c)	LogP _A ^(d)
Соединение 1		2,0		1,8
Соединение А	9	2,9	43,2-48,8	2,5
Соединение В	hs	1,3	43,3-47,9	2,0
Соединение С	99	2	50,1	1,4
Соединение D	15	–	–	2,9
Соединение E	120	5,9	52,4	1,6
Соединение F	143-150	15,8	47,8	0,8

^aWs: растворимость в воде относится к ВА в виде протонированных форм и, таким образом, ее не оценивали для соединения В, TCDCA и TUDCA, которые являются высокорастворимыми (hs)

^bCMC: критическую мицеллярную концентрацию определяли в 0,15 М водном растворе NaCl

^cST_{CMC}: поверхностное натяжение при CMC в водном растворе 0,15 М NaCl

^dLogP_A: 1-октанол-вода в исследуемых желчных кислотах в виде ионизированных форм

Пример 10. Секретция с желчью и метаболизм соединения 1 у крысы с желчной фистулой

Цель и обоснование: структурная модификация соединения влияет на его печеночный захват, пече-

ночный транспорт и секрецию и всасывание в кишечнике. Следовательно, сведения о секреции с желчью после либо внутривенного, либо дуоденального введения, совместно с их метаболизмом являются ключевым моментом в выборе кандидата для дополнительных исследований. Для оценки характера и эффективности всасывания в кишечнике соединение 1 вводили как внутривенно (инфузия через бедренную вену), так и перорально (дуоденальная инфузия) в одинаковой дозе и оценивали скорость его секреции с желчью в модели крысы с желчной фистулой. Также оценивали холеретический эффект в отношении выработки желчи. Различия в площади под кривой (AUC) секреции с желчью в зависимости от времени между внутривенным и дуоденальным введениями описывают его всасывание в кишечнике и предоставляют информацию о его биологической доступности. Более того, печеночный и кишечный метаболизмы также могут в достаточной степени различаться и, следовательно, определяют секрецию с желчью соединения 1 и его основных (кишечных) и печеночных метаболитов.

Холеретический эффект - дуоденальная инфузия

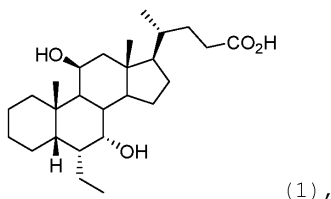
Модель крысы с фистулой желчного пузыря разработали в лабораториях Университета Болоньи. Соединение 1 вводили в дозе приблизительно 1 мкмоль/кг/мин (инфузия в течение 1 ч) группе крыс посредством дуоденальной инфузии (id). Крысы имели фистулу желчного пузыря для сбора образцов желчи в разное время до и во время инфузии. В эксперименте с дуоденальной инфузией проводили обработку крыс (250 ± 10 г). Образцы желчи отбирали каждые 15 мин в течение 4 ч. Кроме того, 3 контрольных крыс обрабатывали солевым раствором при тех же условиях в отношении временных интервалов и отбора проб (контрольная группа крыс с дуоденальной инфузией).

Холеретический эффект - внутривенная инфузия

В эксперименте с инфузией через бедренную вену крысам вводили соединение 1 в дозе, составляющей приблизительно 1 мкмоль/мин/кг. Инфузию через бедренную вену начинали после приблизительно 75 мин равновесного состояния и продолжали в течение приблизительно 60 мин. Образцы желчи собирали приблизительно каждые 15 мин в течение 4 ч. Кроме того, крыс обрабатывали солевым раствором при тех же условиях в отношении временных интервалов и отбора проб (контрольная группа крыс с инфузией через бедренную вену).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение со структурой



или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1, которое представляет собой свободную кислоту.

3. Соединение по п.1, которое представляет собой фармацевтически приемлемую соль.

4. Фармацевтическая композиция для лечения или предупреждения заболевания или состояния, опосредованных фарнезоидным X-рецептором (FXR), содержащая соединение по п.1 и фармацевтически приемлемые носитель или вспомогательное вещество.

5. Способ лечения или предупреждения заболевания или состояния, опосредованных FXR, предусматривающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по п.1, где заболевание или состояние, опосредованные FXR, выбраны из первичного билиарного цирроза (PBC) (также известного как первичный билиарный холангит (PBC)), церебросухожильного ксантоматоза (CTX), первичного склерозирующего холангита (PSC), холестаза, индуцированного лекарственными средствами, внутрипеченочного холестаза беременных, ассоциированного с парентеральным питанием холестаза (PNAC), ассоциированного с избыточным ростом бактерий или сепсисом холестаза, аутоиммунного гепатита, хронического вирусного гепатита, алкогольной болезни печени, неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), неалкогольного стеатогепатита (NASH), ассоциированного с трансплантацией печени болезни "трансплантат против хозяина", регенерации печени от живого донора, врожденного фиброхолангиокистоза печени, холедохолитиаза, гранулематозного заболевания печени и внутри- или внепеченочного злокачественного новообразования.

6. Способ по п.5, где хроническое заболевание печени представляет собой NAFLD.

7. Способ по п.5, где хроническое заболевание печени представляет собой NASH.

