

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202190661** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.08.13

(22) Дата подачи заявки
2019.09.17

(51) Int. Cl. *A61K 31/16* (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)

(54) АГОНИСТЫ ФАРНЕЗОИДНОГО X-РЕЦЕПТОРА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

(31) **62/733,008**

(32) **2018.09.18**

(33) **US**

(86) **PCT/US2019/051604**

(87) **WO 2020/061114 2020.03.26**

(71) Заявитель:
МЕТАКРАЙН, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

**Сонг Кеннет, Чэн Хьюберт, Вагнер
Брэнди, Смит Николас Д. (US)**

(74) Представитель:

**Строкова О.В., Гизатуллин Ш.Ф.,
Гизатуллина Е.М., Лебедев В.В.,
Парамонова К.В., Джермакян Р.В.,
Христофоров А.А., Угрюмов В.М.,
Костюшенкова М.Ю. (RU)**

(57) Изобретение относится к комбинированным терапиям с применением агонистов фарнезоидного X-рецептора (FXR) и к способам применения их фармацевтических композиций для лечения состояний, заболеваний или нарушений, связанных с активностью фарнезоидного X-рецептора.



A1

202190661

202190661

A1

АГОНИСТЫ ФАРНЕЗОИДНОГО X-РЕЦЕПТОРА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ

ЗАБОЛЕВАНИЯ

Описание

Ссылка на родственную заявку

[0001] Согласно настоящей заявке испрашивается приоритет в соответствии с предварительной заявкой на выдачу патента США № 62/733008, поданной 18 сентября 2018 года, которая включена в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

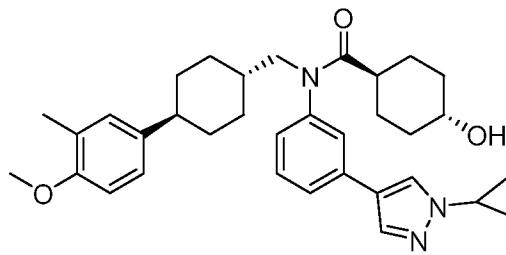
[0002] Настоящее изобретение относится к терапевтическим стратегиям лечения состояний, заболеваний или нарушений, связанных с активностью фарнезоидного X-рецептора, которые предусматривают применение агониста фарнезоидного X-рецептора, отдельно или в комбинации с другими терапевтическими средствами.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

[0003] Фарнезоидный X-рецептор (FXR) представляет собой ядерный рецептор, экспрессируемый в печени, кишечнике, почках и жировой ткани. FXR регулирует большое многообразие генов-мишеней, участвующих в контроле синтеза и транспорта желчных кислот, липидного обмена и гомеостаза глюкозы. Агонизм FXR представляет собой способ лечения многих метаболических состояний и состояний печени.

Сущность настоящего изобретения

[0004] Согласно одному аспекту в настоящем документе описан способ лечения или профилактики заболевания или состояния печени, липидного заболевания или нарушения, метаболического опосредованного воспалением заболевания или нарушения или их комбинации, предусматривающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения, которое имеет следующую структуру Соединения 1:



Соединение 1,

или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[0005] Согласно некоторым вариантам осуществления заболеванием или состоянием печени является стеатогепатит, холангит, жировая болезнь печени, холестаз, цирроз печени, фиброзное заболевание печени, воспаление печени, первичный билиарный холангит, атрезия желчных протоков, синдром Алажиля, IFALD (заболевание печени, связанное с синдромом кишечной недостаточности), заболевание печени, связанное с парентеральным питанием (PNALD), гепатит, гепатоцеллюлярная карцинома, холангиокарцинома или их комбинации.

[0006] Согласно некоторым вариантам осуществления стеатогепатитом является неалкогольный стеатогепатит (NASH), алкогольный стеатогепатит (ASH) или связанный с ВИЧ стеатогепатит.

[0007] Согласно некоторым вариантам осуществления заболеванием или состоянием печени является неалкогольный стеатогепатит (NASH).

[0008] Согласно некоторым вариантам осуществления заболеванием или состоянием печени является NASH с сопутствующим фиброзом печени.

[0009] Согласно некоторым вариантам осуществления заболеванием или состоянием печени является NASH без фиброза печени.

[0010] Согласно некоторым вариантам осуществления холангитом является первичный билиарный холангит (PBC) или первичный склерозирующий холангит (PSC).

[0011] Согласно некоторым вариантам осуществления жировой болезнью печени является неалкогольная жировая болезнь печени (NAFLD) или связанная с алкоголем жировая болезнь печени.

[0012] Согласно некоторым вариантам осуществления холестазом является внутрипеченочный холестаз или внепеченочный холестаз.

[0013] Согласно некоторым вариантам осуществления холестазом является внутрипеченочный холестаз беременных или прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз (PFIC).

[0014] Согласно некоторым вариантам осуществления циррозом печени является связанный с ВИЧ цирроз печени.

[0015] Согласно некоторым вариантам осуществления метаболическим опосредованным воспалением заболеванием или нарушением является сахарный диабет.

[0016] Согласно некоторым вариантам осуществления сахарным диабетом является сахарный диабет второго типа.

[0017] Согласно некоторым вариантам осуществления липидным заболеванием или нарушением является дислипидемия.

[0018] Согласно некоторым вариантам осуществления фиброзным заболеванием печени является фиброзное заболевание печени в результате неалкогольного стеатогепатита (NASH), алкогольного стеатогепатита (ASH), неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), первичного билиарного холангита (PBC), первичного склерозирующего холангита (PSC), вируса гепатита С (HCV), цирроза печени, болезни Вильсона-Коновалова, связанного с ВИЧ стеатогепатита, связанного с ВИЧ цирроза печени или врожденного фиброхолангиокистоза печени.

[0019] Согласно некоторым вариантам осуществления воспалением печени является острый гепатит, хронический гепатит, фульминантный гепатит, вирусный гепатит, бактериальный гепатит, паразитарный гепатит, токсический и лекарственный гепатит, алкогольный гепатит, аутоиммунный гепатит, неалкогольный стеатогепатит (NASH), гигантоклеточный гепатит новорожденных или ишемический гепатит.

[0020] Согласно некоторым вариантам осуществления гепатитом является аутоиммунный гепатит.

[0021] Согласно некоторым вариантам осуществления заболеванием или состоянием печени является синдром Алажиля.

[0022] Согласно некоторым вариантам осуществления заболеванием или состоянием печени является атрезия желчных протоков.

[0023] Согласно некоторым вариантам осуществления заболеванием или состоянием печени является гепатоцеллюлярная карцинома.

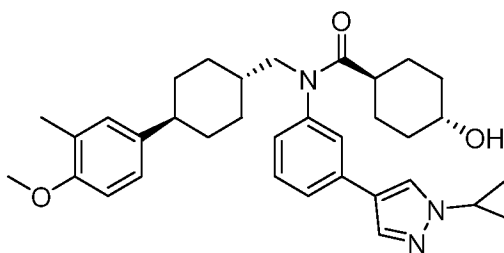
[0024] Согласно некоторым вариантам осуществления заболеванием или состоянием печени является холангиокарцинома.

[0025] Согласно некоторым вариантам осуществления Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват системно вводят субъекту.

[0026] Согласно некоторым вариантам осуществления Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят субъекту перорально, посредством инъекции или внутривенно.

[0027] Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство вводят субъекту в дополнение к Соединению 1 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату.

[0028] Согласно другому аспекту в настоящем документе описан способ лечения или профилактики заболевания или состояния желудочно-кишечного тракта, предусматривающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения, которое имеет следующую структуру Соединения 1:



Соединение 1,

или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[0029] Согласно некоторым вариантам осуществления заболеванием или состоянием желудочно-кишечного тракта является некротический энтероколит, воспалительная болезнь кишечника (IBD), синдром раздраженной толстой кишки (IBS), гастроэнтерит, вызванный облучением энтерит, псевдомембранозный колит, энтерит, глютеновая болезнь, послеоперационное воспаление кишечника, реакция «трансплантат против хозяина», желчный рефлюкс или колоректальный рак.

[0030] Согласно некоторым вариантам осуществления заболеванием или состоянием желудочно-кишечного тракта является воспалительная болезнь кишечника (IBD).

[0031] Согласно некоторым вариантам осуществления воспалительной болезнью кишечника (IBD) является болезнь Крона или неспецифический язвенный колит.

[0032] Согласно некоторым вариантам осуществления синдромом раздраженной толстой кишки (IBS) является синдром раздраженной толстой кишки с диареей (IBS-D), синдром раздраженной толстой кишки с констипацией (IBS-C), смешанный IBS (IBS-M), IBS с неопределенным подтипом (IBS-U) или хологенная диарея (BAD).

[0033] Согласно некоторым вариантам осуществления IBS-D вызван мальабсорбцией желчных кислот.

[0034] Согласно некоторым вариантам осуществления заболеванием или состоянием желудочно-кишечного тракта является колит. Согласно некоторым вариантам осуществления колитом является неспецифический язвенный колит, микроскопический колит или псевдомембранозный колит.

[0035] Согласно некоторым вариантам осуществления энтеритом является вызванный облучением энтерит или вызванный химиотерапией энтерит.

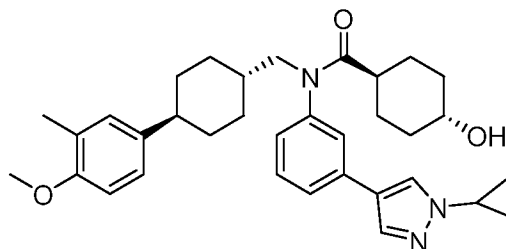
[0036] Согласно некоторым вариантам осуществления гастроэнтеритом является идиопатический гастроэнтерит.

[0037] Согласно некоторым вариантам осуществления заболеванием или состоянием желудочно-кишечного тракта является желчный рефлюкс с сопутствующей гастроэзофагеальнорефлюксной болезнью (GERD).

[0038] Согласно некоторым вариантам осуществления заболеванием или состоянием желудочно-кишечного тракта является желчный рефлюкс без GERD.

[0039] Согласно некоторым вариантам осуществления Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват системно вводят субъекту. Согласно некоторым вариантам осуществления Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват несистемно вводят субъекту. Согласно некоторым вариантам осуществления Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят субъекту перорально, посредством инъекции или внутривенно.

[0040] Согласно другому аспекту в настоящем документе описан способ лечения или профилактики заболевания или состояния почек, предусматривающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения, которое имеет следующую структуру Соединения 1:



Соединение 1,

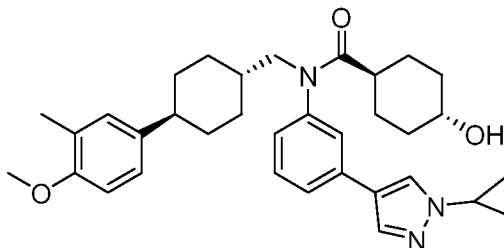
или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата

[0041] Согласно некоторым вариантам осуществления заболеванием или состоянием почек является фиброз почек, острое почечное повреждение, хроническое повреждение почек, ишемическая нефропатия, диабетическая нефропатия, тубулоинтерстициальный нефрит/нефропатия, гломерулонефрит/нефропатия или их комбинации.

[0042] Согласно некоторым вариантам осуществления Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват системно вводят субъекту.

[0043] Согласно некоторым вариантам осуществления Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят субъекту перорально, посредством инъекции или внутривенно.

[0044] Согласно другому аспекту в настоящем документе описан способ лечения или профилактики рака, предусматривающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения, которое имеет следующую структуру Соединения 1:



Соединение 1,

или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[0045] Согласно некоторым вариантам осуществления раком является рак предстательной железы, колоректальный рак или гепатоцеллюлярная карцинома.

[0046] Согласно некоторым вариантам осуществления Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват системно вводят субъекту.

[0047] Согласно некоторым вариантам осуществления Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят субъекту перорально, посредством инъекции или внутривенно.

[0048] Настоящее изобретение также относится к готовым изделиям, которые включают упаковочный материал, соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, внутри упаковочного материала и этикетку, которая указывает, что агонист FXR (например, Соединение 1 или фармацевтически приемлемую соль) применяют для модуляции активности FXR или для лечения, профилактики или облегчения одного или нескольких симптомов заболевания или состояния, для которого благоприятна модуляция активности FXR.

[0049] Другие объекты, признаки и преимущества описанных в настоящем документе соединений, способов и композиций станут очевидными из последующего подробного описания настоящего изобретения. Однако следует понимать, что подробное описание настоящего изобретения и конкретные примеры, хотя и раскрывают конкретные варианты осуществления, приведены только в качестве иллюстрации, поскольку различные изменения и модификации в рамках сущности и объема настоящего изобретения очевидны для специалистов в данной области техники из приведенного подробного описания настоящего изобретения.

Краткое описание чертежей

[0050] На **Фиг. 1** показаны уровни лекарственного средства Соединения 1 в плазме после 14 дней перорального введения дозы один раз в день.

[0051] На **Фиг. 2** показано уменьшение в процентах желчных кислот в общем у здоровых пациентов, получавших дозу указанного количества Соединения 1.

[0052] На **Фиг. 3А** показано изменение уровней С4 у здоровых пациентов, получавших указанную дозу Соединения 1 в течение 24 часов после введения.

[0053] На **Фиг. 3В** показано изменение уровней FGF19 у здоровых пациентов, получавших указанную дозу Соединения 1 в течение 24 часов после введения.

[0054] На **Фиг. 4** показано изменение относительного жира в печени у пациентов, страдающих NASH, ежедневно получавших дозу Соединения 1, равную 50 мг, в течение 28 дней.

[0055] На **Фиг. 5А** показано изменение в процентах относительно исходного уровня уровней LDL-C у пациентов, страдающих NASH, ежедневно получавших дозу Соединения 1, равную 50 мг, в течение 28 дней.

[0056] На **Фиг. 5В** показано изменение в процентах относительно исходного уровня уровней триглицеридов у пациентов, страдающих NASH, ежедневно получавших дозу Соединения 1, равную 50 мг, в течение 28 дней.

[0057] На **Фиг. 5С** показано изменение в процентах относительно исходного уровня уровней HDL-C у пациентов, страдающих NASH, ежедневно получавших дозу Соединения 1, равную 50 мг, в течение 28 дней.

[0058] На **Фиг. 6А** показано изменение в процентах относительно исходного уровня уровней ALT у пациентов, страдающих NASH, ежедневно получавших дозу Соединения 1, равную 50 мг, в течение 28 дней.

[0059] На **Фиг. 6В** показано изменение в процентах относительно исходного уровня уровней GGT у пациентов, страдающих NASH, ежедневно получавших дозу Соединения 1, равную 50 мг, в течение 28 дней.

[0060] На **Фиг. 7** показаны фармакокинетические результаты для здоровых пациентов и пациентов, страдающих NASH, получавших дозы Соединения 1, равные 50 мг.

Подробное описание настоящего изобретения

[0061] FXR играет ключевую роль в подавлении воспаления в печени и регуляции липидного обмена. Ядерный гормональный рецептор, фарнезоидный X-рецептор (также известный как FXR или ядерный рецептор подсемейства 1, группы H,

член 4 (NR1H4)) (OMIM: 603826) действует в качестве регулятора метаболизма желчных кислот. FXR представляет собой активируемый лигандом транскрипционный рецептор, экспрессируемый в различных тканях, включая надпочечники, почки, желудок, двенадцатиперстную кишку, тонкую кишку, подвздошную кишку, ободочную кишку, желчный пузырь, печень, макрофаги, а также белую и бурую жировую ткань. Желчные кислоты действуют как эндогенные лиганды для FXR, так что кишечное и системное высвобождение желчных кислот индуцирует FXR-направленные изменения в сетях экспрессии генов. Желчные кислоты являются основным продуктом окисления холестерина и, в некоторых случаях при секреции в кишечнике, являются регуляторами абсорбции холестерина. Ограничивающая скорость стадия превращения холестерина в желчные кислоты катализируется ферментом цитохрома р450 холестерин-7- α -гидроксилазой (CYP7A1) и происходит в печени. Активация FXR подавляет транскрипцию CYP7A1 посредством увеличения уровня экспрессии печеночного короткого гетеродимерного партнера (SHP) (также известного как ядерный рецептор подсемейства 0, группа В, член 2, или NR0B2) и экспрессии в кишечнике фактора роста фибробластов 15 (FGF15) у мышей и фактор роста фибробластов 19 (FGF19) у человека. SHP подавляет гомолог печеночного рецептора (LRH-1), ядерный рецептор, необходимый для экспрессии гена CYP7A1, посредством его взаимодействия с LRH-1 с образованием нефункционального гетеродимера. В некоторых случаях высвобождаемый из кишечника FGF15/19 затем активирует рецептор фактора роста фибробластов 4 в печени, что приводит к активации сигнального пути митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК), который подавляет Cyp7A1.

[0062] Согласно некоторым вариантам осуществления активация FXR приводит к уменьшению воспаления печени. Например, было показано, что активация FXR антагонизирует путь NF- κ B, участвующий в воспалении печени (Wang *et al.*, *Hepatology* 48(5): 1632-1643, 2008). Согласно некоторым вариантам осуществления активация FXR уменьшает воспаление желудочно-кишечного тракта. Например, активация FXR уменьшает продукцию воспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (IL) 1-бета, IL-2 и IL-6, фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α) и интерферон-гамма (Stojancevic *et al.*, *Can J Gastroenterol*, 26(9): 631–637, 2012).

[0063] Существует неудовлетворенная потребность в терапевтических средствах, которые специфически нацелены на молекулярные мишени и/или пути, участвующие в заболеваниях печени, таких как фиброзные, метаболические и воспалительные заболевания печени.

[0064] Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе раскрыты способы лечения заболевания печени у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривающие введение субъекту агониста фарнезоидного X-рецептора (FXR).

[0065] Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе также раскрыты способы лечения метаболического заболевания печени у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривающие введение субъекту агониста FXR.

[0066] Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе также раскрыты способы лечения фиброзного заболевания печени у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривающие введение субъекту агониста FXR.

[0067] Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе также раскрыты способы лечения заболевания желудочно-кишечного тракта у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривающие введение субъекту агониста фарнезоидного X-рецептора (FXR).

[0068] Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе также раскрыты способы лечения воспаления у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривающие введение субъекту агониста фарнезоидного X-рецептора (FXR).

[0069] Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе дополнительно раскрыты фармацевтические композиции, содержащие агонист фарнезоидного X-рецептора (FXR).

Заболевания печени

[0070] Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе раскрыты способы лечения или профилактики заболевания печени у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривающие введение субъекту агониста фарнезоидного X-рецептора (FXR). Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство вводят субъекту в дополнение к агонисту FXR. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR представляет собой Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль.

[0071] Согласно некоторым вариантам осуществления заболевание печени является алкогольным или неалкогольным. Согласно некоторым вариантам осуществления заболеванием печени является алкогольное заболевание печени. Иллюстративные алкогольные заболевания или состояния печени включают без ограничения жировую инфильтрацию печени (стеатоз), цирроз печени, алкогольный

стеатогепатит (ASH) или алкогольный гепатит. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист фарнезоидного X-рецептора (FXR) вводят субъекту, нуждающемуся в этом, в качестве способа лечения или профилактики жировой инфильтрации печени (стеатоза), цирроза печени, алкогольного стеатогепатита (ASH) или алкогольного гепатита.

Стеатоз

[0072] Стеатоз, также известный как жировое изменение, жировая дегенерация или дегенеративное ожирение, представляет собой процесс, описывающий аномальное удержание липидов в клетке. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR уменьшает стеатоз у млекопитающего. В некоторых примерах агонист FXR уменьшает стеатоз у млекопитающего на по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50% или более. В некоторых случаях стеатоз уменьшается на от приблизительно 5% до приблизительно 50%, на от приблизительно 5% до приблизительно 25%, на от приблизительно 10% до приблизительно 20% или на от приблизительно 10% до приблизительно 30%. В некоторых случаях уровень стеатоза приведен относительно уровня стеатоза у млекопитающего, для которого не проводилось лечение агонистом FXR. Согласно некоторым вариантам осуществления млекопитающему вводят дополнительное терапевтическое средство. Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительным терапевтическим средством является противовоспалительное средство, метаболическое средство или противofiброзное средство.

[0073] Стеатоз печени, также известный как жировая инфильтрация печени, представляет собой состояние, при котором избыточные количества липидов триглицеридов накапливаются в клетках печени, и оно может сопровождаться прогрессирующим воспалением печени, которое также известно как стеатогепатит. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR, раскрытый в настоящем документе, уменьшает жировую инфильтрацию печени (стеатоз печени) или стеатогепатит у млекопитающего. В некоторых примерах агонист FXR уменьшает стеатоз печени или стеатогепатит у млекопитающего на по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50% или более. В некоторых случаях стеатоз печени или стеатогепатит уменьшается на от приблизительно 5% до приблизительно 50%, на от приблизительно 5% до приблизительно 25%, на от приблизительно 10% до приблизительно 20% или на от приблизительно 10% до приблизительно 30%. В некоторых

случаях уровень стеатоза печени или стеатогепатита приведен относительно уровня стеатоза печени или стеатогепатита у млекопитающего, для которого не проводилось лечение агонистом FXR. Согласно некоторым вариантам осуществления млекопитающему вводят дополнительное терапевтическое средство. Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительным терапевтическим средством является противовоспалительное средство, метаболическое средство или противofiброзное средство.

Цирроз печени

[0074] Цирроз печени представляет собой состояние, при котором печень подвергается длительному повреждению, которое влияет на ее функции. Симптомы цирроза печени включают без ограничения усталость, отек в нижних конечностях, желтуху, небольшие синяки, скопление жидкости в брюшной полости или кровеносные сосуды в виде «паутинок». Цирроз печени наиболее часто вызван алкоголем, гепатитом В, гепатитом С и неалкогольным заболеванием печени. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR, раскрытый в настоящем документе, уменьшает цирроз печени у млекопитающего. В некоторых примерах агонист FXR уменьшает цирроз печени у млекопитающего на по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50% или более. В некоторых случаях уровень цирроза печени уменьшается на от приблизительно 5% до приблизительно 50%, на от приблизительно 5% до приблизительно 25%, на от приблизительно 10% до приблизительно 20% или на от приблизительно 10% до приблизительно 30%. В некоторых случаях уровень цирроза печени приведен относительно уровня цирроза печени у млекопитающего, для которого не проводилось лечение агонистом FXR. Согласно некоторым вариантам осуществления млекопитающему вводят дополнительное терапевтическое средство. Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительным терапевтическим средством является противовоспалительное средство, метаболическое средство или противofiброзное средство.

Алкогольный стеатогепатит (ASH)

[0075] Алкогольный стеатогепатит представляет собой состояние, при котором избыточные количества липидов триглицеридов накапливаются в клетках печени из-за хронического потребления алкоголя, и оно может сопровождаться прогрессирующим воспалением печени. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR,

раскрытый в настоящем документе, уменьшает алкогольный стеатогепатит у млекопитающего. В некоторых примерах агонист FXR уменьшает алкогольный стеатогепатит у млекопитающего на по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50% или более. В некоторых случаях уровень алкогольного стеатогепатита уменьшается на от приблизительно 5% до приблизительно 50%, на от приблизительно 5% до приблизительно 25%, на от приблизительно 10% до приблизительно 20% или на от приблизительно 10% до приблизительно 30%. В некоторых случаях уровень алкогольного стеатогепатита приведен относительно уровня алкогольного стеатогепатита у млекопитающего, для которого не проводилось лечение агонистом FXR. Согласно некоторым вариантам осуществления млекопитающему вводят дополнительное терапевтическое средство. Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительным терапевтическим средством является противовоспалительное средство, метаболическое средство или противифиброзное средство.

Алкогольный гепатит

[0076] Алкогольный гепатит представляет собой воспаление в печени из-за чрезмерного употребления алкоголя. Обычно он связан с жировой инфильтрацией печени и способствует развитию фиброза, что приводит к циррозу печени. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR, раскрытый в настоящем документе, уменьшает алкогольный гепатит у млекопитающего. В некоторых примерах агонист FXR уменьшает алкогольный гепатит у млекопитающего на по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50% или более. В некоторых случаях уровень алкогольного гепатита уменьшается на от приблизительно 5% до приблизительно 50%, на от приблизительно 5% до приблизительно 25%, на от приблизительно 10% до приблизительно 20% или на от приблизительно 10% до приблизительно 30%. В некоторых случаях уровень алкогольного гепатита приведен относительно уровня алкогольного гепатита у млекопитающего, для которого не проводилось лечение агонистом FXR. Согласно некоторым вариантам осуществления млекопитающему вводят дополнительное терапевтическое средство. Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительным терапевтическим средством является противовоспалительное средство, метаболическое средство или противифиброзное средство.

Метаболические заболевания печени

[0077] Согласно некоторым вариантам осуществления агонист фарнезоидного X-рецептора (FXR) вводят субъекту, нуждающемуся в этом, в качестве способа лечения или профилактики неалкогольного заболевания печени. Согласно некоторым вариантам осуществления неалкогольным заболеванием печени является метаболическое заболевание печени. Согласно некоторым вариантам осуществления метаболическое заболевание сопровождается фиброзом печени. Согласно некоторым вариантам осуществления метаболическое заболевание печени вызвано ожирением, гипертонией, дислипидемией, диабетом второго типа, нарушением переносимости глюкозы, нарушением гликемии натощак или резистентностью к инсулину.

[0078] Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе раскрыты способы лечения или профилактики метаболического заболевания печени у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривающие введение субъекту агониста фарнезоидного X-рецептора (FXR). Согласно некоторым вариантам осуществления метаболическим заболеванием печени является неалкогольная жировая болезнь печени (NAFLD), внутрипеченочный холестаз или внепеченочный холестаз. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист фарнезоидного X-рецептора (FXR) вводят субъекту, нуждающемуся в этом, в качестве способа лечения или профилактики неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), внутрипеченочного холестаза или внепеченочного холестаза.

[0079] Согласно некоторым вариантам осуществления регуляция метаболических процессов, таких как синтез желчных кислот, циркуляция желчных кислот, метаболизм глюкозы, липидный обмен или чувствительность к инсулину, модулируется активацией FXR. Кроме того, согласно некоторым вариантам осуществления нарушение регуляции метаболических процессов, таких как синтез желчных кислот, циркуляция желчных кислот, метаболизм глюкозы, липидный обмен или чувствительность к инсулину, приводит к метаболическим заболеваниям, таким как диабет или связанные с диабетом состояния или нарушения, алкогольным или неалкогольным заболеваниям или состояниям печени, воспалению кишечника или нарушениям пролиферации клеток.

[0080] Согласно некоторым вариантам осуществления повышенные уровни желчных кислот связаны с резистентностью к инсулину. Например, резистентность к инсулину иногда приводит к пониженному всасыванию глюкозы из крови и увеличенной продукции глюкозы *de novo* в печени. В некоторых случаях было показано, что секвестрация желчных кислот в кишечнике улучшает резистентность к инсулину посредством промотирования секреции глюкагоноподобного пептида-1 (GLP1) L-

клетками кишечника. GLP-1 представляет собой инкретин, происходящий из продукта транскрипции гена проглюкагона. Он высвобождается в ответ на прием пищи и контролирует аппетит и функцию желудочно-кишечного тракта, а также способствует секреции инсулина поджелудочной железой. Биологически активные формы GLP-1 включают GLP-1-(7-37) и GLP-1-(7-36)NH₂, которые возникают в результате селективного расщепления молекулы проглюкагона.

[0081] Согласно некоторым вариантам осуществления активация FXR также коррелирует с секрецией панкреатического полипептида, такого как пептид YY (PYY или PYY3-36). В некоторых случаях пептид YY представляет собой пептид гастроинтестинального гормона, который модулирует активность нейронов в гипоталамусе и стволе мозга, областях головного мозга, участвующих в обработке подкрепления. В некоторых случаях пониженный уровень PYY коррелирует с повышенным аппетитом и увеличением веса.

[0082] В некоторых случаях активация FXR косвенно приводит к снижению триглицеридов плазмы. Клиренс триглицеридов из кровотока происходит посредством липопротеинлипазы (LPL). Активность LPL усиливается посредством индукции ее активатора аполипопротеина СII, а при активации FXR происходит подавление ее ингибитора аполипопротеина СIII.

[0083] В некоторых случаях активация FXR дополнительно модулирует расход энергии, такой как дифференцировка и функция адипоцитов. Жировая ткань содержит адипоциты или жировые клетки. В некоторых случаях адипоциты далее дифференцируются в бурую жировую ткань (BAT) или белую жировую ткань (WAT). Функция BAT состоит в генерации тепла тела, в то время как WAT действует в качестве тканей, накапливающих жир. Согласно некоторым вариантам осуществления активация FXR усиливает термогенез и потемнение WAT. Согласно некоторым вариантам осуществления активация FXR увеличивает массу BAT.

[0084] В некоторых случаях FXR широко экспрессируется в кишечнике. В некоторых случаях было показано, что активация FXR индуцирует экспрессию и секрецию FGF19 (или FGF15 у мышей) в кишечнике. FGF19 представляет собой гормон, регулирующий синтез желчных кислот, а также влияющий на метаболизм глюкозы, липидный обмен и расход энергии. В некоторых случаях также наблюдалось, что FGF19 модулирует функцию и дифференцировку адипоцитов. Действительно, исследование показало, что введение FGF19 мышам, получавшим диету с высоким содержанием жиров, увеличивало расход энергии, модулировало дифференцировку и функцию адипоцитов, обращало прибавку веса в сторону положительной динамики и улучшало резистентность

к инсулину (см., Fu *et al.*, “Fibroblast growth factor 19 increases metabolic rate and reverses dietary and leptin-deficient diabetes.” *Endocrinology* **145**:2594-2603 (2004)).

[0085] В некоторых случаях также было показано, что активность FXR в кишечнике участвует в снижении чрезмерного роста микробиома, например, в ходе питания (Li *et al.*, *Nat Commun* **4**: 2384, 2013). Например, исследование показало, что активация FXR коррелирует с повышенной экспрессией нескольких генов в подвздошной кишке, таких как *Ang2*, *iNos* и *Il18*, которые обладают противомикробным действием (Inagaki *et al.*, *Proc Natl Acad Sci U S A* **103**:3920-3925, 2006).

[0086] Рецептор желчных кислот, связанный с G-белком 1 (также известный как GPBAR2, GPCR19, рецептор желчных кислот мембранного типа или M-BAR, или TGR5) представляет собой рецептор желчных кислот на клеточной поверхности. При активации желчной кислотой TGR5 индуцирует продукцию внутриклеточного cAMP, который затем запускает повышение уровня трийодтиронина посредством активации дейодиназы (DIO2) в BAT, что приводит к увеличению расхода энергии.

Неалкогольная жировая болезнь печени (NAFLD)

[0087] Неалкогольная жировая болезнь печени (NAFLD) связана с избыточным содержанием жира в печени (стеатоз) по причинам, не связанным с чрезмерным употреблением алкоголя. NAFLD может проявляться как простой стеатоз или стеатоз с воспалением и повреждением печени, который классифицируется как неалкогольный стеатогепатит (NASH). NAFLD связана с метаболическим синдромом и резистентностью к инсулину. Метаболический синдром представляет собой совокупность по меньшей мере трех болезненных состояний, которые включают без ограничения ожирение, повышенное артериальное давление, повышенный уровень глюкозы в плазме натощак, высокие уровни триглицеридов в сыворотке или высокие уровни липопротеинов низкой плотности (LDL).

[0088] Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR, раскрытый в настоящем документе, применяют для лечения NAFLD. В некоторых примерах агонист FXR уменьшает NAFLD у млекопитающего на по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50% или более. В некоторых случаях NAFLD уменьшается на от приблизительно 5% до приблизительно 50%, на от приблизительно 5% до приблизительно 25%, на от приблизительно 10% до приблизительно 20% или на от приблизительно 10% до приблизительно 30%. В некоторых случаях уровень NAFLD приведен относительно уровня NAFLD у млекопитающего, для которого не проводилось лечение агонистом FXR. Согласно некоторым вариантам осуществления

млекопитающему вводят дополнительное терапевтическое средство. Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительным терапевтическим средством является противовоспалительное средство, метаболическое средство или противofiброзное средство.

Холестаз

[0089] Холестаз представляет собой нарушение или прекращение оттока желчи, которое в некоторых случаях вызывает гепатотоксичность из-за накопления желчных кислот и других токсинов в печени. Согласно некоторым вариантам осуществления холестазом является внутрипеченочный холестаз или внепеченочный холестаз. Согласно некоторым вариантам осуществления внутрипеченочный холестаз вызван амилоидозом, бактериальным абсцессом в печени, питанием исключительно внутривенно, лимфомой, беременностью, первичным билиарным холангитом, первичным или метастатическим раком печени, холангиокарциномой, первичным склерозирующим холангитом, саркоидозом, серьезными инфекциями, которые распространились через кровоток (сепсис), туберкулезом или вирусным гепатитом. Согласно некоторым вариантам осуществления внепеченочный холестаз вызван опухолью желчных протоков, кистами, сужающими желчные протоки (стриктуры), камнями в общем желчном протоке, панкреатитом, опухолью поджелудочной железы или псевдокистой, давлением на желчные протоки из-за близлежащего образования или опухоли, или первичным склерозирующим холангитом. Согласно некоторым вариантам осуществления холестаз вызван лекарственным средством. Согласно некоторым вариантам осуществления холестаз вызван антибиотиками, такими как ампициллин и другие пенициллины, анаболическими стероидами, пероральными противозачаточными таблетками, хлорпромазином, циметидином, эстрадиолом, имипрамином, прохлорперазином, тербинафином или толбутамидом.

[0090] В некоторых случаях холестаз является компонентом многих заболеваний печени, включая холелитиаз, холестаз беременных, первичный билиарный холангит (PBC) и первичный склерозирующий холангит (PSC). В некоторых случаях обструкция вызвана желчнокаменной болезнью, билиарной травмой, лекарственными средствами, одним или несколькими дополнительными заболеваниями печени или раком. В некоторых случаях энтерогепатическая циркуляция желчных кислот способствует всасыванию жиров и жирорастворимых витаминов из кишечника и позволяет выводить холестерин, токсины и побочные продукты метаболизма, такие как билирубин, из печени. В некоторых случаях активация FXR индуцирует экспрессию канальцевых транспортеров желчи BSEP

(ABCB11) и белка множественной лекарственной устойчивости 2 (MRP2; ABCC2, cMOAT), и подавляет гены, участвующие в биосинтезе желчных кислот, такие как, например, стерол-12 α -гидроксилаза (CYP8B1) и CYP7A1.

[0091] Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR, раскрытый в настоящем документе, применяют для лечения холестаза у млекопитающего. В некоторых примерах агонист FXR уменьшает холестаз у млекопитающего на по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50% или более. В некоторых случаях холестаз уменьшается на от приблизительно 5% до приблизительно 50%, на от приблизительно 5% до приблизительно 25%, на от приблизительно 10% до приблизительно 20% или на от приблизительно 10% до приблизительно 30%. В некоторых случаях уровень холестаза приведен относительно уровня холестаза у млекопитающего, для которого не проводилось лечение агонистом FXR. Согласно некоторым вариантам осуществления млекопитающему вводят дополнительное терапевтическое средство. Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительным терапевтическим средством является противовоспалительное средство, метаболическое средство или противифиброзное средство.

Фиброзные заболевания печени

[0092] Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе раскрыты способы лечения или профилактики фиброзного заболевания печени у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривающие введение субъекту агониста фарнезоидного X-рецептора (FXR). Согласно некоторым вариантам осуществления фиброзное заболевание печени включает фиброз печени. Согласно некоторым вариантам осуществления фиброзное заболевание печени вызвано дефицитом альфа-1-антитрипсина, болезнью накопления меди, фруктоземией, галактоземией, болезнью накопления гликогена, синдромом перегрузки железом, отклонением от нормы липидов, пероксисомным нарушением, тирозинемией, бактериальной инфекцией, паразитарной инфекцией, вирусной инфекцией, нарушением, влияющим на кровоток в печени, лекарственным средством или химическим веществом, или механической обструкцией. Согласно некоторым вариантам осуществления фиброзное нарушение печени, влияющее на кровоток в печени, представляет собой синдром Бадда-Киари, сердечную недостаточность, веноокклюзионную болезнь печени или тромбоз воротной вены. Согласно некоторым вариантам осуществления лекарственным средством или химическим веществом, вызывающим фиброзное заболевание печени, является

амиодарон, хлорпромазин, изониазид, метотрексат, метилдопа, оксифенизатин, алкоголь или толбутамид. Согласно некоторым вариантам осуществления механической обструкции, вызывающей фиброзное заболевание печени, является рубцевание печени из-за операции на печени или стриктуры желчного протока из-за поражения желчными камнями.

[0093] Согласно некоторым вариантам осуществления фиброзным заболеванием печени является неалкогольный стеатогепатит (NASH), алкогольный гепатит, первичный билиарный холангит, первичный склерозирующий холангит, врожденный фиброхолангиокистоз печени или аутоиммунный гепатит.

Фиброз печени

[0094] Фиброз печени не является независимым заболеванием, а скорее представляет собой гистологическое изменение в печени, включающее аномальные количества отложений коллагеновых волокон во внеклеточных пространствах клеток печени. Фиброз печени вызван воспалением печени и поражением печени. Поражение печени заставляет активированные звездчатые клетки печени увеличивать продукцию и накопление белков внеклеточного матрикса (ECM), что приводит к затвердеванию клеток печени и увеличению потери поступления крови в печень.

[0095] Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR, раскрытый в настоящем документе, применяют для лечения фиброза печени у млекопитающего. В некоторых примерах агонист FXR уменьшает фиброз печени у млекопитающего на по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50% или более. В некоторых случаях фиброз печени уменьшается на от приблизительно 5% до приблизительно 50%, на от приблизительно 5% до приблизительно 25%, на от приблизительно 10% до приблизительно 20% или на от приблизительно 10% до приблизительно 30%. В некоторых случаях уровень фиброза печени приведен относительно уровня фиброза печени у млекопитающего, для которого не проводилось лечение агонистом FXR. Согласно некоторым вариантам осуществления млекопитающему вводят дополнительное терапевтическое средство. Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительным терапевтическим средством является противовоспалительное средство, метаболическое средство или противфиброзное средство.

Неалкогольный стеатогепатит (NASH)

[0096] Неалкогольная жировая болезнь печени (NAFLD) связана с избыточным жиром в печени (стеатоз) и в некоторых случаях прогрессирует до NASH, который определяется гистологическими признаками воспаления, гибели клеток и фиброза. В некоторых случаях первичный NASH связан с резистентностью к инсулину, в то время как вторичный NASH вызван лечебными или хирургическими условиями или лекарственными средствами, такими как без ограничения тамоксифен. В некоторых случаях NASH прогрессирует до выраженного фиброза, гепатоцеллюлярной карциномы или терминальной стадии заболевания печени, требующей трансплантации печени.

[0097] В некоторых случаях NASH развивается в результате дисбаланса триглицеридов (TG). Например, дисфункциональные адипоциты секретируют провоспалительные молекулы, такие как цитокины и хемокины, что приводит к резистентности к инсулину и нарушению подавления липолиза в адипоцитах. В некоторых случаях эта неспособность подавить липолиз приводит к высвобождению свободных жирных кислот (FFA) в кровоток и поглощению печенью. В некоторых случаях чрезмерное накопление FFA в форме триглицеридов (TG) в липидных каплях приводит к окислительному стрессу, митохондриальной дисфункции и повышающей регуляции провоспалительных молекул.

[0098] В некоторых случаях активация FXR ингибирует синтез триглицеридов (TG)/жирных кислот (FA), чему способствует подавление связывающего стерол-регуляторный элемент белка 1c (SREBP1c) посредством активации SHP. В некоторых случаях FXR дополнительно увеличивает клиренс TG посредством стимуляции активности липопротеинлипазы (LPL), а также поглощение печенью остатков и липопротеина низкой плотности посредством индукции синдекана 1 (SDC1) и рецептора VLDL (VLDLR).

[0099] Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR, раскрытый в настоящем документе, применяют для лечения неалкогольного стеатогепатита (NASH). В некоторых примерах агонист FXR уменьшает NASH на по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50% или более. В некоторых случаях NASH уменьшается на от приблизительно 5% до приблизительно 50%, на от приблизительно 5% до приблизительно 25%, на от приблизительно 10% до приблизительно 20% или на от приблизительно 10% до приблизительно 30%. В некоторых случаях уровень NASH приведен относительно уровня NASH у млекопитающего, для которого не проводилось лечение агонистом FXR. Согласно некоторым вариантам осуществления

млекопитающему вводят дополнительное терапевтическое средство. Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительным терапевтическим средством является противовоспалительное средство, метаболическое средство или противofiброзное средство.

Первичный билиарный холангит (PBC)

[00100] PBC представляет собой заболевание печени, которое в первую очередь возникает в результате аутоиммунного разрушения желчных протоков, которые транспортируют желчные кислоты (БА) из печени, что приводит к холестазу. По мере развития PBC стойкое накопление токсических веществ БА вызывает прогрессирующее повреждение печени. Хроническое воспаление и фиброз могут перейти в цирроз печени. PBC представляет собой хроническое прогрессирующее заболевание, симптомы которого обычно развиваются в среднем возрасте. Существующие в настоящее время способы лечения PBC включают урсодезоксихолевую кислоту (UDCA). Другие агонисты FXR также были изучены в качестве потенциальных терапий. Повышенная активность FXR связана со снижением синтеза желчных кислот, что может уменьшить накопление желчных кислот в печени, связанное с PBC. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR, раскрытый в настоящем документе, применяют для лечения первичного билиарного холангита (PBC) у млекопитающего. В некоторых примерах агонист FXR уменьшает PBC у млекопитающего на по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50% или более. В некоторых случаях PBC уменьшается на от приблизительно 5% до приблизительно 50%, на от приблизительно 5% до приблизительно 25%, на от приблизительно 10% до приблизительно 20% или на от приблизительно 10% до приблизительно 30%. В некоторых случаях уровень PBC приведен относительно уровня PBC у млекопитающего, для которого не проводилось лечение агонистом FXR. Согласно некоторым вариантам осуществления млекопитающему вводят дополнительное терапевтическое средство. Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительным терапевтическим средством является противовоспалительное средство, метаболическое средство или противofiброзное средство.

Первичный склерозирующий холангит (PSC)

[00101] PSC представляет собой хроническое прогрессирующее холестатическое заболевание печени. PSC характеризуется прогрессирующим воспалением, фиброзом и

образованием стриктур в протоках печени. Общие симптомы включают зуд и желтуху. Заболевание сильно связано с воспалительной болезнью кишечника (IBD) – у приблизительно 5% пациентов с неспецифическим язвенным колитом развивается PSC. До 70% пациентов с PSC также страдают IBD, чаще всего неспецифическим язвенным колитом. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR, раскрытый в настоящем документе, применяют для лечения первичного склерозирующего холангита (PSC). В некоторых примерах агонист FXR уменьшает PSC у млекопитающего на по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50% или более. В некоторых случаях PSC уменьшается на от приблизительно 5% до приблизительно 50%, на от приблизительно 5% до приблизительно 25%, на от приблизительно 10% до приблизительно 20% или на от приблизительно 10% до приблизительно 30%. В некоторых случаях уровень PSC приведен относительно уровня PSC у млекопитающего, для которого не проводилось лечение агонистом FXR. Согласно некоторым вариантам осуществления млекопитающему вводят дополнительное терапевтическое средство.

огласно некоторым вариантам осуществления дополнительным терапевтическим средством является противовоспалительное средство, метаболическое средство или противифиброзное средство.

Врожденные заболевания печени или заболевания печени новорожденных

[00102] Врожденные заболевания печени или заболевания печени новорожденных включают без ограничения врожденный фиброхолангиокистоз печени, атрезию желчных протоков, синдром Алажиля, прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз-1 (PFIC-1), PFIC-2, PFIC-3, дефицит альфа-1-антитрипсина, кисту общего желчного протока и болезнь Вильсона-Коновалова. Согласно некоторым вариантам осуществления врожденными заболеваниями печени или заболеваниями печени новорожденных являются редкими заболеваниями печени.

[00103] Врожденный фиброхолангиокистоз печени представляет собой редкое наследственное заболевание, связанное с аномальным развитием воротных вен и желчных протоков и перипортальным фиброзом, что приводит к портальной гипертензии. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR, раскрытый в настоящем документе, применяют для лечения врожденного фиброхолангиокистоза печени у млекопитающего. В некоторых примерах агонист FXR уменьшает врожденный фиброхолангиокистоз печени у млекопитающего на по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере

50% или более. В некоторых случаях врожденный фиброхолангиокистоз печени уменьшается на от приблизительно 5% до приблизительно 50%, на от приблизительно 5% до приблизительно 25%, на от приблизительно 10% до приблизительно 20% или на от приблизительно 10% до приблизительно 30%. В некоторых случаях уровень врожденного фиброхолангиокистоза печени приведен относительно уровня врожденного фиброхолангиокистоза печени у млекопитающего, для которого не проводилось лечение агонистом FXR. Согласно некоторым вариантам осуществления млекопитающему вводят дополнительное терапевтическое средство. Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительным терапевтическим средством является противовоспалительное средство, метаболическое средство или противofiброзное средство.

[00104] Атрезия желчных протоков, также известная как внепеченочная протокопия или прогрессирующая облитерирующая холангиопатия, представляет собой редкое болезненное состояние, которое возникает у младенцев, когда желчные протоки развиваются ненормально до рождения и, следовательно, воспаляются и/или подвергаются обструкции после рождения. Эта обструкция приводит к накоплению желчных кислот и других соединений, которые могут вызвать повреждение печени. Заболевание поражает приблизительно одного из 15000 младенцев. Симптомы атрезии желчных протоков включают желтуху, темную мочу, алкогольный стул, потерю веса и раздражительность. Дети, страдающие этим заболеванием, не могут правильно переваривать жиры и могут страдать от потери витаминов или белка. При отсутствии лечения, это состояние может привести к смерти. В настоящее время нет лекарственных средств для лечения атрезии желчных протоков и требуется хирургическое вмешательство. У индивидуумов с атрезией желчных протоков наблюдается повышенный уровень желчных кислот в крови и плазме. Кроме того, пациенты с атрезией желчных протоков также демонстрируют пониженную экспрессию FXR. Повышенная активность FXR связана со сниженным синтезом желчных кислот, что может уменьшить накопление желчных кислот в печени, связанное с атрезией желчных протоков. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR, раскрытый в настоящем документе, применяют для лечения атрезии желчных протоков у млекопитающего. В некоторых примерах агонист FXR уменьшает атрезию желчных протоков у млекопитающего на по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50% или более. В некоторых случаях атрезия желчных протоков уменьшается на от приблизительно 5% до приблизительно 50%, на от приблизительно 5% до приблизительно 25%, на от

приблизительно 10% до приблизительно 20% или на от приблизительно 10% до приблизительно 30%. В некоторых случаях уровень атрезии желчных протоков приведен относительно уровня атрезии желчных протоков у млекопитающего, для которого не проводилось лечение агонистом FXR. Согласно некоторым вариантам осуществления млекопитающему вводят дополнительное терапевтическое средство. Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительным терапевтическим средством является противовоспалительное средство, метаболическое средство или противифиброзное средство.

[00105] Синдром Алажиля представляет собой аутомно-доминантное генетическое заболевание, которое, среди других возникающих состояний, приводит к гипоплазии желчных протоков, недостаточности желчных протоков или атрезии желчных протоков. При синдроме Алажиля аномалии желчных протоков приводят к снижению способности выводить желчные кислоты из печени. Это приводит к накоплению желчных кислот в печени, что может вызвать рубцевание, препятствующее нормальной работе печени. Лечение симптомов синдрома Алажиля включают введение урсодезоксихолевой кислоты, агониста FXR, который, как показано, способствует оттоку желчи из печени. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR, раскрытый в настоящем документе, применяют для лечения синдрома Алажиля у млекопитающего. В некоторых примерах агонист FXR уменьшает синдром Алажиля у млекопитающего на по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50% или более. В некоторых случаях синдром Алажиля уменьшается на от приблизительно 5% до приблизительно 50%, на от приблизительно 5% до приблизительно 25%, на от приблизительно 10% до приблизительно 20% или на от приблизительно 10% до приблизительно 30%. В некоторых случаях уровень синдрома Алажиля приведен относительно уровня синдрома Алажиля у млекопитающего, для которого не проводилось лечение агонистом FXR. Согласно некоторым вариантам осуществления млекопитающему вводят дополнительное терапевтическое средство. Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительным терапевтическим средством является противовоспалительное средство, метаболическое средство или противифиброзное средство.

[00106] Прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз (PFIC) представляет собой группу наследственных состояний, вызывающих прогрессирующий холестаз у младенцев и людей молодого возраста, что приводит к циррозу печени и, в конечном итоге, к необходимости трансплантации печени. Существует три варианта PFIC: PFIC-1, PFIC-2 и PFIC-3. PFIC-1 вызван мутациями в ATP8B1, гене, кодирующем FIC-1,

который отвечает за транслокацию фосфолипидов через мембраны. PFIC-2 вызван мутациями в ABCB11, гене, который кодирует насос экспорта желчных солей (BSEP). PFIC-3 вызван мутациями в ABCB4, гене, который кодирует белок множественной лекарственной устойчивости 3 (MDR3), который отвечает за транслокацию фосфатидилхолина. Поскольку PFIC связан с накоплением желчных кислот в печени, агонисты FXR были исследованы в качестве потенциальных терапий для PFIC. Некоторый успех был замечен на животных моделях, но у пациентов, получавших лечение, наблюдалось увеличение частоты случаев дислипидемии в ответ на лечение. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR, раскрытый в настоящем документе, применяют для лечения PFIC или любого из его вариантов у млекопитающего. В некоторых примерах агонист FXR уменьшает PFIC или любой из его вариантов у млекопитающего на по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50% или более. В некоторых случаях PFIC или любой из его вариантов уменьшается на от приблизительно 5% до приблизительно 50%, на от приблизительно 5% до приблизительно 25%, на от приблизительно 10% до приблизительно 20% или на от приблизительно 10% до приблизительно 30%. В некоторых случаях уровень PFIC или любого из его вариантов приведен относительно уровня PFIC у млекопитающего, для которого не проводилось лечение агонистом FXR. Согласно некоторым вариантам осуществления млекопитающему вводят дополнительное терапевтическое средство. Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительным терапевтическим средством является противовоспалительное средство, метаболическое средство или противofiброзное средство.

[00107] Дефицит альфа-1-антитрипсина является наследственным состоянием, вызывающим неправильную продукцию альфа-1-антитрипсина (A1AT), приводящую к накоплению A1AT в печени. Дефицит A1AT приводит к ряду заболеваний, включая без ограничения цирроз печени, аутоиммунный гепатит, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), астму или эмфизему. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR, раскрытый в настоящем документе, применяют для лечения дефицита A1AT у млекопитающего. В некоторых примерах агонист FXR уменьшает дефицит A1AT у млекопитающего на по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50% или более. В некоторых случаях дефицит A1AT уменьшается на от приблизительно 5% до приблизительно 50%, на от приблизительно 5% до приблизительно 25%, на от приблизительно 10% до приблизительно 20% или на от приблизительно 10%

до приблизительно 30%. В некоторых случаях уровень дефицита A1AT приведен относительно уровня дефицита A1AT у млекопитающего, для которого не проводилось лечение агонистом FXR. Согласно некоторым вариантам осуществления млекопитающему вводят дополнительное терапевтическое средство. Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительным терапевтическим средством является противовоспалительное средство, метаболическое средство или противofiброзное средство.

[00108] Киста общего желчного протока представляет собой врожденное состояние, включающее кистозное расширение желчных протоков, которое в дальнейшем развивается в холангит. Кисты общего желчного протока подразделяются на: тип I, тип II, тип III или киста холедоха III типа, тип IVa, тип IVb, тип V и тип VI. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR, раскрытый в настоящем документе, применяют для лечения кисты общего желчного протока у млекопитающего. В некоторых примерах агонист FXR уменьшает кисту общего желчного протока у млекопитающего на по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50% или более. В некоторых случаях киста общего желчного протока уменьшается на от приблизительно 5% до приблизительно 50%, на от приблизительно 5% до приблизительно 25%, на от приблизительно 10% до приблизительно 20% или на от приблизительно 10% до приблизительно 30%. Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительным терапевтическим средством является противовоспалительное средство, метаболическое средство или противofiброзное средство.

[00109] Болезнь Вильсона-Коновалова представляет собой аутосомно-рецессивное состояние, при котором медь не выводится из организма должным образом. Симптомы болезни Вильсона-Коновалова обычно поражают мозг и печень. Осложнения при болезни Вильсона-Коновалова включают без ограничения печеночную энцефалопатию, портальную гипертензию, хронический активный гепатит, острую печеночную недостаточность, гемолитическую анемию и спленомегалию. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR, раскрытый в настоящем документе, применяют для лечения болезни Вильсона-Коновалова или осложнения при болезни Вильсона-Коновалова у млекопитающего. В некоторых примерах агонист FXR и дополнительное терапевтическое средство уменьшают болезнь Вильсона-Коновалова или осложнение при болезни Вильсона-Коновалова у млекопитающего на по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50% или более. В некоторых случаях болезнь

Вильсона-Коновалова или осложнение при болезни Вильсона-Коновалова уменьшается на от приблизительно 5% до приблизительно 50%, на от приблизительно 5% до приблизительно 25%, на от приблизительно 10% до приблизительно 20% или на от приблизительно 10% до приблизительно 30%. Согласно некоторым вариантам осуществления млекопитающему вводят дополнительное терапевтическое средство. Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительным терапевтическим средством является противовоспалительное средство, метаболическое средство или противифиброзное средство.

Аутоиммунный гепатит

[00110] Аутоиммунный гепатит представляет собой хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением печени и некрозом, что приводит к циррозу печени. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR, раскрытый в настоящем документе, применяют для лечения аутоиммунного гепатита у млекопитающего. В некоторых примерах агонист FXR уменьшает аутоиммунный гепатит у млекопитающего на по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50% или более. В некоторых случаях аутоиммунный гепатит уменьшается на от приблизительно 5% до приблизительно 50%, на от приблизительно 5% до приблизительно 25%, на от приблизительно 10% до приблизительно 20% или на от приблизительно 10% до приблизительно 30%. В некоторых случаях уровень аутоиммунного гепатита приведен относительно уровня аутоиммунного гепатита у млекопитающего, для которого не проводилось лечение агонистом FXR. Согласно некоторым вариантам осуществления млекопитающему вводят дополнительное терапевтическое средство. Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительным терапевтическим средством является противовоспалительное средство, метаболическое средство или противифиброзное средство.

Дополнительные заболевания и состояния печени

[00111] Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR, раскрытый в настоящем документе, применяют для лечения, профилактики и приостановления развития терминальной стадии заболевания печени у млекопитающего. В некоторых примерах агонист FXR уменьшает симптомы терминальной стадии заболевания печени у млекопитающего на по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере

50% или более. В некоторых случаях симптомы терминальной стадии заболевания печени уменьшаются на от приблизительно 5% до приблизительно 50%, на от приблизительно 5% до приблизительно 25%, на от приблизительно 10% до приблизительно 20% или на от приблизительно 10% до приблизительно 30%. В некоторых случаях развитие терминальной стадии заболевания печени приведено относительно развития терминальной стадии заболевания печени у млекопитающего, для которого не проводилось лечение агонистом FXR. Согласно некоторым вариантам осуществления млекопитающему вводят дополнительное терапевтическое средство. Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительным терапевтическим средством является противовоспалительное средство, метаболическое средство или противofiброзное средство.

[00112] Гепатоцеллюлярная карцинома является наиболее распространенным типом рака печени, часто встречающимся у людей с хроническими заболеваниями печени, такими как гепатит В или гепатит С. Во многих случаях экспрессия и передача сигналов FXR понижающе регулируются у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой. Принимая во внимание роль FXR в контроле метаболизма желчных кислот, подавлении воспалительных сигналов и усилении восстановления тканей, предполагают, что FXR играет ключевую роль в предотвращении гепатоканцерогенеза. Кроме того, исследования показали, что обработка клеток гепатоцеллюлярной карциномы агонистами FXR приводит к подавлению роста клеток. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR, раскрытый в настоящем документе, применяют для лечения гепатоцеллюлярной карциномы у млекопитающего. В некоторых примерах агонист FXR уменьшает симптомы гепатоцеллюлярной карциномы у млекопитающего на по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50% или более. В некоторых случаях симптомы гепатоцеллюлярной карциномы уменьшаются на от приблизительно 5% до приблизительно 50%, на от приблизительно 5% до приблизительно 25%, на от приблизительно 10% до приблизительно 20% или на от приблизительно 10% до приблизительно 30%. В некоторых случаях развитие гепатоцеллюлярной карциномы приведено относительно развития гепатоцеллюлярной карциномы у млекопитающего, для которого не проводилось лечение агонистом FXR. Согласно некоторым вариантам осуществления млекопитающему вводят дополнительное терапевтическое средство. Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительным терапевтическим средством является противовоспалительное средство, метаболическое средство или противofiброзное средство.

[00113] Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR, раскрытый в настоящем документе, уменьшает ферменты печени у млекопитающего. В некоторых примерах агонист FXR уменьшает ферменты печени (например, уровни ALT и/или AST в сыворотке) у млекопитающего на по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50% или более. В некоторых случаях уровень ферментов печени уменьшается на от приблизительно 5% до приблизительно 50%, на от приблизительно 5% до приблизительно 25%, на от приблизительно 10% до приблизительно 20% или на от приблизительно 10% до приблизительно 30%. В некоторых случаях уровень ферментов печени приведен относительно уровня ферментов печени у млекопитающего, для которого не проводилось лечение агонистом FXR. Согласно некоторым вариантам осуществления млекопитающему вводят дополнительное терапевтическое средство. Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительным терапевтическим средством является противовоспалительное средство, метаболическое средство или противofiброзное средство.

[00114] Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR, раскрытый в настоящем документе, уменьшает триглицериды печени у млекопитающего. В некоторых примерах агонист FXR уменьшает триглицериды печени у млекопитающего на по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50% или более. В некоторых случаях уровень триглицеридов печени уменьшается на от приблизительно 5% до приблизительно 50%, на от приблизительно 5% до приблизительно 25%, на от приблизительно 10% до приблизительно 20% или на от приблизительно 10% до приблизительно 30%. В некоторых случаях уровень триглицеридов печени приведен относительно уровня триглицеридов печени у млекопитающего, для которого не проводилось лечение агонистом FXR. Согласно некоторым вариантам осуществления млекопитающему вводят дополнительное терапевтическое средство. Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительным терапевтическим средством является противовоспалительное средство, метаболическое средство или противofiброзное средство.

Холангиокарцинома

[00115] Холангиокарцинома представляет собой тип рака, который формируется в желчных протоках индивидуума. Хотя неясно, что вызывает генетические мутации, которые приводят к этому раку, факторы риска включают первичный склерозирующий

холангит, хроническое заболевание печени и другие проблемы с желчными протоками. Воспаление и холестаз являются ключевыми факторами образования холангиокарциномы. Холангиокарцинома классифицируется по расположению в печени. Внутривнутрипеченочная холангиокарцинома, наименее распространенная форма заболевания, начинается в небольших желчных протоках в печени. Перихилиарная холангиокарцинома (также известная как опухоль Клацкина) начинается в воротах, области, где два основных желчных протока соединяются и выходят из печени. Перихилиарная холангиокарцинома является наиболее частой формой заболевания. Другая форма холангиокарциномы, называемая дистальным холангиокарциномой, начинается в желчных протоках за пределами печени.

[00116] Желчные кислоты могут активировать рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) и усиливать экспрессию циклооксигеназы 2 (COX-2). COX-2 нарушает регуляцию роста холангиокарциномы, повышает устойчивость к апоптозу и положительно регулирует проонкогенные сигнальные пути, такие как фактор роста гепатоцитов, IL-6 и EGFR, что указывает на потенциальную связь между уровнями желчных кислот и заболеваемостью и прогрессированием холангиокарциномы.

[00117] Экспрессия FXR понижающе регулируется в клетках холангиокарциномы по сравнению со здоровыми холангиоцитами. Исследования показали, что обработка культур клеток внутривнутрипеченочной холангиокарциномы человека агонистом FXR обетихоловой кислотой может усиливать экспрессию FXR *in vitro*. Клетки холангиокарциномы, обработанные агонистом FXR, показали пониженную пролиферацию и усиленный апоптоз.

Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR, раскрытый в настоящем документе, применяют для лечения холангиокарциномы у млекопитающего. Согласно некоторым вариантам осуществления холангиокарциномой является внутривнутрипеченочная холангиокарцинома. Согласно некоторым вариантам осуществления холангиокарциномой является перихилиарная холангиокарцинома. Согласно некоторым вариантам осуществления холангиокарциномой является дистальная холангиокарцинома. Согласно некоторым вариантам осуществления лечение агонистом FXR уменьшает пролиферацию клеток холангиокарциномы на по меньшей мере 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40% или по меньшей мере 50%. Согласно некоторым вариантам осуществления лечение агонистом FXR увеличивает апоптоз клеток холангиокарциномы на по меньшей мере 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40% или по меньшей мере 50%. Согласно некоторым вариантам осуществления лечение агонистом FXR увеличивает экспрессию FXR в клетках

холангиокарциномы на по меньшей мере 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40% или по меньшей мере 50%.

[00118] Согласно одному аспекту в настоящем документе описан способ лечения или профилактики заболевания или состояния печени у млекопитающего, предусматривающий введение млекопитающему агониста FXR, раскрытого в настоящем документе, отдельно или в комбинации с другими терапевтическими средствами. Согласно некоторым вариантам осуществления заболеванием или состоянием печени является фиброзное заболевание печени, метаболическое нарушение печени, редкое заболевание печени или любая их комбинация.

Заболевания желудочно-кишечного тракта

[00119] Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе раскрыты способы лечения или профилактики заболевания желудочно-кишечного тракта у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривающие введение субъекту агониста фарнезоидного X-рецептора (FXR). Согласно некоторым вариантам осуществления заболевания желудочно-кишечного тракта связано с заболеванием печени. Согласно некоторым вариантам осуществления заболевание желудочно-кишечного тракта связано с фиброзным заболеванием печени. Согласно некоторым вариантам осуществления заболевание желудочно-кишечного тракта связано с метаболическим заболеванием печени. Согласно некоторым вариантам осуществления заболеванием желудочно-кишечного тракта является синдром раздраженной толстой кишки (IBS), синдром раздраженной толстой кишки с диареей (IBS-D), синдром раздраженной толстой кишки с констипацией (IBS-C), смешанный IBS (IBS-M), IBS с неопределенным подтипом (IBS-U) или хологенная диарея (BAD). Согласно некоторым вариантам осуществления заболеванием желудочно-кишечного тракта является мальабсорбция желчных кислот, реакция «трансплантат против хозяина», болезнь Крона, воспалительная болезнь кишечника, некротический энтероколит, гастрит, неспецифический язвенный колит, гастроэнтерит, вызванный облучением энтерит, псевдомембранозный колит, вызванный химиотерапией энтерит, гастроэзофагеальнорефлюксная болезнь (GERD), язва желудка и двенадцатиперстной кишки, неязвенная диспепсия (NUD), глютеновая болезнь, глютеновая болезнь кишечника, послеоперационное воспаление, канцерогенез желудка или любая их комбинация.

Синдром раздраженной толстой кишки

[00120] Синдром раздраженной толстой кишки (IBS) характеризуется комбинацией симптомов, включающих боль в животе и изменение режима дефекации, которые сохраняются в течение длительного периода времени, часто годами. Причины IBS остаются неясными, однако, полагают, что проблемы с перистальтикой кишечника, чувствительность к пище, генетические факторы, избыточный бактериальный рост в тонком кишечнике и проблемы со связью кишечник-мозг играют потенциальную роль. В некоторых случаях IBS сопровождается диареей и подразделяется на IBS с диареей (IBS-D). В некоторых случаях IBS сопровождается констипацией и подразделяется на IBS с констипацией (IBS-C). В некоторых случаях IBS сопровождается чередованием диареи и констипации и подразделяется как смешанный IBS (IBS-M). В некоторых случаях IBS не сопровождается ни диареей, ни констипацией и подразделяется как IBS с неопределенным подтипом (IBS-U). В некоторых случаях IBS имеет четыре различных варианта: IBS-D, IBS-C, IBS-M и IBS-U.

[00121] Согласно некоторым вариантам осуществления симптомы IBS имитируются другим заболеванием. Согласно некоторым вариантам осуществления нарушение пищеварения в отношении сахара, глютеновая болезнь, непереносимость глютена без глютеновой болезни, экзокринная недостаточность поджелудочной железы, избыточный бактериальный рост в тонкой кишке, микроскопический колит или мальабсорбция желчных кислот (BAM) имитируют IBS-D. Согласно некоторым вариантам осуществления анизмус, диссинергия тазового дна или пуборектальный спазм, или синдром опущения промежности имитируют IBS-C. Согласно некоторым вариантам осуществления определенные состояния вносят вклад в симптомы пациентов, страдающих IBS. Согласно некоторым вариантам осуществления определенные состояния вносят основной вклад в симптомы пациентов, страдающих IBS. Согласно некоторым вариантам осуществления неограничивающими примерами этих состояний являются нарушение пищеварения в отношении сахара, глютеновая болезнь, непереносимость глютена без глютеновой болезни, экзокринная недостаточность поджелудочной железы, избыточный бактериальный рост в тонкой кишке, микроскопический колит, мальабсорбция желчных кислот (BAM), анизмус, диссинергия тазового дна или пуборектальный спазм или синдром опущения промежности, которые имитируют IBS-C.

[00122] Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR, раскрытый в настоящем документе, применяют в комбинации с другим терапевтическим средством, как раскрыто в настоящем документе, для лечения IBS или любого из его вариантов у млекопитающего. В некоторых примерах агонист FXR уменьшает симптомы, вызванные

IBS или любым из его вариантов, у млекопитающего на по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50% или более. В некоторых случаях IBS или любой из его вариантов уменьшается на от приблизительно 5% до приблизительно 50%, на от приблизительно 5% до приблизительно 25%, на от приблизительно 10% до приблизительно 20% или на от приблизительно 10% до приблизительно 30%. Согласно некоторым вариантам осуществления млекопитающему вводят дополнительное терапевтическое средство. Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительным терапевтическим средством является противовоспалительное средство, метаболическое средство или противомоторное средство.

Мальабсорбция желчных кислот

[00123] Мальабсорбция желчных кислот (BAM), также известная как хологенная диарея (BAD), диарея, вызванная желчными кислотами, связанная с холереей или желчегонным средством энтеропатия или мальабсорбция солей желчных кислот, представляет собой состояние, при котором присутствие желчных кислот в толстой кишке вызывает диарею. BAM вызвана рядом состояний, таких как болезнь Крона, холецистэктомия, глютенная болезнь, лучевая терапия и заболевания поджелудочной железы. В некоторых случаях BAM является идиопатической. В некоторых случаях BAM вызвана лекарственными средствами, такими как метформин. Согласно некоторым вариантам осуществления BAM вызвана сверхпродукцией желчных кислот. Синтез желчных кислот отрицательно регулируется гормоном подвздошной кишки фактором роста фибробластов 19 (FGF-19), низкие уровни FGF-19 приводят к увеличению желчных кислот. Активация FXR способствует синтезу FGF-19, следовательно, снижает уровни желчных кислот.

[00124] Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR, раскрытый в настоящем документе, применяют в комбинации с другим терапевтическим средством, как раскрыто в настоящем документе, для лечения BAM у млекопитающего. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR, раскрытый в настоящем документе, применяют в комбинации с другим терапевтическим средством, как раскрыто в настоящем документе, для снижения синтеза желчных кислот. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR, раскрытый в настоящем документе, снижает уровни желчных кислот. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR, раскрытый в настоящем документе, применяют в комбинации с другим терапевтическим средством, как раскрыто в настоящем документе, для профилактики BAM. В некоторых

примерах агонист FXR, раскрытый в настоящем документе, применяют в комбинации с другим терапевтическим средством, как раскрыто в настоящем документе, для уменьшения симптомов ВАМ у млекопитающего на по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50% или более. В некоторых случаях ВАМ уменьшается на от приблизительно 5% до приблизительно 50%, на от приблизительно 5% до приблизительно 25%, на от приблизительно 10% до приблизительно 20% или на от приблизительно 10% до приблизительно 30%. Согласно некоторым вариантам осуществления млекопитающему вводят дополнительное терапевтическое средство. Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительным терапевтическим средством является противовоспалительное средство, метаболическое средство или противофиброзное средство.

Реакция «трансплантат против хозяина» (GvHD)

[00125] Реакция «трансплантат против хозяина» (GvHD) представляет собой медицинское осложнение, которое возникает после трансплантации ткани или клеток от гисто-несовместимого донора (т.е. генетически или иммунологически отличного донора). Иммунные клетки в донорской ткани или клетках (трансплантате) распознают реципиента (хозяина) как чужеродного и инициируют иммунную атаку. Неограничивающими примерами трансплантированной ткани или клеток, вызывающих GvHD, являются продукты крови, стволовые клетки, такие как клетки костного мозга, и органы. Существуют различные типы GvHD в зависимости от того, где проявляются или развиваются симптомы, например, GvHD кожи, GvHD печени, GvHD глаза, нервно-мышечная GvHD, GvHD мочеполовых путей и GvHD желудочно-кишечного тракта. Симптомы GvHD желудочно-кишечного тракта включают затрудненное глотание, боль при глотании, потерю веса, тошноту, рвоту, диарею и/или спазмы в животе. GvHD желудочно-кишечного тракта приводит к отслоению слизистой оболочки и тяжелому воспалению кишечника. Воспаление билиарного эпителия можно контролировать посредством ядерных рецепторов, таких как глюкокортикоидный рецептор (GR), FXR или рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами (PPAR).

[00126] Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR, раскрытый в настоящем документе, применяют в комбинации с другим терапевтическим средством, как раскрыто в настоящем документе, для лечения GvHD или осложнения GvHD у млекопитающего. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR, раскрытый в настоящем документе, применяют в комбинации с другим терапевтическим

средством, как раскрыто в настоящем документе, для лечения GvHD желудочно-кишечного тракта или осложнения GvHD желудочно-кишечного тракта у млекопитающего. В некоторых примерах агонист FXR, раскрытый в настоящем документе, применяют в комбинации с другим терапевтическим средством, как раскрыто в настоящем документе, для уменьшения GvHD желудочно-кишечного тракта или осложнения GvHD желудочно-кишечного тракта у млекопитающего на по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50% или более. В некоторых случаях GvHD желудочно-кишечного тракта или осложнение GvHD желудочно-кишечного тракта уменьшается на от приблизительно 5% до приблизительно 50%, на от приблизительно 5% до приблизительно 25%, на от приблизительно 10% до приблизительно 20% или на от приблизительно 10% до приблизительно 30%. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR, раскрытый в настоящем документе, применяют в комбинации с другим терапевтическим средством, как раскрыто в настоящем документе, для уменьшения воспаления кишечника, вызванного GvHD желудочно-кишечного тракта. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR, раскрытый в настоящем документе, уменьшает воспаление кишечника, вызванное GvHD желудочно-кишечного тракта, на от приблизительно 5% до приблизительно 50%, на от приблизительно 5% до приблизительно 25%, на от приблизительно 10% до приблизительно 20% или на от приблизительно 10% до приблизительно 30%. Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительным терапевтическим средством является противовоспалительное средство, метаболическое средство или противofiброзное средство.

[00127] Воспалительная болезнь кишечника (IBD) представляет собой аутоиммунное заболевание, характеризующееся рядом воспалительных состояний, поражающих ободочную и тонкую кишку. Неспецифический язвенный колит и болезнь Крона являются основными типами воспалительной болезни кишечника. Активация FXR снижена у пациентов, страдающих IBD. Повышение активности FXR посредством введения агонистов FXR, раскрытых в настоящем документе, отдельно или в комбинации с дополнительными терапевтическими средствами, раскрытыми в настоящем документе, предотвращает и/или уменьшает симптомы IBD. Повышение активности FXR посредством введения агонистов FXR, раскрытых в настоящем документе, отдельно или в комбинации с дополнительными терапевтическими агентами, раскрытыми в настоящем документе, снижает воспаление кишечника у пациентов, страдающих IBD.

[00128] Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR, раскрытый в настоящем документе, применяют в комбинации с другим терапевтическим средством, как раскрыто в настоящем документе, для лечения IBD у млекопитающего. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR, раскрытый в настоящем документе, применяют в комбинации с другим терапевтическим средством, как раскрыто в настоящем документе, для уменьшения воспаления кишечника. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR, раскрытый в настоящем документе, применяют в комбинации с другим терапевтическим средством, как раскрыто в настоящем документе, для профилактики IBD. В некоторых примерах агонист FXR, раскрытый в настоящем документе, применяют в комбинации с другим терапевтическим средством, как раскрыто в настоящем документе, для уменьшения симптомов IBD у млекопитающего на по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50% или более. В некоторых случаях IBD уменьшается на от приблизительно 5% до приблизительно 50%, на от приблизительно 5% до приблизительно 25%, на от приблизительно 10% до приблизительно 20% или на от приблизительно 10% до приблизительно 30%. Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительным терапевтическим средством является противовоспалительное средство, метаболическое средство или противофиброзное средство.

[00129] Согласно одному аспекту в настоящем документе описан способ лечения или профилактики заболевания или состояния желудочно-кишечного тракта у млекопитающего, предусматривающий введение млекопитающему агониста FXR, раскрытого в настоящем документе, в комбинации с соединением Формулы (I), Формулы (II), Формулы (IV) или Формулы (VII), или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом. Согласно некоторым вариантам осуществления заболеванием или состоянием желудочно-кишечного тракта является некротический энтероколит, гастрит, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, воспалительная болезнь кишечника, синдром раздраженной толстой кишки, гастроэнтерит, вызванный облучением энтерит, псевдомембранозный колит, вызванный химиотерапией энтерит, гастроэзофагеальнорефлюксная болезнь (GERD), язва желудка и двенадцатиперстной кишки, неязвенная диспепсия (NUD), глютеновая болезнь, глютеновая болезнь кишечника, послеоперационное воспаление, канцерогенез желудка, реакция «трансплантат против хозяина» или любая их комбинация. Согласно некоторым вариантам осуществления заболеванием или состоянием желудочно-кишечного тракта является воспалительная болезнь кишечника.

Рак желудочно-кишечного тракта

[00130] FXR преимущественно экспрессируется в тканях, подверженных воздействию высоких уровней желчных кислот, таких как весь желудочно-кишечный тракт, печень, желчный проток и желчный пузырь. Недавние наблюдения показывают, что диета, богатая жирами, положительно связана с возникновением рака ободочной кишки. Потребление пищи с высоким содержанием жиров коррелирует с повышенными уровнями желчных кислот в просвете толстой кишки и, как следствие, повышенной экскрецией с калом желчных кислот. Субъекты, которые придерживаются западной диеты, демонстрируют повышенный уровень вторичных желчных кислот в кале, как и пациенты с диагнозом карциномы толстой кишки. Повышенные концентрации вторичных желчных кислот пагубно влияют на структуру и функционирование эпителия ободочной кишки посредством множества механизмов, таких как окислительное повреждение ДНК, воспаление, активация NF-κB и усиленная пролиферация клеток. В результате желчные кислоты могут рассматриваться как опухолевые факторы при развитии колоректального рака.

[00131] Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль) применяют для лечения рака желудочно-кишечного тракта. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль) применяют для лечения рака желудочно-кишечного тракта в комбинации с дополнительным терапевтически средством. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль) замедляет или предотвращает развитие рака желудочно-кишечного тракта посредством активации FXR.

[00132] Согласно некоторым вариантам осуществления раком желудочно-кишечного тракта является рак анального канала, рак ободочной кишки, рак пищевода, рак желчного пузыря, рак желчных протоков, рак печени, холангиокарцинома, рак поджелудочной железы, перитонеальный рак, ректальный рак, колоректальный рак, рак тонкой кишки, рак желудка, стромальная опухоль желудочно-кишечного тракта (GIST), нейроэндокринные опухоли (NET) или рак тонкого кишечника. Согласно некоторым вариантам осуществления раком желудочно-кишечного тракта является колоректальный рак.

Заболевания почек

[00133] Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе раскрыты способы лечения или профилактики заболевания почек у субъекта,

нуждающегося в этом, предусматривающие введение субъекту агониста фарнезоидного X-рецептора (FXR) и дополнительного терапевтического средства. Согласно некоторым вариантам осуществления заболевание почек связано с заболеванием печени. Согласно некоторым вариантам осуществления заболевание почек связано с фиброзным заболеванием печени. Согласно некоторым вариантам осуществления заболевание почек связано с метаболическим заболеванием печени. Согласно некоторым вариантам осуществления заболевание почек связано с метаболическим состоянием, таким как без ограничения диабет, метаболический синдром, NAFLD, резистентность к инсулину, нарушение метаболизма жирных кислот и холестаза. Согласно некоторым вариантам осуществления заболеванием почек является диабетическая нефропатия, заболевание почек, связанное с фиброзом, заболевание почек, не связанное с фиброзом, фиброз почек или любая их комбинация. Согласно некоторым вариантам осуществления заболевание почек связано с тубулоинтерстициальным нефритом/нефропатией. Согласно некоторым вариантам осуществления заболевание почек связано с гломерулонефритом/нефропатией.

[00134] Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль) применяют для лечения тубулоинтерстициального нефрита/нефропатии и/или гломерулонефрита/нефропатии. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль) применяют для лечения тубулоинтерстициального нефрита/нефропатии. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль) применяют для лечения гломерулонефрита/нефропатии.

[00135] Согласно некоторым вариантам осуществления тубулоинтерстициальным нефритом/нефропатией является вызванный лекарственным средством тубулоинтерстициальный нефрит/нефропатия, вызванный токсином тубулоинтерстициальный нефрит, вызванный облучением тубулоинтерстициальный нефрит, вызванный ишемией тубулоинтерстициальный нефрит или идиопатический тубулоинтерстициальный нефрит.

[00136] Согласно некоторым вариантам осуществления гломерулонефритом/нефропатией является IgA нефропатия, фокально-сегментарный гломерулосклероз, гломерулонефрит с минимальными изменениями, вызванный лекарственным средством гломерулонефрит, вызванный инфекцией (постстрептококковый) гломерулонефрит, вызванный васкулитом гломерулонефрит или гломерулонефрит, являющийся вторичным для системных заболеваний, включая без ограничения амилоидоз и системную красную волчанку.

Диабетическая нефропатия

[00137] Согласно некоторым вариантам осуществления факторы, приводящие к заболеванию почек, включают гиперлипидемию, гипертонию, гипергликемию и протеинурию, все из которых приводят к дальнейшему повреждению почек и дополнительно стимулируют отложение внеклеточного матрикса. Кроме того, нарушение регуляции глюкозы приводит к стимуляции высвобождения цитокинов и усилению отложения внеклеточного матрикса. Независимо от основной причины поражение почек может привести к фиброзу почек и сопутствующей потере функции почек.

[00138] Диабетическая нефропатия представляет собой заболевание почек, характеризующееся повреждением почечных клубочков. Диабет способствует чрезмерной продукции активных форм кислорода, что приводит к нефротическому синдрому и рубцеванию клубочков. По мере развития диабетической нефропатии барьер клубочковой фильтрации (GFB) все больше повреждается, и, следовательно, белки в крови просачиваются через барьер и накапливаются в пространстве Боумана.

[00139] Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR, раскрытый в настоящем документе, применяют в комбинации с другим терапевтическим средством, как раскрыто в настоящем документе, для лечения диабетической нефропатии у млекопитающего. В некоторых примерах агонист FXR и дополнительное терапевтическое средство уменьшают симптомы диабетической нефропатии у млекопитающего на по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50% или более. В некоторых случаях диабетическая нефропатия уменьшается на от приблизительно 5% до приблизительно 50%, на от приблизительно 5% до приблизительно 25%, на от приблизительно 10% до приблизительно 20% или на от приблизительно 10% до приблизительно 30%. Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительным терапевтическим средством является противовоспалительное средство, метаболическое средство или противифиброзное средство.

Фиброз почек

[00140] Фиброз почек характеризуется активацией фибробластов и чрезмерным отложением внеклеточного матрикса или соединительной ткани в почках, что является признаком хронического заболевания почек. FXR играет важную роль в защите от фиброза почек. Активация FXR подавляет фиброз почек и снижает накопление белков внеклеточного матрикса в почках.

[00141] Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль) применяют для лечения заболевания или состояния, связанного с фиброзом почек. Фиброз почек может возникнуть в результате различных заболеваний и поражений почек. Примеры таких заболеваний и поражений включают хроническое заболевание почек, метаболический синдром, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, тубулоинтерстициальный почечный фиброз, IgA нефропатию, диабет (включая диабетическую нефропатию), синдром Альпорта, связанную с ВИЧ нефропатию, возникающий в результате гломерулярный нефрит (GN), включая без ограничения фокально-сегментарный гломерулосклероз и мембранозный гломерулонефрит, мезангиокапиллярный GN и возникающие в результате интерстициальный фиброз и тубулярную атрофию (IFTA), включая без ограничения возникающее после восстановления острое почечное повреждение (AKI), острую обструктивную нефропатию и вызванный лекарственными средствами фиброз почек.

[00142] Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR, раскрытый в настоящем документе, применяют в комбинации с другим терапевтическим средством, как раскрыто в настоящем документе, для лечения фиброза почек у млекопитающего. В некоторых примерах агонист FXR и дополнительное терапевтическое средство уменьшают симптомы фиброза почек у млекопитающего на по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50% или более. В некоторых случаях фиброз почек уменьшается на от приблизительно 5% до приблизительно 50%, на от приблизительно 5% до приблизительно 25%, на от приблизительно 10% до приблизительно 20% или на от приблизительно 10% до приблизительно 30%. Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительным терапевтическим средством является противовоспалительное средство, метаболическое средство или противфиброзное средство.

Согласно одному аспекту в настоящем документе описан способ лечения или профилактики заболевания или состояния почек у млекопитающего, предусматривающий введение млекопитающему агониста FXR, раскрытого в настоящем документе, в комбинации с соединением Формулы (I), Формулы (II), Формулы (IV) или Формулы (VII), или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом. Согласно некоторым вариантам осуществления заболеванием или состоянием почек является диабетическая нефропатия, заболевание почек, связанное с фиброзом, заболевание почек, не связанное с фиброзом, фиброз почек, заболевание почек, связанное с метаболическим заболеванием,

хроническое заболевание почек, поликистозная болезнь почек, острое заболевание почек или любая их комбинация

Воспаление

[00143] Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе раскрыты способы лечения или профилактики воспаления у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривающие введение субъекту агониста фарнезоидного X-рецептора (FXR) и дополнительного терапевтического средства. Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительным терапевтическим средством является противofiброзное терапевтическое средство, противовоспалительное терапевтическое средство, метаболическое терапевтическое средство, противовоспалительное средство или любое из других терапевтических средств, раскрытых в настоящем документе.

[00144] Согласно некоторым вариантам осуществления воспалением является воспаление печени. Согласно некоторым вариантам осуществления воспалением печени является острый гепатит, хронический гепатит или фульминантный гепатит. Согласно некоторым вариантам осуществления воспалением печени является вирусный гепатит, бактериальный гепатит, паразитарный гепатит, токсический и лекарственный гепатит, алкогольный гепатит, аутоиммунный гепатит, неалкогольный стеатогепатит (NASH), гигантоклеточный гепатит новорожденных или ишемический гепатит. Согласно некоторым вариантам осуществления вирусным гепатитом является гепатит А, гепатит В, гепатит С, гепатит D или гепатит Е. Согласно некоторым вариантам осуществления воспаление печени сопровождается фиброзным заболеванием печени или метаболическим заболеванием печени.

[00145] Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR, раскрытый в настоящем документе, применяют в комбинации с другим терапевтическим средством, как раскрыто в настоящем документе, для лечения воспаления или воспалительного состояния у млекопитающего. В некоторых примерах агонист FXR, раскрытый в настоящем документе, применяют в комбинации с другим терапевтическим средством, как раскрыто в настоящем документе, для уменьшения симптомов воспаления или воспалительного состояния у млекопитающего на по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50% или более. В некоторых случаях воспаление или воспалительное состояние уменьшается на от приблизительно 5% до приблизительно 50%, на от приблизительно 5% до приблизительно 25%, на от приблизительно 10% до приблизительно 20% или на от приблизительно 10% до приблизительно 30%. Согласно

некоторым вариантам осуществления дополнительным терапевтическим средством является противовоспалительное средство, метаболическое средство или противофиброзное средство.

[00146] Согласно одному аспекту в настоящем документе описан способ лечения или профилактики воспаления или воспалительного состояния у млекопитающего, предусматривающий введение млекопитающему агониста FXR, раскрытого в настоящем документе, в комбинации с соединением Формулы (I), Формулы (II), Формулы (IV) или Формулы (VII), или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом. Согласно некоторым вариантам осуществления воспалением или воспалительным состоянием является воспаление печени, воспаление почек, воспаление желудочно-кишечного тракта или любая их комбинация.

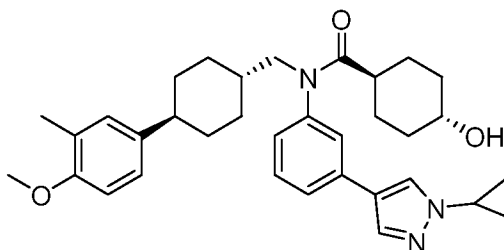
Агонисты FXR

[00147] Согласно некоторым вариантам осуществления агонисты FXR, применяемые в раскрытых способах лечения или профилактики заболевания печени, заболевания желудочно-кишечного тракта, метаболического заболевания печени или фиброзного заболевания печени, представляют собой соединения, описанные в настоящем документе. Согласно одному аспекту соединения, описанные в настоящем документе, включают их фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, активные метаболиты и фармацевтически приемлемые сольваты. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR не является желчной кислотой, аналогом желчной кислоты или другим природным лигандом FXR.

[00148] Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR для применения согласно любому из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, представляет собой соединение, описанное в Международной заявке № PCT/US2015/020582, поданной 13 марта 2015 г., заявке № 15/263,048, поданной 12 сентября 2016 г., Международной заявке № PCT/US2015/020552, поданной 13 марта 2015 г., заявке № 15/263,033, поданной 12 сентября 2016 г., Международной заявке № PCT/US2016/052268, поданной 16 сентября 2016 г., Международной заявке № PCT/US2016/052274, поданной 16 сентября 2016 г., Международной заявке № PCT/US2016/052275, поданной 16 сентября 2016 г., Международной заявке № PCT/US2016/052270, поданной 16 сентября 2016 г., Международной заявке № PCT/US2018/022488 поданной 14 марта 2018 г., Международной заявке № PCT/US2018/022489 поданной 14 марта 2018 г., Международной заявке №

PCT/US2018/022497 поданной 14 марта 2018 г., Международной заявке № PCT/US2018/022513 поданной 14 марта 2018 г.

[00149] Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR для применения согласно любому из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, представляет собой соединение, которое имеет следующую структуру Соединения1:



Соединение 1,

или его фармацевтически приемлемую соль.

[00150] Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR представляет собой обетихоловую кислоту, хенодезоксихоловую кислоту или агонист FXR, не принадлежащий к желчным кислотам. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR, не принадлежащий к желчным кислотам, представляет собой NTX023-1 (Ardelyx), AKN-083 (Allergan), LJN-452 (Novartis) или EDP-305 (Enanta Pharmaceuticals). Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR, не принадлежащий к желчным кислотам, представляет собой природный или синтетический нестероидный агонист. Согласно некоторым вариантам осуществления синтетическим нестероидным агонистом является 4-(2-(2-хлор-4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)фенил)циклопропил)бензойная кислота или 3-(2,6-дихлорфенил)-4-(3'-карбокси-2-хлорстилбен-4-ил)оксиметил-5-изопропилизоксазол. Согласно некоторым вариантам осуществления агонистом FXR является GS9674 (Gilead). Согласно некоторым вариантам осуществления агонистом FXR является фексарамин.

Определение некоторых терминов

[00151] Если не указано иное, следующие термины, используемые в настоящей заявке, имеют определения, приведенные ниже. Использование термина «включающий», а также других форм, таких как «включать», «включает» и «включенный», не является ограничивающим. Заголовки разделов, используемые в настоящем документе, предназначены только для организационных целей и не должны рассматриваться как ограничение описываемого объекта изобретения.

[00152] Если не указано иное, следующие термины, используемые в настоящей заявке, имеют определения, приведенные ниже. Использование термина «включающий», а также других форм, таких как «включать», «включает» и «включенный», не является ограничивающим. Заголовки разделов, используемые в настоящем документе, предназначены только для организационных целей и не должны рассматриваться как ограничение описываемого объекта изобретения.

[00153] В контексте настоящего изобретения термин «приемлемый» в отношении состава, композиции или ингредиента означает отсутствие стойкого вредного воздействия на общее состояние здоровья млекопитающего, подлежащего лечению.

[00154] В контексте настоящего изобретения термин «модулировать» означает взаимодействие с мишенью, прямо или косвенно, с целью изменения активности мишени, включая, только в качестве примера, усиление активности мишени, ингибирование активности мишени, ограничение активности мишени или расширение активности мишени.

[00155] В контексте настоящего изобретения термин «модулятор» относится к молекуле, которая напрямую или косвенно взаимодействует с мишенью. Взаимодействия включают без ограничения взаимодействия агониста, частичного агониста, обратного агониста, антагониста, деструктора или их комбинаций. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятором является агонист.

[00156] В контексте настоящего изобретения термины «вводить», «введение», «ввод» и тому подобное относятся к способам, которые используют для обеспечения доставки соединений или композиций к желаемому сайту биологического действия. Эти способы включают без ограничения пероральные пути, интрадуоденальные пути, парентеральную инъекцию (включая внутривенную, подкожную, внутривнутреннюю, внутримышечную, внутрисосудистую или инфузионную), местное и ректальное введение. Специалистам в данной области техники известны способы введения, которые используют для соединений и способов, описанных в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения и композиции, описанные в настоящем документе, вводят перорально.

[00157] В контексте настоящего изобретения термины «совместное введение» или тому подобное охватывают введение выбранных терапевтических средств одному пациенту и включают режимы лечения, согласно которым средства вводят одним и тем же или различными путями введения или в одно и то же или в разное время.

[00158] В контексте настоящего изобретения термины «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» относятся к достаточному количеству

вводимого средства или соединения, которое в некоторой степени облегчает один или несколько симптомов заболевания или состояния, подлежащих лечению. Результат включает уменьшение и/или облегчение признаков, симптомов или причин заболевания или любое другое желаемое изменение биологической системы. Например, «эффективное количество» для терапевтических применений представляет собой количество композиции, содержащей соединение, как раскрыто в настоящем документе, необходимое для обеспечения клинически значимого уменьшения симптомов заболевания. Подходящее «эффективное» количество при необходимости определяют в каждом отдельном случае с использованием таких способом, как исследование с увеличением дозы.

[00159] В контексте настоящего изобретения термины «усиливать» или «усиление» означают увеличение или пролонгирование либо активности, либо продолжительности желаемого эффекта. Таким образом, что касается усиления действия терапевтических средств, термин «усиление» относится к способности увеличивать или пролонгировать, либо по активности, либо по продолжительности, действие других терапевтических средств на систему. В контексте настоящего изобретения «усиливающее эффективное количество» относится к количеству, достаточному для усиления эффекта другого терапевтического средства в желаемой системе.

[00160] В контексте настоящего изобретения термин «фармацевтическая комбинация» означает продукт, который получают в результате смешивания или объединения более чем одного активного ингредиента, и включает как фиксированные, так и нефиксированные комбинации активных ингредиентов. Термин «фиксированная комбинация» означает, что активные ингредиенты, например, соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль и соагент, вводят пациенту одновременно в форме одной единицы или дозы. Термин «нефиксированная комбинация» означает, что активные ингредиенты, например, соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль и соагент, вводят пациенту в виде отдельных единиц одновременно, параллельно или последовательно без каких-либо конкретных промежуточных временных ограничений, при этом такое введение обеспечивает эффективные уровни двух соединений в организме пациента. Последнее также относится к коктейльной терапии, например, введению трех или более активных ингредиентов.

[00161] Термин «субъект» или «пациент» охватывает млекопитающих. Примеры млекопитающих включают без ограничения любого члена класса млекопитающих: людей, не относящихся к человеку приматов, таких как шимпанзе, и других видов приматов и обезьян, сельскохозяйственных животных, таких как крупный рогатый скот, лошади,

овцы, козы и свиньи, домашних животных, таких как кролики, собаки и кошки, лабораторных животных, включая грызунов, таких как крысы, мыши, морские свинки и тому подобное. Согласно одному аспекту млекопитающим является человек.

[00162] В контексте настоящего изобретения термины «лечить», «лечение» или «обработка» включают облегчение, ослабление или уменьшение по меньшей мере одного симптома заболевания или состояния, предотвращение дополнительных симптомов, подавление заболевания или состояния, например, остановку развития заболевания или состояния, облегчение заболевания или состояния, вызов регресса заболевания или состояния, развитие в сторону выздоровления заболевания или состояния, облегчение состояния, вызванного заболеванием или состоянием, или прекращение симптомов заболевания или состояния, профилактически и/или терапевтически

[00163] Термины «приблизительно» или «около» означают диапазон в пределах допустимой ошибки для конкретного значения, как определено специалистом в данной области техники, который частично будет зависеть от того, как значение измеряют или определяют, например, от ограничений системы измерения. Если конкретные значения описаны в заявке и формуле изобретения, если не указано иное, следует принимать термин «приблизительно» как означающий допустимый диапазон ошибок для конкретного значения.

Комбинированные терапии

[00164] Согласно любому из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль) применяют с любым дополнительным терапевтическим средством. Согласно любому из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, агонист FXR применяют с любым дополнительным терапевтическим средством, как описано в настоящем документе. Например, согласно некоторым вариантам осуществления дополнительным терапевтическим средством является малая молекула, макромолекула, олигонуклеотид, вирус, бактерия, противовоспалительное средство, иммуномодулирующее средство, противораковое средство, средство для снижения веса, средство для лечения NASH, средство для лечения диабета, средство для лечения резистентности к инсулину, статин, инсулин-сенситизирующее средство, витамин, противогрибковое средство, антиоксидант, кортикостероид, средство, направленное на фактор некроза опухоли (TNF), антибиотик, химиотерапевтическое средство, биологическое средство, радиотерапевтическое средство, средство против ожирения,

нутрицевтик, лучевая терапия или средство для лечения первичного билиарного холангита.

[00165] Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR вводят вместе с модулятором любого из следующих белков-мишеней: каннабиноидный рецептор 1, каннабиноидный рецептор 2, рецептор, активируемый пероксисомным пролифератором, (PPAR)-дельта, PPAR гамма, PPAR альфа, PPAR альфа и PPAR дельта (двойная модуляция), белок Smoothed (SMO), эффекторы механизма передачи сигналов hedgehog, такие как Gli-1 и Gli-2, Yes-ассоциированный белок (YAP), транскрипционный коактиватор с PDZ-связывающим мотивом (TAZ), белок теплового шока 47 (HSP47), коллаген типа 1 альфа 1 (COL1A1), трансформирующий фактор роста (TGF)-бета, альфа-5 бета-6 интегрин, тромбоцитарный фактор роста (PDGF), апикальный натрий-зависимый транспортер желчной кислоты (ASBT), C-C хемокиновый рецептор типа 2 (CCR2), C-C хемокиновый рецептор типа 5 (CCR5), двойной C-C хемокиновый рецептор типа 2/ C-C хемокиновый рецептор типа 5 (CCR 2/5), рецептор лизофосфатидной кислоты (LPA)-1, аутоаксин, регулирующие апоптотические сигналы киназа 1 (ASK1), NADPH оксидаза 1 (NOX1), NADPH оксидаза 4 (NOX4), NADPH оксидаза 2 (NOX2), NADPH оксидаза 5 (NOX5), двойная оксидаза 1 (DUOX1), двойная оксидаза 2 (DUOX2), каспаза, галектин 3, пентраксин-2, ацетил-КоА-карбоксилаза, глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1), индуцибельная синтаза оксида азота (iNOS), N-ацетилцистеин, S-аденозил-метионин, лизилоксидаза (LOXL2), рецептор ангиотензина 2, бромодоменсодержащий белок 4 (BRD4), эукариотический фактор инициации трансляции 4E (eIF4E), фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF), белок активации фибробластов, рецептор витамина D, Toll-подобный рецептор 4 (TLR4), ингибитор металлопептидазы TIMP 1 (TIMP-1), C-X-C хемокиновый рецептор типа 3 (CXCR3), интерлейкин-13 (IL-13), IL-4, альфа v бета 3 интегрин, фактор роста фибробластов 19, фактор роста фибробластов 21, ABCA1/SCD1, рецептор тиреоидного гормона (THR) β , диацилглицерол ацилтрансфераза 1 (DGAT-1), диацилглицерол ацилтрансфераза 2 (DGAT-2), рецептор домена дискоидина 1 (DDR1), рецептор домена дискоидина (DDR2), киназа фокальной адгезии (FAK), семикарбазид-чувствительная аминоксидаза (SSAO/VAP-1), 17 β -HSD типа 13, GPR84, протеаза-активируемый рецептор (PAR-2) или рецептор-сирота, связанный с рецептором ретиноевой кислоты γ t (ROR γ t).

[00166] Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль) вводят в комбинации с модулятором любого из следующих белков-мишеней: каннабиноидный рецептор 1, каннабиноидный рецептор 2, рецептор, активируемый пероксисомным пролифератором

(PPAR)-дельта, PPAR гамма, PPAR альфа, PPAR альфа и PPAR дельта (двойная модуляция), белок теплового шока 47 (HSP47), фактор роста фибробластов 19, фактор роста фибробластов 21, трансформирующий фактор роста (TGF)-бета, апикальный натрий-зависимый транспортер желчной кислоты (ASBT), ABCA1/SCD1, C-C хемокиновый рецептор типа 2 (CCR2), C-C хемокиновый рецептор типа 5 (CCR5), двойной C-C хемокиновый рецептор типа 2/ C-C хемокиновый рецептор типа 5 (CCR 2/5), рецептор лизофосфатидной кислоты (LPA)-1, аутоаксин, регулирующая апоптотические сигналы киназа 1 (ASK1), каспаза, ацетил-КоА-карбоксилаза (ACC), глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1), N-ацетилцистеин, S-аденозил-метионин, лизилоксидаза (LOXL2), рецептор ангиотензина 2, фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF), белок активации фибробластов, рецептор тиреоидного гормона (THR) β , диацилглицерол ацилтрансфераза 1 (DGAT-1), диацилглицерол ацилтрансфераза 2 (DGAT-2), рецептор домена дискоидина 1 (DDR1), рецептор домена дискоидина (DDR2), киназа фокальной адгезии (FAK), семикарбазид-чувствительная аминоксидаза (SSAO/VAP-1), 17 β -HSD типа 13, GPR84, протеаза-активируемый рецептор (PAR-2), рецептор-сирота, связанный с рецептором ретиноевой кислоты γ t (ROR γ t)

[00167] Согласно любому из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, дополнительным терапевтическим средством является средство, применяемое для лечения метаболического заболевания или состояния. Согласно любому из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, дополнительным терапевтическим средством является средство, применяемое для лечения фиброзного заболевания или состояния. Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительным терапевтическим средством, применяемым для лечения фиброзного заболевания или состояния, является пирфенидон.

[00168] Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительным терапевтическим средством, которое вводят вместе с агонистом FXR в рамках способа лечения или профилактики заболевания печени, включая без ограничения фиброзное заболевание печени или метаболическое заболевание печени, у субъекта, нуждающегося в этом, является противофиброзное терапевтическое средство, противовоспалительное терапевтическое средство или метаболическое терапевтическое средство.

[00169] Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль) вводят в комбинации с антагонистом каннабиноидного рецептора 1, антагонистом рецептора белка Smoothed (SMO), Yes-ассоциированным белком (YAP), антагонистом PDZ-связывающего мотива (TAZ), антагонистом белка теплового шока 47 (HSP47), антагонистом коллагена типа 1

альфа 1 (COL1a1), антагонистом трансформирующего фактора роста- β (TGF- β), антагонистом альфа-5 бета-6 интегрин, пирфенидоном, антагонистом тромбоцитарного фактора роста (PDGF), антагонистом C-C хемокинового рецептора типа 2 и 5 (CCR2/CCR5), антагонистом рецептора лизофосфатидной кислоты 1 (LPA-1), антагонистом аутоксина, антагонистом регулирующих апоптотические сигналы киназы 1 (ASK1), агонистом глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1), агонистом рецептора, активируемого пероксисомным пролифератором (PPAR)-дельта, агонистом PPAR гамма, агонистом PPAR альфа, двойным агонистом PPAR альфа и PPAR дельта, ингибитором ацетил-КоА-карбоксилазы (ACC), аналогом фактора роста фибробластов 19, аналогом фактора роста фибробластов 21, модулятором ABCA1/SCD1, агонистом рецептора тиреоидного гормона (THR) β , ингибитором диацилглицерол ацилтрансферазы 1 (DGAT-1), ингибитором диацилглицерол ацилтрансферазы 2 (DGAT-2), ингибитором рецептора домена дискоидина 1 (DDR1), ингибитором рецептора домена дискоидина (DDR2), ингибиторами киназы фокальной адгезии (FAK), ингибитором семикарбазид-чувствительной аминоксидазы (SSAO/VAP-1), ингибитором 17 β -HSD типа 13, антагонистом GPR84, антагонистом протеаза-активируемого рецептора (PAR-2) или антагонистом/обратным агонистом рецептора-сироты, связанного с рецептором ретиноевой кислоты γ t (ROR γ t), антагонистом NADPH оксидазы 1 (NOX1), антагонистом NOX2, двойным антагонистом NOX1/NOX4, антагонистом NOX5, антагонистом DUOX1, антагонистом DUOX2, антагонистом NOX4, антагонистом каспазы, антагонистом галектина 3, антагонистом индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS), N-ацетилцистеином, антагонистом гомолога лизилоксидазы 2 (LOXL2), антагонистом рецептора ангиотензина 2, ингибитором бромодоменсодержащего белка 4 (BRD4), антагонистом эукариотического фактора инициации трансляции-4E (eIF4E), агонистом каннабиноидного рецептора 2, агонистом фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF), антагонистом VEGF, антагонистом белка активации фибробластов, антагонистом рецептора витамина D, антагонистом Toll-подобного рецептора 4 (TLR4), антагонистом тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 (TIMP-1), урсодиолом или нонурсодиолом.

Комбинация с ингибитором хемокинового рецептора (CCR)

[00170] Рекрутинг воспалительных моноцитов и макрофагов через хемокиновый рецептор типа 2 (CCR2), а также лимфоцитов и звездчатых клеток печени через хемокиновый рецептор типа 5 (CCR5) способствует развитию NASH в фиброз.

[00171] Связанная с ожирением инфильтрация макрофагами жировой ткани и ткани печени опосредована хемокиновым рецептором типа 2 (CCR2), в котором CCR2-

положительные, CD11b-положительные, F4/80-положительные макрофаги способствуют хроническому воспалению и резистентности к инсулину.

[00172] Несколько исследований установили важное значение CCR2 и CCR5 при воспалении и фиброзе. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибиторы CCR2 и/или CCR5 улучшают чувствительность к инсулину и толерантность к глюкозе по сравнению с контрольными субъектами, снижают концентрации ALT и содержание триглицеридов в печени, улучшают чувствительность к инсулину или приводят к их комбинации.

[00173] Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль) вводят в комбинации с ингибитором CCR. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитором CCR является ингибитор CCR2, ингибитор CCR5 или двойной ингибитор CCR2 и CCR5.

[00174] Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль) вводят в комбинации с ингибитором CCR2, ингибитором CCR5 или двойным ингибитором CCR2 и CCR5. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль) вводят в комбинации с ингибитором CCR2. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитором CCR2 является CCX872. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль) вводят в комбинации с двойным ингибитором CCR2 и CCR5. Согласно некоторым вариантам осуществления двойным ингибитором CCR2 и CCR5 является ценикривирок (Tobira Therapeutics).

Комбинация с ингибитором каспазы

[00175] Каспазы представляют собой семейство родственных ферментов, которые играют важную роль в качестве модуляторов критических клеточных функций, включая функции, которые приводят к апоптозу и воспалению. Активация и регуляция каспаз жестко контролируется посредством ряда механизмов. Все каспазы экспрессируются в виде ферментативно неактивных форм, известных как прокаспазы, которые могут активироваться после различных клеточных воздействий или стимулов. Семь каспаз специфически участвуют в процессе апоптоза, в то время как три каспазы специфически активируют провоспалительные цитокины и не участвуют напрямую в апоптозе.

[00176] Апоптоз, опосредованный каспазами, в первую очередь обусловлен активностью каспаз 3 и 7, которые в силу своей ферментативной активности расщепляют большое многообразие клеточных белков и приводят к разрушению клетки. Другие члены

семейства апоптотических каспаз в основном участвуют в восприятии и передаче сигналов извне или внутри клетки. Эти сигналы сходятся, чтобы активировать прокаспазы 3 и 7, что позволяет им осуществлять процесс апоптоза.

[00177] В то время как здоровые индивидуумы имеют нормальные уровни апоптоза, чрезмерные уровни апоптоза, связанные с заболеванием, могут подавлять нормальные механизмы клиренса организма. Снижение чрезмерных уровней апоптоза восстанавливает баланс между апоптотической активностью и нормальными механизмами клиренса и ставит под контроль воспаление и другие факторы, влияющие на прогрессирование заболевания. В результате, нацеливание на каспазы, управляющие как апоптозом, так и воспалением при заболевании, предлагает уникальный и потенциально мощный терапевтический подход для лечения как острых, так и хронических заболеваний печени.

[00178] Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль) вводят в комбинации с ингибитором каспазы. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитором каспазы является эмриказан.

Комбинация с модулятором каннабиноидного рецептора 1 (CB1)

[00179] CB1 представляет собой сопряженный рецептор гуанин-нуклеотид-связывающего белка (G-белка), расположенный в основном в нейронах, а также в периферических тканях. CB1 играет важную роль в нейротрансмиссии, эмбриональном развитии и метаболизме. CB1 является основным медиатором резистентности к инсулину и липогенеза печени. CB1 также связан с фиброзом печени. У здоровых субъектов уровни экспрессии CB1 в печени отсутствуют или являются низкими. Напротив, экспрессия CB1 повышающе регулируется при заболеваниях печени. Активация CB1 вызывает профиброгенные и провоспалительные эффекты в тканях печени. Блокирование, ингибирование, снижение или ослабление активности CB1 обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания печени у субъекта, нуждающегося в этом.

[00180] Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль) вводят в комбинации с модулятором CB1. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятором CB1 является антагонист CB1 или обратный агонист CB1.

[00181] Согласно некоторым вариантам осуществления модулятором CB1 является нимацимаб (Bird Rock Bio).

[00182] Согласно некоторым вариантам осуществления обратный агонист каннабиноидного рецептора 1 представляет собой JD5037 (Jenrin; (E)-N²-([(4S)-3-(4-хлорфенил)-4-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил]{[(4-хлорфенил)сульфонил]амино}метиле)-L-валинамид).

[00183] Согласно некоторым вариантам осуществления обратный агонист каннабиноидного рецептора 1 представляет собой TM38837 (7TM Pharma; 1-(2,4-дихлорфенил)-4-этил-N-(1-пиперидинил)-5-(5-{[4-(трифторметил)фенил]этинил}-2-тиенил)-1H-пиразол-3-карбоксамид).

[00184] Согласно некоторым вариантам осуществления обратный агонист каннабиноидного рецептора 1 представляет собой MRI-1867 (Inversago). Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR вводят субъекту, нуждающемуся в этом, в комбинации с MRI-1867.

[00185] Согласно некоторым вариантам осуществления обратный агонист каннабиноидного рецептора 1 представляет собой AM6545 (MAK Scientific; 5-(4-[4-цианобут-1-инил]фенил)-1-(2,4-дихлорфенил)-4-метил-N-(1,1-диоксо-тиоморфолино)-1H-пиразол-3-карбоксамид).

[00186] Согласно некоторым вариантам осуществления модулятором CB1 является антитело-периферический антагонист против каннабиноидного рецептора 1 (CB1). Согласно некоторым вариантам осуществления антитело-периферический антагонист против каннабиноидного рецептора 1 (CB1) представляет собой нимацимаб (Bird Rock Bio). Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR вводят субъекту, нуждающемуся в этом, в комбинации с нимацимабом. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтически эффективную дозу нимацимаба вводят субъекту, нуждающемуся в этом. Согласно некоторым вариантам осуществления нимацимаб вводят перорально, трансдермально или посредством внутривенной, внутримышечной, подкожной или внутривентрикулярной инъекции.

Комбинация с агонистом каннабиноидного рецептора 2 (CB2)

[00187] CB2 представляет собой сопряженный рецептор гуанин-нуклеотид-связывающего белка (G-белка), близкородственный с CB1 и расположенный в периферических тканях иммунной системы, головного мозга, тканях желудочно-кишечного тракта и тучных клетках. CB2 играет важную роль при воспалении, возникновении боли, атеросклерозе и остеопорозе. CB2 также связан с хроническим и острым повреждением печени, включая фиброгенез, связанный с хроническими заболеваниями печени, повреждение печени, вызванное ишемией-реперфузией, и

печеночную энцефалопатию, связанную с острой печеночной недостаточностью. Активация CB2 ограничивает прогрессирование фиброза печени посредством уменьшения накопления фиброгенных клеток печени. Активация или повышение активности CB2 обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания печени у субъекта, нуждающегося в этом.

[00188] Согласно некоторым вариантам осуществления способ лечения или профилактики заболевания печени у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривает введение субъекту агониста фарнезоидного X-рецептора (FXR) и агониста каннабиноидного рецептора 2.

[00189] Согласно некоторым вариантам осуществления агонистом каннабиноидного рецептора 2 является GW842166X (GlaxoSmithKline). Согласно некоторым вариантам осуществления агонистом каннабиноидного рецептора 2 является [2-(2,4-дихлоранилино)-N-(тетрагидропиран-4-илметил)-4-(трифторметил)пиримидин-5-карбоксамид]. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR вводят субъекту, нуждающемуся в этом, в комбинации с GW842166X. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR вводят субъекту, нуждающемуся в этом, в комбинации с [2-(2,4-дихлоранилино)-N-(тетрагидропиран-4-илметил)-4-(трифторметил)пиримидин-5-карбоксамидом]. Согласно некоторым вариантам осуществления GW842166X вводят при дозе приблизительно 175 мг в день. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтически эффективную дозу GW842166X вводят перорально.

[00190] Согласно некоторым вариантам осуществления агонистом каннабиноидного рецептора 2 является LY2828360 (Ely Lilly). Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR вводят субъекту, нуждающемуся в этом, в комбинации с LY2828360. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR вводят субъекту, нуждающемуся в этом, в комбинации с [2-(2,4-дихлоранилино)-N-(тетрагидропиран-4-илметил)-4-(трифторметил)пиримидин-5-карбоксамидом]. Согласно некоторым вариантам осуществления LY2828360 вводят при дозе приблизительно 100 мг в день. Согласно некоторым вариантам осуществления LY2828360 вводят при дозе приблизительно 85 мг в день. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтически эффективную дозу LY2828360 вводят перорально.

Комбинация с антагонистом пути hedgehog (Hh)

[00191] Путь hedgehog играет критическую роль для эмбрионального развития, а также участвует в поддержании, регенерации и обновлении взрослых тканей. Активация

пути Hh у взрослых включает пролиферацию клеток-предшественников печени, что способствует регенерации печени, но также приводит к ремоделированию сосудов, воспалению и фиброгенезу печени. Сигнальный путь Hh связан с заболеванием печени, таким как NAFLD. Блокирование, ингибирование, уменьшение или ослабление пути сигнального пути Hh обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания печени у субъекта, нуждающегося в этом.

[00192] Согласно некоторым вариантам осуществления способ лечения или профилактики заболевания печени у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривает введение субъекту агониста фарнезоидного X-рецептора (FXR) и антагониста пути hedgehog. Согласно некоторым вариантам осуществления способ лечения или профилактики заболевания печени у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривает введение субъекту агониста фарнезоидного X-рецептора (FXR) и антагониста белка Smoothed (SMO). Согласно некоторым вариантам осуществления способ лечения или профилактики заболевания печени у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривает введение субъекту агониста фарнезоидного X-рецептора (FXR) и антагониста Gli-1. Согласно некоторым вариантам осуществления способ лечения или профилактики заболевания печени у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривает введение субъекту агониста фарнезоидного X-рецептора (FXR) и антагониста Gli-2.

[00193] Согласно некоторым вариантам осуществления антагонистом пути hedgehog является висмодегиб (Genentech). Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR вводят субъекту, нуждающемуся в этом, в комбинации с висмодегибом. Согласно некоторым вариантам осуществления висмодегиб вводят перорально при дозе приблизительно 150 мг в день. Согласно некоторым вариантам осуществления висмодегиб вводят перорально в форме капсулы.

[00194] Согласно некоторым вариантам осуществления антагонистом пути hedgehog является конструкция РНК-опосредованной интерференции (РНКi), которая нацелена на путь hedgehog. Согласно некоторым вариантам осуществления антагонистом пути hedgehog является конструкция РНК-опосредованной интерференции (РНКi), которая нацелена на белок Smoothed (SMO). Согласно некоторым вариантам осуществления антагонистом пути hedgehog является конструкция РНК-опосредованной интерференции (РНКi), которая нацелена на Gli-1 или Gli-2.

[00195] Согласно некоторым вариантам осуществления антагонистом пути hedgehog является антисмысловой олигонуклеотид, который нацелен на путь hedgehog. Согласно некоторым вариантам осуществления антагонистом пути hedgehog является антисмысловой олигонуклеотид, который нацелен на белок Smoothed (SMO). Согласно

некоторым вариантам осуществления антагонистом пути hedgehog является антисмысловой олигонуклеотид, который нацелен на Gli-1 или Gli-2.

Комбинация с ингибитором ASK-1

[00196] Регулирующая апоптотические сигналы киназа 1 (ASK-1) является важным компонентом пути передачи сигнала киназы MAP. ASK-1 активирует следующую ниже по ходу сигнала с-Jun-N-терминальную киназу (JNK) и киназы p38 MAP, что индуцируют продукцию воспалительных цитокинов и апоптоз клеток. При заболеваниях печени, таких как NAFLD, активация JNK с помощью ASK-1 вызывает опосредованный TGF-бета апоптоз гепатоцитов. Таким образом, блокирование, ингибирование, уменьшение или ослабление ASK-1 обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания печени у субъекта, нуждающегося в этом.

Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль) вводят в комбинации с ингибитором ASK-1. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитором ASK-1 является селонсертиб (Gilead), GS444217 (Gilead) или GS459679 (Gilead).

[00197] Согласно некоторым вариантам осуществления антагонистом ASK-1 является селонсертиб (Gilead; 5-(4-циклопропил-1H-имидазол-1-ил)-2-фтор-N-[6-(4-изопропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-пиридинил]-4-метилбензамид). Согласно некоторым вариантам осуществления селонсертиб вводят перорально при дозе 2, 6 или 18 мг один раз в день.

Комбинация с антагонистами NOX1, NOX2, NOX3, NOX4, NOX5, DUOX1 или DUOX2

[00198] NADPH оксидаза 1 (NOX1), NADPH оксидаза 2 (NOX2), NADPH оксидаза 3 (NOX3), NADPH оксидаза 4 (NOX4), NADPH оксидаза 5 (NOX5), двойная оксидаза 1 (DUOX1) и двойная оксидаза (DUOX2) катализируют продукцию активных форм кислорода (ROS), которые связаны с клеточной дифференциацией, сигнальной трансдукцией и ростом опухолевых клеток. ROS, продуцируемые посредством NOX1, NOX2, NOX3, NOX4, NOX5, DUOX1 и/или DUOX2, действуют как сигнальные молекулы сами по себе, действуют в конъюгации с другими сигнальными молекулами или реагируют с другими сигнальными молекулами. Кроме того, ROS, продуцируемые посредством NOX1, NOX2, NOX3, NOX4, NOX5, DUOX1 и/или DUOX2, участвуют в фиброзе в общем, нарушениях центральной нервной системы, возникновении боли, сердечнососудистом заболевании, диабете, вызванной диабетом нефропатии и

метаболических заболеваниях. Кроме того, ROS, продуцируемые посредством NOX1, NOX2, NOX3, NOX4, NOX5, DUOX1 и/или DUOX2, также играют ключевую роль в фиброзе печени и поражении печени. Дефицит NOX1, NOX2, NOX3, NOX4, NOX5, DUOX1 и/или DUOX2 уменьшает воспаление печени, фиброз и поражение. Таким образом, блокирование, ингибирование, уменьшение или ослабление активности NOX1, NOX2, NOX3, NOX4, NOX5, DUOX1, DUOX2 или любой их комбинации обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания печени у субъекта, нуждающегося в этом.

[00199] Согласно некоторым вариантам осуществления способ лечения или профилактики заболевания печени у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривает введение субъекту агониста фарнезоидного X-рецептора (FXR) и антагониста NOX1. Согласно некоторым вариантам осуществления способ лечения или профилактики заболевания печени у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривает введение субъекту агониста фарнезоидного X-рецептора (FXR) и антагониста NOX2. Согласно некоторым вариантам осуществления способ лечения или профилактики заболевания печени у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривает введение субъекту агониста фарнезоидного X-рецептора (FXR) и антагониста NOX4. Согласно некоторым вариантам осуществления способ лечения или профилактики заболевания печени у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривает введение субъекту агониста фарнезоидного X-рецептора (FXR) и двойного антагониста NOX1 и NOX4. Согласно некоторым вариантам осуществления способ лечения или профилактики заболевания печени у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривает введение субъекту агониста фарнезоидного X-рецептора (FXR) и двойного антагониста NOX2 и NOX4. Согласно некоторым вариантам осуществления способ лечения или профилактики заболевания печени у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривает введение субъекту агониста фарнезоидного X-рецептора (FXR) и двойного антагониста NOX1 и NOX2. Согласно некоторым вариантам осуществления способ лечения или профилактики заболевания печени у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривает введение субъекту агониста фарнезоидного X-рецептора (FXR) и антагониста NOX1, NOX2, NOX3, NOX4, NOX5, DUOX1, DUOX2 или любой их комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления способ лечения или профилактики заболевания печени у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривает введение субъекту агониста фарнезоидного X-рецептора (FXR) и ингибитора NOX, который ингибирует любую комбинацию NOX1-5 и DUOX1-2 изоформ.

[00200] Согласно некоторым вариантам осуществления двойным антагонистом NOX1 и NOX4 является GKT137831 (Genkyotex; 2-(2-хлорфенил)-4-[3-(диметиламино)фенил]-5-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2H,5H)-дион).

[00201] Согласно некоторым вариантам осуществления двойным антагонистом NOX1 и NOX4 является GKT136901 (Genkyotex; 2-(2-хлорфенил)-4-метил-5-(пиридин-2-илметил)-1Н-пиразоло-[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион).

[00202] Согласно некоторым вариантам осуществления двойным антагонистом NOX1 и NOX4 является GKT771 (Genkyotex).

[00203] Согласно некоторым вариантам осуществления антагонистом NOX1 является ML171. Согласно некоторым вариантам осуществления антагонистом NOX1 является 2-ацетилфенотиазин

[00204] Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитором NOX является VAS2870 (3-бензил-7-(2-бензоксазолил)тио-1,2,3-триазоло(4,5-d)пиримидин).

Комбинация с антагонистом LOXL2

[00205] Гомолог лизилоксидазы 2 (LOXL2) представляет собой фермент внеклеточного матрикса, который способствует фиброзу посредством сшивания волокон коллагена и эластина. LOXL2 усиливает накопление и осаждение коллагена в определенных тканях. LOXL2 не значительно экспрессируется в нормальных тканях печени, однако, повышенные уровни экспрессии LOXL2 обнаруживаются при фиброзных заболеваниях печени. Повышающая регуляция LOXL2 в гепатоцитах вносит вклад в повреждение печени и приводит к фиброзу печени. Следовательно, блокирование, ингибирование, уменьшение или ослабление LOXL2 обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания печени у субъекта, нуждающегося в этом. Согласно некоторым вариантам осуществления способ лечения или профилактики заболевания печени у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривает введение субъекту агониста фарнезоидного X-рецептора (FXR) и антагониста LOXL2.

[00206] Согласно некоторым вариантам осуществления антагонистом LOXL2 является антитело. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR вводят субъекту, нуждающемуся в этом, в комбинации с симтузумабом (Gilead). Согласно некоторым вариантам осуществления симтузумаб вводят при дозе от приблизительно 2 мг/кг до приблизительно 15 мг/кг веса тела млекопитающего. Согласно некоторым вариантам осуществления симтузумаб вводят подкожно при дозе от приблизительно 75 мг до 125 мг один раз в неделю.

[00207] Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR вводят субъекту, нуждающемуся в этом, в комбинации с PAT-1251 (Pharmakea). Согласно некоторым вариантам осуществления PAT-1251 вводят при дозе от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 75 мг/кг веса тела млекопитающего. Согласно некоторым

вариантам осуществления ПАТ-1251 вводят перорально при дозе приблизительно 100 - 2000 мг ежедневно. Согласно некоторым вариантам осуществления ПАТ-1251 вводят перорально при дозе приблизительно 500 - 1000 мг ежедневно.

Комбинация с антагонистом TGF-бета

[00208] Трансформирующий фактор роста-бета (TGF-бета) представляет собой многофункциональный цитокин, который играет важную роль в восстановлении тканей и заживлении ран. TGF-бета обнаруживается во всех тканях и, в общем, TGF-бета стимулирует выработку белков внеклеточного матрикса, а также ингибирует расщепление этих белков. Баланс этих функций необходим для поддержания гомеостаза тканей. Нарушение противовоспалительного и иммунодепрессивного действия TGF-бета приводит к ряду болезненных процессов в печени. TGF-бета участвует во всех стадиях заболевания при хроническом заболевании печени, от начального поражения печени через воспаление и фиброз до цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. TGF-бета необходим для возникновения фиброгенеза в печени, снижение передачи сигналов TGF-бета снижает фиброз печени. Таким образом, блокирование, ингибирование, уменьшение или ослабление TGF-бета обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания печени у субъекта, нуждающегося в этом. Согласно некоторым вариантам осуществления способ лечения или профилактики заболевания печени у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривает введение субъекту агониста фарнезоидного X-рецептора (FXR) и антагониста TGF-бета. Согласно некоторым вариантам осуществления способ лечения или профилактики заболевания печени у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривает введение субъекту агониста фарнезоидного X-рецептора (FXR) и антагониста TGF-бета.

[00209] Согласно некоторым вариантам осуществления антагонистом TGF-бета является пирфенидон. Согласно некоторым вариантам осуществления антагонистом TGF-бета является 5-метил-1-фенилпиридин-2(1H)-он. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR вводят субъекту, нуждающемуся в этом, в комбинации с пирфенидоном. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR вводят субъекту, нуждающемуся в этом, в комбинации с 5-метил-1-фенилпиридин-2(1H)-оном. Согласно некоторым вариантам осуществления пирфенидон вводят перорально при дозе от приблизительно 250 мг до приблизительно 2500 мг в день. Согласно некоторым вариантам осуществления пирфенидон вводят перорально в форме капсулы. Согласно некоторым вариантам осуществления пирфенидон вводят перорально с пищей при дозе приблизительно 267 мг на капсулу, три капсулы в день, в ходе первой недели лечения.

Согласно некоторым вариантам осуществления пирфенидон вводят перорально с пищей при дозе приблизительно 267 мг на капсулу, две капсулы три раза в день с достижением в общем приблизительно 1602 мг в день, в ходе второй недели лечения. Согласно некоторым вариантам осуществления пирфенидон вводят перорально с пищей при дозе приблизительно 267 мг на капсулу, три капсулы три раза в день с достижением в общем 2403 мг в день, после первого 15-го дня лечения.

Комбинации с метаболическими терапевтическими средствами

[00210] Согласно некоторым вариантам осуществления способ лечения или профилактики заболевания печени у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривает введение субъекту агониста фарнезоидного X-рецептора (FXR) и дополнительного метаболического терапевтического средства. Согласно некоторым вариантам осуществления способ лечения или профилактики фиброзного заболевания печени у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривает введение субъекту агониста фарнезоидного X-рецептора (FXR) и дополнительного метаболического терапевтического средства. Согласно некоторым вариантам осуществления способ лечения или профилактики метаболического заболевания печени у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривает введение субъекту агониста фарнезоидного X-рецептора (FXR) и дополнительного метаболического терапевтического средства.

Комбинация с агонистом PPAR-дельта

[00211] Рецептор, активируемый пероксисомным пролифератором, дельта (PPAR дельта) представляет собой ядерный гормональный рецептор, который участвует во множестве хронических заболеваниях, таких как диабет, ожирение, атеросклероз и рак. В частности, PPAR-дельта является важным регулятором метаболических путей жирных кислот, метаболизма глюкозы и пролиферации, дифференцировки и апоптоза адипоцитов. Агонисты PPAR-дельта модулируют метаболизм глюкозы, метаболизм жирных кислот и снижают резистентность к инсулину. Агонисты PPAR-дельта подавляют образование липидных отложений в гепатоцитах и подавляют развитие стеатоза печени. Поэтому, активация и усиление PPAR-дельта обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания печени у субъекта, нуждающегося в этом. Согласно некоторым вариантам осуществления способ лечения или профилактики заболевания печени у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривает введение субъекту агониста фарнезоидного X-рецептора (FXR) и агониста PPAR-дельта. Согласно некоторым вариантам осуществления способ лечения или профилактики заболевания печени у субъекта, нуждающегося в этом,

предусматривает введение субъекту агониста фарнезоидного X-рецептора (FXR) и агониста PPAR-дельта.

[00212] Согласно некоторым вариантам осуществления агонистом PPAR-дельта является KD-3010 (Kalypsys). Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR вводят субъекту, нуждающемуся в этом, в комбинации с KD-3010. Согласно некоторым вариантам осуществления KD-3010 вводят перорально при дозе от приблизительно 5 мг до приблизительно 200 мг в день. Согласно некоторым вариантам осуществления KD-3010 вводят перорально в форме капсулы. Согласно некоторым вариантам осуществления KD-3010 вводят перорально при дозе приблизительно 10 мг один раз в день, приблизительно 20 мг один раз в день, приблизительно 30 мг один раз в день, приблизительно 40 мг один раз в день, приблизительно 60 мг один раз в день или приблизительно 80 мг один раз в день.

[00213] Согласно некоторым вариантам осуществления агонистом PPAR-дельта является KD-3020 (Kalypsys).

Комбинации с агонистом PPAR-альфа и агонистом PPAR дельта/PPAR альфа

[00214] PPAR-альфа, также известный как NR1C1 (ядерный рецептор 1, группа C, член 1), является основным регулятором липидного обмена в печени. PPAR-альфа активируется в условиях энергетического голодания, и сразу после активации PPAR-альфа способствует поглощению и катаболизму жирных кислот. Экспрессия PPAR-альфа снижается при высоком потреблении жиров. Агонисты PPAR-альфа уменьшают стеатоз печени посредством увеличения митохондриального бета-окисления и уменьшения липогенеза. Введение агонистов PPAR-альфа также приводит к потере веса тела. Поэтому, активация или увеличение PPAR-альфа обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания печени у субъекта, нуждающегося в этом. Согласно некоторым вариантам осуществления способ лечения или профилактики заболевания печени у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривает введение субъекту агониста фарнезоидного X-рецептора (FXR) и агониста PPAR-альфа. Согласно некоторым вариантам осуществления способ лечения или профилактики заболевания печени у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривает введение субъекту агониста фарнезоидного X-рецептора (FXR) и агониста PPAR-дельта. Согласно некоторым вариантам осуществления способ лечения или профилактики заболевания печени у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривает введение субъекту агониста фарнезоидного X-рецептора (FXR) и двойного агониста PPAR дельта/PPAR альфа.

[00215] Согласно некоторым вариантам осуществления агонистом PPAR альфа является фибрат. Согласно некоторым вариантам осуществления агонистом PPAR альфа является фенофибрат. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR вводят субъекту, нуждающемуся в этом, в комбинации с фибратом. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR вводят субъекту, нуждающемуся в этом, в комбинации с фенофибрат. Согласно некоторым вариантам осуществления фенофибрат вводят перорально при дозе от приблизительно 40 мг до приблизительно 200 мг в день. Согласно некоторым вариантам осуществления фенофибрат вводят перорально в форме капсулы. Согласно некоторым вариантам осуществления фенофибрат вводят перорально при дозе приблизительно 150 мг один раз в день. Согласно некоторым вариантам осуществления фенофибрат вводят перорально при дозе приблизительно 120 мг один раз в день.

[00216] Согласно некоторым вариантам осуществления агонистом PPAR альфа является нутрицевтик. Согласно некоторым вариантам осуществления агонистом PPAR альфа является рыбий жир. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR вводят субъекту, нуждающемуся в этом, в комбинации с рыбьем жиром. Согласно некоторым вариантам осуществления рыбий жир содержит альфа-линолевую кислоту, эйкозапентаеновую кислоту (EPA) и докозагексаеновую кислоту (DHA). Согласно некоторым вариантам осуществления рыбий жир вводят перорально при дозе от приблизительно 100 мг до приблизительно 5000 мг в день. Согласно некоторым вариантам осуществления рыбий жир вводят перорально в форме капсулы. Согласно некоторым вариантам осуществления рыбий жир вводят перорально при дозе приблизительно 2000 мг один раз в день. Согласно некоторым вариантам осуществления рыбий жир вводят перорально при дозе приблизительно 4000 мг один раз в день.

[00217] Согласно некоторым вариантам осуществления двойным агонистом PPAR дельта/PPAR альфа является элафибранор (Genfit). Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR вводят субъекту, нуждающемуся в этом, в комбинации с элафибранором. Согласно некоторым вариантам осуществления элафибранор вводят перорально при дозе от приблизительно 70 мг до приблизительно 130 мг в день. Согласно некоторым вариантам осуществления элафибранор вводят перорально в форме капсулы. Согласно некоторым вариантам осуществления элафибранор вводят перорально при дозе приблизительно 80 мг один раз в день или приблизительно 120 мг один раз в день.

Комбинации с ингибитором ацетил-КоА карбоксилазы (ACC)

[00218] Ацетил-КоА карбоксилаза (ACC) представляет собой биотин-зависимый фермент, который катализирует обратимое карбоксилирование ацетил-КоА с получением малонил-КоА. ACC катализирует ограничивающую скорость стадию *de novo* липогенеза (DNL). Повышение DNL способствует патогенезу NASH. Ингибирование ACC улучшает стеатоз, воспаление печени и фиброз печени.

[00219] Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль) вводят в комбинации с ингибитором ACC. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитором ACC является GS-0976. Согласно некоторым вариантам осуществления GS-0976 вводят перорально при дозе приблизительно от 5 до 20 мг один раз в день. Согласно некоторым вариантам осуществления GS-0976 вводят перорально при дозе 5 мг один раз в день. Согласно некоторым вариантам осуществления GS-0976 вводят перорально при дозе 20 мг один раз в день.

Комбинации с агонистом GLP1

[00220] Резистентность к инсулину (IR) как в печени, так и в жировой ткани, как полагают, является ключевым фактором в патогенезе NASH. Субъекты, страдающие NASH, имеют тяжелую IR жировой ткани, а также повышенную IR печени и липогенез *de novo* (DNL). В совокупности они способствуют избыточному накоплению липидов в печени и избытку незэстерифицированных жирных кислот (NEFA) и высвобождению токсичных метаболитов, происходящих из триглицеридов, в результате липолиза жировой ткани, приводя к первичному липотоксическому повреждению в патогенезе NASH. Полагают, что помимо управления внутренней IR печени и воспалением, липотоксичность печени способствует дальнейшему развитию циркулирующей провоспалительной среды и статуса IR при NASH, что, в свою очередь, способствует циклу ухудшения дисфункции жировой ткани и липолиза.

[00221] Агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1), как было показано, улучшают гликемический контроль, способствуют снижению веса, улучшают чувствительность к инсулину, улучшают ферменты печени и снижают продукцию глюкозы в печени. Наблюдалось улучшение стеатоза печени после терапии GLP-1, которое в некоторых случаях сопровождалось снижением окислительного стресса и фиброза.

[00222] Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль) вводят в комбинации с

агонистом GLP1. Согласно некоторым вариантам осуществления агонистом GLP1 является лираглутид (Novo), семаглутид, эксенатид (AstraZeneca), дулаглутид (Eli Lilly), ликсисенатид (Sanofi) или албиглутид (GSK).

Комбинация с ингибитором DGAT

[00223] NASH характеризуется избытком триглицеридов (TG) в печени с одновременным воспалением и повреждением клеток. Диацилглицерол ацилтрансфераза (DGAT) катализирует конечную стадию синтеза TG из диацилглицерина и ацил-KoA. Реакция, катализируемая DGAT, считается конечной и единственной гарантированной стадией синтеза триглицеридов и важна для всасывания в кишечнике (например, DGAT1) и образования жировой ткани (например, DGAT2). Существует две изоформы, DGAT1 и DGAT2, с различными последовательностями белка и потенциально разными физиологическими функциями.

[00224] Триглицериды пищи не могут всасываться непосредственно в желудочно-кишечный тракт и расщепляются в кишечнике на свободные жирные кислоты и моноглицерин под действием липазы поджелудочной железы. После всасывания свободные жирные кислоты и глицерин снова собираются в триглицериды в месте всасывания, что называют энтероцитом, и упаковываются в частицы хиломикроны, которые транспортируются в лимфатической системе для использования по всему телу. DGAT-1 является одним из двух ферментов, которые катализируют стадии биосинтеза триглицеридов из моно- или диацилглицерина и жирных кислот, и в основном он распределен в кишечнике, печени и жировой ткани.

[00225] Ингибирование фермента показало уменьшение накопления жира на животных моделях и в клинических испытаниях, что приводит к снижению веса тела.

Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль) вводят в комбинации с ингибитором DGAT1 или ингибитором DGAT2. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль) вводят в комбинации с ингибитором DGAT1. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитором DGAT1 является GSK3008356. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль) вводят в комбинации с ингибитором DGAT2. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитором DGAT2 является PF-0685571.

Комбинация с модулятором пути желчных кислот

[00226] Желчные кислоты связываются с рецепторами в ободочной кишке, которые способствуют высвобождению кишечных гормонов, таких как глюкагоноподобный пептид 1 (GLP1). В печени желчные кислоты связываются с другими рецепторами, которые регулируют продукцию желчных кислот из холестерина в цикле отрицательной обратной связи. В нормальных условиях желчные кислоты связываются с этими рецепторами и подавляют синтез новых желчных кислот. По мере снижения уровня желчных кислот печень должна продуцировать необходимые желчные кислоты из холестерина, что требует повышенного поглощения холестерина и, как следствие, снижения холестерина в печени. Снижение накопления холестерина в печени снижает повреждение печени при заболеваниях печени, таких как без ограничения NASH и NAFLD.

[00227] После завершения расщепления желчные кислоты переносятся в дистальную часть тонкой кишки, известную как терминальный отдел подвздошной кишки, подвздошнокишечными транспортерами желчных кислот (IBAT; также называемый ASBT или апикальный натрий-зависимый транспортер желчной кислоты). IBAT инициирует транспорт желчных кислот, которые проходят через воротную вену, обратно в печень в ходе процесса, известного как энтерогепатическая циркуляция.

[00228] Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль) вводят в комбинации с ингибитором IBAT. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитором IBAT является воликсibat (также известный как SHP626), мараликсibat (Shire), элобиксibat (Albireo) или A4350 (Albireo). Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитором IBAT является воликсibat.

Комбинация с модулятором рецептора фактора роста фибробластов

[00229] Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль) вводят в комбинации с модулятором рецептора фактора роста фибробластов (FGF) 19 или рецептора фактора роста фибробластов (FGF) 21. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль) вводят в комбинации с вариантом FGF19 или вариантом FGF21.

[00230] Человеческий гормон FGF19 является первичным регулятором синтеза желчных кислот в печени и ключевой сигнальной молекулой в метаболических процессах, участвующих в поддержании веса тела, включая гомеостаз глюкозы и регуляцию

триглицеридов. FGF19 связывается с рецептором FGF19, что приводит к снижению содержания жира в печени, улучшению стеатоза печени, воспаления и фиброза, а также улучшает функцию печени посредством нацеливания на несколько патогенных путей неалкогольного стеатогепатита (NASH).

[00231] Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль) вводят в комбинации с вариантом человеческого FGF19. Согласно некоторым вариантам осуществления вариант человеческого FGF19 представляет собой сконструированный вариант человеческого гормона FGF19. Согласно некоторым вариантам осуществления вариантом человеческого FGF19 является NGM282 (NGM/Merck).

[00232] Фактор роста фибробластов 21 (FGF21) является ключевым регулятором метаболизма, экспрессирующимся во многих тканях, включая печень. Многие различные метаболически активные ткани экспрессируют FGF21, но большая часть гормона продуцируется печенью. Уровни FGF21 регулируются метаболическими стрессорами, такими как ожирение, недостаток физических нагрузок и метаболические заболевания, такие как диабет второго типа. Состояния, при которых обнаруживаются повышенные циркулирующие уровни FGF21, включают ожирение, диабет второго типа, сердечно-сосудистые заболевания, неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD) и неалкогольный стеатогепатит (NASH). Эти повышенные уровни могут представлять собой компенсаторную реакцию для защиты организма от неблагоприятных метаболических состояний.

[00233] Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль) вводят в комбинации с вариантом человеческого FGF21. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль) вводят в комбинации с ПЭГилированным фактором роста фибробластов (FGF) 21. Согласно некоторым вариантам осуществления ПЭГилированным фактором роста фибробластов (FGF) 21 является BMS-986036 (Bristol-Myers-Squibb).

Комбинация с ингибитором стеароил-КоА-десатуразы (SCD1) и/или модулятором АТФ-связывающего кассетного транспортера A1

[00234] Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль) вводят в комбинации с ингибитором стеароил-КоА-десатуразы (SCD1) или модулятором аденозинтрифосфат-связывающего кассетного транспортера A1 (ABCA1).

[00235] Стеароил-КоА-десатураза (SCD1) катализирует ограничивающую скорость стадию биосинтеза мононенасыщенных жирных кислот и считается мощным механизмом при стеатозе и фиброзе печени. Мыши с нацеленным нарушением изоформы SCD1 показывают пониженное ожирение, повышенные энергетические затраты и повышенную экспрессию нескольких генов, кодирующих ферменты и факторы транскрипции, усиливающие окисление жирных кислот и снижающие фиброгенез в печени, включая AMPK и SIRT. Ингибирование SCD1 снижает синтез и увеличивает β -окисление жирных кислот, что приводит к уменьшению накопления в печени триглицеридов и сложных эфиров жирных кислот. Этот процесс уменьшает жир в печени и улучшает резистентность к инсулину у животных.

[00236] Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль) вводят в комбинации с ингибитором стеароил-КоА-десатуразы (SCD1). Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор SCD1 представляет собой нацеленный на печень ингибитор SCD 1. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор SCD1 представляет собой арахидиламидохоловую кислоту (Aramchol), конъюгат жирной кислоты и желчной кислоты. Aramchol представляет собой нацеленный на печень модулятор SCD 1 с двойным образом действия на фиброз печени, понижающая регуляция стеатоза и прямое воздействие на звездчатые клетки печени (HSC), клетки человека, продуцирующие коллаген. Aramchol продемонстрировал понижающую регуляцию стеатоза и фиброза печени на нескольких моделях животных, демонстрируя свой эффект в отношении трех ключевых патологий NASH: стеатоз, воспаление и фиброз.

[00237] Аденозинтрифосфат-связывающий кассетный транспортер A1 (ABCA1) представляет собой панклеточный насос экспорта холестерина, и стимуляция активности этого транспортера в исследованиях на животных показала антиатерогенный эффект. Снижение экспрессии и функции белка ABCA1 может способствовать увеличению накопления липидов в гепатоцитах, что пагубно сказывается на заболеваниях печени, таких как NASH и NAFLD.

[00238] Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль) вводят в комбинации с модулятором аденозинтрифосфат-связывающего кассетного транспортера A1 (ABCA1). Согласно некоторым вариантам осуществления модулятором ABCA1 является арахидиламидохоловая кислота. Арахидиламидохоловая кислота активирует отток холестерина посредством стимуляции аденозинтрифосфат-связывающего кассетного транспортера A1, панклеточного насоса экспорта холестерина.

Комбинация с бета-агонистом тиреоидного гормона

[00239] Регуляция липидного обмена тиреоидными гормонами влияет на широкий спектр взаимосвязанных параметров здоровья, от уровней холестерина и триглицеридов в крови до патологического накопления жира в печени. Согласно некоторым вариантам осуществления селективная активация рецептора тиреоидного гормона бета (THR- β) в печени улучшает нарушение регуляции липидного обмена, приводит к уменьшению жира в печени, снижению нескольких атерогенных липидов, включая LDL-холестерин и триглицериды, и излечению NASH.

[00240] Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль) вводят в комбинации с бета-агонистом тиреоидного гормона. Согласно некоторым вариантам осуществления бета-агонист тиреоидного гормона представляет собой MGL-3196 (Madrigal Pharmaceuticals), MGL-3745 (Madrigal Pharmaceuticals) или VK2809 (Viking Therapeutics).

Другие комбинации

[00241] Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль) вводят в комбинации с глюкозопонижающим средством, стимулятором секреции инсулина, инсулин-сенситизирующим средством, липидопонижающим средством, соединением, которое повышает активность симпатической нервной системы, этилэйкозапентаеноатом, обетихоловой кислотой или агонистом TGR5.

[00242] Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль) вводят в комбинации со статином, инсулин-сенситизирующим лекарственным средством, стимулятором секреции инсулина, ингибитором альфа-глюкозидазы, агонистом GLP, ингибитором DPP-4 (таким как ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин, анаглиптин, тенелиглиптин, алоглиптин, гемиглиптин или дутоглиптин), катехоламином (таким как эпинефрин, норэпинефрин или дофамин), агонистом рецептора, активируемого пероксисомными пролифераторами, (PPAR)-гамма (например, тиазолидиндион (TZD) (таким как пиоглитазон, росиглитазон, ривоглитазон или троглитазон), алеглитазар, фарглитазар, мураглитазар или тесаглитазар) или их комбинацией. В некоторых случаях статин представляет собой ингибитор HMG-КоА редуктазы. В других случаях дополнительные терапевтические средства включают рыбий жир, фибрат, витамины, такие как ниацин, ретиноевую кислоту (например, 9-цис-ретиноевую кислоту), никотинамид-рибонуклеозид или его аналоги, или их комбинации.

В некоторых случаях никотинамид-рибонуклеозид или его аналоги, которые способствуют продукции NAD^+ , субстрата для многих ферментативных реакций, включая р450, является мишенью для FXR (например, см. Yang *et al.*, *J. Med. Chem.* 50:6458-61, 2007).

[00243] Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR вводят в комбинации с дополнительным терапевтическим средством, таким как статин, инсулин-сенситизирующее лекарственное средство, стимулятор секреции инсулина, ингибитор альфа-глюкозидазы, агонист GLP, ингибитор DPP-4 (такой как ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин, анаглиптин, тенелиглиптин, алоглиптин, гемиглиптин или дутоглиптин), катехоламин (такой как эпинефрин, норэпинефрин или дофамин), агонист рецептора, активируемого пероксисомными пролифераторами, (PPAR)-гамма (например, тиазолидиндион (TZD) (такой как пиоглитазон, росиглитазон, ривоглитазон или троглитазон), алеглитазар, фарглитазар, мураглитазар или тесаглитазар) или их комбинации, для лечения диабета или связанных с диабетом нарушений или состояний. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR вводят в комбинации с дополнительным терапевтическим средством, таким как рыбий жир, фибрат, витамины, такие как ниацин, ретиноевая кислота (например, 9-цис-ретиноевая кислота), никотинамид-рибонуклеозид или его аналоги, или их комбинации, для лечения диабета или связанных с диабетом нарушений или состояний.

[00244] Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR вводят в комбинации со статином, таким как ингибитор HMG-КоА редуктазы, рыбий жир, фибрат, ниацин или их комбинация, для лечения дислипидемии.

[00245] Согласно дополнительным вариантам осуществления агонист FXR вводят в комбинации с витамином, таким как ретиноевая кислота, для лечения диабета или связанного с диабетом нарушения или состояния, как например, снижения повышенного веса тела и/или снижения повышенного уровня глюкозы в крови в результате приема пищи.

[00246] Согласно некоторым вариантам осуществления агонист фарнезоидного X-рецептора вводят с по меньшей мере одной дополнительной терапией. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одной дополнительной терапией является глюкозопонижающее средство. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одной дополнительной терапией является средство против ожирения. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одна дополнительная терапия выбрана из, среди прочего, агониста рецептора, активируемого пероксисомными пролифераторами, (PPAR) (гамма, двойной

или пан), ингибитора дипептидилпептидазы (IV), аналога глюкагоноподобного пептида 1 (GLP-I), инсулина или аналога инсулина, стимулятора секреции инсулина, ингибитора натрия-зависимого контранспортера глюкозы 2 (SGLT2), глюкофажа, аналога амилана человека, бигуанида, ингибитора альфа-глюкозидазы, меглитинида, тиазолидиндиона и сульфонилмочевины. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одной дополнительной терапией является метформин, ситаглиптин, саксаглиптин, репаглинид, натеглинид, эксенатид, лираглутид, инсулин лизпро, инсулин аспарт, инсулин гларгин, инсулин детемир, инсулин изофан и глюкагоноподобный пептид 1 или любая их комбинация. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одной дополнительной терапией является липидопонижающее средство. Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере одну дополнительную терапию вводят в то же время, что и агонист фарнезоидного X-рецептора. Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере одну дополнительную терапию вводят менее часто чем агонист фарнезоидного X-рецептора. Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере одну дополнительную терапию вводят более часто чем агонист фарнезоидного X-рецептора. Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере одну дополнительную терапию вводят до введения агониста фарнезоидного X-рецептора. Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере одну дополнительную терапию вводят после введения агониста фарнезоидного X-рецептора.

Комбинация с бариатрическим хирургическим вмешательством

[00247] Лучшие существующие в настоящее время способы лечения NAFLD и NASH включают снижение веса, при этом существующими в настоящее время способами являются изменение образа жизни с использованием или без использования фармацевтических средств, а также бариатрическая хирургия. Бариатрическая хирургия является эффективным способом лечения индивидуумов с тяжелым ожирением (индекс массы тела ≥ 35 кг/м²) и обеспечивает долгосрочную потерю веса и излечение заболеваний, связанных с ожирением, у большинства пациентов. После бариатрической хирургии документально отмечены регресс и/или гистологическое улучшение NASH.

[00248] Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль) применяют в комбинации с бариатрическим хирургическим вмешательством.

[00249] Методики бариатрической хирургии могут быть выполнены с использованием лапароскопического подхода. Одной из методик является регулируемое

бандажирование желудка (AGB), при котором надувной и регулируемый силиконовый бандаж помещают вокруг верхней части желудка, рядом с гастроэзофагеальным соединением, чтобы создать проксимальный желудочный мешок объемом 30 мл. После операции в амбулаторных условиях производят серию ступенчатых корректировок для сужения ленточной стомы.

[00250] Другой методикой бариатрической хирургии является шунтирование желудка с гастроеюноанастомозом по Ру (RYGB). Это проксимальное шунтирование желудка. Небольшой проксимальный желудочный мешок объемом от 30 до 50 мл создается путем отделения его от большего желудка с помощью сшивающего устройства. Затем желудочный мешок соединяют с проксимальным отделом тощей кишки посредством гастроеюноанастомоза по Ру с использованием ряда одинаково эффективных лапароскопических анастомотических техник.

[00251] Другой методикой является рукавная резекция желудка (SG), при которой левая латеральная часть антрального отдела желудка, тела и дна отделяется от медиальной части. «Большой лишний желудок» удаляют из брюшной полости, оставляя меньший узкий желудок, основанный на левой кривизне, с сохранением привратника и обычного соединения с двенадцатиперстной кишкой.

[00252] Еще одной методикой является билиопанкреатическое шунтирование без выключения двенадцатиперстной кишки (BPD) или с выключением двенадцатиперстной кишки (BPD-DS). При этой методике проводят резекцию желудка (BPD) или рукавную резекцию желудка (BPD-DS), а тонкую кишку разделяют на две секции одинаковой длины (алиментарный и билиопанкреатический лимб). Алиментарный лимб соединяют с первой частью двенадцатиперстной кишки (BPD-DS) или желудком (BPD). Билиопанкреатический лимб анастомозирует с дистальным отделом тонкой кишки.

[00253] Еще одной методикой является вертикальная гастропластика (VBG), которая сочетает в себе ушивание желудка и нерегулируемое бандажирование желудка с получением небольшого желудочного мешка. После того, как разрез желудка сделан, стороны разреза ушивают, образуя отверстие в желудке для сквозного прохода бандажа. Желудок ушивают выше созданного отверстия.

[00254] Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль) вводят в комбинации с бариатрическим хирургическим вмешательством. Согласно некоторым вариантам осуществления бариатрическим хирургическим вмешательством является бандажирование желудка, обходной желудочный анастомоз, рукавная резекция желудка, билиопанкреатическое шунтирование без выключения двенадцатиперстной кишки или с

выключением двенадцатиперстной кишки или вертикальная гастропластика. Согласно некоторым вариантам осуществления бариатрическим хирургическим вмешательством является регулируемое бандажирование желудка (AGB), шунтирование желудка с гастроеюноанастомозом по Ру(RYGB), рукавная резекция желудка (SG), билиопанкреатическое шунтирование без выключения двенадцатиперстной кишки (BPD) или с выключением двенадцатиперстной кишки (BPD-DS) или вертикальная гастропластика (VBG).

[00255] Согласно некоторым вариантам осуществления бариатрическое хирургическое вмешательство представляет собой рестриктивное хирургическое вмешательство, мальабсорбтивное хирургическое вмешательство или комбинацию рестриктивного и мальабсорбтивного хирургического вмешательства. Согласно некоторым вариантам осуществления рестриктивные бариатрические хирургические операции включают без ограничения вертикальную гастропластику, регулируемое бандажирование желудка, рукавную резекцию желудка, интрагастральный баллон (желудочный баллон) или пликацию желудка. Согласно некоторым вариантам осуществления мальабсорбтивные бариатрические операции включают без ограничения билиопанкреатическое шунтирование, тоще-подвздошное шунтирование или эндолюминальное шунтирование. Согласно некоторым вариантам осуществления комбинация рестриктивного и мальабсорбтивного бариатрического хирургического вмешательства включает без ограничения операцию по шунтированию желудка, рукавную резекцию желудка с выключением двенадцатиперстной кишки или имплантируемый гастрозлектростимулятор.

Комбинация с витаминами

[00256] Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль) вводят в комбинации с витамином. Согласно некоторым вариантам осуществления витамин вводят парентерально или энтерально. Согласно некоторым вариантам осуществления витамином является токоферол, альфа-токоферол, витамин Е, гамма-токоферол, токотриенол, бета-токоферол или дельта-токоферол.

漬

Комбинация с бактериями

[00257] Продукты жизнедеятельности микроорганизмов, как было показано, способствуют развитию или поддержанию стеатоза печени и воспаления, которые вносят значительный вклад в развитие NASH и NAFLD. На микробиом влияет ряд факторов,

способствующих развитию воспаления и стеатоза печени. Полагают, что микробиота кишечника играет роль в патогенезе NASH по нескольким причинам. Во-первых, известно, что микробиота кишечника оказывает большое влияние на пищеварение и усвоение питательных веществ. Во-вторых, микробиота кишечника участвует в развитии и гомеостазе общего иммунитета хозяина. Следовательно, определенная микробиота влияет на развитие воспаления печени. Связи между микробиотой кишечника и иммунной системой хозяина включают без ограничения Toll-подобный рецепторы (TLR) и короткоцепочечные жирные кислоты. Согласно некоторым вариантам осуществления врожденная иммунная система влияет на метаболический синдром и ожирение. В-третьих, микробиота кишечника влияет на продукцию гормонов кишечника, таких как глюкагоноподобный пептид 1, и, следовательно, влияет на общий метаболизм хозяина. Печень является первой точкой контакта с (и вызывает первоначальный иммунный ответ) бактериями и микробными компонентами, а также другими эндогенными и экзогенными токсинами, присутствующими в портальной крови. Принимая во внимание способность печени регулировать метаболизм в форме, которая влияет на весь организм, распределять многочисленные вещества в кишечнике через желчь и энтеро-печеночную циркуляцию, а также регулировать многочисленные гормональные и иммунные ответы, можно легко оценить потенциал влияния печени на функцию кишечника. Взаимодействие между кишечником, питанием и печенью, естественно, является двунаправленным, гормоны, медиаторы воспаления и продукты пищеварения и всасывания однозначно влияют на функцию печени.

[00258] Согласно некоторым вариантам осуществления на микробиом влияет ряд факторов, способствующих развитию воспаления и стеатоза печени, причем неограничивающие примеры этих факторов включают короткоцепочечные жирные кислоты (SCFA) и липополисахариды (LPS).

[00259] Измененная микробиота кишечника вызывает ожирение, эта взаимосвязь обусловлена короткоцепочечными жирными кислотами (SCFA). Количество SCFA в кишечнике субъектов с ожирением повышено по сравнению с уровнями SCFA в кишечнике здоровых субъектов. У субъектов с ожирением повышен уровень кишечных бактерий, которые обладают большей способностью аккумулировать энергию (например, соотношение *Bacteroidetes/Firmicutes*), другими словами, эти бактерии способны продуцировать большее количество SCFA. Недавно была обнаружена взаимосвязь между измененной микробиотой кишечника и жировой болезнью печени. Было показано, что SCFA влияют на печень посредством различных механизмов: измененная микробиота кишечника приводит к большему потреблению калорий, а повышенные количества SCFA

усиливают всасывание в кишечнике при питании. Оба механизма способствуют развитию ожирения, которое связано с заболеванием печени. Повышенная продукция алкоголя кишечной микробиотой является еще одним механизмом, с помощью которого измененная кишечная микробиота влияет на печень. Например, у педиатрических пациентов, страдающих NASH, концентрация алкоголя в сыворотке выше, чем у здоровых контролей и пациентов с ожирением, не страдающих NASH. Алкоголь, продуцируемый микроорганизмами кишечника, способствует развитию NASH посредством механизмов, подобных механизмам алкогольного стеатогепатита.

[00260] Еще один механизм, посредством которого измененный микробиом кишечника связан с NAFLD и NASH, обусловлен повышенным содержанием компонентов микробных клеток, таких как липополисахарид (LPS) (т.е. эндотоксины), который обнаруживается у грамотрицательных бактерий. У пациентов, страдающих NASH, обнаруживается повышенный уровень грамотрицательных бактерий в кишечной микробиоте. У пациентов, страдающих NAFLD и NASH, также обнаруживаются повышенные уровни эндотоксинов в сыворотке. Кроме того, исследования на мышах *in vivo* показали, что повышенные уровни LPS в сыворотке приводят к метаболическому синдрому.

[00261] Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительным терапевтическим средством, вводимым в комбинации с агонистом FXR, описанным в настоящем документе, является пробиотик. Согласно некоторым вариантам осуществления пробиотик обладает противofiброзным, метаболическим или противовоспалительным эффектом. Согласно некоторым вариантам осуществления пробиотик изменяет метаболизм липидов. Согласно некоторым вариантам осуществления способ лечения или профилактики заболевания печени у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривает введение субъекту агониста фарнезоидного X-рецептора (FXR) и пробиотика. Согласно некоторым вариантам осуществления пробиотиком является микроб, спора, вирус, фаг или любые их комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления пробиотик содержит *Streptococcus*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* или любые их комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления пробиотик уменьшает продукцию алкоголя у субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления пробиотик уменьшает активность алкогольдегидрогеназы. Согласно некоторым вариантам осуществления пробиотик уменьшает продукцию LPS. Согласно некоторым вариантам осуществления пробиотик уменьшает присутствие грамотрицательных бактерий в кишечнике. Согласно некоторым вариантам

осуществления пробиотик регулирует продукцию SCFA. Согласно некоторым вариантам осуществления пробиотик уменьшает продукцию SCFA.

Комбинации, подходящие для заболеваний и состояний желудочно-кишечного тракта

[00262] Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль) вводят в комбинации с противовоспалительными средствами, моноклональными антителами или их комбинациями.

[00263] Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль) вводят в комбинации с 5-аминосалицилатным кислотным средством, кортикостероидом, иммуномодулятором, ингибитором TNF-альфа, ингибитором интегрина, ингибитором эндотелиальной молекулы адгезии (MAdCAM), ингибитором киназы JAK, ингибитором IL-12/23 или селективным агонистом S1P1.

[00264] 5-аминосалицилатные кислотные средства включают без ограничения сульфасалазин, месаламин, олсалазин.

[00265] Кортикостероиды включают без ограничения преднизон, будезонид, преднизолон, метилпреднизолон.

[00266] Иммуномодуляторы включают без ограничения азатиоприн, 6-меркаптопурин, циклоспорин.

[00267] Ингибиторы TNF-альфа включают без ограничения адалимумаб, инфликсимаб, голимумаб.

[00268] Ингибиторы интегрина включают без ограничения натализумаб, ведолизумаб, этролизумаб

[00269] Ингибиторы эндотелиальных молекул адгезии (MAdCAM) включают без ограничения PF-00547659.

[00270] Ингибиторы JAK киназы включают без ограничения тофацитиниб, барицитиниб, филготиниб и упадацитиниб.

[00271] Ингибиторы IL-12/23 включают без ограничения устекинумаб.

[00272] Селективные агонисты S1P1 включают без ограничения озанимод, этрасимод.

[00273] В некоторых случаях агонист FXR вводят в комбинации с дополнительным терапевтическим средством, таким как антибиотик, кортикостероид или дополнительная противовоспалительная или иммуномодулирующая терапия, для лечения

состояний кишечника, связанных с воспалением. В некоторых случаях агонист FXR вводят в комбинации с метронидазолом, ванкомицином, фидаксомицином, кортикостероидом или их комбинациями, для лечения состояний кишечника, связанных с воспалением. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR вводят в комбинации с пентоксифуллином, противовоспалительным и сосудорасширяющим лекарственным средством.

[00274] Воспаление иногда связано с псевдомембранозным колитом. В некоторых случаях псевдомембранозный колит связан с чрезмерным бактериальным ростом (как например, чрезмерный рост *C. difficile*). Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR вводят в комбинации с антибиотиком, таким как метронидазол, ванкомицин, фидаксомицин или их комбинация, для лечения воспаления, связанного с чрезмерным бактериальным ростом (например, псевдомембранозного колита). Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR вводят в комбинации с солитромицином, кетолидным антибиотиком (Cempra).

[00275] Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль) вводят в комбинации с опиоидным агонистом, секверстантом желчных кислот, антихолинергическим средством, трициклическим антидепрессантом, антагонистом 5-HT₃, смешанным агонистом/антагонистом опиоидного рецептора, противомикробным средством, антагонистом нейрокинаина или их комбинацией.

[00276] Согласно некоторым вариантам осуществления опиоидным агонистом является лоперамид.

[00277] Согласно некоторым вариантам осуществления секверстантом желчных кислот является холестирамин, колестипол или колесевелам.

[00278] Согласно некоторым вариантам осуществления антихолинергическим средством является дицикломин.

[00279] Согласно некоторым вариантам осуществления трициклическим антидепрессантом является имипрамин, дезипрамин или нортриптилин.

[00280] Согласно некоторым вариантам осуществления антагонистом 5-HT₃ является алосетрон или рамосетрон.

[00281] Согласно некоторым вариантам осуществления смешанным агонистом/антагонистом опиоидного рецептора является элуксадолин или ORP-101.

[00282] Согласно некоторым вариантам осуществления противомикробным средством является рифаксимин.

[00283] Согласно некоторым вариантам осуществления антагонистом нейрокинина является ибодутант.

Фармацевтические композиции

[00284] Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе описаны фармацевтические композиции, содержащие агонист фарнезоидного X-рецептора (FXR) и дополнительное терапевтическое средство. Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе описаны фармацевтические композиции, содержащие агонист фарнезоидного X-рецептора (FXR) и дополнительное противofiброзное терапевтическое средство. Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе описаны фармацевтические композиции, содержащие агонист фарнезоидного X-рецептора (FXR) и дополнительное метаболическое терапевтическое средство. Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительным терапевтическим средством является любое терапевтическое средство, описанное в настоящем документе.

[00285] Фармацевтические композиции готовят обычным способом с использованием одного или нескольких фармацевтически приемлемых неактивных ингредиентов, которые облегчают обработку активных соединений в препараты, которые используются в фармацевтических целях. Правильный состав зависит от выбранного пути введения. Краткое описание фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе, приведено, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; and Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999), который включен в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[00286] Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, вводят парентерально, энтерально или местно. Согласно некоторым вариантам осуществления компоненты фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе, вводят либо отдельно, либо в комбинации с фармацевтически приемлемыми носителями, вспомогательными веществами или разбавителями, в фармацевтической композиции. Введение компонентов и композиций, описанных в настоящем документе, осуществляют любым способом, который обеспечивает доставку соединений к месту действия. Эти способы включают без

ограничения доставку энтеральными путями (включая пероральный, желудочный или двенадцатиперстный питательный зонд, ректальный суппозиторий и ректальную клизму), парентеральными путями (инъекция или инфузия, включая внутриартериальную, внутрисердечную, внутрикожную, интрадуоденальную, интрамедуллярную, внутримышечную, внутрикостную, внутрибрюшинную, интратекальную, внутрисосудистую, внутривенную, интравитреальную, эпидуральную и подкожную), ингаляционное, трансдермальное, трансмукозальное, сублингвальное, буккальное и местное (включая накожное, кожное, клизму, глазные капли, ушные капли, интраназальное, вагинальное) введение, хотя наиболее подходящий путь зависит, например, от состояния и нарушения реципиента. Фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, только в качестве примера, вводят локально в область, нуждающуюся в лечении, например, путем локальной инфузии в ходе хирургической операции, местного нанесения, такого как кремы или мази, инъекции, катетера или имплантата. Согласно некоторым вариантам осуществления введение осуществляют путем прямой инъекции в пораженную ткань или орган. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, вводят перорально.

[00287] Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, представлены в форме порошка, гранулы, микропеллеты, таблетки, капсулы, суспензии, жидкости, наночастицы, микрочастицы, липосомы, геля, дисперсии, раствора, эмульсии, мази или лосьона.

[00288] Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтические композиции, подходящие для перорального введения, представлены в виде дискретных единиц, таких как капсулы, крахмальные капсулы или таблетки, каждая из которых содержит заранее определенное количество активного ингредиента, в виде порошка или гранул, в виде раствора или суспензии в водной жидкости или неводной жидкости, или в виде жидкой эмульсии типа масло-в-воде или жидкой эмульсии типа вода-в-масле. Согласно некоторым вариантам осуществления активный ингредиент представлен в виде болюса, лекарственной каши или пасты.

[00289] Фармацевтические композиции для перорального применения включают таблетки, твердые капсулы из желатина, а также мягкие герметичные капсулы из желатина и пластификатора, такого как глицерин или сорбит. Таблетки изготавливают прессованием или формованием, необязательно с одним или несколькими вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки получают прессованием в подходящем устройстве активного ингредиента в свободнотекучей форме, такой как

порошок или гранулы, необязательно в смеси со связующими веществами, инертными разбавителями или смазывающими веществами, поверхностно-активными или диспергирующими средствами. Формованные таблетки получают путем формования в подходящем устройстве смеси порошкообразного соединения, увлажненного инертным жидким разбавителем. Согласно некоторым вариантам осуществления таблетки имеют покрытие или насечки и составлены таким образом, чтобы обеспечивать медленное или контролируемое высвобождение активного ингредиента из них. Все составы для перорального введения должны иметь дозировки, подходящие для такого введения. Твердые капсулы содержат активные ингредиенты в смеси с наполнителем, таким как лактоза, связующими веществами, такими как крахмалы, и/или смазывающими веществами, такими как тальк или стеарат магния, и, необязательно, стабилизаторами. В мягких капсулах активные соединения растворены или суспендированы в подходящих жидкостях, таких как жирные масла, жидкий парафин или жидкие полиэтиленгликоли. Согласно некоторым вариантам осуществления добавлены стабилизаторы. Ядра драже имеют подходящие покрытия. Для этой цели используют концентрированные растворы сахаров, которые необязательно содержат гуммиарабик, тальк, поливинилпирролидон, карбополовый гель, полиэтиленгликоль и/или диоксид титана, растворы лаков и подходящие органические растворители или смеси растворителей. Согласно некоторым вариантам осуществления красители или пигменты добавляют в таблетки или покрытия драже для идентификации или для характеристики различных комбинаций доз активного соединения.

[00290] Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтические композиции составлены для парентерального введения посредством инъекции, например, путем болюсной инъекции или непрерывной инфузии. Согласно некоторым вариантам осуществления составы для инъекций представлены в стандартной лекарственной форме, например, в ампулах или в многодозовых контейнерах, с добавлением консерванта. Согласно некоторым вариантам осуществления композиции имеют такие формы, как суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных средах, и содержат вспомогательные средства для получения состава, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие средства. Согласно некоторым вариантам осуществления композиции представлены в однодозовых или многодозовых контейнерах, например в запечатанных ампулах и флаконах, и хранятся в форме порошка или в сублимированном (лиофилизированном) состоянии, требующем только добавления стерильного жидкого носителя, например, физиологического раствора или стерильной апиrogenной воды, непосредственно перед использованием. Согласно некоторым

вариантам осуществления экстемпоральные растворы и суспензии для инъекций готовят из стерильных порошков, гранул и таблеток ранее описанного вида.

[00291] Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтические композиции для парентерального введения включают водные и неводные (масляные) стерильные инъекционные растворы активных соединений, содержащие антиоксиданты, буферы, бактериостатические вещества и растворенные вещества, которые придают составу изотоничность относительно крови предполагаемого реципиента, и водные и неводные стерильные суспензии, которые включают суспендирующие агенты и загустители. Подходящие липофильные растворители или среды включают жирные масла, такие как кунжутное масло, или синтетические сложные эфиры жирных кислот, такие как этилолеат или триглицериды, или липосомы. Согласно некоторым вариантам осуществления водные суспензии для инъекций содержат вещества, увеличивающие вязкость суспензии, такие как натрий-карбоксиметилцеллюлоза, сорбит или декстран. Согласно некоторым вариантам осуществления суспензия необязательно содержит подходящие стабилизаторы или средства, которые увеличивают растворимость соединений, что позволяет приготовить высококонцентрированные растворы.

[00292] Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтические композиции также получают в виде препаратов, действующих как депо. Согласно некоторым вариантам осуществления такие препараты длительного действия вводят путем имплантации (например, подкожно или внутримышечно) или путем внутримышечной инъекции. Таким образом, например, соединения составляют с подходящими полимерными или гидрофобными материалами (например, в виде эмульсии в приемлемом масле) или ионообменными смолами, или в виде умеренно растворимых производных, например, в виде умеренно растворимой соли.

[00293] Согласно некоторым вариантам осуществления композиции для буккального или сублингвального введения имеют форму таблеток, таблеток для рассасывания, пастилок или гелей, приготовленных обычным способом. Согласно некоторым вариантам осуществления такие композиции содержат активный ингредиент и вкусовые и ароматизирующие добавки, такие как сахароза и гуммиарабик или трагакант.

[00294] Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтические композиции получают в виде ректальных композиций, таких как суппозитории или удерживающие клизмы, например, содержащих обычные основы для суппозиторий, такие как масло какао, полиэтиленгликоль или другие глицериды.

[00295] Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтические композиции вводят местно, то есть путем несистемного введения. Это включает

нанесение соединения согласно настоящему изобретению внешним образом на эпидермис или в полость рта и закапывание такого соединения в ухо, глаз и нос, так что соединение в незначительной степени попадает в кровоток. Напротив, системное введение относится к пероральному, внутривенному, внутрибрюшному и внутримышечному введению.

[00296] Фармацевтические композиции, подходящие для местного применения, включают жидкие или полужидкие препараты, подходящие для проникновения через кожу к месту воспаления, такие как гели, жидкие мази, лосьоны, кремы, мази или пасты и капли, подходящие для введения в глаз, ухо или нос. Согласно некоторым вариантам осуществления содержание активного ингредиента для местного применения составляет от 0,001% до 10% мас./мас. из расчета на массу состава.

[00297] Фармацевтические композиции для введения путем ингаляции удобно доставлять из инсуффлятора, контейнеров под давлением небулайзера или других удобных средств доставки аэрозольного спрея. Согласно некоторым вариантам осуществления контейнеры под давлением содержат подходящий пропеллент, такой как дихлордифторметан, трихлорфторметан, дихлортетрафторэтан, диоксид углерода или другой подходящий газ. В случае аэрозоля под давлением единица дозы доставляется посредством клапана для подачи отмеренного количества. Альтернативно, согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтические препараты для введения путем ингаляции или инсуффляции принимают форму сухой порошкообразной композиции, например, порошкообразной смеси соединения и подходящей основы порошка, такой как лактоза или крахмал. Согласно некоторым вариантам осуществления порошкообразная композиция представлена в стандартной лекарственной форме, например, в капсулах, картриджах, желатиновых или блистерных упаковках, из которых порошок вводят с помощью ингалятора или инсуффлятора.

[00298] Должно быть понятно, что в дополнение к ингредиентам, конкретно указанным выше, соединения и композиции, описанные в настоящем документе, согласно некоторым вариантам осуществления включают другие средства, традиционные в данной области техники, с учетом типа рассматриваемого препарата. Например, согласно некоторым вариантам осуществления соединения и композиции, описанные в настоящем документе, подходящие для перорального введения, включают ароматизаторы.

Способы дозирования и режимы лечения

[00299] Согласно одному варианту осуществления агонисты FXR, противофиброзные терапевтические средства, противовоспалительные терапевтические средства или метаболические терапевтические средства, описанные в настоящем

документе, или их фармацевтически приемлемые соли, применяют для получения лекарственных средств для лечения заболеваний или состояний у млекопитающего, для которого благоприятно введение агониста FXR. Способы лечения любого из заболеваний или состояний, описанных в настоящем документе, у млекопитающего, нуждающегося в таком лечении, предусматривают введение указанному млекопитающему фармацевтических композиций, которые содержат комбинацию по меньшей мере одного агониста FXR и противofiброзного терапевтического или комбинацию по меньшей мере одного агониста FXR и противовоспалительного средства или комбинацию по меньшей мере одного агониста FXR и метаболического терапевтического средства, как описано в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемых солей, активных метаболитов, пролекарств или фармацевтически приемлемых сольватов.

[00300] В настоящем документе раскрыты способы введения агониста FXR в комбинации с дополнительным терапевтическим средством. Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительное терапевтическое средство включает терапевтическое средство для лечения диабета или связанных с диабетом нарушений или состояний, алкогольного или неалкогольного заболевания печени, связанных с воспалением состояний кишечника или нарушений, связанных с клеточной пролиферацией.

[00301] Согласно определенным вариантам осуществления композиции, содержащие комбинацию терапевтических средств, описанных в настоящем документе, вводят для профилактического и/или терапевтического лечения. Согласно определенным терапевтическим применениям композиции вводят пациенту, уже страдающему заболеванием или состоянием, в количестве, достаточном для излечения или по меньшей мере частичной остановки по меньшей мере одного из симптомов заболевания или состояния. Количества, эффективные для этого применения, зависят от серьезности и течения заболевания или состояния, предшествующей терапии, состояния здоровья пациента, веса и ответа на лекарственные средства, а также заключения лечащего врача. Терапевтически эффективные количества при необходимости определяют способами, включающими без ограничения клиническое испытание с повышением дозы и/или с подбором дозы.

Лечение на основе обнаружения биомаркера

[00302] Согласно некоторым вариантам осуществления введение фармацевтических композиций, которые содержат по меньшей мере один агонист FXR, основано на уровнях FGF-19 пациента в кровотоке или тканях. Согласно некоторым

вариантам осуществления введение фармацевтических композиций, которые включают комбинацию по меньшей мере одного агониста FXR и дополнительного терапевтического средства, основано на уровнях C4 (7 α -гидрокси-4-холестен-3-она) в сыворотке пациента. Согласно некоторым вариантам осуществления введение фармацевтических композиций, которые включают комбинацию по меньшей мере одного агониста FXR и дополнительного терапевтического средства, основано на уровнях желчных кислот в сыворотке крови пациента. Согласно некоторым вариантам осуществления введение фармацевтических композиций, которые включают комбинацию по меньшей мере одного агониста FXR и дополнительного терапевтического средства, основано на уровнях желчных кислот в кале пациента. Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительным терапевтическим средством является противofiброзное терапевтическое средство, противовоспалительное средство, метаболическое терапевтическое средство, противовоспалительное средство или любое из других терапевтических средств, описанных в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления композиции, содержащие комбинированные терапевтические средства, описанные в настоящем документе, вводят пациентам, у которых наблюдается отклонение от нормы уровня FGF-19, C4 (7 α гидрокси-4-холестен-3-она) или желчных кислот. Согласно некоторым вариантам осуществления композиции, содержащие комбинированные терапевтические средства, описанные в настоящем документе, вводят пациентам, у которых наблюдается отклонение от нормы уровня FGF-19, C4 (7 α гидрокси-4-холестен-3-она) или желчных кислот, для лечения любого из заболеваний или состояний, описанных в настоящем документе.

[00303] При профилактических применениях композиции, содержащие комбинированные терапевтические средства, описанные в настоящем документе, вводят пациенту, предрасположенному к или иным образом подверженному конкретному заболеванию, нарушению или состоянию. Такое количество определяют как «профилактически эффективное количество или доза». При этом применении точные количества также зависят от состояния здоровья, веса пациента и тому подобного. При применении для пациентов эффективные количества для этого применения будут зависеть от серьезности и течения заболевания, нарушения или состояния, предшествующей терапии, состояния здоровья пациента и ответа на лекарственные средства, а также заключения лечащего врача. Согласно одному аспекту профилактические лечения предусматривают введение млекопитающему, у которого ранее наблюдался по меньшей мере один симптом заболевания, подлежащего лечению, а в настоящее время наблюдается ремиссия, фармацевтической композиции, содержащей соединение, описанное в

настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, чтобы предотвратить повторное возникновение симптомов заболевания или состояния.

[00304] Согласно определенным вариантам осуществления агонист FXR и дополнительное терапевтическое средство, описанные в настоящем документе, вводят при более низкой дозе, чем доза, при которой либо агонист FXR, либо дополнительное терапевтическое средство обычно вводят в качестве средств монотерапии. Согласно определенным вариантам осуществления агонист FXR и дополнительное терапевтическое средство, описанные в настоящем документе, вводят при более низкой дозе, чем доза, при которой либо агонист FXR, либо дополнительное терапевтическое средство обычно вводят для достижения эффективности. Согласно определенным вариантам осуществления агонист FXR вводят при более низкой дозе, чем доза, при которой его обычно вводят в качестве средства монотерапии, при введении в комбинации с дополнительным терапевтическим средством, описанным в настоящем документе. Согласно определенным вариантам осуществления агонист FXR вводят при более низкой дозе, чем доза, при которой его обычно вводят для достижения эффективности, при введении в комбинации с дополнительным терапевтическим средством, описанным в настоящем документе. Согласно определенным вариантам осуществления дополнительное терапевтическое средство вводят при более низкой дозе, чем доза, при которой его обычно вводят в качестве средства монотерапии, при введении в комбинации с агонистом FXR. Согласно определенным вариантам осуществления дополнительное терапевтическое средство вводят при более низкой дозе, чем доза, при которой его обычно вводят для достижения эффективности, при введении в комбинации с агонистом FXR.

[00305] Согласно определенным вариантам осуществления, когда состояние пациента не улучшается, по усмотрению врача, соединения вводят хронически, то есть в течение длительного периода времени, в том числе на протяжении всей жизни пациента, чтобы улучшить или иным образом контролировать или ограничивать симптомы заболевания или состояния у пациента.

[00306] Согласно определенным вариантам осуществления, когда состояние пациента действительно улучшилось, вводимую дозу лекарственного средства временно снижают или временно приостанавливают на определенный период времени (например, «отдых от лекарств»). Согласно конкретным вариантам осуществления продолжительность отдыха от лекарств составляет от 2 дней до 1 года, включая, только в качестве примера, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 10 дней, 12 дней, 15 дней, 20 дней, 28 дней или более 28 дней. Снижение дозы во время отдыха по лекарств

происходит, только в качестве примера, на 10%-100%, включая, например, только 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% и 100%.

[00307] Сразу после улучшения состояния пациента при необходимости вводят поддерживающую дозу. Впоследствии, согласно специфическим вариантам осуществления, дозу или частоту введения, или и то, и другое, снижают в зависимости от симптомов до уровня, при котором сохраняется улучшение заболевания, нарушения или состояния.

[00308] Однако согласно определенным вариантам осуществления пациенту требуется периодическое лечение на длительной основе при любом повторном возникновении симптомов. Количество данного средства, которое соответствует такому количеству, варьируется в зависимости от таких факторов, как конкретное соединение, болезненное состояние и его тяжесть, характеристики (например, вес, пол) млекопитающего, нуждающегося в лечении, но тем не менее определяется в соответствии с конкретными обстоятельствами для данного случая, включая, например, конкретное вводимое средство, путь введения, состояние, подлежащее лечению, и млекопитающего, подлежащего лечению.

[00309] В общем, однако, дозы, применяемые для лечения взрослого человека, как правило, находятся в диапазоне от 0,01 до 5000 мг в день. Согласно одному аспекту дозы, применяемые для лечения взрослого человека, составляют от приблизительно 1 мг до приблизительно 1000 мг в день. Согласно одному варианту осуществления желаемая доза обычно представлена в виде разовой дозы или дробных доз, вводимых одновременно или с соответствующими интервалами, например, в виде двух, трех, четырех или более субдоз в день.

[00310] Согласно одному варианту осуществления суточные дозы, подходящие для соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, составляют от приблизительно 0,01 до приблизительно 50 мг/кг веса тела. Согласно некоторым вариантам осуществления суточная доза или количество активного вещества в лекарственной форме являются более низкими или более высокими, чем диапазоны, указанные в настоящем документе, на основе ряда переменных в отношении индивидуального режима лечения. В различных вариантах осуществления суточные и однократные дозы изменяют в зависимости от ряда переменных, включая без ограничения активность применяемого соединения, заболевание или состояние, подлежащее лечению, способ введения, потребности отдельного млекопитающего,

серьезность заболевания или состояния, подлежащего лечению, а также заключение лечащего врача.

[00311] Токсичность и терапевтическая эффективность таких терапевтических режимов определяют посредством стандартных фармацевтических процедур на культурах клеток или экспериментальных животных, включая без ограничения определение LD₅₀ и ED₅₀. Соотношение доз между токсическим и терапевтическим эффектами представляет собой терапевтический индекс и выражается как соотношение между LD₅₀ и ED₅₀. Согласно определенным вариантам осуществления данные, полученные из анализов на клеточных культурах и исследований на животных, используют при составлении терапевтически эффективного диапазона суточной дозы и/или терапевтически эффективного количества однократной дозы для применения у млекопитающих, включая человека. Согласно некоторым вариантам осуществления количество суточной дозы соединений, описанных в настоящем документе, находится в пределах диапазона циркулирующих концентраций, который включает ED₅₀ с минимальной токсичностью. Согласно определенным вариантам осуществления диапазон суточной дозы и/или количество однократной дозы варьируется в этом диапазоне в зависимости от применяемой лекарственной формы и используемого пути введения.

[00312] Для любого из указанных выше аспектов существуют дополнительные варианты осуществления, в которых эффективное количество соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли: (a) системно вводят млекопитающему, и/или (b) перорально вводят млекопитающему, и/или (c) внутривенно вводят млекопитающему, и/или (d) вводят млекопитающему посредством инъекции, и/или (e) местно вводят млекопитающему, и/или (f) вводят млекопитающему несистемно или локально.

[00313] Для любого из указанных выше аспектов существуют дополнительные варианты осуществления, включающие однократные введения эффективного количества соединения, включая дополнительные варианты осуществления, в которых (i) соединение вводят один раз в день, или (ii) соединение вводят млекопитающему несколько раз в течение одного дня.

[00314] Для любого из указанных выше аспектов существуют дополнительные варианты осуществления, содержащие несколько введений эффективного количества соединения, включая дополнительные варианты осуществления, в которых (i) соединение вводят непрерывно или периодически как в случае разовой дозы, (ii) период времени между несколькими введениями соответствует введению каждые 6 часов, (iii) соединение вводят млекопитающему каждые 8 часов, (iv) соединение вводят млекопитающему

каждые 12 часов, (v) соединение вводят млекопитающему каждые 24 часа. Согласно другим или альтернативным вариантам осуществления способ предусматривает отдых от лекарств, когда введение соединения временно приостанавливают или вводимую дозу соединения временно уменьшают, а в конце отдыха от лекарств введение доз соединения возобновляют. Согласно одному варианту осуществления продолжительность отдыха от лекарств варьируется от 2 дней до 1 года.

[00315] В некоторых случаях является подходящим введение по меньшей мере одного соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, в комбинации с одним или несколькими другими терапевтическими средствами.

[00316] Согласно одному варианту осуществления терапевтическая эффективность одного из соединений, описанных в настоящем документе, усиливается введением адъюванта (т.е. адъювант сам по себе имеет минимальный терапевтический эффект, но в комбинации с другим терапевтическим средством общий терапевтический эффект для пациента увеличивается). Или, согласно некоторым вариантам осуществления, благоприятный эффект для пациента увеличивается при введении одного из соединений, описанных в настоящем документе, с другим средством (которое также включает терапевтический режим), которое также обладает терапевтической пользой.

[00317] Согласно одному конкретному варианту осуществления соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль вводят совместно со вторым терапевтическим средством, где соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль и второе терапевтическое средство модулируют разные аспекты заболевания, нарушения или состояния, подлежащего лечению, обеспечивая таким образом большую общую пользу, чем введение только одного из терапевтических средств.

[00318] В любом случае, независимо от заболевания, нарушения или состояния, подлежащего лечению, общая польза для пациента согласно некоторым вариантам осуществления складывается из двух терапевтических средств, или пациент получает синергетическую пользу.

[00319] Согласно определенным вариантам осуществления различные дозы соединений, раскрытых в настоящем документе, используют при составлении фармацевтической композиции и/или в режимах лечения, когда соединения, раскрытые в настоящем документе, вводят в комбинации с одним или несколькими дополнительными средствами, такими как дополнительное лекарственное средство, адъювант или тому подобное. Дозы лекарственных средств и других средств для использования в режимах

комбинированного лечения при необходимости определяют способами, подобными тем, которые изложены выше для самих активных веществ. Кроме того, способы профилактики/лечения, описанные в настоящем документе, предусматривают применение метрономного введения доз, т.е. обеспечение более частых, более низких доз для минимизации побочных токсических эффектов. Согласно некоторым вариантам осуществления режим комбинированного лечения охватывает режимы лечения, в которых введение соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, начинают до, в ходе или после лечения вторым средством, описанным в настоящем документе, и продолжают до любого момента времени в ходе лечения вторым средством или после завершения лечения вторым средством. К этому также относятся лечения, при которых соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, и второе средство, применяемые в комбинации, вводят одновременно или в разные моменты времени и/или с возрастающими или уменьшающимися интервалами в ходе периода лечения. Комбинированное лечение также охватывает периодические режимы лечения, которые начинаются и прекращаются в различные моменты времени в целях клинической тактики в отношении пациента.

[00320] Понятно, что режим дозирования для лечения, профилактики или улучшения состояния (состояний), для которого (которых) требуется облегчение, модифицируют в соответствии со множеством факторов (например, заболеванием, нарушением или состоянием, которым страдает млекопитающее, возрастом, весом, полом, диетой и состоянием здоровья млекопитающего). Таким образом, в некоторых случаях фактически применяемый режим дозирования варьируется и согласно некоторым вариантам осуществления отклоняется от режимов дозирования, изложенных в настоящем документе.

[00321] Для комбинированных терапий, описанных в настоящем документе, дозы совместно вводимых соединений варьируются в зависимости от типа применяемых совместно терапевтических средств, от конкретного применяемого терапевтического средства, от заболевания или состояния, подлежащего лечению, и т.д. Согласно дополнительным вариантам осуществления при совместном введении с одним или несколькими другими терапевтическими средствами соединение, раскрытое в настоящем документе, вводят либо одновременно с одним или несколькими другими терапевтическими средствами, либо последовательно.

[00322] При комбинированных терапиях несколько терапевтических средств (одно из которых является одним из соединений, описанных в настоящем документе) вводят в любом порядке или даже одновременно. Если введение является одновременным,

несколько терапевтических средств, только в качестве примера, представлены в одной унифицированной форме или в нескольких формах (например, в виде одной пилюли или двух отдельных пилюль).

[00323] Соединения, описанные в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли, а также комбинированные терапии, вводят до, в ходе или после возникновения заболевания или состояния, и время введения композиции, содержащей соединение, варьируется. Таким образом, согласно одному варианту осуществления соединения, описанные в настоящем документе, используют в качестве профилактических и непрерывно вводят млекопитающим со склонностью к развитию состояний или заболеваний, чтобы предотвратить возникновение заболевания или состояния. Согласно другому варианту осуществления соединения и композиции вводят млекопитающему в ходе или как можно скорее после появления симптомов. Согласно конкретным вариантам осуществления соединения, описанное в настоящем документе, вводят, как только это практически осуществимо после обнаружения или предположения возникновения заболевания или состояния, и в течение периода времени, необходимого для лечения заболевания. Согласно некоторым вариантам осуществления продолжительность, необходимая для лечения, варьируется, и продолжительность лечения корректируют в соответствии с конкретными потребностями каждого млекопитающего. Например, согласно конкретным вариантам осуществления соединения, описанное в настоящем документе, или состав, содержащий соединение, вводят в течение по меньшей мере 2 недель, от приблизительно 1 месяца до приблизительно 5 лет.

Примеры

[00324] Следующие примеры приведены только в целях иллюстрации и не ограничивают объем раскрытого в настоящем документе объема притязаний.

Пример 1. Исследование активности в отношении NASH (модель STZ)

[00325] NASH индуцировали у самцов C57BL/6 посредством однократной подкожной инъекции 200 мкг STZ через 2 дня после рождения с последующим неограниченным кормлением с высоким содержанием жиров (HFD) после 4-х недельного возраста. При продолжении HFD дозу комбинации агониста FXR, описанной в настоящем документе, вводили в течение 4-8 недель для определения воздействия на NASH. Глюкозу измеряли натощак на протяжении всего исследования с помощью портативного глюкометра. Аланинаминотрансферазу (ALT), аспартатаминотрансферазу (AST) и триглицерид (TG) в сыворотке измеряли с помощью клинического химического

анализатора. Содержание TG в ткани печени измеряли с помощью набора Triglyceride E-test (Wako, Tokyo, Japan). Гистологический анализ срезов печени выполняли на ткани, включенной в соединение в Tissue-TEK O.C.T., мгновенно замороженной в жидком азоте и хранящейся при -80 °C. Срезы разрезали (5 мкм), сушили на воздухе и фиксировали в ацетоне. Для окрашивания гематоксилином и эозином (Н и Е) срезы печени предварительно обрабатывали раствором Буэна, а затем окрашивали раствором гематоксилина и эозина. Степень фиброза печени (зона-3) оценивали с помощью окрашивания сириусом красным.

Пример 2. Исследование активности в отношении NASH (модель AMLN)

[00326] NASH индуцировали у самцов C57BL/6 посредством индукции питанием с помощью режима питания AMLN (DIO-NASH) (D09100301, Research Diet, USA) (40% жиров (18% транс-жиров), 40% углеводов (20% фруктозы) и 2% холестерина). Животных поддерживали на этом режиме питания в течение 29 недель. Через 26 недель индукции питанием проводили биопсию печени для начальной гистологической оценки прогрессирования заболевания (гепатостеатоз и фиброз), стратифицировали и рандомизировали на группы лечения в соответствии со стадией фиброза печени, оценкой стеатоза и массой тела. Через три недели после биопсии мышей стратифицировали на группы лечения и ежедневно вводили им комбинацию агониста FXR, раскрытую в настоящем документе, через желудочный зонд в течение 8 недель. В конце исследования выполняли биопсию печени для оценки стеатоза и фиброза печени путем изучения срезов тканей, окрашенных Н и Е и сириусом красным, соответственно. Общее содержание коллагена в печени измеряли колориметрическим определением остатков гидроксипролина путем кислотного гидролиза коллагена. Содержание триглицеридов и общего холестерина в гомогенатах печени измеряли в ходе единых измерений с помощью автоанализатора Cobas C-111 с коммерческим набором (Roche Diagnostics, Германия) в соответствии с инструкциями производителя.

Пример 3. Модель внутрипеченочного холестаза

[00327] Экспериментальный внутрипеченочный холестаз, индуцированный посредством введения грызунам 17α-этинилэстрадиола (EE2), является широко используемой моделью *in vivo* для изучения механизмов, участвующих в эстроген-индуцированном холестазе. Внутрипеченочный холестаз индуцировали у взрослых мышей-самцов посредством подкожной инъекции 10 мг/кг 17α-этинилэстрадиола (EE2) ежедневно в течение 5 дней. Тестирование комбинации агониста FXR, раскрытой в

настоящем документе, выполняли путем введения в ходе индукции холестаза посредством EE2. Холестатические эффекты количественно оценивали путем оценки соотношения веса печени и тела, а также измерения общих уровней желчных кислот и щелочной фосфатазы в сыворотке с применением реагентов и контролей от компании Diagnostic Chemicals Ltd. и анализатора Cobas Mira plus CC (Roche Diagnostics). Для гистологии и измерения митоза образцы печени каждой мыши фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином по стандартным протоколам и исследовали под микроскопом на предмет структурных изменений. Пролиферацию гепатоцитов оценивали иммуногистохимическим окрашиванием для Ki67.

Пример 4. Крысиная модель ANIT

[00328] Комбинацию агониста FXR и дополнительного терапевтического средства, описанных в настоящем документе, оценивали на модели хронического лечения холестаза в диапазоне доз от 0,01 до 100 мг/кг. Эту модель использовали для оценки пригодности использования комбинированных терапий, описанных в настоящем документе, для лечения холестатических заболеваний печени, таких как мальабсорбция желчных кислот (например, первичная или вторичная хологенная диарея), желчный рефлюксный гастрит, коллагенозный колит, лимфоцитарный колит, воспаление в отключенной кишке, неуточненный колит, синдром Алажиля, билиарная атрезия, дуктопеническое отторжение трансплантата в печени, реакция «трансплантат против хозяина», связанная с трансплантацией костного мозга или стволовых клеток, фиброзно-кистозная дегенерация печени и заболевание печени, связанное с парентеральным питанием.

[00329] Крысам вводили альфа-нафтилизотиоцианат (ANIT) (0,1% мас./мас.) с пищей в течение 3 дней до лечения соединением, описанным в настоящем документе, в диапазоне от 0,01 до 100 мг/кг. Контрольную группу без холестаза кормили стандартной диетой без ANIT, и они служили в качестве контрольных животных без холестаза («Контроль»). Через 14 дней перорального введения доз сыворотку крыс анализировали на уровни аналитов. LLQ, нижний предел количественного определения. Среднее значение $\pm$ SEM; n = 5. Уровни показателей гепатобилиарного повреждения измеряли в сыворотке крови крыс, такие как повышенные уровни циркулирующей аспаратаминотрансферазы (AST), аланинаминотрансферазы (ALT), билирубина и желчных кислот. Воздействие ANIT вызывало выраженный холестаз и гепатоцеллюлярное повреждение. Комбинация агониста FXR и дополнительного терапевтического средства, описанная в настоящем документе, которая улучшает многие из этих показателей, полезна при лечении вышеупомянутых заболеваний или состояний.

Пример 5. Мышиная модель хронического колита DSS

[00330] Мышь, хронически индуцированную декстран-сульфатом натрия (DSS), применяли для тестирования терапевтического потенциала описанного в настоящем документе агониста против воспалительной болезни кишечника (IBD). Хронический колит индуцировали введением мышам DSS с питьевой водой. Например, 2% DSS в питьевой воде в течение 5 дней и обычная питьевая вода в течение 5 дней, затем этот цикл введения повторяли еще два раза с более высокими концентрациями DSS, 2,5% и 3%, соответственно, в течение в общем трех циклов. Колит развивался примерно после первого цикла введения DSS, который контролировали по потере веса тела, консистенции стула и ректальному кровотечению. Комбинации агониста FXR и дополнительного терапевтического средства, описанные в настоящем документе, тестировали посредством введения мышам одновременно с началом введения 2% DSS с водой. В качестве альтернативы, тестирование комбинированных терапий выполняли после первого цикла введения 2% DSS с водой и обычной воды. В течение периода введения комбинированных терапий, описанных в настоящем документе, мышам терапевтические эффекты контролировали посредством наблюдений за весом тела, консистенцией стула и ректальным кровотечением. После эвтаназии развитие заболевания и эффекты комбинированных терапий, описанных в настоящем документе, дополнительно количественно оценивали путем измерения веса и длины ободочной кишки, гистологии ободочной кишки с помощью окрашивания Н и Е на предмет воспаления и структурных изменений слизистой оболочки, а также экспрессии белков и РНК генов, связанных с заболеванием.

Пример 6. Мышиная модель колита с адаптивным переносом Т-клеток

[00331] Модель колита с адаптивным переносом Т-клеток принята в качестве релевантной мышинной модели воспалительной болезни кишечника человека (IBD). Для того, чтобы вызвать колит в этой модели, популяцию Т-лимфоцитов CD4 выделяли из селезенки мышей-доноров. Затем высокую Т-клеточную субпопуляцию CD4+CD45RB очищали путем сортировки клеток с использованием проточной цитометрии. Очищенную высокую Т-клеточную субпопуляцию CD4+CD45RB вводили в брюшную полость мышей-реципиентов с тяжелым комбинированным иммунодефицитом (SCID). Колит развивался примерно через три-шесть недель после переноса Т-клеток, что контролировали по потере веса тела, несформированному стулу или кровавой диарее. Тестирование комбинаций агониста FXR и дополнительного терапевтического средства, описанных в настоящем документе, начинали одновременно с инъекцией очищенной высокой Т-клеточной

субпопуляции CD4+CD45RB мышам-реципиентам SCID. Альтернативно, комбинации агониста FXR и дополнительного терапевтического средства, описанные в настоящем документе, вводили через две или три недели после переноса Т-клеток, когда в модели уже развился колит. В течение периода введения комбинаций агониста FXR и дополнительного терапевтического средства, описанных в настоящем документе, мышам терапевтические эффекты контролировали, наблюдая за весом тела, консистенцией стула и ректальным кровотечением. После эвтаназии развитие заболевания и эффекты соединений дополнительно количественно оценивали путем измерения веса и длины ободочной кишки, и гистологии ободочной кишки с помощью окрашивания Н и Е на предмет воспаления и структурных изменений слизистой оболочки, а также экспрессии белков и РНК генов, связанных с заболеванием.

[00332] Результаты: перенос CD4+CD45RB^{hi} Т-клеток привел к потере веса тела на 12% ($p < 0,05$) относительно исходного уровня, которую восстанавливали посредством (1R,4R)-4-гидроксид-N-(((1R,4R)-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-N-(3-(2-метокситиазол-5-ил)фенил)циклогексан-1-карбоксамид (Соединение 2) (10 мг/кг), анти-IL-12p40 и CsA. Маркер колита, масса/длина ободочной кишки, был увеличен в 2,8 раза ($p < 0,05$) в группе обработки средой относительно контрольных мышей без переноса Т-клеток. По сравнению с группой обработки средой мыши, обработанные Соединением 2, показали снижение массы/длины ободочной кишки на 41% и 38% при 10 мг/кг и 30 мг/кг, соответственно ($p < 0,01$). Обработка анти-IL-12/23 и CsA показала улучшение массы/длины ободочной кишки на 52% и 34%, соответственно. Мыши, получавшие среду, имели средние гистопатологические оценки 4, 3 и 2 для воспаления, гиперплазии и потери железы, соответственно, с небольшой эрозией или без нее, а средняя суммарная оценка гистопатологии составляла 10. Соединение 2 при 10 и 30 мг/кг значительно снижало суммарную оценку на 71% ($p < 0,01$) и 74% ($p < 0,01$), соответственно, что сопоставимо со снижением на 78% под действием анти-IL-12/23 ($p < 0,01$). Как Соединение 2, так и анти-IL-12/23 показали аналогичное улучшение по всем конечным точкам гистопатологии. Хотя CsA улучшил массу/длину ободочной кишки, он не показал значительного улучшения гистопатологических параметров.

[00333] Соединение 2, агонист FXR, не относящийся к желчным кислотам, эффективно для уменьшения колита на модели адаптивного переноса Т-клеток, с эффективностью, превышающей обработку CsA и сопоставимой с обработкой анти-IL-12/23. Соединение 2 представляет собой новый класс пероральных средств, который может стать альтернативным способом лечения IBD.

Пример 7. Модель фиброза CCl₄

[00334] Фиброз индуцировали у самцов мышей BALB/c путем введения CCl₄ раз в две недели посредством внутривентральной инъекции. CCl₄ получали в масле при соотношении 1: 1 и вводили внутривентрально в количестве 1 мл/кг. Через 2-4 недели индукции фиброза комбинации агониста FXR и дополнительного терапевтического средства, описанные в настоящем документе, вводили ежедневно через желудочный зонд в течение 2-6 недель лечения, продолжая введение CCl₄. По окончании исследования печень фиксировали формалином и окрашивали красителем сириусом красным для гистопатологической оценки фиброза. Общее содержание коллагена измеряли колориметрическим определением остатков гидроксипролина путем кислотного гидролиза коллагена. Аланинаминотрансферазу (ALT) и аспартатаминотрансферазу (AST) в сыворотке измеряли с помощью клинического химического анализатора.

Пример 8. PK/PD и оценка безопасности для Соединения 1 на здоровых субъектах

[00335] Цель: цели данного исследования состояли в оценке безопасности и переносимости однократной и многократных пероральных доз Соединения 1, описании фармакокинетики (PK) однократной и многократных пероральных доз Соединения 1, описании фармакодинамики (PD) однократной и многократных пероральных доз Соединения 1 и определении рекомендуемого уровня (уровней) многократных пероральных доз Соединения 1 для дальнейшего исследования на пациентах. Исследование представляло собой исследование первого применения препарата на человеке, из 2-х частей, с одноцентровой фазой 1, рандомизированное, двойной анонимности, плацебо-контролируемое исследование на здоровых субъектах мужского пола.

[00336] Критерии включения: здоровые субъекты мужского пола в возрасте от 18 до 65 лет с BMI от 18,0 до 30,0 кг/м² с весом более 60 кг.

[00337] Субъекты: Часть А – 56 здоровых субъектов мужского пола. Часть В – 60 здоровых субъектов мужского пола.

[00338] Исследуемое лекарственное средство: Соединение 1, вводимое в виде пероральной таблетки.

[00339] Плацебо: такая же пероральная таблетка, что и исследуемое лекарственное средство, но без Соединения 1.

Переменные

[00340] Безопасность: побочные явления, клинический лабораторный анализ, основные показатели жизнедеятельности, электрокардиограмма в 12 отведениях, медицинский осмотр.

[00341] PK: концентрации Соединения 1 в плазме, параметры PK в плазме.

[00342] PD: уровни в плазме 7-альфа-гидрокси-4-холестен-3-она (C4), уровни в плазме фактора роста фибробластов 19 (FGF19) и уровни желчных кислот в общем (только для части В).

План исследования

Часть А - Однократная возрастающая доза [SAD]

[00343] Семи группам из восьми здоровых субъектов мужского пола вводили однократные дозы Соединения 1 при различных уровнях пероральной дозы в диапазоне от 20 до 400 мг (дозы 20, 30, 50, 100, 150, 200 и 400 мг). Два субъекта из каждой группы получали плацебо, а остальные шесть субъектов из каждой группы получали Соединение 1.

Часть В – Многократная возрастающая доза [MAD]

[00344] 6 групп по 10 здоровых субъектов мужского пола в каждой для исследования безопасности, переносимости, PK и PD многократных пероральных доз Соединения 1. Субъекты во всех группах получали многократные возрастающие пероральные дозы Соединения 1 или соответствующего плацебо один раз в день в дни 1 - 14. Введение доз проводили натощак в каждый день введения дозы. Пациенты в каждой группе получали многократные пероральные дозы 20, 40, 50, 80, 100 и 150 мг Соединения 1 один раз в день в дни 1-14 исследования. Восемь членов каждой группы получали Соединение 1, а два члена каждой группы получали плацебо.

Результаты

Фармакокинетика

Часть MAD

[00345] Через 14 дней перорального введения дозы Соединения 1 один раз в день в диапазоне от 20 мг до 150 мг наблюдали увеличение присутствия лекарственного средства в плазме с увеличением дозы, как показано на фиг. 1. Установили, что Соединение 1 имеет высокие уровни в плазме через 24 часа после введения дозы, что указывает на устойчивый профиль.

Фармакодинамика

Часть MAD

Желчная кислота

[00346] На Фиг. 2 показано результирующее среднее изменение уровней желчных кислот для плацебо и групп 50-150 мг/день на 14-й день. Каждая из групп 50-150 мг, получавших Соединение 1, показала снижение уровней желчных кислот.

C4

[00347] Графики среднего арифметического абсолютных уровней C4 в плазме на 14-й день части MAD представлены на фиг. 3A. После многократных доз от 20 мг до 150 мг Соединения 1 на 14 день средние уровни C4 для большинства уровней доз Соединения 1 были ниже, чем для лечения плацебо. Снижение уровней C4 было заметным при приеме 50 мг и выше. Средние уровни C4 оставались пониженными через 24 часа после введения дозы на день 14.

FGF19

[00348] После многократных доз от 20 мг до 150 мг Соединения 1 средние уровни FGF19 увеличились, как показано на фиг.3B. Максимальное увеличение средних уровней FGF19 было достигнуто в момент времени приблизительно от 6 до 10 часов после введения дозы.

Пример 9. Клиническое исследование в отношении неалкогольного стеатогепатита (NASH)

[00349] Неограничивающий пример клинического исследования в отношении неалкогольного стеатогепатита (NASH) на людях описан далее.

[00350] Цель: цели данного исследования состояли в оценке безопасности и переносимости Соединения 1 в качестве монотерапии у субъектов, страдающих NASH, описании фармакокинетики (PK) Соединения 1, описании зависимости доза-ответ на основе фармакодинамики (PD) Соединения 1, оценке активности Соединения 1 с применением магнитно-резонансного исследования протонной плотности жировой фракции (MRI-PDFF) и биомаркеров фиброза NASH.

[00351] План исследования: это исследование из 2-х частей на субъектах, страдающих NASH, состоящее из (Часть 1) открытой, без контроля, одноцентровой оценки 50 мг Соединения 1 в течение 4 недель. С последующей (Часть 2) двойной анонимности, плацебо-контролируемой, многоцентровой оценкой 50–80 мг исследуемого лекарственного средства (Соединение 1 или плацебо) в течение 12 недель.

[00352] **Часть 1:** открытое, без контроля, одноцентровое исследование с оценкой лечения Соединением 1 при дозе 50 мг в течение 4 недель; 10 субъектов были включены.

[00353] Часть 2: двойной анонимности, плацебо-контролируемая, многоцентровая оценка лечения Соединением 1 при дозе 50–80 мг в течение 12 недель; приблизительно 55 субъектов рандомизировали в группу либо Соединения 1, либо плацебо, при соотношении 2:1. Первые 31 субъектов рандомизировали в группу либо Соединения 1 при дозе 80 мг, либо плацебо. Оставшихся 24 субъекта рандомизировали в группу либо Соединения 1 при дозе 50 мг, либо плацебо. Регулирование дозы отдельными субъектами не допустимо в ходе исследования.

Критерии включения: (1) субъекты мужского и женского пола в возрасте от 18 до 75 лет; (2) диагноз NASH на основе биопсии или изображения; (3) $\geq 10\%$ содержания жира в печени, измеренное посредством MRI-PDFF в ходе скрининга; (4) никакого исследуемого препарата в течение 30 дней (или 5 периодов полувыведения препарата) до первой дозы исследуемого лекарственного средства; (5) субъекты, применяющие агонисты GLP1, ингибиторы SGLT-2 или допустимые статины должны находиться на стабильных дозах в течение по меньшей мере трех месяцев до первой дозы исследуемого лекарственного средства; (6) субъекты могут принимать витамин Е при дозах <800 МЕ/день, если доза была стабильной в течение по меньшей мере 3 месяцев до первой дозы исследуемого лекарственного средства.

Критерии исключения: (1) история или наличие любого другого заболевания печени (например, алкогольная болезнь печени, вирусный гепатит и т.д.) или история трансплантации печени; (2) наличие цирроза печени при любой биопсии печени (фиброз 4 стадии); (3) чрезмерное употребление алкоголя; (4) потеря веса $>10\%$ за 6 месяцев до скрининга или $> 5\%$ в ходе скрининга; (5) одновременный прием лекарственных средств, которые являются сильными или умеренными ингибиторами CYP3A4, или субстратов CYP3A4 с узким терапевтическим индексом.

Оценка эффективности: % содержания жира в печени, измеренный посредством MRI-PDFF, и биомаркеры NASH.

Оценки безопасности: оценки безопасности включают сбор побочных явлений, основных показателей жизнедеятельности и медицинское обследование, ЭКГ в 12 отведениях, лабораторные оценки и проверку сопутствующих курсов лечения. Лабораторные анализы и процедуры могут проводиться чаще, если есть клинические показания.

[00354] Фармакокинетические оценки: образцы крови берут в соответствии с режимом отбора проб для ПК. ПК параметры (C_{max} , t_{max} , $t_{1/2}$, C_{trough} , CL_{ss}/F , $C_{avg}(0-24ч)$, AUC_{0-tau} , AUC_{0-t} , AUC_{0-inf}) оценивают посредством некомпартментного анализа.

[00355] Фармакодинамические оценки (PD): образцы крови берут в соответствии с режимом отбора проб для PD (C4, FGF19, желчная кислота).

[00356] Оценки биомаркеров: *Фиброз измеряется посредством*: оценка развитого фиброза печени (ELF), полученной на основе измерения гиалуроновой кислоты, аминоконцевого пептида проколлагена III (PIIINP), тканевого ингибитора металлопротеиназы 1 (TIMP-1) в качестве биомаркера фиброза; пропептид коллагена типа III (Pro-C3) как биомаркер фиброза; шкала фиброза с NAFLD (NFS) для выявления развитого фиброза (возраст, гипергликемия, индекс массы тела, количество тромбоцитов, альбумин и соотношение AST/ALT); оценка FIB-4 для определения уровня фиброза (возраст, AST, ALT и количество тромбоцитов).

[00357] Состав желчных кислот: желчные кислоты сыворотки (общее количество и панель из 15 желчных кислот, измеренных с помощью ЖХ-МС); специфические соотношения и способы анализа.

[00358] Первичные конечные точки: частота, тяжесть и исход побочных явлений (AE), серьезных побочных явлений (SAE) и лабораторных отклонений от нормы.

[00359] Эксплоративные конечные точки: активность оценивали путем количественной оценки жира в печени с применением MRI-PDFF.

[00360] Продолжительность исследования: субъекты, включенные в Часть 1, участвуют в исследовании в течение приблизительно 12 недель, включая 4-х недельный период скрининга, 4 недели (28 дней) периода лечения и 4 недели последующего наблюдения. Субъекты, включенные в Часть 2, участвуют в исследовании приблизительно в течение 20 недель, включая приблизительно 4-х недельный период скрининга, 12 недель (84 дня) периода лечения и 4 недели последующего наблюдения.

Лечение в рамках исследования (Часть 1): субъекты, включенные в Часть 1, получали 50 мг Соединения 1 в течение 28 последовательных дней.

Лечение в рамках исследования (Часть 2): субъекты, включенные в Часть 2, получали Соединение 1 (80 мг или 50 мг) или соответствующее плацебо в течение 84 последовательных дней.

Результаты –Часть 1 исследования

[00361] 10 пациентов с NASH, включенные в исследование, получали дозу 50 мг Соединения 1 ежедневно в течение 28 дней, как описано выше. Уровни жира в печени у каждого пациента оценивали до лечения Соединением 1, через 28 дней лечения Соединением 1, затем снова через 28 дней после прекращения лечения Соединением 1. На фиг.4 показаны полученные средние изменения жира в печени по сравнению с исходным

уровнем для группы, согласно которым пациенты показали снижение жировой инфильтрации печени в среднем на 20,3% относительно исходного уровня после 28 дней лечения Соединением 1.

[00362] Уровни липидов в сыворотке субъектов измеряли в начале лечения, через 14 дней после начала лечения, в конечной точке день 28 и снова через 28 дней после прекращения лечения. Полученные средние изменения относительно исходного уровня для LDL-C, триглицеридов и HDL-C показаны на фиг. 5A, фиг. 5B и фиг. 5C, соответственно.

[00363] Уровни аланинаминотрансферазы (ALT) и гамма-глутамилтрансферазы (GGT) оценивали у субъектов до введения Соединения 1, через 14 дней введения доз Соединения 1 и через 28 дней введения доз Соединения 1. Полученные изменения в проценте относительно исходного уровня для этих биомаркеров можно увидеть на фиг. 6A, фиг. 6B. Уровень ALT снизился относительно исходного уровня на 7,9% на 14 день и далее снизился до 16,5% ниже исходного уровня на 28 день. Уровни GGT снизились на 23,2% на 13 день и на 36,3% ниже исходного уровня на 28 день.

[00364] На Фиг. 7 показаны уровни Соединения 1 в плазме в ходе лечения как здоровых пациентов из Примера 8, так и пациентов из Части 1 исследования в Примере 9. Уровни Соединения 1 в плазме крови были одинаковыми как для пациентов с NASH, так и для здоровых пациентов в течение 24 часов после введения дозы Соединения 1. Уровни Соединения 1 оставались почти постоянными в течение этого 24-часового периода как у здоровых пациентов, так и у пациентов с NASH, что позволяет предположить, что Соединение 1 имеет устойчивый PK-профиль.

Пример 10. Клиническое исследование в отношении синдрома раздраженной толстой кишки

[00365] Неограничивающий пример клинического исследования в отношении синдрома раздраженной толстой кишки на людях описан далее.

[00366] Цель: цели данного исследования состояли в определении безопасности, фармакодинамики и активности Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, у субъектов с синдромом раздраженной толстой кишки с диареей (IBS-D) и с мальабсорбцией желчных кислот (BAM).

[00367] Первичная цель: оценить эффект Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и плацебо для комбинированной конечной точки, представляющей собой количество дефекаций и форму стула, с применением Бристольской шкалы стула/формы кала (BSFS).

[00368] Вторичные цели: определить безопасность и переносимость, определить влияние на ВА в общем в кале и долю первичных ВА (% хенодезоксихолевой кислоты [CDCA], % холевой кислоты [CA]) в кале, определить влияние на содержание жира в кале, определить влияние на каждый компонент оценки функции кишечника (например, количество дефекаций, консистенция, легкость прохождения, ощущение полноты опорожнения), определить влияние на общую оценку симптомов IBS, определить влияние на сильнейшую боль в животе (WAP), определить влияние на долю пациентов, получающих резервную терапию, определить влияние на уровни C4 и FGF-19 в сыворотке крови натощак, определить влияние на время прохождения через толстую кишку (геометрический центр через 24 и 48 часов) в выбранных местах исследования, для Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и плацебо.

[00369] Критерии включения: субъекты мужского и женского пола в возрасте от 18 до 75 лет, соответствующие Римским критериям III для IBS-D. Признаки ВАР, определяемые одним или несколькими из следующих критериев: в настоящее время проходит терапию секвестрантами желчных кислот с улучшением симптомов; повышенные ВА в общем в кале (ВА в кале должны составлять > 2337 мкмоль/48 часов) на основе измерений в течение последних 60 дней; уровень C4 в сыворотке натощак по меньшей мере 52 нг/мл в ходе скрининга; субъекты женского пола детородного возраста должны иметь отрицательный анализ крови на беременность в ходе скрининга, дать согласие не беременеть в ходе исследования и согласие использовать противозачаточные средства на протяжении всего исследования и в течение до 3 месяцев после приема последней дозы Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли. Субъекты мужского пола с детородным потенциалом должны дать согласие на использование противозачаточных средств (метод двойного барьера) в ходе исследования и в течение 1 месяца после приема последней дозы Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

[00370] Критерии исключения: наличие любого другого заболевания, которое, как известно, вызывает диарею или запор (например, хирургическое вмешательство в кишечник, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, IBS с констипацией и т.д.); почечная недостаточность (например, креатинин в сыворотке равен 2,5 мг/дл или выше); заболевание печени (например, аспартаттрансаминаза > 2,5 от верхнего предела нормы и/или аланинтрансаминаза > 2,5 от верхнего предела нормы); использование нового исследуемого препарата в течение 30 дней (или 5 периодов полувыведения) до скрининга; активное серьезное заболевание с вероятной продолжительностью жизни менее 2 лет; злоупотребление психотропными веществами или алкоголизм за год до скрининга;

беременность, запланированная беременность, возможность беременности (например, нежелание использовать эффективные противозачаточные средства в ходе исследования) или кормление грудью; любое другое заболевание или социальные обстоятельства, которые, по мнению исследователя, препятствуют соблюдению или завершению исследования.

[00371] Лечение в рамках исследования: каждый субъект получает однократную пероральную ежедневную дозу исследуемого лекарственного средства (плацебо или 10–300 мг Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли) в дни 1 - 28; плацебо или Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль следует принимать, запивая по меньшей мере 4 унциями воды утром, как можно ближе к одному и тому же времени каждый день. Чтобы свести к минимуму возможное влияние пищи на всасывание Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, его следует принимать за 1 час до или через 2 часа после еды. Если утренняя доза плацебо или Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли пропущена, ее можно принять позже в тот же день (до 12 часов от запланированного времени приема); однако, если суточная доза была полностью пропущена, ее не следует принимать на следующий день (это должно быть зарегистрировано как пропущенная доза).

[00372] Резервная терапия: лоперамид в дозе 2 мг два раза в день может быть назначен по мере необходимости при неконтролируемой диарее в течение периода лечения, определяемой по меньшей мере тремя дефекациями кишечника с BSFS 6 или более в день.

[00373] Оценка эффективности: комбинированная конечная точка для количества дефекаций и формы стула: количество дефекаций x форма стула (BSFS 1-7) = составная оценка / день; сравните составную оценку за данную неделю (7 дней) от скрининга до периода лечения. ВА в общем и доля первичных ВА (% CDCA,% CA) в кале (случайный сбор стула): сравните среднее значение ВА в общем в кале от скрининга до четвертой недели; сравните средний объединенный процент CDCA и CA в кале от скрининга до четвертой недели. Содержание жира в кале (случайный сбор стула). Время прохождения через толстую кишку: сравните средний геометрический центр через 24 и 48 часов от скрининга до четвертой недели для мест, где можно проводить такой анализ. Функция кишечника: сравните общие оценки по каждому компоненту дневника (количество дефекаций, последовательность, легкость прохождения и ощущение полноты опорожнения) за данную неделю (7 дней) от скрининга до периода лечения. Глобальная оценка симптомов IBS: субъектов спрашивают: «Как бы вы оценили свои симптомы IBS в целом за последние 7 дней?»; сравнить среднюю глобальную оценку симптомов IBS (0 =

нет, 1 = легкий, 2 = умеренный, 3 = тяжелый и 4 = очень тяжелый) для каждой недели (7 дней) от скрининга до периода лечения. Сильнейшая боль в животе (WAP): ежедневный дневник будет включать шкалу боли WAP, где 0 = нет боли и 10 = самая сильная боль, которую только можно представить; сравните средний недельный балл WAP за каждую неделю (7 дней) от скрининга до периода лечения. Использование резервной терапии: сравните долю субъектов, получающих резервную терапию в течение периода лечения.

[00374] Биомаркеры: уровни C4 и FGF-19 в сыворотке крови натошак: проводят исследовательские анализы для оценки взаимосвязи между лечением и уровнем каждого биомаркера. Кроме того, изучают взаимосвязь между каждым биомаркером и конечными точками эффективности. Транзит толстой кишки, если доступен.

[00375] Первичные конечные точки: средняя суммарная оценка за неделю количества дефекаций и формы стула с применением BSFS от скрининга (7 дней до рандомизации) до четвертой недели.

[00376] Вторичные конечные точки: средняя суммарная оценка за неделю для количества дефекаций и формы стула с использованием BSFS от скрининга (за 7 дней до рандомизации) до недели 1, недели 2 и недели 3; средняя суммарная оценка для двух (2) самых высоких значений за неделю количества дефекаций и формы стула с использованием BSFS от скрининга (за 7 дней до рандомизации) до недели 1, недели 2, недели 3 и недели 4; средняя суммарная оценка за неделю для количества дефекаций от скрининга (за 7 дней до рандомизации) до недели 1, недели 2, недели 3 и недели 4; средняя суммарная оценка за неделю для формы стула с использованием BSFS от скрининга (за 7 дней до рандомизации) до недели 1, недели 2, недели 3 и недели 4; средняя суммарная оценка WAP от скрининга (за 7 дней до рандомизации) до недели 1, недели 2, недели 3 и недели 4; средняя суммарная оценка за неделю симптомов IBS от скрининга (за 7 дней до рандомизации) до недели 1, недели 2, недели 3 и недели 4; средний уровень БА в общем в кале и первичных БА (% хенодезоксихолевой кислоты [CDCA], % холевой кислоты [CA]) в кале от скрининга до недели 4; среднее содержание общего жира в кале от скрининга до недели 4; корреляция между уровнями C4 и FGF-19 в сыворотке крови натошак для каждой оценки эффективности; среднее общее время прохождения через толстую кишку (геометрический центр через 24 и 48 часов) на стадии скрининга и неделе 4 - выполняется в выбранных местах исследования.

Пример 11. Клиническое исследование в отношении неспецифического язвенного колита

[00377] Неограничивающий пример клинического исследования в отношении неспецифического язвенного колита на людях описан далее.

[00378] Цель: цели данного исследования состояли в определении безопасности, фармакодинамики и активности Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли у субъектов с неспецифическим язвенным колитом от умеренного до серьезного.

[00379] Первичные цели: оценить влияние Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли на UC посредством сравнений средних изменений в оценке UC-100 по сравнению с плацебо на неделе 12.

[00380] Вторичные цели: оценить изменение оценки по трехкомпонентной шкале Мейо (диапазон оценок 0 - 9 на основе частоты дефекаций, ректального кровотечения и результатов эндоскопии), оценить влияние Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и плацебо на эндоскопический индекс тяжести неспецифического язвенного колита (UCEIS), оценить влияние Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и плацебо на гистологический индекс Робартса (RHI), оценить изменение общей оценки по шкале Мейо, оценить изменения в компонентах оценки Мейо (частота дефекаций, ректальное кровотечение, эндоскопическая оценка), оценить клинический ответ (снижение оценки по шкале Мейо по сравнению с исходным уровнем на 30% или более и на 3 или более баллов, наряду с подоценкой ректального кровотечения, равной 0 или 1, либо уменьшением показателя ректального кровотечения на 1 балл или более), оценить клиническую ремиссию (оценка по шкале Мейо 2 или меньше баллов, а также не более одного балла для какой-либо отдельной подоценки), оценить изменение гистологического индекса, оценить необходимость резервной терапии, оценить влияние на опросник воспалительной болезни кишечника (IBDQ), оценить изменения в уровнях кальпротектина в кале и уровнях С-реактивного белка в сыворотке, влияние на уровни C4 и FGF-19 в сыворотке крови натощак, для Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и плацебо на неделе 12.

[00381] Лечение в рамках исследования: Каждый субъект получает однократную пероральную ежедневную дозу исследуемого лекарственного средства (плацебо или Соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль) в дни 1 - 84. Разрешенные сопутствующие лекарственные средства: если субъект принимает стабильную дозу кортикостероидов (максимум преднизона 30 мг/день или энтокорта 6 мг/день) по меньшей мере в течение 2 недель до скрининга-эндоскопии, кортикостероид можно продолжать принимать в ходе скрининга, лечения и периодов последующего наблюдения, если нет

корректировок дозы. Если субъект принимает стабильную дозу пероральных аминосалицилатов, азатиоприна, 6-меркаптопурина или метотрексата в течение по меньшей мере 3 недель до скрининга-эндоскопии, лечение можно продолжать во время скрининга, лечения и периодов последующего наблюдения, если нет корректировки дозы. Запрещенные лекарственные средства: субъекты должны прекратить применения терапии против фактора некроза опухоли (TNF), устекинумаба или ведолизумаба за ≥ 8 недель до первой дозы. Субъекты должны прекратить прием любых исследуемых лекарственных средств, лекарственных средств от UC (кроме разрешенных сопутствующих лекарственных средств) или лекарственных средств, которые влияют на функцию кишечника, по меньшей мере за 8 недель до скрининг-эндоскопии (т.е. период выведения). Эти лекарственные средства также нельзя принимать во время скрининга, лечения и периода последующего наблюдения, чтобы не допустить искажения анализа данных.

[00382] Критерии включения: Субъекты мужского и женского пола в возрасте от 18 до 75 лет с диагнозом UC в течение по меньшей мере 3 месяцев до скрининга. Активный UC от умеренного до тяжелого определяется по шкале Мейо от 6 до 12 включительно (диапазон 0-12) и оценке эндоскопии по меньшей мере 2 (диапазон 0-3) с по меньшей мере 15 см вовлеченной ткани в ходе скрининга. Необходимо выполнить централизованное считывание оценки эндоскопии. Субъекты, которые ранее получали терапию против фактора некроза опухоли (TNF), устекинумаб или ведолизумаб, должны прекратить терапию за ≥ 8 недель до первого введения дозы (т.е. исходного уровня). Либо в настоящее время получают лечение, либо имеют в анамнезе неэффективность или неспособность переносить по меньшей мере 1 из следующих терапий: пероральный 5-аминосалицилат, пероральные кортикостероиды, метотрексат, 6-меркаптопурин и азатиоприн. Субъекты женского пола детородного возраста должны иметь отрицательный анализ крови на беременность в ходе скрининга, дать согласие не беременеть в ходе исследования и использовать форму (формы) противозачаточных средств на протяжении всего исследования и в течение до 3 месяцев после последней дозы Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли. Субъекты мужского пола с потенциалом к зачатию ребенка должны дать согласие на использование противозачаточных средств (способ двойного барьера) в ходе исследования и в течение 1 месяца после приема последней дозы Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

[00383] Критерии исключения: диагноз болезнь Крона или неопределенный колит, или наличие или история свища в анамнезе в связи с болезнью Крона или микроскопическим колитом, или вызванный облучением колит, или ишемический колит;

наличие тяжелого обширного колита, который может потребовать хирургического вмешательства в течение 12 недель после обследования; подтвержденная или подозреваемая инфекция кишечного тракта. После исчезновения инфекции субъект может быть подвергнут повторному обследованию; заболевания почек (например, креатинин в сыворотке 2,5 мг/дл или выше); заболевание печени (например, аспартаттрансаминаза > 2,5 от верхнего предела нормы и/или аланинтрансаминаза > 2,5 от верхнего предела нормы); активное серьезное заболевание с вероятной продолжительностью жизни менее 2 лет; злоупотребление психотропными веществами или алкоголизм за год до обследования; беременность, запланированная беременность, возможность беременности (например, нежелание использовать эффективные противозачаточные средства в ходе исследования) или кормление грудью.

[00384] Оценка эффективности: UC-100 оценка: суммарная оценка, основанная на данных эндоскопии, гистологии и частоты дефекации; эндоскопический индекс тяжести неспецифического язвенного колита (UCEIS): эндоскопическая оценка по 3 параметрам: сосудистый рисунок (оценка 1-3), кровотечение (оценка 1-4) и эрозии и язвы (оценка 1-4). Среднее изменение оценки от исходного уровня до недели 12 сравнивают между группами лечения. Гистологический индекс Робартса (RHI): гистологическая оценка 4 областей: хронический воспалительный инфильтрат (оценка 0-3), нейтрофилы собственной пластинки (оценка 0-3), нейтрофилы в эпителии (оценка 0-3) и эрозия или изъязвление (оценка 0-3). Среднее изменение оценки от исходного уровня до недели 12 сравнивают между группами лечения. Оценка по шкале Мейо (MS): Общая MS (оценка 1-12) - 4 области включают частоту дефекации (оценка 0-3), ректальное кровотечение (оценка 0-3), эндоскопию (оценка 0-3) и общую оценку врачом (оценка 0-3); частичная MS (0-9 баллов) - без учета эндоскопии; эндоскопическая MS (0-3 балла) - эндоскопическая оценка слизистой оболочки; среднее изменение каждой оценки от исходного уровня до 12 недель сравнивают между группами лечения. Доля субъектов с клиническим ответом: определяется как снижение общей MS на ≥ 3 и $\geq 30\%$ от исходного уровня, со снижением по сравнению с исходным уровнем подоценки ректального кровотечения ≥ 1 или подоценки абсолютного ректального кровотечения ≤ 1 . Доли сравнивают между группами лечения на неделе 12. Доля субъектов с клинической ремиссией: определяется как $MS \leq 2$ и без индивидуальной подоценки > 1 . Доли сравнивают между группами лечения на неделе 12. Доля субъектов с эндоскопическим ответом: определяется как подоценка эндоскопии $MS < 1$. Доли сравнивают между группами лечения на неделе 12. Доля субъектов с гистологической ремиссией на неделе 12. Использование резервной терапии: сравнивают долю субъектов, требующих резервной терапии в течение периода лечения.

Короткий опросник воспалительной болезни кишечника (IBDQ): 10 вопросов IBDQ. Среднее изменение оценки от исходного уровня до недели 12 сравнивают между группами лечения.

[00385] Биомаркеры: уровни C4 и FGF-19 в сыворотке крови натощак; исследовательские анализы выполняют для оценки взаимосвязи между лечением и уровнем каждого биомаркера. Кроме того, изучают взаимосвязь между каждым биомаркером и конечными точками эффективности.

[00386] Первичная конечная точка: Среднее изменение в UC-100 на неделе 12.

[00387] Вторичные конечные точки: среднее изменение оценки по трехкомпонентной шкале Мейо (диапазон оценок 0 - 9 на основе частоты дефекации, ректального кровотечения и результатов эндоскопии) на неделе 12; оценить влияние Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и плацебо на эндоскопический индекс тяжести неспецифического язвенного колита (UCEIS) на неделе 12]; оценить влияние Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и плацебо на гистологический индекс Робартса (RHI) на неделе 12; среднее изменение общей оценки по шкале Мейо на неделе 12; среднее изменение эндоскопической оценки по шкале Мейо на неделе 12; среднее изменение подоценок частоты дефекации и ректального кровотечения по шкале Мейо на неделе 12; доля пациентов с клиническим ответом, как определено по общей оценке по шкале Мейо на неделе 12; доля пациентов с клинической ремиссией, как определено по общей оценке по шкале Мейо на неделе 12; среднее изменение гистологического индекса на неделе 12; доля субъектов с гистологической ремиссией на неделе 12; доля субъектов, требующих резервной терапии в период лечения; среднее изменение оценки по опроснику Воспалительной болезни кишечника (IBDQ) на неделе 12; среднее изменение уровней C4 и FGF-19 в сыворотке крови натощак по сравнению с исходным уровнем до недели 12; среднее изменение уровня кальпротектина в кале от исходного уровня до недели 12; среднее изменение уровней С-реактивного белка в сыворотке от исходного уровня до недели 12.

Пример 12: In Vitro анализ FXR (TK)

Высевание

[00388] Клетки CV-1 высевали при плотности 2000000 клеток в колбу T175 с DMEM + 10% FBS, дважды очищенной углем, и инкубировали при 37 °C в 5% CO₂ в течение 18 часов (O/N)

Трансфекция

[00389] Через 18 ч инкубации среду в колбе T175 заменяли свежей DMEM + 10%

сыворотки, дважды очищенной углем. В полипропиленовой пробирке объединяли 2500 мкл OptiMEM (Life Technologies, № по каталогу 31985-062) с экспрессионными плазмидами для hFXR, hRXR, TK-ECRE-luc и pCMX-YFP. Затем пробирку встряхивали в течение короткого периода времени и инкубировали при комнатной температуре в течение 5 минут. Реагент для трансфекции (X-tremeGENE HP от Roche, № по каталогу 06 366 236 001) добавляли к смеси OptiMEM/плазида, встряхивали и инкубировали при комнатной температуре в течение 20 минут. После инкубации комплекс реагент для трансфекции/смесь ДНК добавляли к клеткам в колбе T175, и клетки инкубировали при 37°C в 5% CO₂ в течение 18 ч (O/N).

Тестируемые соединения

[00390] Соединения серийно разводили в DMSO и добавляли к трансфицированным клеткам CV-1. Затем клетки инкубировали в течение 18 часов. На следующий день клетки лизировали и исследовали на люминесценцию.

[00391] Репрезентативные данные для иллюстративных соединений, раскрытых в настоящем документе, приведены в следующей таблице.

Соединение №	TK hFXR: EC ₅₀ (мкМ)
Соединение 1	≤0,25 мкМ

Пример 13-А. Парентеральная фармацевтическая композиция

[00392] Для того, чтобы приготовить парентеральную фармацевтическую композицию, подходящую для введения посредством инъекции (подкожной, внутривенной), 1-1000 мг соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, растворяли в стерильной воде и затем смешивали с 10 мл 0,9% стерильного физиологического раствора. Необязательно добавляли подходящий буфер, а также необязательно кислоту или основание для регулирования значения pH. Смесь включали в стандартную лекарственную форму, подходящую для введения посредством инъекции.

Пример 13-В. Пероральный раствор

[00393] Для того, чтобы приготовить фармацевтическую композицию для пероральной доставки в воду добавляли достаточное количество соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли (с необязательным

солюбилизатором (солюбилизаторами), необязательным буфером (буферами) и вспомогательными веществами, придающими вкус), с получением 20 мг/мл раствора.

Пример 13-С. Пероральная таблетка

[00394] Таблетку получали путем смешивания 20-50 мас.% соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, 20-50 мас.% микрокристаллической целлюлозы, 1-10 мас.% низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы и 1-10 мас.% стеарата магния или других подходящих вспомогательных веществ. Таблетки готовили прямым прессованием. Общую массу прессованных таблеток поддерживали на уровне 100-500 мг.

Пример 13-D. Пероральная капсула

[00395] Для того, чтобы приготовить фармацевтическую композицию для пероральной доставки 10-500 мг соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли смешивали с крахмалом или другой подходящей порошковой смесью. Смесью вводили в пероральную единицу дозирования, такую как твердая желатиновая капсула, которая подходит для перорального введения.

[00396] Согласно другому варианту осуществления 10-500 мг соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, помещали в капсулу размера 4 или капсулу размера 1 (гипромеллоза или твердый желатин) и капсулу закрывали.

Пример 14. Исследования эффективности в отношении холангиокарциномы и гепатоцеллюлярной карциномы (Модели ксенотрансплантата пациента)

[00397] Опухолевую ткань, полученную у пациентов с холангиокарциномой или гепатоцеллюлярной карциномой, трансплантировали иммунодефицитным мышам для развития опухолей, которые сохраняют гистологическую/патологическую структуру опухоли пациента и первичные мутации-драйверы и экспрессию генов. Рост этих ксенотрансплантатов, полученных у пациентов (PDX), отслеживали, чтобы изучить влияние исследуемых препаратов на рост опухоли. Мышам подкожно в правый бок инокулировали кусок свежесрезанной опухоли диаметром 2-3 мм от мышей, несущих установленную ткань первичной опухоли человека. Опухоли позволяли сформироваться, и когда средний размер опухоли достигал приблизительно 150 мм³, мышей рандомизированы в группы лечения и вводили им ежедневные пероральные дозы контроля-среды или экспериментального соединения. Объем опухоли измеряли дважды в

неделю в двух измерениях с помощью электронного штангенциркуля, и объем определяли по формуле: $V = (L \times W \times W)/2$, где V - объем опухоли, L - длина опухоли (самый длинный размер опухоли) и W - ширина опухоли (самый длинный размер опухоли, перпендикулярный L). Мышам вводят дозу в течение до 4 недель или до тех пор, пока объем опухоли не превышал 3000 мм³ или масса тела животного не уменьшилась более чем на 20%.

[00398] Примеры и варианты осуществления, описанные в настоящем документе, предназначены только для иллюстративных целей, и различные модификации или изменения, предлагаемые специалистам в данной области техники, должны быть включены в сущность и объем настоящей заявки и объем прилагаемой формулы изобретения.

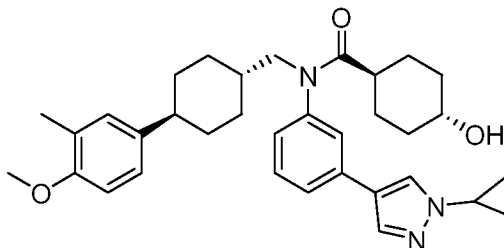
Пример 15. Исследования эффективности в отношении лечения холестаза и первичного склерозирующего холангита (мышинная модель Mdr2^{-/-})

[00399] Множественная лекарственная устойчивость 3 (MDR3) отвечает за транспортировку фосфолипидов в желчь. Мутации этого транспортера у людей могут привести к прогрессирующему семейному внутрипеченочному холестазу (PFIC3). Генетический нокаут мышинового гомолога MDR2 аналогичным образом приводит к холестазу и фиброзу у мышей (Fickert 2004 Gastroenterology 127 261). Эта модель может быть использована для оценки эффективности агонистов FXR для снижения холестаза и повреждения печени (Baghdasaryan 2011 Hepatology 54 1313).

[00400] Мыши MDR2^{-/-} в возрасте 8 недель демонстрируют повышенное содержание желчных кислот в сыворотке, ферментов печени и проявляют признаки фиброза и воспаления печени. Для исследования терапевтической эффективности агонистов FXR мышам с нокаутом в возрасте 8 недель вводили соединения через желудочный зонд. Эффективность можно контролировать посредством исследования влияния на желчные кислоты в сыворотке, ферменты печени (ALT, ALP) и билирубин. Дополнительные точки эффективности могут включать гистопатологический анализ печени и оценку воспаления, гиперплазии желчных протоков и фиброза печени.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения или профилактики заболевания или состояния печени, липидного заболевания или нарушения, метаболического опосредованного воспалением заболевания или нарушения или их комбинации, предусматривающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения, которое имеет следующую структуру Соединения 1:



Соединение 1,

или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

2. Способ по п. 1, где заболеванием или состоянием печени является стеатогепатит, холангит, жировая болезнь печени, холестаз, цирроз печени, фиброзное заболевание печени, воспаление печени, первичный билиарный холангит, атрезия желчных протоков, синдром Алажиля, IFALD (заболевание печени, связанное с синдромом кишечной недостаточности), заболевание печени, связанное с парентеральным питанием (PNALD), гепатит, гепатоцеллюлярная карцинома, холангиокарцинома или их комбинации.

3. Способ по п. 2, где стеатогепатитом является неалкогольный стеатогепатит (NASH), алкогольный стеатогепатит (ASH) или связанный с ВИЧ стеатогепатит.

4. Способ по п. 1, где заболеванием или состоянием печени является неалкогольный стеатогепатит (NASH).

5. Способ по п. 4, где заболеванием или состоянием печени является NASH с сопутствующим фиброзом печени.

6. Способ по п. 4, где заболеванием или состоянием печени является NASH без фиброза печени.

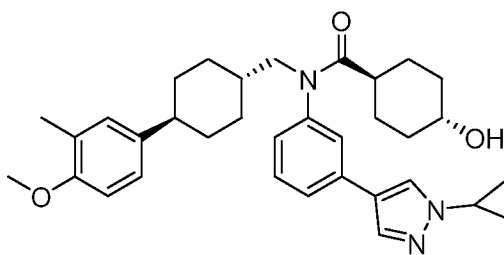
7. Способ по п. 2, где холангитом является первичный билиарный холангит (PBC) или первичный склерозирующий холангит (PSC).

8. Способ по п. 2, где жировой болезнью печени является неалкогольная жировая болезнь печени (NAFLD) или связанная с алкоголем жировая болезнь печени.

9. Способ по п. 2, где холестазом является внутрипеченочный холестаз или внепеченочный холестаз.

10. Способ по п. 2, где холестазом является внутрипеченочный холестаз беременных или прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз (PFIC).

11. Способ по п. 2, где циррозом печени является связанный с ВИЧ цирроз печени.
12. Способ по п. 1, где метаболическим опосредованным воспалением заболеванием или нарушением является сахарный диабет.
13. Способ по п. 12, где сахарным диабетом является сахарный диабет второго типа.
14. Способ по п. 1, где липидным заболеванием или нарушением является дислипидемия.
15. Способ по п. 2, где фиброзным заболеванием печени является фиброзное заболевание печени в результате неалкогольного стеатогепатита (NASH), алкогольного стеатогепатита (ASH), неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), первичного билиарного холангита (PBC), первичного склерозирующего холангита (PSC), вируса гепатита С (HCV), цирроза печени, болезни Вильсона-Коновалова, связанного с ВИЧ стеатогепатита, связанного с ВИЧ цирроза печени или врожденного фиброхолангиокистоза печени.
16. Способ по п. 2, где воспалением печени является острый гепатит, хронический гепатит, фульминантный гепатит, вирусный гепатит, бактериальный гепатит, паразитарный гепатит, токсический и лекарственный гепатит, алкогольный гепатит, аутоиммунный гепатит, неалкогольный стеатогепатит (NASH), гигантоклеточный гепатит новорожденных или ишемический гепатит.
17. Способ по п. 2, где гепатитом является аутоиммунный гепатит.
18. Способ по п. 2, где заболеванием или состоянием печени является синдром Алажиля.
19. Способ по п. 2, где заболеванием или состоянием печени является атрезия желчных протоков.
20. Способ по п. 2, где заболеванием или состоянием печени является гепатоцеллюлярная карцинома.
21. Способ по п. 2, где заболеванием или состоянием печени является холангиокарцинома.
22. Способ по любому из пп. 1-21, где Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват системно вводят субъекту.
23. Способ по любому из пп. 1-21, где Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят субъекту перорально, посредством инъекции или внутривенно.
24. Способ по любому из пп. 1-23, дополнительно предусматривающий введение субъекту дополнительного терапевтического средства в дополнение к Соединению 1 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату.
25. Способ лечения или профилактики заболевания или состояния желудочно-кишечного тракта, предусматривающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения, которое имеет следующую структуру Соединения 1:



Соединение 1,

или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

26. Способ по п. 25, где заболеванием или состоянием желудочно-кишечного тракта является некротический энтероколит, воспалительная болезнь кишечника (IBD), синдром раздраженной толстой кишки (IBS), гастроэнтерит, вызванный облучением энтерит, псевдомембранозный колит, энтерит, глютеновая болезнь, послеоперационное воспаление кишечника, реакция «трансплантат против хозяина», желчный рефлюкс или колоректальный рак.

27. Способ по п. 25, где заболеванием или состоянием желудочно-кишечного тракта является воспалительная болезнь кишечника (IBD).

28. Способ по п. 27, где воспалительной болезнью кишечника (IBD) является болезнь Крона или неспецифический язвенный колит.

29. Способ по п. 26, где синдромом раздраженной толстой кишки (IBS) является синдром раздраженной толстой кишки с диареей (IBS-D), синдром раздраженной толстой кишки с констипацией (IBS-C), смешанный IBS (IBS-M), IBS с неопределенным подтипом (IBS-U) или хологенная диарея (BAD).

30. Способ по п. 29, где IBS-D вызван мальабсорбцией желчных кислот.

31. Способ по п. 25, где заболеванием или состоянием желудочно-кишечного тракта является колит.

32. Способ по п. 31, где колитом является неспецифический язвенный колит, микроскопический колит или псевдомембранозный колит.

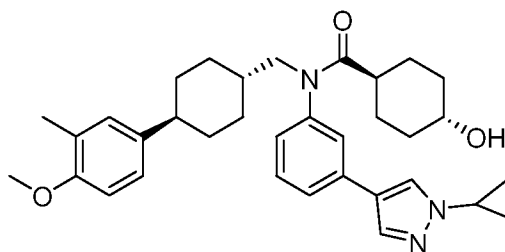
33. Способ по п. 26, где энтеритом является вызванный облучением энтерит или вызванный химиотерапией энтерит.

34. Способ по п. 26, где гастроэнтеритом является идиопатический гастроэнтерит.

35. Способ по п. 25, где заболеванием или состоянием желудочно-кишечного тракта является желчный рефлюкс с сопутствующей гастроэзофагеальнорефлюксной болезнью (GERD).

36. Способ по п. 25, где заболеванием или состоянием желудочно-кишечного тракта является желчный рефлюкс без GERD.

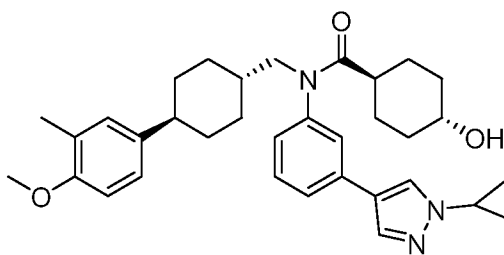
37. Способ по любому из пп. 25-36, где Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват системно вводят субъекту.
38. Способ по любому из пп. 25-36, где Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват несистемно вводят субъекту.
39. Способ по любому из пп. 25-38, где Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят субъекту перорально, посредством инъекции или внутривенно.
40. Способ по любому из пп. 25-38, дополнительно предусматривающий введение субъекту дополнительного терапевтического средства в дополнение к Соединению 1 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату.
41. Способ лечения или профилактики заболевания или состояния почек, предусматривающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения, которое имеет следующую структуру Соединения 1:



Соединение 1,

или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата

42. Способ по п. 41, где заболеванием или состоянием почек является фиброз почек, острое почечное повреждение, хроническое повреждение почек, ишемическая нефропатия, диабетическая нефропатия, тубулоинтерстициальный нефрит/нефропатия, гломерулонефрит/нефропатия или их комбинация.
43. Способ по п. 41 или 42, где Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват системно вводят субъекту.
44. Способ по любому из пп. 41-43, где Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят субъекту перорально, посредством инъекции или внутривенно.
45. Способ по любому из пп. 41-44, дополнительно предусматривающий введение субъекту дополнительного терапевтического средства в дополнение к Соединению 1 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату.
46. Способ лечения или профилактики рака, предусматривающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения, которое имеет следующую структуру Соединения 1:



Соединение 1,

или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

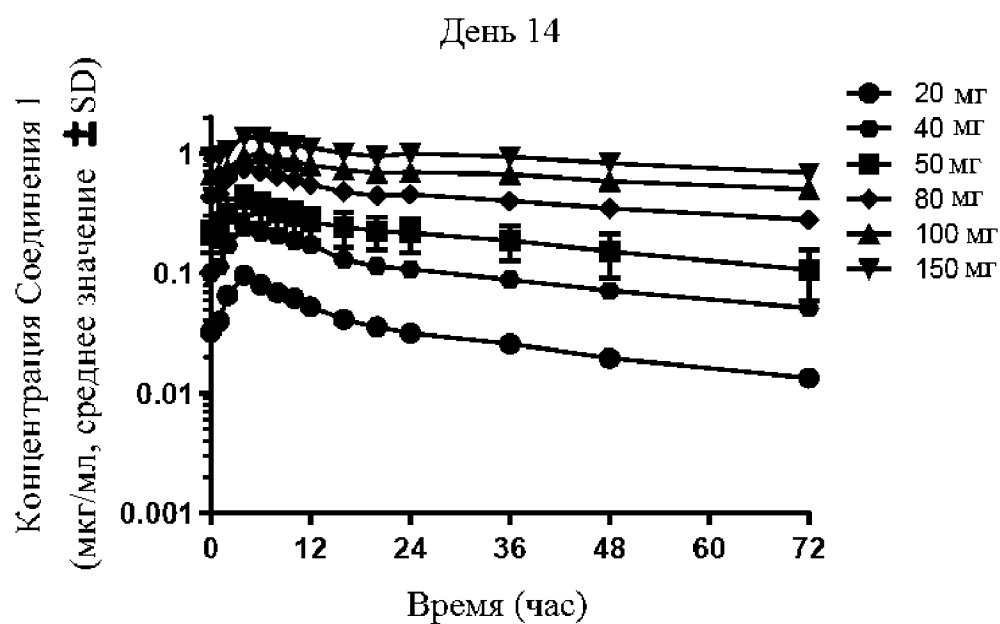
47. Способ по п. 46, где раком является рак предстательной железы, колоректальный рак или гепатоцеллюлярная карцинома.

48. Способ по п. 46 или 47, где Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват системно вводят субъекту.

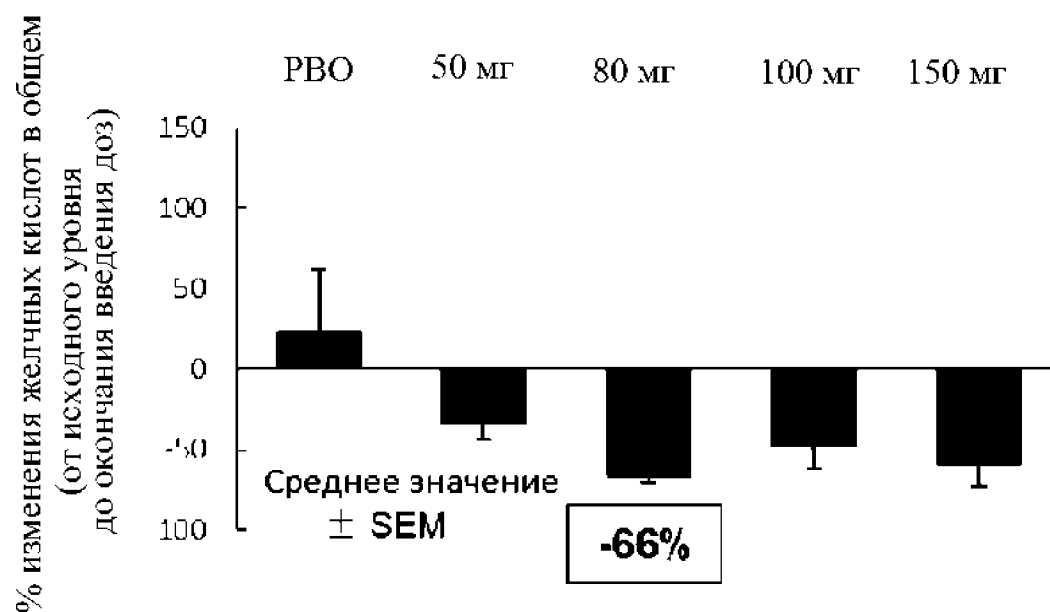
49. Способ по любому из пп. 46-48, где Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят субъекту перорально, посредством инъекции или внутривенно.

50. Способ по любому из пп. 46-49, дополнительно предусматривающий введение субъекту дополнительного терапевтического средства в дополнение к Соединению 1 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату.

Фиг.1



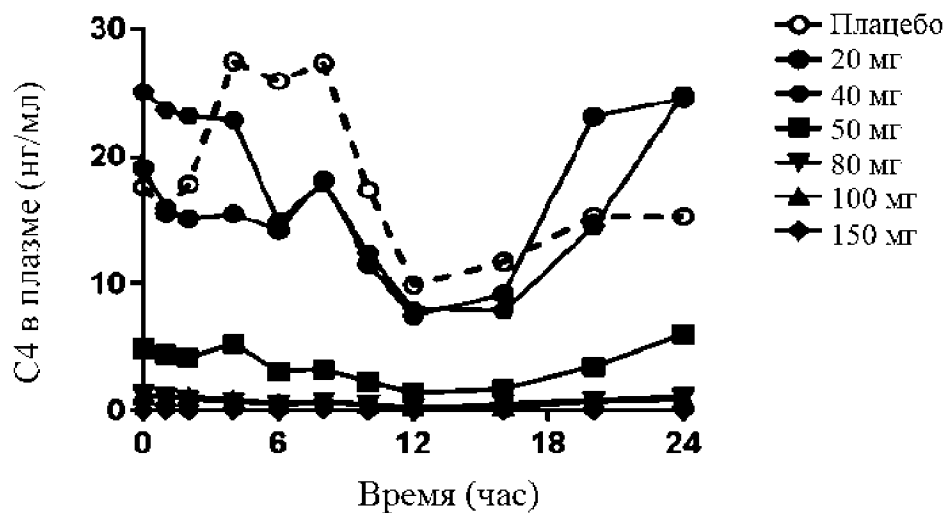
Фиг.2



Фиг. 3А

C4

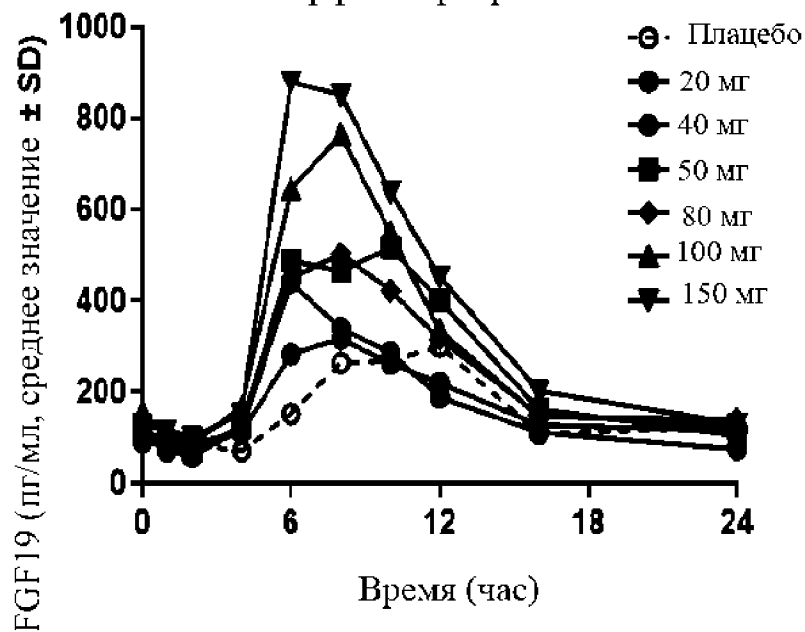
7 α -гидрокси-4-холестен-3-он



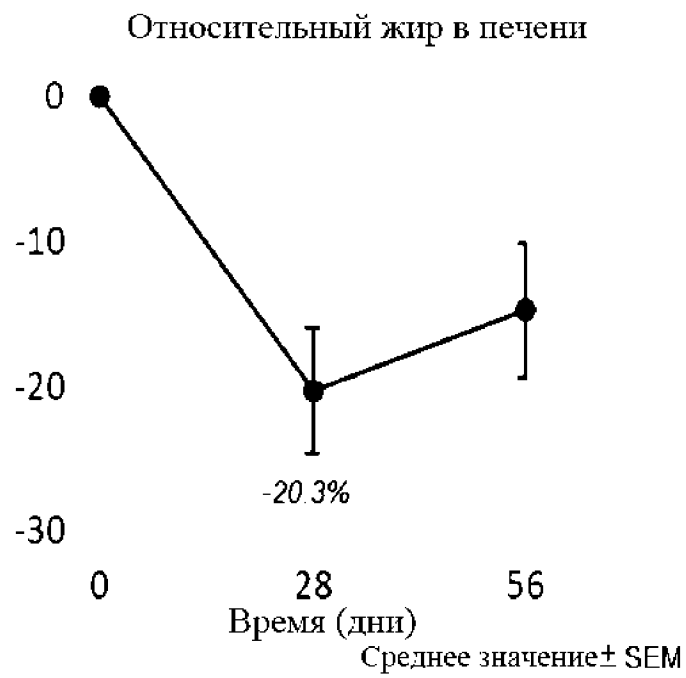
Фиг.3В

FGF19

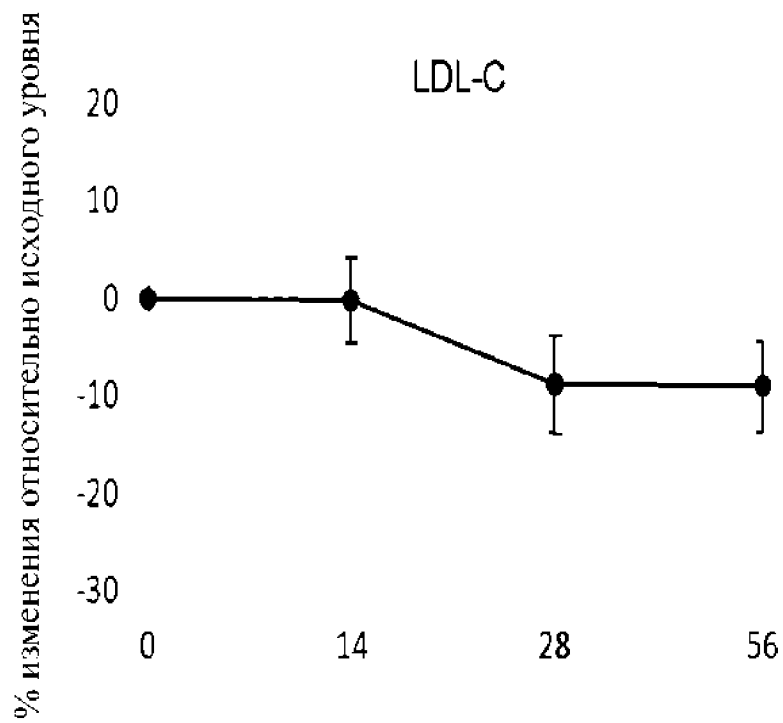
Фактор роста фибробластов 19



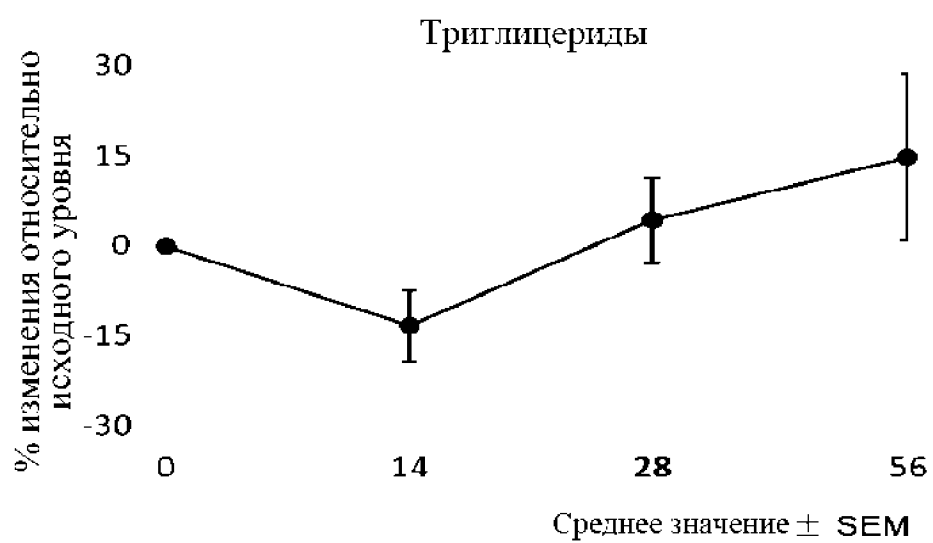
Фиг.4



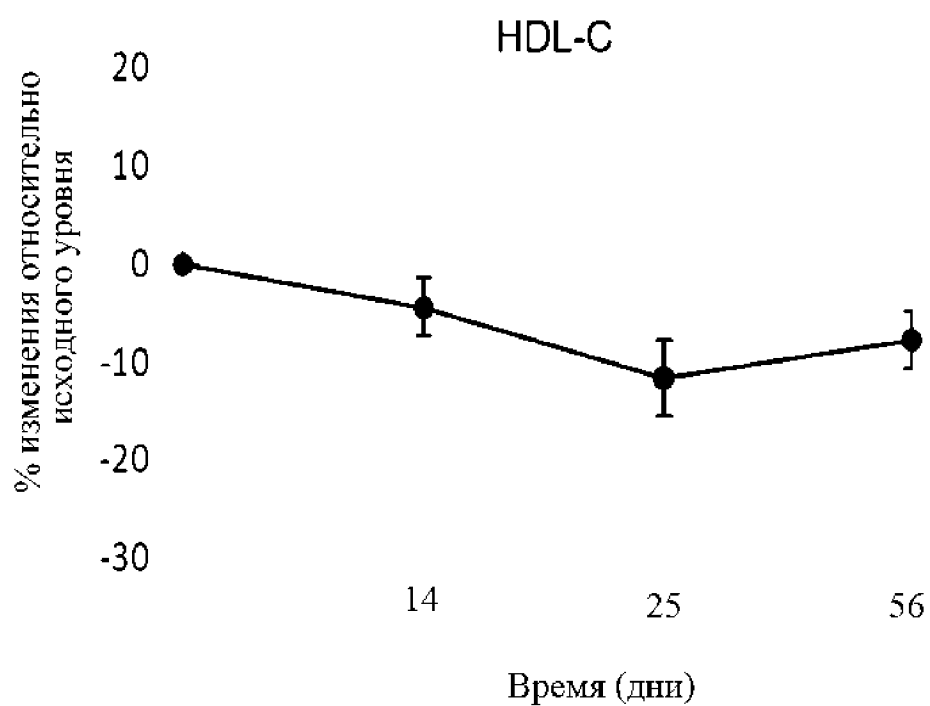
Фиг.5А



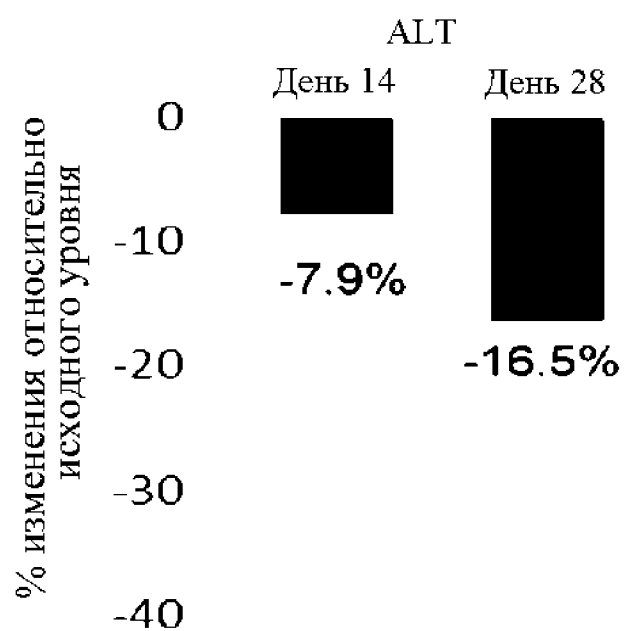
Фиг.5В



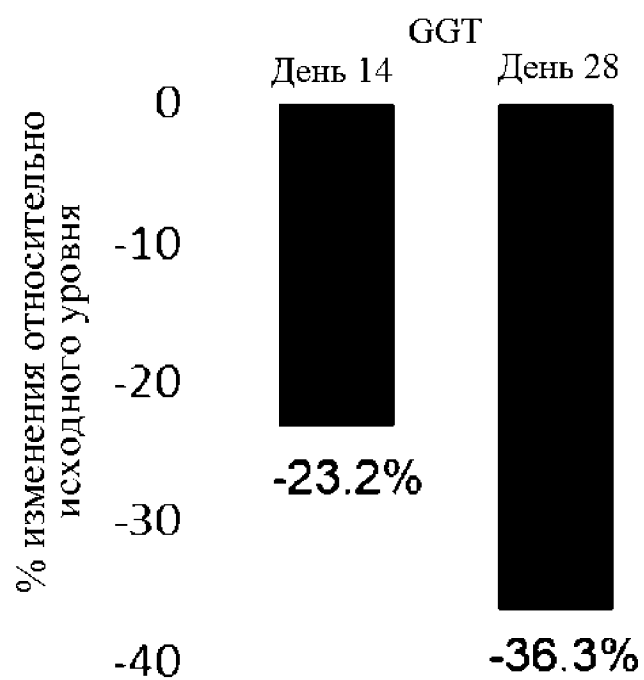
Фиг.5С



Фиг.6А



Фиг.6В



Фиг.7

