

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202292742 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.11.18

(51) Int. Cl. C07D 209/42 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.04.02

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ СИСТЕМНОГО СКЛЕРОЗА

(31) 63/004,322; 63/154,203

(32) 2020.04.02; 2021.02.26

(33) US

(86) PCT/US2021/025505

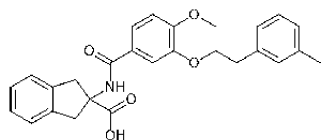
(87) WO 2021/202955 2021.10.07

(71) Заявитель:
ХОРАЙЗОН ТЕРАПЬЮТИКС
АЙЭЛЭНД ДАК (IE)

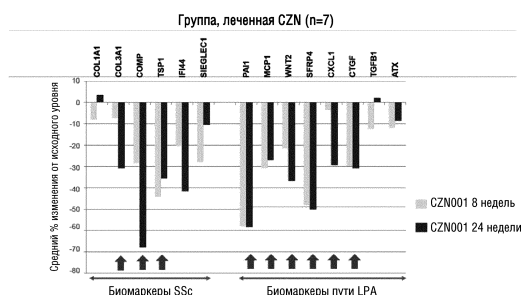
(72) Изобретатель:
Пелосо Пол, Али Фарах (IE)

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

(57) Предложен способ лечения системного склероза у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества 2-(4-метокси-3-(3-метилфенетокси)бензамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислоты (соединения 1) или ее фармацевтически приемлемой соли в течение периода дозирования по меньшей мере примерно 24 недель подряд.



(Соединение 1)



A1

202292742

202292742

A1

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ СИСТЕМНОГО СКЛЕРОЗА

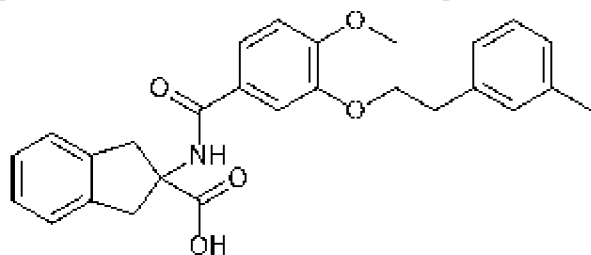
Системный склероз представляет собой редкое генерализованное заболевание, одним из наиболее частых симптомов которого является склеродермия, т. е. утолщение кожи. Заболевание имеет две основные подгруппы, диффузную и ограниченную, которые различаются в зависимости от степени поражения кожи.

Как правило, ограниченная склеродермия (также известная как CREST синдром) включает кожные проявления, которые в основном поражают кисти, руки и лицо. Ограниченный подтип также обычно включает в себя длительную предысторию феномена Рейно, тогда как в диффузном подтипе начало феномена Рейно может быть одновременным с другими проявлениями или может произойти позже. Как ограниченный, так и диффузные подтипы могут поражать внутренние органы. Типовые висцеральные проявления ограниченного системного склероза включают выделенную легочную гипертензию, тяжелое поражение кишечника и легочный фиброз. Типовые висцеральные проявления диффузного системного склероза включают желудочно-кишечные заболевания, почечный криз, фиброз легких и поражение сосудов, включая болезнь сердца. Диффузный системный склероз обычно быстро прогрессирует и поражает большую площадь кожи, а также характеризуется более быстрым и тяжелым поражением одного или нескольких внутренних органов (например, почек, пищевода, сердца, легких, желудочно-кишечного тракта). Системная склеродермия без кожных изменений представляет собой редкое заболевание, при котором у пациентов развиваются сосудистые и фиброзные поражения внутренних органов при отсутствии кожного склероза.

Несмотря на успехи, достигнутые в этой области, большинство существующих терапий остается только симптоматическим лечением, и сохраняется потребность в новых терапевтических продуктах, пригодных для лечения системного склероза и других родственных заболеваний или состояний, описанных в настоящем документе.

Предложен способ лечения системного склероза у нуждающегося в этом пациента, включающий:

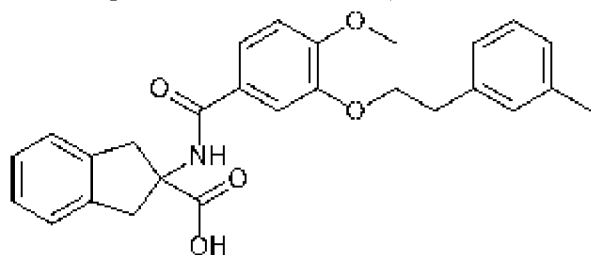
введение пациенту терапевтически эффективного количества 2-(4-метокси-3-(3-метилфенетокси)бензамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислоты (Соединение 1)



(Соединение 1)

или его фармацевтически приемлемой соли в течение периода дозирования, по меньшей мере, примерно 24 последовательных недель.

Также предложен способ уменьшения фиброза в клетке или ткани, включающий контакт клетки или ткани с 2-(4-метокси-3-(3-метилфенетокси)бензамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислотой (Соединением 1)



(Соединение 1)

или его фармацевтически приемлемой соли в количестве и в течение времени, достаточных для уменьшения или ингибирования фиброза.

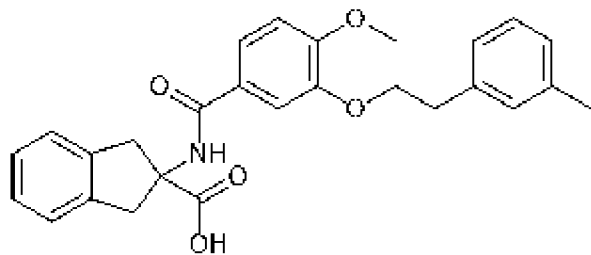
Эти и другие аспекты описания станут очевидными при обращении к последующему подробному описанию. С этой целью, в настоящем документе представлены различные ссылки, в которых более подробно описывается определенная исходная информация, процедуры, соединения и/или композиции, и каждая из них полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

На **ФИГ. 1** представлена гистограмма, демонстрирующая среднюю долю изменения различных биомаркеров по сравнению с исходным уровнем после лечения Соединением 1.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Используемый в настоящем документе термин «соединение 1» означает 2-(4-метокси-3-(3-метилфенетокси)бензамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновую кислоту или 2-[4-метокси-3-(2-м-толилэтокс)бензоиламино]индан-2-карбоновая кислота, включая ее кристаллические формы.



(Соединение 1)

См. патенты США № 9,328,071 и 8,362,073, каждый из которых полностью включен в настоящий документ посредством ссылки. Соединение 1 также может обозначаться как CZN001, SAR100842 и/или HZN-825.

Соединение 1 является мощным антагонистом рецептора 1 лизофосфатидной кислоты (LPAR1). Передача сигналов LPAR1 вовлечена в фиброз и воспаление. В частности, модели фиброза на животных демонстрируют, что LPAR1 участвует в фиброзе кожи, легких, почек и сердца. Было обнаружено, что делеция LPAR1 у мышей защищает от кожного и легочного фиброза. Антагонизм LPAR1 уменьшал инфильтрацию иммунных клеток в легкие в экспериментальной модели раздражения легких. Уровень

лизофосфатидной кислоты (LPA) в сыворотке повышен у пациентов с системным склерозом. Фибробласты пациентов демонстрируют повышенный уровень LPAR1 и повышенную чувствительность к антагонизму LPAR1 по сравнению с нормальными фибробластами.

Соединение 1 было протестировано в нескольких исследованиях фазы 1, и было установлено, что оно безопасно и хорошо переносится. В фазе 2 двойного слепого и открытого расширенного исследования было обнаружено, что лечение Соединением 1 приводит к улучшению оценки по Модифицированной шкале Роднана для кожи (mRSS), оценивающей ключевой признак системного склероза. См. Khanna, et al. (2007) *Curr Rheumatol Rep.* 9:151-7, которая включена сюда посредством ссылки для всех целей.

HAQ-DI представляет собой шкалу от 0 до 3, измеряющую восемь областей повседневного функционирования (одевание, вставание, прием пищи, ходьба, гигиена, доступность, хватка и обычные повседневные действия). Оценка 3 означает тяжелую инвалидность, и оценка 0 означает отсутствие инвалидности. Предполагается, что минимальная клинически значимая разница для системного склероза составляет $\geq 0,14$. См. Sultan et al. (2004) *Rheumatology* 43:472-8, которая включена в настоящий документ посредством ссылки для всех целей.

Общая оценка заболевания врачом (MDGA) представляет собой 11-балльную шкалу Лайкерта от 0 до 10 (от 0=отлично до 10=крайне плохо), по которой врач оценивает общее состояние здоровья субъекта за последнюю неделю. Существует также 5-балльная шкала (от 1 до 5; 1=намного лучше, 5=намного хуже), по которой врач оценивает общее состояние пациента со склеродермией по сравнению с последним визитом в клинику.

Общая оценка заболевания врачом (PTGA) представляет собой 11-балльную шкалу Лайкерта в диапазоне от 0 до 10 (от 0=отлично до 10=крайне плохо), по которой субъект оценивает свое общее состояние здоровья и уровень боли, связанной с болезнью, за последнюю неделю и то, насколько поражение кожи из-за склеродермии мешало повседневной активности и как быстро прогрессировало кожное заболевание за последний месяц. Существует также 5-балльная шкала Лайкерта (от 1 до 5; 1=намного лучше, 5=намного хуже), по которой субъект оценивает общее поражение кожи склеродермией по сравнению с последним визитом в клинику.

Модифицированная шкала Роднана для кожи (mRSS) представляет собой утвержденный способ оценки утолщения кожи. Семнадцать различных областей тела оцениваются как нормальные (0), легкое утолщение (1), умеренное утолщение (2) и сильное утолщение (3) с максимальной оценкой 51.

Инструмент оценки исходов пациентами со склеродермией кожи (SSPRO-18), разработанный путем выявления концепций у пациентов с диффузным кожным системным склерозом (dcSSc) и ограниченным кожным системным склерозом (lcSSc) на основе трех фокус-групп, состоит из 18 пунктов, инструмент для оценки исходов пациентом, который специально оценивает качество жизни, связанное с кожей, у пациентов с системным склерозом (SSc) и разработан при активном участии пациентов и в

соответствии с руководством FDA по исходам, сообщаемым пациентами [Man et al., 2017]. SSPRO-18 включает 4 основные концептуальные конструкции - физические эффекты, эмоциональные эффекты, физические ограничения и социальные эффекты - и обладает воспроизводимостью и высокой внутренней согласованностью. Этот инструмент отражает то, как субъекты чувствуют себя и функционируют с нескольких различных точек зрения на здоровье.

Субъекты будут оцениваться с использованием Комбинированного индекса ответа при системном склерозе (CRISS) Американского колледжа ревматологов, критерия исхода для dcSSc. CRISS включает в себя основные элементы, которые оценивают изменения в 2 основных проявлениях раннего dcSSc (кожа и ILD), функциональной нетрудоспособности (HAQ-DI), а также общие оценки пациента и врача. Кроме того, оценка отражает клинически значимое ухудшение поражения внутренних органов, требующее лечения.

Форсированная жизненная емкость легких (FVC) представляет собой количество воздуха, которое можно форсированно выдохнуть из легких после максимально глубокого вдоха, измеряемое с помощью спирометрии.

Термин «заболевание», используемый в настоящем документе, обычно является синонимом и используется взаимозаменяемо с терминами «нарушение», «синдром» и «состояние» (как в случае медицинского состояния), поскольку все они отражают аномальное состояние тела человека или животного или одной из его частей, которые нарушают нормальное функционирование, обычно проявляются отличительными признаками и симптомами и приводят к сокращению продолжительности или качества жизни человека или животного.

Термин «комбинированная терапия» означает введение двух или нескольких терапевтических агентов для лечения терапевтического состояния или нарушения, описанного в настоящем описании. Такое введение включает совместное введение этих терапевтических агентов по существу одновременно, например, в одной капсуле с фиксированным соотношением активных ингредиентов или в нескольких отдельных капсулах для каждого активного ингредиента. Кроме того, такое введение также включает последовательное применение каждого типа терапевтического агента. В любом случае, схема лечения будет обеспечивать благоприятные эффекты комбинации лекарственных средств при лечении описанных в настоящем документе состояний или нарушений.

Фраза «терапевтически эффективный» предназначена для обозначения количества активных ингредиентов, используемых при лечении заболевания или нарушения или при воздействии на клиническую конечную точку.

Термин «терапевтически приемлемый» относится к тем соединениям (или солям, пролекарствам, таутомерам, цвиттерионным формам и т. д.), которые подходят для применения в контакте с тканями пациентов без чрезмерной токсичности, раздражения и аллергической реакции, соизмеримы с разумным соотношением польза/риск, и эффективны при использовании по назначению.

Используемый в настоящем документе термин «лечение» пациента подразумевает

профилактику. Лечение также может носить превентивный характер, т. е. оно может включать профилактику заболевания. Профилактика заболевания может включать полную защиту от заболевания, например, как в случае профилактики заражения патогеном, или может включать профилактику прогрессирования заболевания. Например, профилактика заболевания может не означать полное устранение любого эффекта, связанного с заболеванием на любом уровне, но вместо этого может означать профилактику симптомов заболевания до клинически значимого или обнаруживаемого уровня. Профилактика заболеваний может также означать профилактику прогрессирования заболевания до более поздней стадии заболевания. В некоторых вариантах осуществления, профилактика заболевания может включать профилактику приступов прерывистого характера, а также профилактику постоянного состояния мышечной слабости, такого как необратимое состояние нарушения вследствие основного заболевания.

Термин «пациент» обычно является синонимом термина «субъект» и включает всех млекопитающих, включая человека. Примеры пациентов включают людей, домашний скот, такой как коровы, козы, овцы, свиньи и кролики, и домашних животных, таких как собаки, кошки, кролики и лошади. Предпочтительно, пациент представляет собой человека.

Как используется в настоящем документе, говорят, что пациент «переносит» дозу соединения, если введение этой дозы этому пациенту не приводит к неприемлемому нежелательному явлению или неприемлемому сочетанию нежелательных явлений. Специалист в данной области техники поймет, что толерантность является субъективной мерой и что то, что может быть переносимым для одного пациента, может быть непереносимым для другого пациента. Например, один пациент может не переносить головную боль, в то время как второй пациент может считать переносимой головную боль, но не может переносить рвоту, тогда как для третьего пациента терпима либо только головная боль, либо только рвота, но пациент не может терпеть сочетание головной боли и рвоты, даже если тяжесть каждого из них меньше, чем при отдельном возникновении.

Используемый в настоящем документе термин «нежелательное явление» представляет собой неблагоприятное медицинское явление, связанное с лечением фармацевтическим агентом.

Описанные в настоящем документе соединения могут существовать в виде терапевтически приемлемых солей. Настоящее описание включает соединения, перечисленные выше, в форме солей, включая кислотно-аддитивные соли. Подходящие соли включают соли, образованные как с органическими, так и с неорганическими кислотами. Такие кислотно-аддитивные соли обычно являются фармацевтически приемлемыми. Однако соли не фармацевтически приемлемых солей могут быть полезны при получении и очистке рассматриваемого соединения. Также могут образовываться основно-аддитивные соли, которые являются фармацевтически приемлемыми.

Термин «терапевтически приемлемая соль», используемый в настоящем документе, представляет собой соли или цвиттерионные формы соединений, описанных в настоящем документе, которые являются водо- или маслорастворимыми или диспергируемыми и

терапевтически приемлемыми, как определено в настоящем документе. Соли могут быть получены во время окончательного выделения и очистки соединений или отдельно, путем взаимодействия подходящего соединения в форме свободного основания с подходящей кислотой. Типовые кислотно-аддитивные соли включают ацетат, адипат, альгинат, L-аскорбат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат (безилат), бисульфат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, диглюконат, формиат, fumarat, гентизат, глутарат, глицерофосфат, гликолят, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гиппурат, гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат (изетионат), лактат, малеат, малонат, DL-манделат, мезитиленсульфонат, метансульфонат, нафтиленсульфонат, никотинат, 2-нафталинсульфонат, оксалат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфонат, пикрат, пивалат, пропионат, пироглутамат, сукцинат, сульфат, тартрат, L-тартрат, трихлорацетат, трифторацетат, фосфат, глутамат, бикарбонат, пара-толуолсульфонат (п-тозилат) и ундеканоат. Кроме того, основные группы в описанных в настоящем документе соединениях могут быть кватернизованы метил-, этил-, пропил- и бутилхлоридами, бромидами и йодидами; диметил-, диэтил-, дибутил- и диамилсульфатами; децил-, лаурил-, миристил- и стерилхлоридами, бромидами и йодидами; и бензил- и фенетилбромидами. Примеры кислот, которые можно использовать для образования терапевтически приемлемых аддитивных солей, включают неорганические кислоты, такие как хлористоводородная, бромистоводородная, серная и фосфорная, и органические кислоты, такие как щавелевая, малеиновая, янтарная и лимонная. Соли также могут образовываться при координации соединений с ионами щелочных металлов или щелочноземельных металлов. Следовательно, в настоящем описании рассматриваются натриевые, калиевые, магниевые и кальциевые соли соединений, описанных в настоящем документе, и подобные.

Основно-аддитивные соли могут быть получены во время окончательного выделения и очистки соединений путем взаимодействия карбоксильной группы с подходящим основанием, таким как гидроксид, карбонат или бикарбонат катиона металла, или с аммиаком или органическим первичным, вторичным или третичным амином. Катионы терапевтически приемлемых солей включают литий, натрий, калий, кальций, магний и алюминий, а также нетоксичные катионы четвертичных аминов, такие как аммоний, тетраметиламмоний, тетраэтиламмоний, метиламин, диметиламин, триметиламин, триэтиламин, диэтиламин, этиламин, трибутиламин, пиридин, *N,N*-диметиланилин, *N*-метилпиперидин, *N*-метилморфолин, дициклогексиламин, прокаин, дибензиламин, *N,N*-дибензилфенетиламин, 1-эфенамин и *N,N'*-дибензилэтилендиамин. Другие типовые органические амины, используемые для образования основно-аддитивных солей, включают этилендиамин, этаноламин, диэтанолламин, пиперидин и пиперазин.

Соль соединения может быть получена путем взаимодействия подходящего соединения в форме свободного основания с соответствующей кислотой.

При введении элементов настоящего описания или его варианта(ов) осуществления

артикли «a», «an», «the» и «указанный» означают наличие одного или нескольких элементов. Термины «содержащий», «включающий» и «имеющий» являются включительными и означают, что могут быть дополнительные элементы, отличные от перечисленных элементов.

Термин «и/или» в списке из двух или нескольких элементов означает, что любой из перечисленных элементов может использоваться сам по себе или в комбинации с одним или несколькими из перечисленных элементов. Например, выражение «А и/или В» означает любой или оба из А и В, т.е. отдельно А, отдельно В или А и В в комбинации. Выражение «А, В и/или С» означает только А, отдельно В, отдельно С, А и В в комбинации, А и С в комбинации, В и С в комбинации или А, В и С в комбинации.

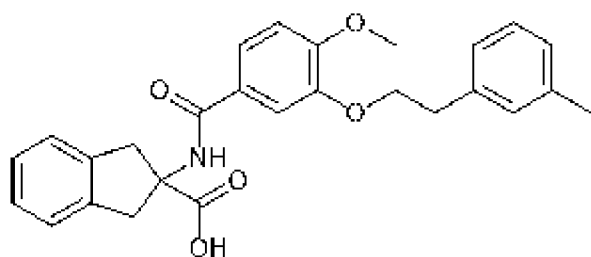
Когда описаны диапазоны значений и используется обозначение «от n_1 ... до n_2 » или «между n_1 ... и n_2 », где n_1 и n_2 представляют собой числа, то, если не указано иное, это обозначение предназначено для включения самих чисел и диапазона между ними. Этот диапазон может быть целым или непрерывным между и включая конечные значения. В качестве примера, предполагается, что диапазон «от 2 до 6 атомов углерода» включает два, три, четыре, пять и шесть атомов углерода, поскольку атомы углерода представляют собой целые единицы. Сравните, например, диапазон «от 1 до 3 мкМ (микромольный)», который должен включать 1 мкМ, 3 мкМ и все, что между ними, с любым количеством значащих цифр (например, 1,255 мкМ, 2,1 мкМ, 2,9999 мкМ и т. д.).

Термин «примерно» квалифицирует числовые значения, которые он модифицирует, обозначая такое значение как переменную в пределах погрешности. Когда не указывается предел погрешности, такой как стандартное отклонение от среднего значения, указанного на диаграмме или в таблице данных, термин «примерно» означает тот диапазон, который будет охватывать указанное значение, и диапазон, который будет включен путем округления или до этой цифры в большую или меньшую сторону, учитывая значащие цифры.

Любое определение в настоящем документе может быть использовано в комбинации с любым другим определением для описания сложной структурной группы. По соглашению, замыкающий элемент любого такого определения представляет собой тот, который присоединяется к исходной группе. Например, сложная группа алкиламида будет представлять собой алкильную группу, присоединенную к исходной молекуле через амидогруппу, и термин алкоксиалкил будет представлять собой алкоксигруппу, присоединенную к исходной молекуле через алкильную группу.

Предложен способ лечения системного склероза у нуждающегося в этом пациента, включающий:

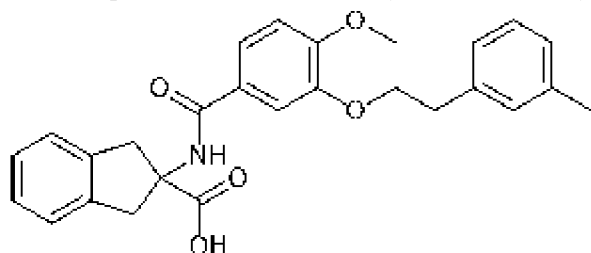
введение пациенту терапевтически эффективного количества 2-(4-метокси-3-(3-метилфенетокси)бензамидо)-2,3-дигидро-1Н-инден-2-карбоновой кислоты (Соединение 1)



(Соединение 1)

или его фармацевтически приемлемой соли в течение периода дозирования, по меньшей мере, примерно 24 недель подряд.

Также предложен способ уменьшения фиброза в клетке или ткани, включающий контакт клетки или ткани с 2-(4-метокси-3-(3-метилфенетокси)бензамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислотой (Соединение 1)



(Соединение 1)

или его фармацевтически приемлемой соли в количестве и в течение времени, достаточных для уменьшения или ингибирования фиброза.

В некоторых вариантах осуществления, системный склероз выбран из ограниченного кожного системного склероза, диффузного кожного системного склероза и системной склеродермии без кожных изменений.

В некоторых вариантах осуществления, системный склероз представляет собой ограниченный кожный системный склероз.

В некоторых вариантах осуществления, системный склероз представляет собой системную склеродермию без кожных изменений.

В некоторых вариантах осуществления, системный склероз представляет собой диффузный кожный системный склероз.

В некоторых вариантах осуществления, системный склероз представляет собой ранний диффузный кожный системный склероз (т. е. когда прошло менее 5 лет с момента первого признака или симптома не-феномена Рейно у субъекта).

В некоторых вариантах осуществления, период дозирования составляет, по меньшей мере, 36 недель, например, по меньшей мере, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50 или 51 неделю. В некоторых вариантах осуществления, период дозирования составляет, по меньшей мере, 1 год (52 недели), например, по меньшей мере, 2, по меньшей мере, 3 или, по меньшей мере, 4 года. В некоторых вариантах осуществления, соединение вводят постоянно.

В некоторых вариантах осуществления, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально.

В некоторых вариантах осуществления, 300 мг (в расчете на эквивалент массы

свободной кислоты) Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли вводят два раза в день.

В некоторых вариантах осуществления, 300 мг (в расчете на эквивалент массы свободной кислоты) Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли вводят один раз в день.

В некоторых вариантах осуществления, лечение Соединением 1 или его фармацевтически приемлемой солью приводит к улучшению доли форсированной жизненной емкости (% FVC).

В некоторых вариантах осуществления, лечение Соединением 1 или его фармацевтически приемлемой солью приводит к улучшению HAQ-DI.

В некоторых вариантах осуществления, лечение Соединением 1 или его фармацевтически приемлемой солью приводит к улучшению MDGA.

В некоторых вариантах осуществления, лечение Соединением 1 или его фармацевтически приемлемой солью приводит к улучшению PTGA.

В некоторых вариантах осуществления, лечение Соединением 1 или его фармацевтически приемлемой солью приводит к улучшению подшкалы физических эффектов SSPRO-18.

В некоторых вариантах осуществления, лечение Соединением 1 или его фармацевтически приемлемой солью приводит к улучшению подшкалы физических ограничений SSPRO-18.

В некоторых вариантах осуществления, лечение Соединением 1 или его фармацевтически приемлемой солью приводит к снижению mRSS на ≥ 5 баллов и на 25% от исходного уровня.

В некоторых вариантах осуществления, лечение Соединением 1 или его фармацевтически приемлемой солью приводит к получению балла по шкале CRISS, выше или равного 0,60. См. Khanna et al. (2016) Arthritis Rheumatol. 68(2):299-311, которая полностью включена посредством ссылки для всех целей.

В некоторых вариантах осуществления, лечение Соединением 1 или его фармацевтически приемлемой солью приводит к уменьшению фиброза кожи, что измеряется изменением mRSS на ≥ 5 .

В некоторых вариантах осуществления, обработка Соединением 1 или его фармацевтически приемлемой солью приводит к улучшению HAQ-DI на $\geq 0,14$. В некоторых вариантах осуществления, обработка Соединением 1 или его фармацевтически приемлемой солью приводит к улучшению HAQ-DI примерно на 0,14 и 0,3.

В некоторых вариантах осуществления, лечение Соединением 1 или его фармацевтически приемлемой солью приводит к улучшению ≥ 3 из 5 основных показателей по сравнению с исходным уровнем: $\geq 20\%$ для mRSS, $\geq 20\%$ для HAQ-DI, $\geq 20\%$ для PTGA, $\geq 20\%$ для MDGA и $\geq 5\%$ для % FVC, от ожидаемого.

В некоторых вариантах осуществления, способ дополнительно включает тестирование субъекта по меньшей мере на один биомаркер. В некоторых вариантах

осуществления, биомаркер выбран из белка олигомерной матрицы хряща (COMP) и тромбоспондина-1 (TSP1).

В некоторых вариантах осуществления, тест на биомаркер используется для ранней диагностики или для дифференциальной диагностики, в частности, для отличия системного склероза от других аутоиммунных заболеваний или от ревматических заболеваний. В некоторых вариантах осуществления, тест на биомаркер используется для выбора дозировки и/или частоты введения Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления, способ дополнительно включает введение одной или нескольких дополнительных терапий.

В некоторых вариантах осуществления, одну или несколько дополнительных терапий выбраны из иммунодепрессанта (например, метотрексата, азатиоприна, циклоспорина, микофенолата мофетила и циклофосфамида), Т-клеточной направленной терапии (например, галофугинона, базиликсимаба, алемтузумаба, абатацепта, рапамицина), В-клеточной направленной терапии (например, ритуксимаба), аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, антагониста рецептора хемокинового лиганда (например, агента, который таргетирует ось CXCL12/CSCR4 (например, AMD3100)), ингибитора метилирования ДНК (5-азацитидина), ингибитора гистондеацетилазы (например, трихостатина А), статина (например, аторвастатина, симвастатина, правастатина), антагониста эндотелиновых рецепторов (например, бозентана), ингибитора фосфодиэстеразы типа V (например, силденафила), аналога простаглицина (например, трепостинила), ингибитора синтеза цитокинов и/или передачи сигналов (например, мезилата иматиниба, розиглитазона, рапамицина, антитела против трансформирующего фактора роста бета-1 (анти-TGFβ1), мофетила микофенолата, анти-IL-6 антитела (например, тоцилизумаба)), кортикостероидов, нестероидных противовоспалительных лекарственных средств, светолечения и лекарственных средств от артериального давления (например, ингибиторов ACE).

В некоторых вариантах осуществления, способ дополнительно включает отслеживание одного или нескольких нежелательных явлений. В некоторых вариантах осуществления, одно или несколько нежелательных явлений выбраны из головной боли, диареи и тошноты, падения, ортостатической гипотензии и обморока.

Хотя описанные соединения можно вводить в виде исходного химического вещества, их также можно представить в виде фармацевтического состава. Соответственно, в настоящем документе предложены фармацевтические составы, которые содержат одно или несколько определенных соединений, описанных в настоящем документе, или одну или несколько их фармацевтически приемлемых солей, сложных эфиров, пролекарств, амидов или сольватов, вместе с одним или несколькими их фармацевтически приемлемыми носителями и, необязательно, одним или несколькими другими терапевтическими ингредиентами. Носитель(и) должен(ны) быть «приемлемым(и)» в том смысле, что он совместим с другими ингредиентами состава и не

вреден для его реципиента. Правильный состав зависит от выбранного пути введения. Любые из хорошо известных методик, носителей и эксципиентов могут быть использованы как подходящие, и как это понимается в данной области техники. Фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, могут быть изготовлены любым способом, известным в данной области техники, например, с помощью обычных процессов смешивания, растворения, гранулирования, приготовления драже, растирания, эмульгирования, инкапсулирования, улавливания или прессования.

В некоторых вариантах осуществления, Соединение формулы 1 или его фармацевтически приемлемую соль составляют с использованием технологии, описанной в одном или нескольких патентах США № 6,375,986; 7,521,068; 6,592,903; 6,969,529; 7,288,267; 6,431,478; 6,745,962; 6,991,191; 7,244,451; 6,582,285; 6,742,734; 6,976,647; 7,575,184; 7,713,551; 7,695,739; 8,309,136; 7,842,232; 9,345,665; 9,974,746; 9,974,747; и 9,974,748, каждый из которых полностью включен в настоящий документ посредством ссылки.

Составы включают составы, подходящие для перорального, парентерального (включая подкожное, внутрикожное, внутримышечное, внутривенное, внутрисуставное и интрамедуллярное), внутрибрюшинного, трансмукозального, трансдермального, ректального и местного (включая кожное, трансбуккальное, сублингвальное и внутриглазное) введения, хотя наиболее подходящий путь может зависеть, например, от состояния и нарушения реципиента. Составы могут быть удобно представлены в виде стандартной дозированной формы, и могут быть приготовлены любым из способов, хорошо известных в области фармацевтики. Как правило, эти способы включают стадию связывания описанного в настоящем документе соединения или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, амида, пролекарства или сольвата («активного ингредиента») с носителем, который составляет один или несколько вспомогательных ингредиентов. Как правило, составы готовят путем однородного и тщательного связывания активного ингредиента с жидкими носителями или тонкоизмельченными твердыми носителями или с обоими, и затем, при необходимости, придавая продукту желаемый состав.

Составы соединений, описанных в настоящем документе, подходящие для перорального введения, могут быть представлены в виде отдельных единиц, таких как капсулы, облатки или таблетки, каждая из которых содержит заданное количество активного ингредиента; в виде порошка или гранул; в виде раствора или суспензии в водной или не водной жидкости; или в виде жидкой эмульсии масло-в-воде или жидкой эмульсии вода-в-масле. Активный ингредиент также может быть представлен в виде болюса, электуария или пасты.

Фармацевтические препараты, которые можно использовать перорально, включают таблетки, твердые капсулы, изготовленные из желатина, а также мягкие герметичные капсулы, изготовленные из желатина и пластификатора, такого как глицерин или сорбит. Таблетки могут быть изготовлены прессованием или формованием, необязательно с одним

или несколькими вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки могут быть приготовлены путем прессования в подходящей машине активного ингредиента в сыпучей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно смешанные со связующими агентами, инертными разбавителями или смазывающими агентами, поверхностно-активными или диспергирующими агентами. Формованные таблетки могут быть изготовлены путем формования в подходящей машине смеси порошкообразного соединения, смоченного инертным жидким разбавителем. Таблетки необязательно могут быть покрыты оболочкой или иметь насечки и могут быть составлены таким образом, чтобы обеспечить медленное или контролируемое высвобождение содержащегося в них активного ингредиента. Все составы для перорального введения должны быть в дозах, подходящих для такого введения. Твердые капсулы могут содержать 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 могут быть растворены или суспендированы в подходящих жидкостях, таких как жирные масла, жидкий парафин или жидкие полиэтиленгликоли. Кроме того, могут быть добавлены стабилизаторы. Сердцевины драже имеют подходящие покрытия. Для этой цели можно использовать концентрированные растворы сахаров, которые могут необязательно содержать аравийскую камедь, тальк, поливинилпирролидон, гель Карбопол, полиэтиленгликоль и/или диоксид титана, растворы лаков и подходящие органические растворители или смеси растворителей. Красители или пигменты могут быть добавлены к покрытиям таблеток или драже для идентификации или для характеристики различных комбинаций доз активного соединения.

Соединения могут быть составлены для парентерального введения путем инъекции, например болюсной инъекции или непрерывной инфузии. Композиции для инъекций могут быть представлены в виде стандартной дозированной формы, например, в ампулах или в многодозовых контейнерах, с добавлением консерванта. Композиции могут принимать такие формы, как суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных носителях, и могут содержать вспомогательные вещества, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие агенты. Составы могут быть представлены в однодозовых или многодозовых контейнерах, например, в герметичных ампулах и флаконах, и могут храниться в виде порошка или в высушенном замораживанием (лиофилизированном) состоянии, требующем только добавления стерильного жидкого носителя, например, солевого раствора или стерильной апиrogenной воды, непосредственно перед использованием. Растворы и суспензии для инъекций для немедленного применения могут быть получены из стерильных порошков, гранул и таблеток, описанных ранее.

Составы для парентерального введения включают водные и не водные (масляные) стерильные растворы для инъекций активных соединений, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостаты и растворенные вещества, которые делают состав

изотоническим по отношению к крови предполагаемого реципиента; и водные и не водные стерильные суспензии, которые могут включать суспендирующие агенты и загустители. Подходящие липофильные растворители или носители включают жирные масла, такие как кунжутное масло, или синтетические сложные эфиры жирных кислот, такие как этилолеат или триглицериды, или липосомы. Водные суспензии для инъекций могут содержать вещества, повышающие вязкость суспензии, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, сорбит или декстран. Необязательно, суспензия может также содержать подходящие стабилизаторы или агенты, повышающие растворимость соединений, что позволяет приготовить высококонцентрированные растворы.

В дополнение к составам, описанным ранее, соединения также могут быть составлены в виде препарата депо. Такие составы длительного действия можно вводить путем имплантации (например, подкожной или внутримышечной) или внутримышечной инъекции. Так, например, соединения могут быть составлены с подходящими полимерными или гидрофобными материалами (например, в виде эмульсии в приемлемом масле) или ионообменными смолами, или в виде труднорастворимых производных, например, в виде труднорастворимой соли.

Для буккального или подъязычного введения, композиции могут иметь форму таблеток, леденцов, пастилок или гелей, составленных обычным образом. Такие композиции могут содержать активный ингредиент в ароматизированной основе, такой как сахароза и аравийская камедь или трагакант.

Соединения также могут быть составлены в виде ректальных композиций, таких как суппозитории или удерживающие клизмы, например, содержащие обычные основы для суппозиторий, такие как масло какао, полиэтиленгликоль или другие глицериды.

Некоторые описанные в настоящем документе соединения можно вводить местно, то есть путем несистемного введения. Это включает в себя нанесение соединения, описанного в настоящем документе, снаружи на эпидермис или ротовую полость, и закапывание такого соединения в ухо, глаз и нос, так что соединение не попадает значительно в кровоток. Напротив, системное введение относится к пероральному, внутривенному, внутривенному, внутривенному и внутримышечному введению.

Составы, подходящие для местного применения, включают жидкие или полужидкие препараты, подходящие для проникновения через кожу к месту воспаления, такие как гели, мази, лосьоны, кремы, мази или пасты, и капли, подходящие для введения в глаза, уши или нос. Активный ингредиент для местного введения может составлять, например, от 0,001% до 10% масс./масс. (по массе) состава. В некоторых вариантах осуществления, активный ингредиент может составлять не более 10% масс./масс. В других вариантах осуществления, он может составлять менее 5% масс./масс. В некоторых вариантах осуществления, активный ингредиент может составлять от 2% масс./масс. до 5% масс./масс. В других вариантах осуществления, он может составлять от 0,1% до 1% масс./масс. состава.

Для введения путем ингаляции, соединения могут быть удобно доставлены из

инсуффлятора, небулайзерных пакетов под давлением или других удобных средств доставки аэрозольного спрея. Пакеты под давлением могут содержать подходящий пропеллент, такой как дихлордифторметан, трихлорфторметан, дихлортетрафторэтан, диоксид углерода или другой подходящий газ. В случае аэрозоля под давлением, стандартная дозированная форма может быть определена с помощью клапана для подачи отмеренного количества. Альтернативно, для введения путем ингаляции или инсуффляции, соединения могут представлять собой сухую порошковую композицию, например, порошковую смесь соединения и подходящей порошковой основы, такой как лактоза или крахмал. Порошковая композиция может быть представлена в виде стандартной дозированной формы, например, в капсулах, картриджах, желатиновых или блистерных упаковках, из которых порошок можно вводить с помощью ингалятора или инсуффлятора.

Предпочтительными стандартными дозированными формами являются такие, которые содержат эффективную дозу, как указано в настоящем документе ниже, или ее соответствующую часть активного ингредиента.

В дополнение к ингредиентам, особо упомянутым выше, описанные выше составы могут включать другие агенты, общепринятые в данной области техники, с учетом рассматриваемого типа состава, например, подходящие для перорального введения могут включать вкусовые добавки.

В некоторых вариантах осуществления, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить в дозе от примерно 10 до 1000 мг в день, необязательно, в разделенных дозах. (Количества, описанные в настоящем документе, представлены в пересчете на эквивалентную массу свободной кислоты.)

В некоторых вариантах осуществления, субъект может получать дозу от 100 до 1000 мг один раз в день. В некоторых вариантах осуществления, доза составляет примерно от 250 до 750 мг один или два раза в день. В некоторых вариантах осуществления, доза составляет 300 мг один раз в день. В некоторых вариантах осуществления, доза составляет 300 мг два раза в день. В некоторых вариантах осуществления, доза составляет 600 мг один раз в день.

В некоторых вариантах осуществления, субъект может получать дозу от 100 до 500 мг два раза в день. В некоторых вариантах осуществления, доза составляет 100 мг два раза в день. В некоторых вариантах осуществления, доза составляет 200 мг два раза в день. В некоторых вариантах осуществления, доза составляет 300 мг два раза в день.

Количество активного ингредиента, которое может быть объединено с материалами-носителями для получения разовой дозированной формы, будет варьироваться в зависимости от подвергаемого лечению хозяина и способа введения.

Соединения можно вводить различными способами, например перорально, местно или путем инъекции. Ответственность за точное количество соединения, вводимого пациенту, несет лечащий врач. В некоторых вариантах осуществления, конкретный уровень дозы для любого пациента будет зависеть от множества факторов, включая

активность конкретного используемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, диету, время введения, способ введения, скорость выведения, комбинацию лекарственных средств, конкретное заболевание, которое лечат, и тяжесть показаний или состояний, которые лечат. Кроме того, способ введения может варьироваться в зависимости от состояния и его тяжести.

В любом случае, несколько терапевтических агентов (по меньшей мере, один из которых представляет собой описанное в настоящем документе соединение) можно вводить в любом порядке или даже одновременно. При одновременном применении, несколько терапевтических агентов могут быть представлены в одной унифицированной форме или в нескольких формах (только в качестве примера, либо в виде одной таблетки, либо в виде двух отдельных таблеток). Один из терапевтических агентов может быть введен в виде нескольких доз, или оба могут быть введены в виде нескольких доз. Если не одновременно, время между несколькими дозами может составлять любую продолжительность времени в диапазоне от нескольких минут до четырех недель.

Примеры вариантов осуществления настоящего изобретения предложены в следующих примерах. Следующие примеры представлены только в качестве иллюстрации и для того, чтобы помочь специалисту в данной области техники в использовании изобретения. Примеры никоим образом не предназначены для ограничения объема описания.

ПРИМЕРЫ

Пример 1

Получают таблетки с пленочным покрытием, содержащие 10 мг, 100 мг, 150 мг или 200 мг Соединения 1 и следующие эксципиенты: маннит, микрокристаллическую целлюлозу, кросповидон, гипромеллозу, стеарат магния, повидон, макрогол, диоксид титана, лаурилсульфат натрия и докюзат натрия.

Пример 2

Активность соединения 1, селективного антагониста рецептора LPAR1, оценивают в фибробластах дермы пациентов с системным склерозом и в нескольких моделях фиброза кожи, почек и сердца.

Для оценки действия Соединения 1 по сравнению с мезилатом иматиниба, используемым в качестве эталона, используют две модели фиброза кожи. В модели фиброза кожи, вызванного блеомицином, при использовании терапевтического протокола, Соединение 1 в дозе 50 мг/кг/день способно реверсировать толщину дермы, дифференциацию миофибробластов и содержание коллагена в коже мышей. Действие на эти маркеры сравнимо с действием иматиниба. У мышей с плотной кожей (Tsk-1), гетерозиготных по мутации в гене фибриллина, приводящей к перепродуцированию белков матрикса при отсутствии воспалительных инфильтратов, Соединение 1 в дозе 30 мг/кг/день также способно ингибировать прогрессирование фиброза кожи на том же уровне, что и иматиниб.

Помимо действия на фиброз кожи, Соединение 1 также улучшает функцию почек в

моделях почечной недостаточности, вызванной гипертензией или нефротоксичностью, демонстрирует положительное влияние на функцию и структуру сердца в различных моделях связанных с гипертензией или диабетом сердечной гипертрофии, фиброза и сердечной недостаточности. Параллельно, Соединение 1 демонстрирует умеренную, но значительную антитромботическую активность в моделях острой коагуляции и артериального тромбоза. Все эти патологические явления могут наблюдаться у пациентов с SSc на различных уровнях, что дополнительно поддерживает использование Соединения 1 у этих пациентов.

Наконец, Соединение 1 оказывает значительное ингибирующее действие на аккумуляцию лейкоцитов и общее количество воспалительных клеток в бронхоальвеолярном лаваже пресенсибилизированных мышей, получавших овальбумин.

В заключение, Соединение 1 ингибирует фиброз в различных органах (кожа, почки и сердце). Он улучшает систолическую и диастолическую функцию сердца и оказывает положительное влияние на жесткость артерий при практически неизменном артериальном давлении, и демонстрирует антитромботическую активность в двух моделях тромбоза у крыс и в одной модели у мышей. Кроме того, Соединение 1 уменьшает воспаление на модели повреждения легких, демонстрируя преобладающий ответ Th2-типа.

Пример 3

8-недельное двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование, с последующим 16-недельным открытым расширенным исследованием проводят на пациентах с ранним dcSSc, которые имеют базовую оценку толщины кожи по модифицированной шкале Роднана (mRSS), по меньшей мере, 15. Первичная конечная точка представляет собой безопасность во время двойной слепой фазы испытания. Поисковые конечные точки включают идентификацию LPA-индуцированной генной сигнатуры в коже пациента.

Семнадцать из 32 пациентов произвольно назначают для получения плацебо, и 15 на получение Соединения 1. Тридцать пациентов участвуют в открытом расширенном исследовании. Наиболее частые неблагоприятные явления, зарегистрированные для Соединения 1 во время слепой фазы, представляют собой головную боль, диарею, тошноту и падения, и профиль безопасности является приемлемым во время открытого расширенного исследования. На 8 неделе, снижение mRSS номинально больше в группе Соединения 1, по сравнению с группой плацебо (изменение среднего $\pm$ CO $-3,57 \pm 4,18$ к $-2,76 \pm 4,85$; эффект лечения $-1,2$ [доверительный интервал 95% $-4,37, 2,02$]). Больше снижение LPA-родственных генов наблюдают в образцах кожи из группы Соединения 1 на 8 неделе, что показывает вовлечение LPA₁ мишени.

Клинические исходы 16-недельного открытого расширенного исследования представлены ниже.

	Среднее снижение mRSS	Доля пациентов, ответивших на лечение
--	-----------------------	---------------------------------------

24 недели непрерывного лечения	-7,5	78,6%
Субъекты, перешедшие с плацебо на Соединение 1	-7,0	69,2%

Анализ биомаркеров биопсии кожи показал снижение LPA-родственных генов, как показано на фигуре 1. Численное улучшение по сравнению с исходным уровнем некоторых биомаркеров заболевания (COMP и TSP1) наблюдают в группе, первоначально получавшей Соединение 1, когда продолжительность лечения увеличивают до 24 недель.

Соединение 1, селективный перорально доступный антагонист рецептора LPA1, хорошо переносится пациентами с dcSSc. MRSS улучшается во время исследования, хотя разница не является существенной, и дополнительный анализ генной сигнатуры показывает, что мишень вовлечена. Кроме того, на 24 неделе наблюдается клинически значимое улучшение HAQ-DI (оценки функциональной нетрудоспособности).

Пример 4

52-недельное двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование с последующим 52-недельным расширением с использованием Соединения 1 будет проводиться у пациентов с ранним dcSSc, у которых исходный показатель толщины кожи по модифицированной шкале Роднана (MRSS) составляет не менее 15, и форсированная жизненная емкость (FVC) не менее 45%. Общая цель состоит в том, чтобы исследовать эффективность, безопасность и переносимость 2 схем дозирования Соединения 1, вводимых один раз в день (QD) или два раза в день (BID) в течение 52 недель при лечении субъектов с dcSSc. Основная цель состоит в том, чтобы продемонстрировать эффективность 1 или 2 схемы дозирования HZN-825 по сравнению с плацебо у субъектов с dcSSc, по данным сравнения изменения доли % FVC, прогнозируемого после 52 недель лечения. Дополнительные конечные точки, определенные выше, также будут отмечены и оценены (например, HAQ-DI, SS-PRO, ACR-CRIS и т. д.).

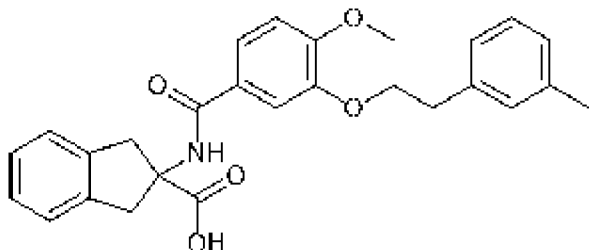
Различные варианты осуществления, описанные выше, могут быть объединены для получения дополнительных вариантов осуществления. Все патенты США, публикации заявок на патенты США, заявки на патенты США, иностранные патенты, заявки на иностранные патенты и непатентные публикации, упомянутые в этом описании и/или перечисленные в Информационном листке заявки, включены в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте. Аспекты вариантов осуществления могут быть изменены, если это необходимо, для использования концепций различных патентов, заявок и публикаций для обеспечения дополнительных вариантов осуществления.

Эти и другие изменения могут быть внесены в варианты осуществления в свете приведенного выше подробного описания. В целом, в следующей формуле изобретения, используемые термины не должны толковаться как ограничивающие формулу изобретения конкретными вариантами осуществления, описанными в описании и формуле

изобретения, но должны толковаться как включающие все возможные варианты осуществления, вместе с полным объемом эквивалентов, на которые дает право такая формула изобретения. Соответственно, формула изобретения не ограничена описанием.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения системного склероза у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества 2-(4-метокси-3-(3-метилфенетокси)бензамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислоты (Соединение 1)



(Соединение 1)

или его фармацевтически приемлемой соли в течение периода дозирования, по меньшей мере, примерно 24 недель подряд.

2. Способ по п. 1, где системный склероз выбран из ограниченного кожного системного склероза, диффузного кожного системного склероза и системной склеродермии без кожных изменений.

3. Способ по п. 2, где системный склероз представляет собой диффузный кожный системный склероз.

4. Способ по п. 3, где системный склероз представляет собой ранний диффузный кожный системный склероз.

5. Способ по любому из предыдущих пп., где период дозирования составляет, по меньшей мере, 36 недель.

6. Способ по любому из предыдущих пп., где период дозирования составляет, по меньшей мере, 52 недели.

7. Способ по любому из предыдущих пп., где Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально.

8. Способ по п. 7, где 300 мг (в расчете на эквивалент массы свободной кислоты) Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли вводят, по меньшей мере, один раз в день.

9. Способ по п. 7, где 300 мг (в расчете на эквивалент массы свободной кислоты) Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли вводят два раза в день.

10. Способ по любому из предыдущих пп., дополнительно включающий введение одной или нескольких дополнительных терапий.

11. Способ по п. 10, где один или более дополнительные терапии выбраны из иммунодепрессантов, Т-клеточной направленной терапии, В-клеточной направленной терапии, аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, антагониста рецептора хемокинового лиганда, ингибитора метилирования ДНК, ингибитора гистондеацетилазы, статина, антагониста эндотелиновых рецепторов, ингибитора фосфодиэстеразы типа V, аналога простаглицина, ингибитора синтеза цитокинов и/или передачи сигналов, кортикостероидов, нестероидных противовоспалительных

лекарственных средств, светотерапии и лекарственных средств от артериального давления.

12. Способ по любому из предыдущих пп., где указанное лечение Соединением 1 или его фармацевтически приемлемой солью приводит к получению балла по шкале CRISS, выше или равного 0,60.

13. Способ по любому из предыдущих пп., где указанное лечение Соединением 1 или его фармацевтически приемлемой солью приводит к снижению фиброза кожи, измеренному по изменению mRSS на ≥ 5 .

14. Способ по любому из предыдущих пп., где лечение Соединением 1 или его фармацевтически приемлемой солью приводит к улучшению HAQ-DI на $\geq 0,14$.

