

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **042390**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.02.09

(21) Номер заявки
201992703

(22) Дата подачи заявки
2018.06.04

(51) Int. Cl. **A61K 31/662** (2006.01)
A61K 31/665 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
A61P 19/04 (2006.01)

(54) **СПОСОБ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ФИБРОЗА**(31) **62/515,421**(32) **2017.06.05**(33) **US**(43) **2020.04.15**(86) **PCT/US2018/035909**(87) **WO 2018/226604 2018.12.13**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ВАЙКИНГ ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:
Лиан Брайан, Масамуне Хироко,
Баркер Джеффри И. (US)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(56) CABLE E.E. et al.: "Reduction of Hepatic Steatosis in Rats and Mice After Treatment with a Liver-Targeted Thyroid Hormone Receptor Agonist", *Hepatology*, 2009, vol. 49, pages 407-417, abstract; page 408, LH col., last paragraph; paragraph bridging pages 412-413; figs. 1, 4, 5, paragraph bridging pages 412-413; figs. 1, 4, 5

WO-A2-2006128058

WO-A2-2006128055

WO-A2-2006128056

ALONSO-MERINO E. et al.: "Thyroid hormones inhibit TGF- β signaling and attenuate fibrotic responses", *PNAS*, 2016, vol. 113(24), pages E3451-E3460, abstract; page E3451, LH and RH col.; figs. 7-10; description at pages E3457-E3459

REUTERS Market News, "BRIEF-Viking Therapeutics says statistically significant reductions in fibrosis, liver collagen, after 8 weeks of VK2809 treatment" [retrieved from Internet on 28 July 2018], <URL: <https://www.reuters.com/article/brief-viking-t-herapeutics-says-statistic/brief-viking-therapeutics-says-statistically-significant-reductions-in-fibrosis-liver-collagen-after-8-weeks-of-vk2809-treatment-idUSFWN1J308Y>>, published online 6 June 2017, whole document, in particular, summary, bullet points

LIAN B.: "Evaluation of the Thyroid Receptor Agonist VK2809 on Liver Disease in DIO-NASH Mice", *Hepatology*, October 2017, vol. 66, № Suppl. 1, Sp. Iss. SI, page 1038A, abstract 1958, whole document, in particular, background, results

WO-A2-2018094265

(57) Изобретение относится к способам лечения фиброзных состояний путем введения агонистов рецептора тиреоидных гормонов β (TR β). В изобретении предложены способы, в которых снижается аномальное отложение компонентов внеклеточного матрикса, таких как коллаген, кератин или эластин, либо посредством взаимодействия агонистов TR β с зависимыми от трансформирующего фактора роста бета (TGF- β) воспалительными путями, либо с помощью других механизмов, в результате чего улучшается течение фиброзных симптомов.

B1**042390****042390 B1**

Область техники

Композиции и способы согласно настоящему описанию в общем случае относятся к области средств лечения фиброзного заболевания.

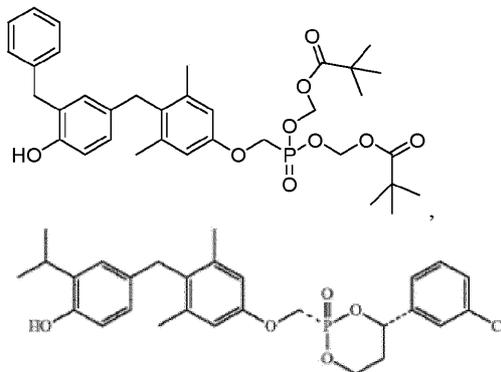
Уровень техники

Фиброз является патогенным признаком огромного числа состояний, затрагивающих самые разные ткани, в числе которых печень (примеры: неалкогольный стеатогепатит, болезнь накопления гликогена IX типа, цирроз), легкое (примеры: хроническое интерстициальное заболевание легких, пневмокониоз, силикоз, эмфизема, фиброзирующие заболевания легких, идиопатический легочный фиброз, неспецифическая интерстициальная пневмония, криптогенная организуемая пневмония), сосудистая система (примеры: диффузный интерстициальный фиброз; атеросклероз), сердце (примеры: фиброз сердца (cardiac fibrosis); предсердный фиброз; эндомикардиальный фиброз), кожа (примеры: келоидные поражения, нефрогенный системный фиброз, склеродермия), суставы и интерстициальные ткани (примеры: артрофиброз, болезнь Дюпюитрена), поджелудочная железа (пример: панкреатит), рот (примеры: фиброзные пролиферативные поражения ротовой полости), кишечник (примеры: фиброзирующие стриктуры, например, связанные с болезнью Крона), головной мозг (глиальное рубцевание, лептоменингеальный фиброз, связанный с бактериальным менингитом). Фиброз также может возникать в результате негативных воздействий окружающей среды или различных травм, таких как, например, воздействие ионизирующего излучения (такое как в процессе лечения рака), в результате разрыва кисты молочной железы (вызывающего пальпируемые повреждения ткани молочной железы) и в общем случае в результате избыточного отложения коллагена после ранения или повреждения ткани, например, после травмы или операции.

Несмотря на то что некоторые виды фиброза связаны с имеющимися генетическими предрасположенностями (пример: болезнь Дюпюитрена), большинство видов фиброза связаны с длительным воспалением поврежденной ткани (примеры: фиброзы печени и пневмокониозные (pneumoconial) фиброзы). Симптомы могут быть такими незначительными, как зуд и эстетические проблемы (например, в случае келоидных поражений кожи), или такими серьезными, как легочная недостаточность и смерть (например, в качестве симптомов терминальной стадии фиброзов легких и фиброзов сердца (cardiac fibroses)). Несмотря на то что фиброз является по существу необратимым после его установления, существуют средства лечения для замедления прогрессирования различных фиброзных состояний или для улучшения течения фиброза или фиброзных состояний. Современные антифиброзные средства лечения включают противовоспалительные соединения, такие как пирфенидон, и антагонист рецепторов фактора роста фибробластов нинтеданиб. При кожном и подкожном фиброзах примеры современных видов терапии включают хирургическую операцию, фототерапию и инъекции коллагеназы бактерий *Clostridium histolyticum*. Однако вследствие необратимого характера различных фиброзов, а также ограниченной эффективности современных видов терапии сохраняется необходимость в дополнительных терапевтических подходах к указанному классу состояний.

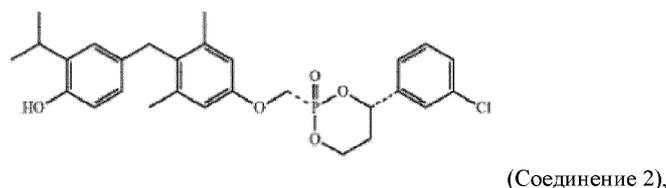
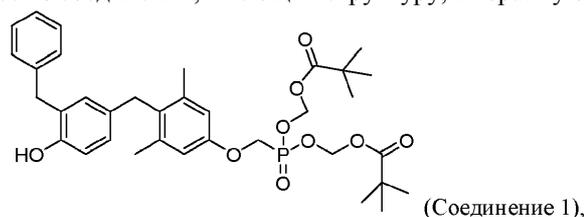
Краткое описание изобретения

В настоящем описании раскрыт способ терапевтического лечения фиброза, приводящий к уменьшению количества белков внеклеточного матрикса, присутствующих в одной или более тканях субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, одного или более соединений, имеющих структуру, выбранную из группы, состоящей из



или их фармацевтически приемлемых солей.

Согласно способам, описанным в настоящем документе, соединение, подлежащее введению, может включать одно или более из соединений, имеющих структуру, выбранную из группы, состоящей из



или их фармацевтически приемлемых солей.

Согласно способам, раскрытым в настоящем описании, соединения, описанные выше, могут быть введены для лечения, улучшения течения, предотвращения или излечения одного или более фиброзных состояний, выбранных из болезни накопления гликогена III типа (GSD III), болезни накопления гликогена VI типа (GSD VI), болезни накопления гликогена IX типа (GSD IX), неалкогольного стеатогепатита (NASH), цирроза, гепатита, склеродермии, алкогольной жировой болезни печени, атеросклероза, астмы, фиброза сердца, фиброза трансплантата органа, фиброза мышц, фиброза поджелудочной железы, фиброза костного мозга, фиброза печени, цирроза печени и желчного пузыря, фиброза селезенки, фиброза легких, идиопатического легочного фиброза, диффузного паренхиматозного заболевания легких, идиопатического интерстициального фиброза, диффузного интерстициального фиброза, интерстициального пневмонита, десквамативной интерстициальной пневмонии, респираторного бронхиолита, интерстициального заболевания легких, хронического интерстициального заболевания легких, острого интерстициального пневмонита, гиперчувствительного пневмонита, неспецифической интерстициальной пневмонии, криптогенной организующейся пневмонии, лимфоцитарной интерстициальной пневмонии, пневмокониоза, силикоза, эмфиземы, интерстициального фиброза, саркоидоза, медиастинального фиброза, фиброза сердца, предсердного фиброза, эндомикардиального фиброза, фиброза почек, хронической болезни почек, диабета II типа, макулярной дегенерации, келоидных поражений, гипертрофического рубца, нефрогенного системного фиброза, фиброза после инъекций, осложнений после хирургической операции, фиброзной хронической васкулопатии аллотрансплантата и/или хронического отторжения трансплантационных органов, фиброза, связанного с ишемическим реперфузионным повреждением, поствазэктомического болевого синдрома, фиброза, связанного с ревматоидным артритом, артрофиброза, болезни Дюпюитрена, дерматомиозита-полимиозита, смешанного заболевания соединительной ткани, фиброзных пролиферативных поражений ротовой полости, фиброзирующих стриктур кишечника, болезни Крона, глиального рубцевания, лептоменингеального фиброза, менингита, системной красной волчанки, фиброза, вызванного воздействием радиации, фиброза, вызванного разрывом кисты молочной железы, миелофиброза, ретроперитонеального фиброза, прогрессивного массивного фиброза, псориаза, или любой их комбинации. Способы и композиции согласно настоящему описанию могут включать первичный фиброз или состояние, при котором указанный фиброз, фиброзное состояние или фиброзный симптом является вторичным или симптоматическим по отношению к другому состоянию.

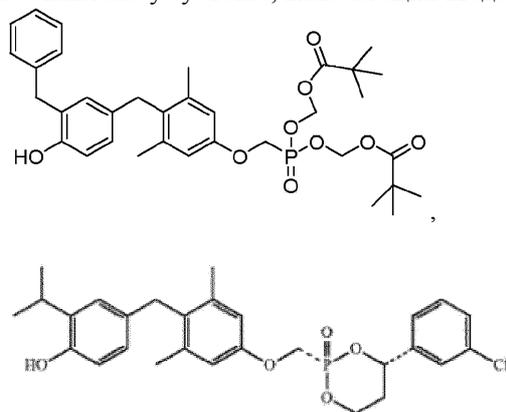
В некоторых вариантах реализации способов, раскрытых в настоящем описании, указанный фиброз, фиброзное состояние или фиброзный симптом может включать одно или более из склеродермии, атеросклероза, фиброза сердца, фиброза трансплантата органа, фиброза мышц, фиброза поджелудочной железы, фиброза костного мозга, фиброза печени, фиброза селезенки, фиброза легких, идиопатического легочного фиброза, идиопатического интерстициального фиброза, диффузного интерстициального фиброза, интерстициального заболевания легких, хронического интерстициального заболевания легких, пневмокониоза, силикоза, интерстициального фиброза, саркоидоза, медиастинального фиброза, фиброза сердца, предсердного фиброза, эндомикардиального фиброза, фиброза почек, макулярной дегенерации, келоидных поражений, гипертрофического рубца, нефрогенного системного фиброза, фиброза после инъекций, фиброзных осложнений после хирургической операции, фиброзной хронической васкулопатии аллотрансплантата, фиброза, связанного с ишемическим реперфузионным повреждением, артрофиброза, болезни Дюпюитрена, фиброзных пролиферативных поражений ротовой полости, фиброзирующих стриктур кишечника, глиального рубцевания, лептоменингеального фиброза, фиброза, вызванного воздействием радиации, фиброза, вызванного разрывом кисты молочной железы, миелофиброза, ретроперитонеального фиброза, прогрессивного массивного фиброза или любой их комбинации.

В некоторых других вариантах реализации указанный фиброз, фиброзное состояние или фиброзный

симптом может быть вторичным по отношению к одному или более из болезни накопления гликогена III типа (GSD III), болезни накопления гликогена VI типа (GSD VI), болезни накопления гликогена IX типа (GSD IX), неалкогольного стеатогепатита (NASH), цирроза, гепатита, склеродермии, алкогольной жировой болезни печени, атеросклероза, астмы, цирроза желчного пузыря, диффузного паренхиматозного заболевания легких, интерстициального пневмонита, десквамативной интерстициальной пневмонии, респираторного бронхолита, интерстициального заболевания легких, хронического интерстициального заболевания легких, острого интерстициального пневмонита, гиперчувствительного пневмонита, неспецифической интерстициальной пневмонии, криптогенной организующейся пневмонии, лимфоцитарной интерстициальной пневмонии, эмфиземы, хронической болезни почек, диабета II типа, макулярной дегенерации, хронического отторжения трансплантированных органов, поствазэктомического болевого синдрома, ревматоидного артрита, дерматомиозита-полимиозита, смешанного заболевания соединительной ткани, болезни Крона, менингита, системной красной волчанки или их симптомов или последствий или других заболеваний или состояний, приводящих к избыточному отложению компонентов внеклеточного матрикса, таких как коллаген, на которое может влиять вмешательство в путь TR β , или любой их комбинации.

В некоторых других вариантах реализации указанный фиброз, фиброзное состояние или фиброзный симптом может включать симптом или последствие GSD III, GSD IX, неалкогольного стеатогепатита, цирроза печени или поджелудочной железы, болезни Дюпюитрена, склеродермии, идиопатического легочного фиброза или алкогольной жировой болезни печени или любой их комбинации.

Способы согласно настоящему описанию также могут включать способ лечения фиброза, фиброзного состояния или фиброзного симптома у субъекта, включающий введение одного или более из



субъекту, нуждающемуся в этом.

Также предложены способы согласно настоящему описанию для введения субъекту одного или более соединений, перечисленных выше, при этом указанный субъект имеет одно или более состояний, выбранных из болезни накопления гликогена III типа (GSD III), болезни накопления гликогена VI типа (GSD VI), болезни накопления гликогена IX типа (GSD IX), гепатита, склеродермии, атеросклероза, астмы, фиброза сердца, фиброза трансплантата органа, фиброза мышц, фиброза поджелудочной железы, фиброза костного мозга, фиброза печени, цирроза желчного пузыря, фиброза селезенки, фиброза легких, идиопатического легочного фиброза, диффузного паренхиматозного заболевания легких, идиопатического интерстициального фиброза, диффузного интерстициального фиброза, интерстициального пневмонита, десквамативной интерстициальной пневмонии, респираторного бронхолита, интерстициального заболевания легких, хронического интерстициального заболевания легких, острого интерстициального пневмонита, гиперчувствительного пневмонита, неспецифической интерстициальной пневмонии, криптогенной организующейся пневмонии, лимфоцитарной интерстициальной пневмонии, пневмоконииоза, силикоза, эмфиземы, интерстициального фиброза, саркоидоза, медиастинального фиброза, фиброза сердца, предсердного фиброза, эндокардиального фиброза, фиброза почек, хронической болезни почек, диабета II типа, макулярной дегенерации, келоидных поражений, гипертрофического рубца, нефрогенного системного фиброза, фиброза после инъекций, осложнений после хирургической операции, фиброзной хронической васкулопатии аллотрансплантата и/или хронического отторжения трансплантированных органов, фиброза, связанного с ишемическим реперфузионным повреждением, поствазэктомического болевого синдрома, фиброза, связанного с ревматоидным артритом, артрофиброза, болезни Дюпюитрена, дерматомиозита-полимиозита, смешанного заболевания соединительной ткани, фиброзных пролиферативных поражений ротовой полости, фиброзирующих стриктур кишечника, болезни Крона, глиального рубцевания, лептоменингеального фиброза, менингита, системной красной волчанки, фиброза, вызванного воздействием радиации, фиброза, вызванного разрывом кисты молочной железы, миелофиброза, ретроперитонеального фиброза, прогрессивного массивного фиброза или любой их комбинации. Способы согласно настоящему описанию предполагают указанное введение, при этом указанное состоя-

ние представляет собой первичный фиброз, вторичный фиброз или фиброзный симптом состояния.

Согласно способам согласно настоящему описанию первичный фиброз может включать одно или более из склеродермии, атеросклероза, фиброза сердца, фиброза трансплантата органа, фиброза мышц, фиброза поджелудочной железы, фиброза костного мозга, фиброза печени, фиброза селезенки, фиброза легких, идиопатического легочного фиброза, идиопатического интерстициального фиброза, диффузного интерстициального фиброза, интерстициального заболевания легких, хронического интерстициального заболевания легких, пневмокониоза, силикоза, интерстициального фиброза, саркоидоза, медиастинального фиброза, фиброза сердца, предсердного фиброза, эндомикардиального фиброза, фиброза почек, макулярной дегенерации, келоидных поражений, гипертрофического рубца, нефрогенного системного фиброза, фиброза после инъекций, фиброзных осложнений после хирургической операции, фиброзной хронической васкулопатии аллотрансплантата, фиброза, связанного с ишемическим реперфузионным повреждением, артрофиброза, болезни Дюпюитрена, фиброзных пролиферативных поражений ротовой полости, фиброзирующих стриктур кишечника, глиального рубцевания, лептоменингеального фиброза, фиброза, вызванного воздействием радиации, фиброза, вызванного разрывом кисты молочной железы, миелофиброза, ретроперитонеального фиброза, прогрессивного массивного фиброза или любой их комбинации.

Согласно способам согласно настоящему описанию вторичный фиброз может включать фиброз, связанный с одним или более из болезни накопления гликогена III типа (GSD III), болезни накопления гликогена VI типа (GSD VI), болезни накопления гликогена IX типа (GSD IX), гепатита, склеродермии, атеросклероза, астмы, цирроза желчного пузыря, диффузного паренхиматозного заболевания легких, интерстициального пневмонита, десквамативной интерстициальной пневмонии, респираторного бронхоолита, интерстициального заболевания легких, хронического интерстициального заболевания легких, острого интерстициального пневмонита, гиперчувствительного пневмонита, неспецифической интерстициальной пневмонии, криптогенной организующейся пневмонии, лимфоцитарной интерстициальной пневмонии, эмфиземы, хронической болезни почек, диабета II типа, макулярной дегенерации, хронического отторжения трансплантированных органов, поствазэктомического болевого синдрома, ревматоидного артрита, дерматомиозита-полимиозита, смешанного заболевания соединительной ткани, болезни Крона, менингита, системной красной волчанки или их симптомов или последствий или других заболеваний или состояний, приводящих к избыточному отложению компонентов внеклеточного матрикса, таких как коллаген, на которое может влиять вмешательство в путь TR β , или любой их комбинации.

Согласно способам согласно настоящему описанию первичный фиброз может включать симптом или последствие GSD III, GSD IX, цирроза поджелудочной железы, болезни Дюпюитрена, склеродермии, идиопатического легочного фиброза или алкогольной жировой болезни печени или любой их комбинации.

Согласно способам согласно настоящему описанию композиции, подлежащие введению, могут дополнительно содержать одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ и могут быть приготовлены для перорального, внутривенного, внутриартериального, кишечного, ректального, вагинального, назального, легочного, местного, внутрикожного, чрескожного, трансбуккального, транслингвального, подъязычного или офтальмологического введения или любой их комбинации.

Согласно способам согласно настоящему описанию субъект, которому следует вводить композиции, перечисленные выше, может демонстрировать аномальное или избыточное отложение коллагена I, Ia или III типа. В некоторых вариантах реализации способов и композиций согласно настоящему описанию введение указанной композиции приводит к предотвращению, улучшению течения или излечению указанного фиброза, фиброзного состояния или фиброзного симптома и может также приводить к уменьшению количества белков внеклеточного матрикса, присутствующих в одной или более тканях указанного субъекта. В некоторых вариантах реализации указанное уменьшение количества белков внеклеточного матрикса, присутствующих в одной или более тканях указанного субъекта, может включать уменьшение количества коллагена, присутствующего в одной или более тканях указанного субъекта, и может также включать уменьшение количества коллагена I типа, Ia типа или III типа, присутствующего в одной или более тканях указанного субъекта.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 показано общее содержание гидроксипролина в печени мышей после 8 недель лечения носителем, низкой дозой соединения 2 (см. пример 1), высокой дозой соединения 2 (см. пример 1), соединением 1 или элафибранором (контроль). Животные, получавшие соединение 2, демонстрируют более низкие уровни общего гидроксипролина в печени, чем животные, получавшие контроль или имитацию лечения.

На фиг. 2 показаны репрезентативные изображения печени, окрашенной красителем Picro-Sirius Red (для визуализации отложения коллагена I и III, красного пятна) в конце лечения после 8 недель получения носителем, низкой дозы соединения 2 (см. пример 1), высокой дозы соединения 2 (см. пример 1), соединения 1 или элафибранора (контроль) (увеличение 10 \times , масштабная шкала=200 мкм).

На фиг. 3 показаны репрезентативные изображения печени, окрашенной против коллагена I типа

(colla1) (Southern Biotech, Cat. 131001) в конце лечения после 8 недель получения носителя, низкой дозы соединения 2 (см. пример 1), высокой дозы соединения 2 (см. пример 1), соединения 1 или элафибранора (контроль) (увеличение 20 \times , масштабная шкала=100 мкм).

На фиг. 4 показано общее содержание ColA1 в печени после биопсии, произведенной после 8 недель получения носителя, низкой дозы соединения 2 (см. пример 1), высокой дозы соединения 2 (см. пример 1), соединения 1 или элафибранора (контроль). Животные, получавшие соединение 2, демонстрируют более низкое общее содержание ColA1 в печени, чем животные, получавшие контроль или имитацию лечения.

На фиг. 5 показано окрашивание печени красителем Picro-Sirius Red (PSR) после биопсии по данным гистологической количественной оценки после 8 недель получения носителя, низкой дозы соединения 2 (см. пример 1), высокой дозы соединения 2 (см. пример 1), соединения 1 или элафибранора (контроль). Общий (мг/печень) коллаген 1 и 3 печени определяли методом морфометрии после окрашивания Picro-Sirius Red. Срезы печени животных, получавших соединение 1, показали более низкое окрашивание PSR, чем срезы печени животных, получавших имитацию лечения; срезы печени животных, получавших соединение 2, демонстрировали более низкое окрашивание PSR, чем срезы печени животных, получавших контрольную или имитацию лечения. Данные выражены как среднее значение \pm стандартная ошибка среднего (n=11-12).

На фиг. 6 показано процентное снижение общего количества триглицеридов, холестерина и липидов в печени, а также процентное снижение NAS для животных, получавших соединение 2, по сравнению с контрольными животными, получавшими носитель, после 8 недель введения соединения 2, исследования проводили на модели индуцированного диетой NASH у мышей (см. пример 6).

На фиг. 7 показано процентное снижение фиброза печени у животных, получавших соединение 2, по сравнению с контрольными животными, получавшими носитель, после 8 недель приема соединения 2, исследования проводили на модели индуцированного диетой NASH у мышей (см. пример 6). Фиброз печени оценивали по показателю фиброза, уровню присутствующего коллагена I типа и уровню гидроксипролина, присутствующего в образцах печени после лечения.

На фиг. 8 показано процентное снижение экспрессии профиброгенного гена для животных, получавших соединение 2, по сравнению с контрольными животными, получавшими носитель, после 8 недель введения соединения 2, исследования проводили на модели индуцированного диетой NASH у мышей (см. пример 6). Экспрессию профиброгенного гена оценивали по уровням экспрессии Col1a1, Col3a1, α SMA и Galactin 1 в образцах печени после лечения.

Подробное описание изобретения

В настоящем описании предложены соединения и способы для лечения фиброза, фиброзных состояний или фиброзных симптомов путем введения агонистов рецептора тиреоидных гормонов β (TR β). В некоторых вариантах реализации такой фиброз, фиброзные состояния или состояния, вызывающие фиброзные симптомы, могут включать болезнь накопления гликогена III типа (GSD III), болезнь накопления гликогена VI типа (GSD VI), болезнь накопления гликогена IX типа (GSD IX), неалкогольный стеатогепатит (NASH), цирроз, гепатит, склеродермию, алкогольную жировую болезнь печени, атеросклероз, астму, фиброз сердца, фиброз трансплантата органа, фиброз мышц, фиброз поджелудочной железы, фиброз костного мозга, фиброз печени, цирроз печени и желчного пузыря, фиброз селезенки, склеродермию, фиброз легких, идиопатический легочный фиброз, диффузное паренхиматозное заболевание легких, идиопатический интерстициальный фиброз, диффузный интерстициальный фиброз, интерстициальный пневмонит, десквамативную интерстициальную пневмонию, респираторный бронхиолит, интерстициальное заболевание легких, хроническое интерстициальное заболевание легких, острый интерстициальный пневмонит, гиперчувствительный пневмонит, неспецифическую интерстициальную пневмонию, криптогенную организующуюся пневмонию, лимфоцитарную интерстициальную пневмонию, пневмокониоз, силикоз, эмфизему, интерстициальный фиброз, саркоидоз, медиастинальный фиброз, фиброз сердца, предсердный фиброз, эндомиокардиальный фиброз, фиброз почек, хроническую болезнь почек, диабет II типа, макулярную дегенерацию, келоидные поражения, гипертрофический рубец, нефрогенный системный фиброз, фиброз после инъекций, осложнения после хирургической операции, фиброзную хроническую васкулопатию аллотрансплантата и/или хроническое отторжение трансплантированных органов, фиброз, связанный с ишемическим реперфузионным повреждением, поствазэктомический болевой синдром, фиброз, связанный с ревматоидным артритом, артрофиброз, болезнь Дюпюитрена, дерматомиозит-полимиозит, смешанное заболевание соединительной ткани, фиброзные пролиферативные поражения ротовой полости, фиброзирующие стриктуры кишечника, болезнь Крона, глиальное рубцевание, лептоменингеальный фиброз, менингит, системную красную волчанку, фиброз, вызванный воздействием радиации, фиброз, вызванный разрывом кисты молочной железы, миелофиброз, ретроперитонеальный фиброз, прогрессивный массивный фиброз или их симптомы или последствия или другие заболевания или состояния, приводящие к избыточному отложению компонентов внеклеточного матрикса, таких как коллаген, на которое может влиять вмешательство в путь TR β . Такие состояния могут быть связаны с воспалением и/или травмой и, кроме того, могут быть связаны с ответами, медируемыеми

TGF- β -зависимыми путями, которые могут модулироваться тиреоидными гормонами (см., например, источник Alfonso-Merino et al., Proc. Nat. Acad. Sci., 113(24):E3451-60 (2016), который включен в настоящее описание, поскольку в нем раскрыта способность тиреоидных гормонов модулировать передачу сигналов трансформирующего фактора роста бета (TGF- β) и связанного с ней фиброза у мышей). Поскольку

TGF- β -зависимые пути участвуют в дифференцировке фибробластов и стимуляции выработки коллагена и тиреоидные гормоны, такие как трийодтиронин (Т3) и тироксин (Т4), могут воздействовать на указанные пути через рецептор TR β , в настоящем описании предложены композиции и способы предотвращения, устранения или уменьшения отложения коллагена в одной или более тканях субъекта путем введения соединений-агонистов TR β .

Определения.

Термин "млекопитающее" используется в своем обычном биологическом значении. Таким образом, он конкретно включает людей и отличных от человека млекопитающих, таких как собаки, кошки, лошади, ослы, мулы, коровы, домашние буйволы, верблюды, ламы, альпака, бизон, яки, козы, овцы, свиньи, лось, олень, домашние антилопы и отличные от человека приматы, а также многие другие виды.

"Субъект" в контексте настоящего описания означает человека или отличное от человека млекопитающее, включая, но не ограничиваясь ими, собаку, кошку, лошадь, осла, мула, корову, домашнего буйвола, верблюда, ламу, альпака, бизона, яка, козу, овцу, свинью, лося, оленя, домашнюю антилопу или отличное от человека примата, выбранное для лечения или терапии.

"Субъект с подозрением на наличие" означает субъекта, демонстрирующего один или более клинических показателей заболевания или состояния. В некоторых вариантах реализации указанное заболевание или состояние представляет собой один или более фиброзов, фиброзных состояний или фиброзных симптомов. В некоторых вариантах реализации указанное заболевание или состояние представляет собой склеродермию. В некоторых вариантах реализации указанное заболевание или состояние представляет собой неалкогольный стеатогепатит. В некоторых вариантах реализации указанное заболевание или состояние представляет собой цирроз. В некоторых вариантах реализации указанное заболевание или состояние представляет собой неалкогольную жировую болезнь печени. В некоторых вариантах реализации указанное заболевание или состояние представляет собой идиопатический легочный фиброз. В некоторых вариантах реализации указанное заболевание или состояние представляет собой атеросклероз. В некоторых вариантах реализации указанное заболевание или состояние представляет собой гепатит, алкогольную жировую болезнь печени, астму, фиброз сердца, фиброз трансплантата органа, фиброз мышц, фиброз поджелудочной железы, фиброз костного мозга, фиброз печени, цирроз печени и желчного пузыря, фиброз селезенки, склеродермию, фиброз легких, диффузное паренхиматозное заболевание легких, идиопатический интерстициальный фиброз, диффузный интерстициальный фиброз; интерстициальный пневмонит, десквамативную интерстициальную пневмонию, респираторный бронхиолит, интерстициальное заболевание легких, хроническое интерстициальное заболевание легких, острый интерстициальный пневмонит, гиперчувствительный пневмонит, неспецифическую интерстициальную пневмонию, криптогенную организующуюся пневмонию, лимфоцитарную интерстициальную пневмонию, пневмокониоз, силикоз, эмфизему, интерстициальный фиброз, саркоидоз, медиастинальный фиброз, фиброз сердца, предсердный фиброз, эндомикардиальный фиброз, фиброз почек, хроническую болезнь почек, диабет II типа, макулярную дегенерацию, келоидные поражения, гипертрофический рубец, нефрогенный системный фиброз, фиброз после инъекций, осложнения после хирургической операции, фиброзную хроническую васкулопатию аллотрансплантата и/или хроническое отторжение трансплантированных органов, фиброз, связанный с ишемическим реперфузионным повреждением, поствазэктомический болевой синдром, фиброз, связанный с ревматоидным артритом, артрофиброз, болезнь Дюпюитрена, дерматомиозит-полимиозит, смешанное заболевание соединительной ткани, фиброзные пролиферативные поражения ротовой полости, фиброзирующие стриктуры кишечника, болезнь Крона, глиальное рубцевание, лептоменингеальный фиброз, менингит, системную красную волчанку, фиброз, вызванный воздействием радиации, фиброз, вызванный разрывом кисты молочной железы, миелофиброз, ретроперитонеальный фиброз, прогрессивный массивный фиброз или их симптомы или последствия или другие заболевания или состояния, приводящие к избыточному отложению компонентов внеклеточного матрикса.

В контексте настоящего описания "фиброз" относится к аномальному отложению белков внеклеточного матрикса. Такие белки включают, но не ограничиваются ими, коллаген, эластин, фибронектин, ламинин, кератин, кератин, кератина сульфат, фибрин, перлекан, агрин или агрекан. В контексте настоящего описания "коллаген" относится к любому из подтипов коллагена, включая, но не ограничиваясь ими, I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVII или XVIII тип. Иллюстративные типы и подтипы коллагена, в частности, включают I тип, Ia тип, II тип, III тип, IV тип и V тип. В контексте настоящего описания фиброз может возникать сам по себе или в качестве симптома или последствия другого состояния. В контексте настоящего описания фиброз может возникать в результате генетического состояния, генетической предрасположенности, негативного воздействия окружающей среды, травмы, заживления травмы, аутоиммунного состояния или хронического воспаления, хрониче-

ского воспалительного состояния или другого состояния, приводящего к аномальному или избыточному отложению компонентов внеклеточного матрикса. Фиброз, упомянутый в настоящем описании, можно оценивать путем проведения анализа или определения наличия или количества одного или более биомаркеров. Биомаркеры наличия фиброза включают, но не ограничиваются ими, экспрессию генов *Col1a1*, *Col3a1*, α *SMA* и/или *Galectin1* или любой их комбинации или продукта. Диагностика или оценка фиброза также может быть выполнена путем определения наличия или количества коллагена I типа и/или гидроксипролина или любой их комбинации или продукта. Диагностика или оценка фиброза также может быть выполнена с помощью гистологического, гистохимического или иммуногистохимического анализа одного или более образцов, взятых у субъекта.

"Болезнь накопления гликогена" означает любое одно или несколько нарушений из группы нарушений, характеризующихся дисфункцией синтеза, транспорта или утилизации гликогена, как правило, из-за потери активности необходимого фермента. Болезни накопления гликогена в целом классифицируются по типу в соответствии с их симптомами и этиологией. Известные типы включают GSD 0 типа (агликогеноз (aglycogenesis), дефицит гликогенсинтазы); GSD 1 типа (болезнь Гирке, дефицит транслокаторы/транспортера глюкозо-6-фосфатазы (glucose-6-phosphatase translocase/transporter), GSD I); GSD 2 типа (болезнь Помпе, дефицит альфа-1-4-глюкозидазы, GSD II); GSD 3 типа (болезнь Кори, болезнь Форбса, лимитдекстриноз, болезнь дефицита "деветвящего" фермента (debranching enzyme disease); дефицит амило-1-6-глюкозидазы из-за потери глюкозидазной и/или трансферазной активности, GSD III); GSD 4 типа (болезнь Андерсен, дефицит гликогенфосфорилазы, дефицит ветвящего фермента, амилопектиноз, дефицит гликоген-ветвящего фермента; дефицит амило-1,4-1,6-трансглюкозидазы, GSD IV); GSD 5 типа (болезнь Мак-Арделя; дефицит гликогенфосфорилазы (мышечного типа), GSD V); GSD 6 типа (болезнь Херса; дефицит гликогенфосфорилазы E (печеночного типа), GSD VI); GSD 7 типа (болезнь Таруи; дефицит фосфофруктокиназы, GSD VII); GSD 8, 9 типа (GSD с дефектами системы активации фосфорилазы; дефицит киназы фосфорилазы (печеночной или мышечной изоформ), GSD VIII и GSD IX); GSD 10 типа (дефицит циклический аденозинмонофосфат (АМФ)-зависимой киназы, GSD X); GSD 11 типа (синдром Фанкони-Биккеля; дефицит глюкозного транспортера 2 типа (GLUT2), GSD XI) и GSD 12 типа (дефицит альдолазы A, GSD XII). Также известны подтипы болезней накопления гликогена, в частности GSD 1a, которые возникают в результате мутаций в гене, кодирующем глюкозо-6-фосфатазу (G6PC), и, помимо других симптомов, приводят к избыточному накоплению гликогена и липидов в ткани печени, гепатомегалии, аденомам печени и гепатоцеллюлярной карциноме. Симптомы болезней накопления гликогена могут включать повышенное или пониженное содержание сахара в крови, нечувствительность к инсулину, миопатии, а также печеночные симптомы, такие как стеатоз, гиперлипидемия, гиперхолестеринемия, кардиомегалия, гепатомегалия, фиброз, цирроз, гепатоцеллюлярная аденома и гепатоцеллюлярная карцинома. Симптомы также могут включать нечувствительность к инсулину, повышенное или пониженное содержание глюкозы в крови, почечную дисфункцию и/или фиброз.

"Субъект, нуждающийся в этом" означает субъекта, идентифицированного как нуждающегося в терапии или лечении.

Терапевтический эффект в некоторой степени ослабляет один или более из симптомов заболевания или нарушения и включает излечение указанного заболевания или нарушения. "Излечение" означает, что устранены симптомы активного заболевания. Однако некоторые долговременные или необратимые эффекты заболевания (такие как обширное повреждение тканей) могут существовать даже после излечения.

"Лечить", "лечение" или "осуществление лечения" в контексте настоящего описания относится к введению фармацевтической композиции в профилактических и/или терапевтических целях. Термин "профилактическое лечение" относится к лечению пациента, который еще не имеет соответствующего заболевания или нарушения, но который восприимчив или иным образом подвержен риску конкретного заболевания или нарушения, при этом указанное лечение снижает вероятность того, что у пациента разовьется указанное заболевание или нарушение. Термин "терапевтическое лечение" относится к проведению лечения пациента, уже имеющего заболевание или нарушение.

"Осуществление предотвращения" или "предотвращение" относится к задержке или предупреждению наступления, развития или прогрессирования состояния или заболевания в течение определенного периода времени, включая недели, месяцы или годы.

"Улучшение течения" означает уменьшение тяжести по меньшей мере одного показателя состояния или заболевания. В некоторых вариантах реализации улучшение течения включает задержку или замедление прогрессирования одного или более показателей состояния или заболевания. Тяжесть показателей может быть определена с помощью субъективных или объективных критериев, которые известны специалистам в данной области техники.

"Модулирование" означает изменение функции или активности. В некоторых вариантах реализации модулирование означает увеличение экспрессии гена. В некоторых вариантах реализации модулирование означает снижение экспрессии гена. В некоторых вариантах реализации модулирование означает увеличение или снижение общего содержания в сыворотке конкретного белка. В некоторых вариантах реализации модулирование означает увеличение или снижение содержания в сыворотке свободного конкретного белка. В некоторых вариантах реализации модулирование означает увеличение или снижение

общего содержания в сыворотке конкретного небелкового фактора. В некоторых вариантах реализации модулирование означает увеличение или снижение содержания в сыворотке свободного конкретного небелкового фактора. В некоторых вариантах реализации модулирование означает увеличение или снижение общей биодоступности конкретного белка. В некоторых вариантах реализации модулирование означает увеличение или снижение общей биодоступности конкретного небелкового фактора.

"Введение" означает предоставление фармацевтического агента или композиции субъекту и включает, но не ограничивается ими, введение медицинским работником и самостоятельное введение.

Введение соединений, раскрытых в настоящем описании, или их фармацевтически приемлемых солей может быть произведено любым из способов введения, принятых для агентов аналогичного применения, в том числе, но не ограничиваясь ими, перорально, подкожно, внутривенно, интраназально, местно, чрескожно, внутривнутрибрюшинно, внутримышечно, внутривнутрилегочно, вагинально, ректально или интраокулярно. Пероральный и парентеральный способы введения являются традиционными при лечении в случае показаний, которые являются объектом предпочтительных вариантов реализации.

"Парентеральное введение" означает введение с помощью инъекции или инфузии. Парентеральное введение включает, но не ограничивается ими, подкожное введение, внутривенное введение, внутримышечное введение, внутриартериальное введение и внутривнутричерепное введение.

"Подкожное введение" означает введение непосредственно под кожу.

"Внутривенное введение" означает введение в вену.

"Внутриартериальное введение" означает введение в артерию.

Термин "агент" включает любое вещество, молекулу, элемент, соединение, структуру или их комбинацию. Он включает, но не ограничивается ими, например, белок, полипептид, пептид или миметик, небольшую органическую молекулу, полисахарид, полинуклеотид и тому подобное. Он может представлять собой натуральный продукт, синтетическое соединение, или химическое соединение, или комбинацию двух или более веществ.

"Фармацевтический агент" означает вещество, которое обеспечивает терапевтический эффект при введении субъекту.

"Фармацевтическая композиция" означает смесь веществ, подходящих для введения индивидууму, которая содержит фармацевтический агент. Например, фармацевтическая композиция может содержать модифицированный олигонуклеотид и стерильный водный раствор.

"Активный фармацевтический ингредиент" означает вещество в фармацевтической композиции, которое обеспечивает желаемый эффект.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства соединений, с которыми они связаны, и которые не являются биологически или иным образом нежелательными. Во многих случаях соединения согласно настоящему описанию способны образовывать кислые и/или основные соли благодаря присутствию фенольных и/или фосфонатных групп или подобных им групп. Специалисту в данной области техники будет известно, что степень протонирования любого или всех указанных соединений может варьироваться в зависимости от pH и ионных характеристик окружающего раствора, и, таким образом, настоящее описание предполагает несколько степеней заряженности каждого соединения. Фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли могут быть получены с применением неорганических кислот и органических кислот. Неорганические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают, например, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и тому подобное. Органические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, салициловую кислоту и т.п. Фармацевтически приемлемые основно-аддитивные соли могут быть получены с применением неорганических и органических оснований. Неорганические основания, из которых могут быть получены соли, включают, например, гидроксиды натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния, железа, цинка, меди, марганца, алюминия и т.п.; особенно предпочтительными являются соли аммония, калия, натрия, кальция и магния. Органические основания, из которых могут быть получены соли, включают, например, первичные, вторичные и третичные амины, замещенные амины, включая существующие в природе замещенные амины, циклические амины, основные ионообменные смолы и тому подобное, в частности, такие как изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин и этаноламин. Многие такие соли известны в данной области техники, как описано в документе WO 87/05297, Johnston et al., опубликованном 11 сентября 1987 г. (полностью включенном в настоящее описание посредством ссылки).

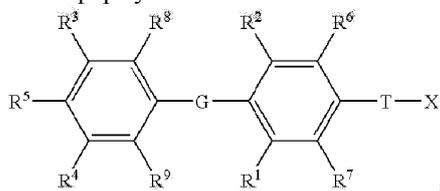
"Сольват" относится к соединению, полученному путем взаимодействия растворителя и EPI, метаболита или его соли. Подходящими сольватами являются фармацевтически приемлемые сольваты, включая гидраты.

Термин "атеросклероз" относится к состоянию, характеризующемуся неравномерно распределен-

ными отложениями липидов в интима крупных и средних артерий, где такие отложения провоцируют фиброз и кальцификацию. Атеросклероз повышает риск стенокардии, инсульта, сердечного приступа или других сердечных или сердечно-сосудистых состояний.

Соединения.

В некоторых вариантах реализации агонисты TR β для применения, описанного в настоящем документе, включают соединения согласно формуле I



Формула I

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

T выбран из группы, состоящей из -(CR^a)_k-, -CR^b=CR^b-(CR^a)_n-, -(CR^a)_n-CR^b=CR^b-, -(CR^a)₂-, CR^b=CR^b-(CR^a)₂-, -O(CR^b)₂(CR^a)_n-, -S(CR^b)₂(CR^a)_n-, N(R^c)(CR^b)₂(CR^a)_n-, N(R^b)C(O)(CR^a)_n-, -C(O)(CR^a)_m-, -(CR^a)_mC(O)-, -(CR^a)₂C(O)(CR^a)_n-, -(CR^a)_nC(O)(CR^a)₂- и -C(O)NH(CR^b)₂(CR^a)_p-;

k представляет собой целое число, составляющее 1-4;

m представляет собой целое число, составляющее 0-3;

n представляет собой целое число, составляющее 0-2;

p представляет собой целое число, составляющее 0-1;

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

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

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

каждый из R¹ и R² независимо выбран из группы, состоящей из галогена, необязательно замещенного -C₁-C₄-алкила, необязательно замещенного -S-C₁-C₃-алкила, необязательно замещенного -C₂-C₄-алкенила, необязательно замещенного -C₂-C₄-алкинила, -CF₃, -OCF₃, необязательно замещенного -O-C₁-C₃-алкила и циано;

каждый из R⁶, R⁷, R⁸ и R⁹ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, необязательно замещенного -C₁-C₄-алкила, необязательно замещенного -S-C₁-C₃-алкила, необязательно замещенного -C₂-C₄-алкенила, необязательно замещенного -C₂-C₄-алкинила, -CF₃, -OCF₃, необязательно замещенного -O-C₁-C₃-алкила и циано; или R⁶ и T объединены совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием кольца из 5-6 атомов, включая 0-2 гетероатома, независимо выбранных из -NR¹-, -O- и -S-, при условии, что если в кольце присутствует 2 гетероатома и оба гетероатома отличны от азота, то оба гетероатома должны быть разделены по меньшей мере одним атомом углерода; и X присоединен к указанному кольцу с помощью прямой связи с кольцевым атомом углерода или с помощью группы -(CR^a)₂- или -C(O)-, связанной с кольцевым атомом углерода или кольцевым атомом азота;

R¹ выбран из группы, состоящей из водорода, -C(O)C₁-C₄-алкила, -C₁-C₄-алкила и -C₁-C₄-арила;

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

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

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

каждый из R^f и R^g независимо выбран из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного -C₁-C₁₂-алкила, необязательно замещенного -C₂-C₁₂-алкенила, необязательно замещенного -C₂-C₁₂-алкинила, необязательно замещенного -(CR^b)_n-арила, необязательно замещенного -(CR^b)_n-циклоалкила и необязательно

тельно замещенного $-(CR^b)_n$ -гетероциклоалкила, или R^f и R^g совместно могут образовывать необязательно замещенное гетероциклическое кольцо, которое может содержать вторую гетерогруппу, выбранную из группы, состоящей из O, NR^c и S, при этом указанное необязательно замещенное гетероциклическое кольцо может быть замещено 0-4 заместителями, выбранными из группы, состоящей из необязательно замещенного $-C_1-C_4$ -алкила, $-OR^b$, оксо, циано, $-CF_3$, необязательно замещенного фенила и $-C(O)OR^h$;

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

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

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

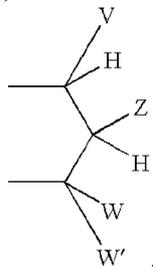
каждый из Y и Y' независимо выбран из группы, состоящей из $-O$ - и $-NR^v$ -;

если Y и Y' представляют собой $-O$ -, R^{11} , присоединенный к $-O$ -, независимо выбран из группы, состоящей из $-H$, алкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероциклоалкила, необязательно замещенного CH_2 -гетероциклоалкила, при этом циклический фрагмент содержит карбонат или тиокарбонат, необязательно замещенного алкиларила, $-C(R^z)_2OC(O)NR^z_2$, $-NR^z-C(O)-R^y$, $-C(R^z)_2-OC(O)R^y$, $-C(R^z)_2-O-C(O)OR^y$, $-C(R^z)_2OC(O)SR^y$, $-алкил-S-C(O)R^y$, $-алкил-S-S-алкилгидрокси$ и $-алкил-S-S-S-алкилгидрокси$;

если Y и Y' представляют собой $-NR^v$ -, то R^{11} , присоединенный к $-NR^v$ -, независимо выбран из группы, состоящей из $-H$, $-[C(R^z)_2]_q-COOR^y$, $-C(R^x)_2COOR^y$, $-[C(R^z)_2]_q-C(O)SR^y$ и $-циклоалкилен-COOR^y$;

если Y представляет собой $-O$ - и Y' представляет собой NR^v -, то R^{11} , присоединенный к $-O$ -, независимо выбран из группы, состоящей из $-H$, алкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероциклоалкила, необязательно замещенного CH_2 -гетероциклоалкила, при этом циклический фрагмент содержит карбонат или тиокарбонат, необязательно замещенного $-алкиларила$, $-C(R^z)_2OC(O)NR^z_2$, $-NR^z-C(O)-R^y$, $-C(R^z)_2-OC(O)R^y$, $-C(R^z)_2-O-C(O)OR^y$, $-C(R^z)_2OC(O)SR^y$, $-алкил-S-C(O)R^y$, $-алкил-S-S-алкилгидрокси$ и $-алкил-S-S-S-алкилгидрокси$; и R^{11} , присоединенный к $-NR^v$ -, независимо выбран из группы, состоящей из H , $-[C(R^z)_2]_q-COOR^y$, $-C(R^x)_2COOR^y$, $-[C(R^z)_2]_q-C(O)SR^y$ и $-циклоалкилен-COOR^y$; или

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



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

V и Z связаны друг с другом через дополнительные 3-5 атомов с образованием циклической группы, содержащей 5-7 атомов, где 0-1 атом представляет собой гетероатом, а остальные атомы представляют собой углерод, замещенной посредством гидрокси, ацилокси, алкилтиокарбониллокси, алкоксикарбониллокси или арилоксикарбониллокси, присоединенным к атому углерода, т.е. трем атомам у обеих Y-групп, присоединенных к фосфору; или

V и Z связаны друг с другом через дополнительные 3-5 атомов с образованием циклической группы, где 0-1 атом представляет собой гетероатом, а остальные атомы представляют собой углерод, которая конденсирована с арильной группой в бета- и гамма-положении относительно Y, присоединенного к фосфору; или

V и W связаны друг с другом через дополнительные 3 атома углерода с образованием необязательно замещенной циклической группы, содержащей 6 атомов углерода и замещенной одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидрокси, ацилокси, алкоксикарбониллокси, алкилтиокарбониллокси и арилоксикарбониллокси, присоединенным к одному из указанных атомов углерода, т.е. трем атомам у Y, присоединенного к фосфору; или

Z и W связаны друг с другом через дополнительные 3-5 атомов с образованием циклической группы, где 0-1 атом представляет собой гетероатом, а остальные атомы представляют собой углерод и V должен представлять собой арил, замещенный арил, гетероарил или замещенный гетероарил; или

W и W' связаны друг с другом через дополнительные 2-5 атомов с образованием циклической груп-

пы, где 0-2 атома представляют собой гетероатомы, а остальные атомы представляют собой углерод и V должен представлять собой арил, замещенный арил, гетероарил или замещенный гетероарил;

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

q представляет собой целое число, составляющее 2 или 3;

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

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

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

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

и их фармацевтически приемлемые соли.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы I удовлетворяет следующим условиям:

а) если G представляет собой $-\text{O}-$, T представляет собой $-\text{CH}_2-$, каждый из R^1 и R^2 представляет собой бром, R^3 представляет собой изопропил, R^4 представляет собой водород и R^5 представляет собой $-\text{OH}$, то X не представляет собой $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ или $\text{P}(\text{O})(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$;

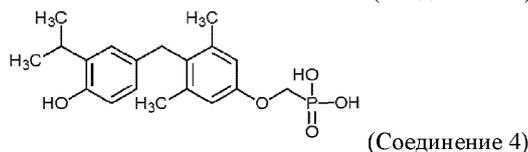
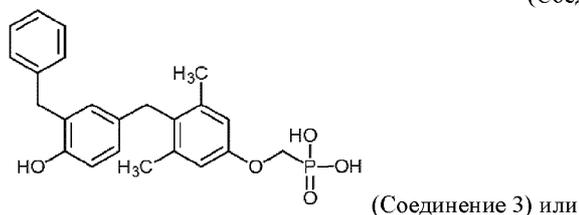
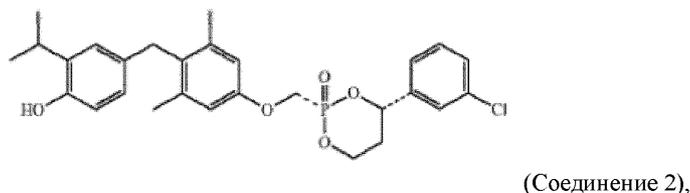
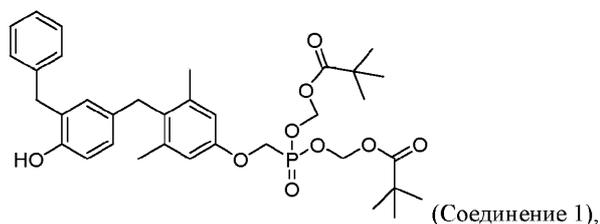
б) не все из V, Z, W, W' представляют собой $-\text{H}$; и

с) если Z представляет собой $-\text{R}^z$, то по меньшей мере один из V, W и W' не представляет собой $-\text{H}$, алкил, аралкил или гетероциклоалкил;

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

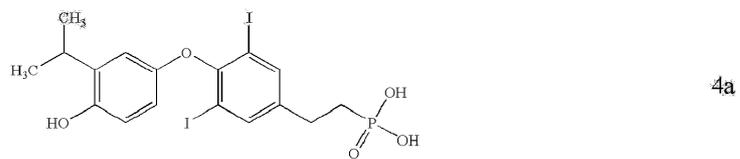
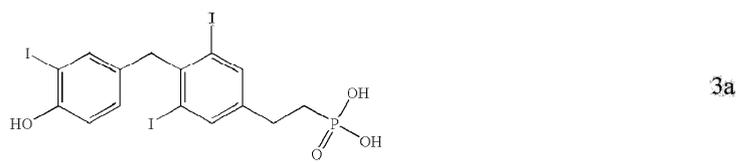
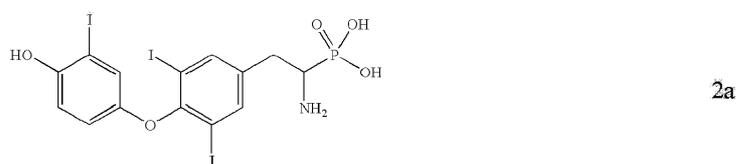
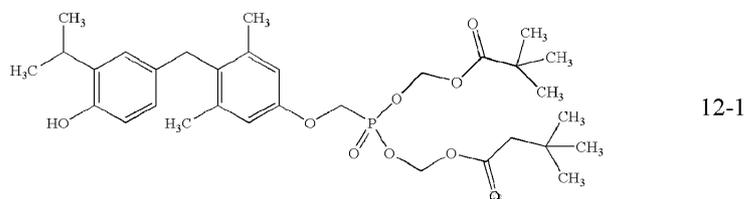
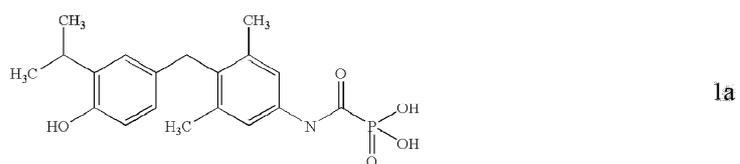
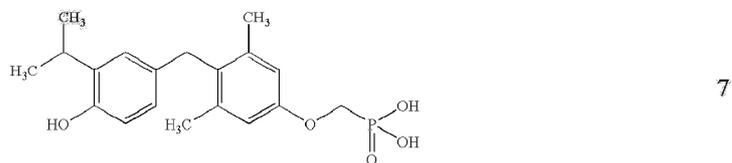
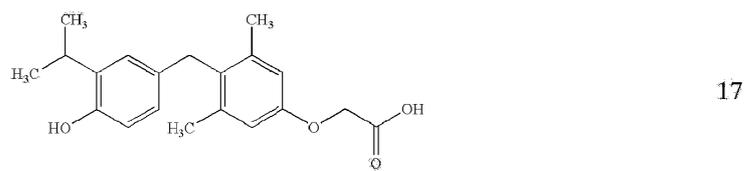
е) если G представляет собой $-\text{O}-$, R^5 представляет собой $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^e$, $-\text{NHS}(\text{=O})_{1-2}\text{R}^e$, $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}(\text{R}^b)$ или $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{R}^h)$, T представляет собой $-(\text{CH}_2)^m-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$,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

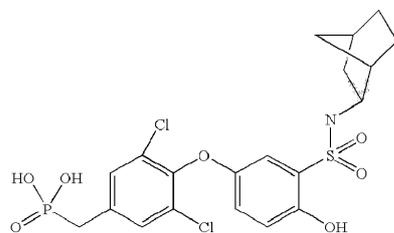
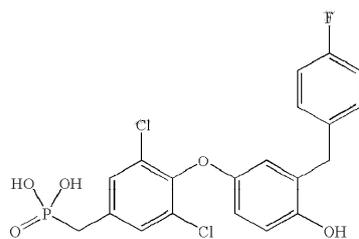
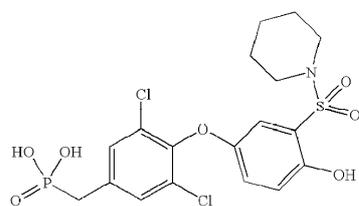
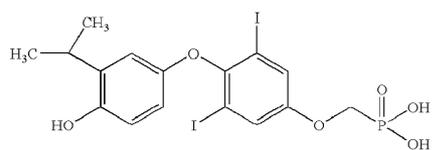
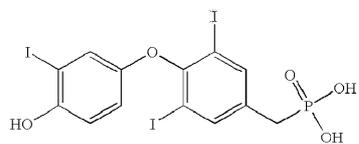
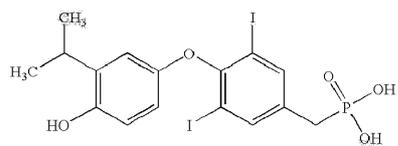
В некоторых вариантах реализации указанное соединение выбрано из одного или более из следующих соединений:



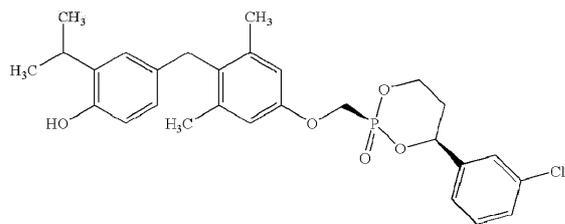
или их фармацевтически приемлемых солей.

В других вариантах реализации указанное соединение выбрано из
Структура Номер соединения

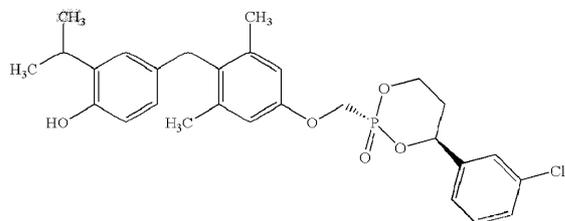




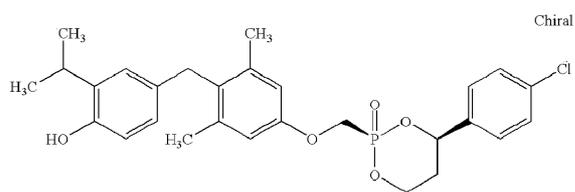
042390



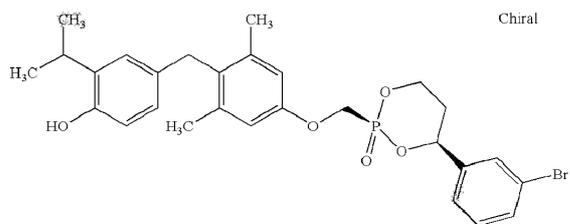
цис-13-1



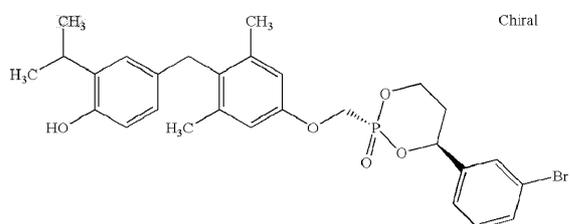
транс-13-1



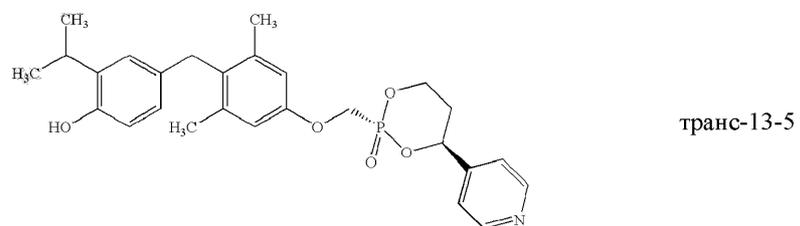
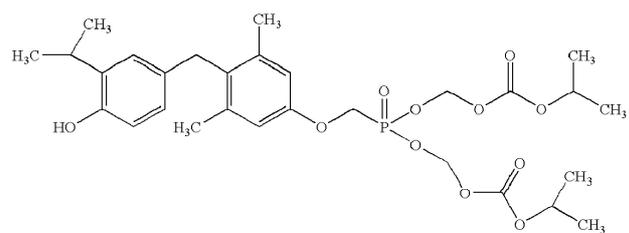
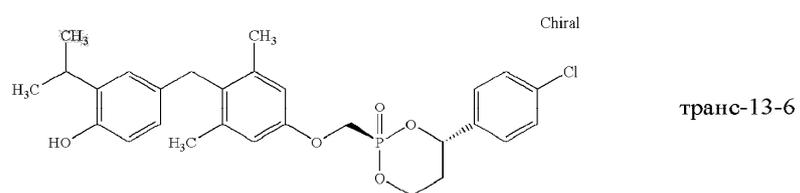
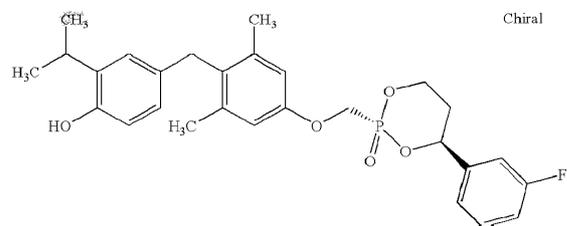
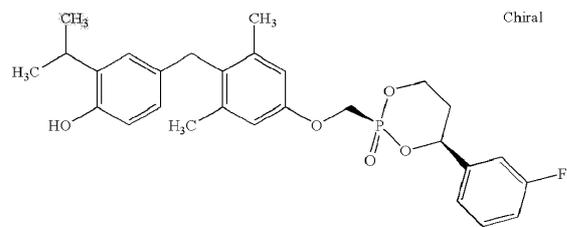
цис-13-6

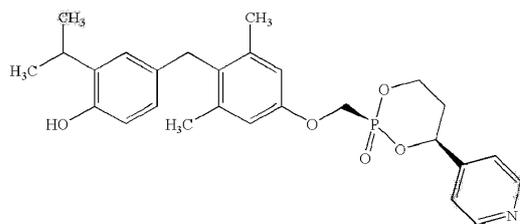


цис-13-2

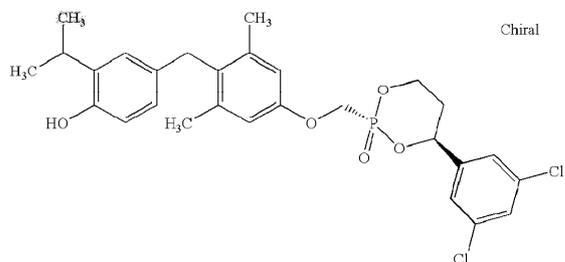


транс-13-2



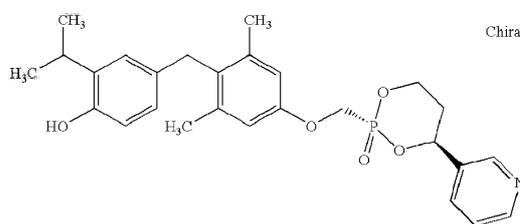


цис-13-5



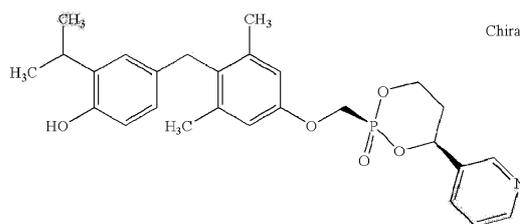
Chiral

транс-13-7



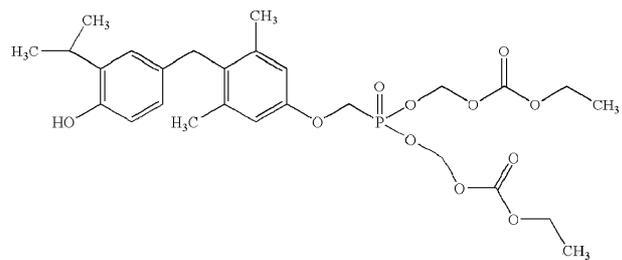
Chiral

транс-13-4

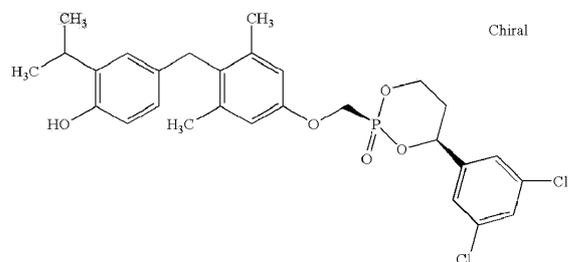


Chiral

цис-13-4

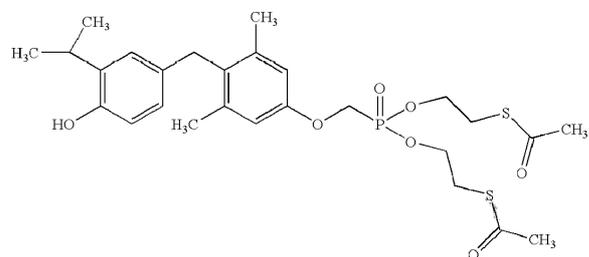


12-2

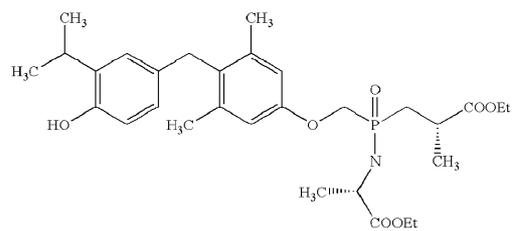


Chiral

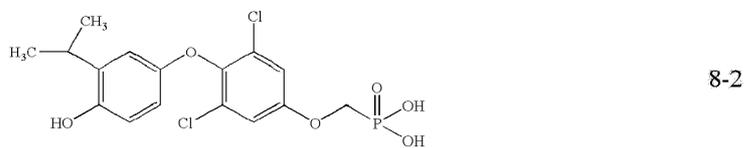
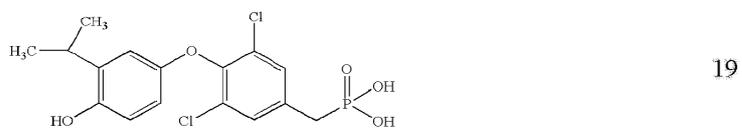
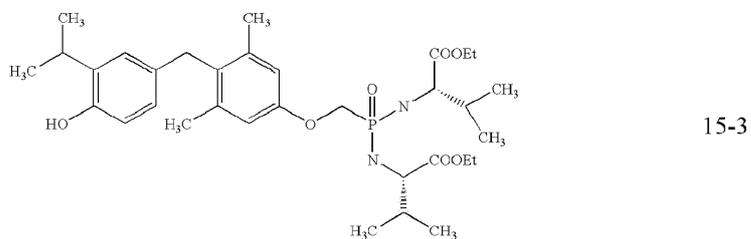
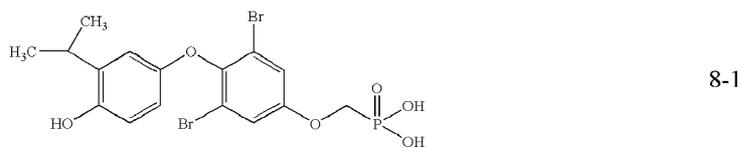
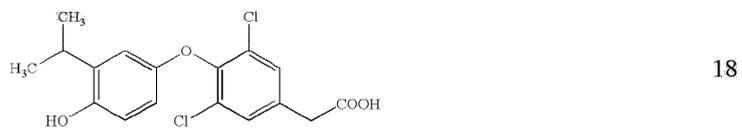
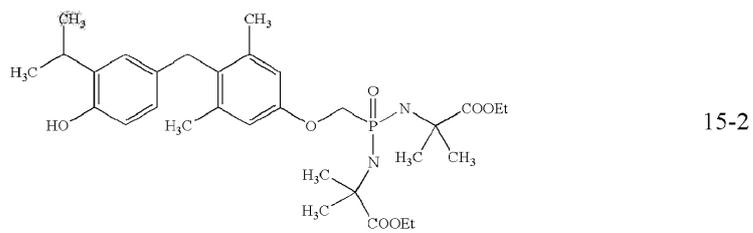
цис-13-7

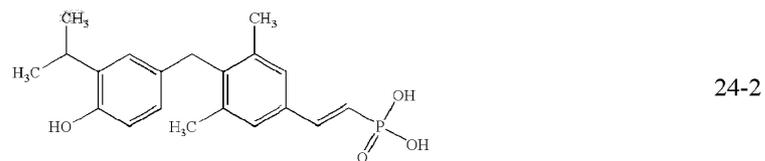
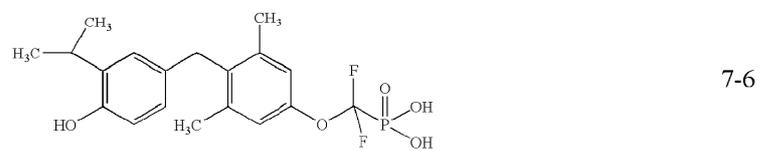
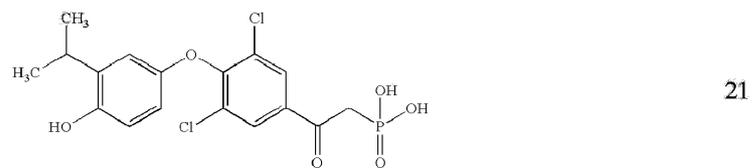
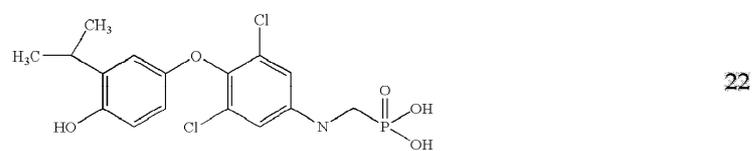
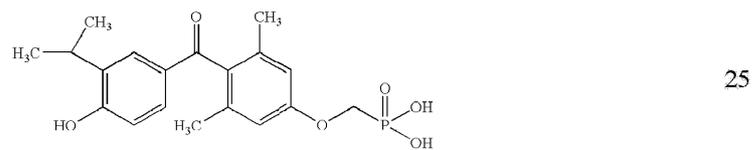
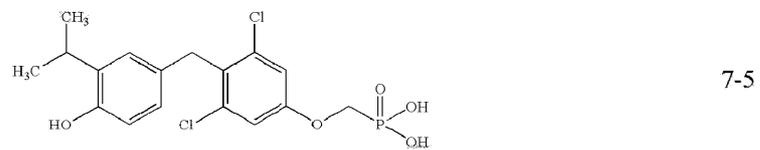
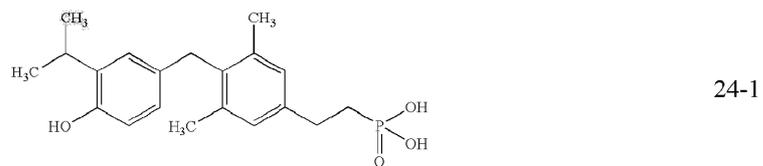


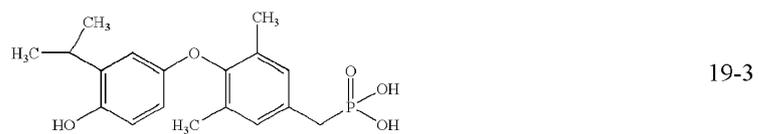
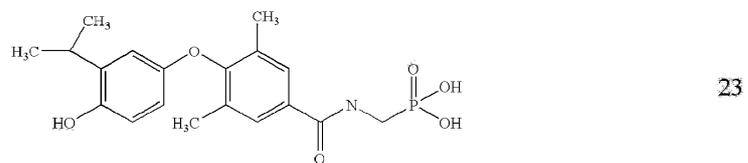
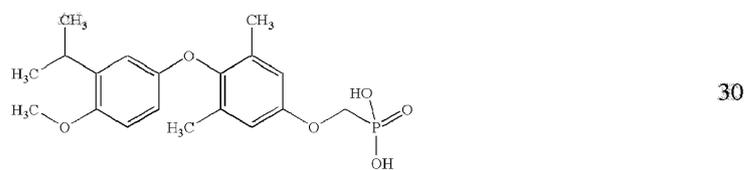
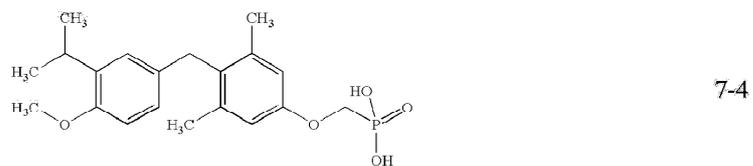
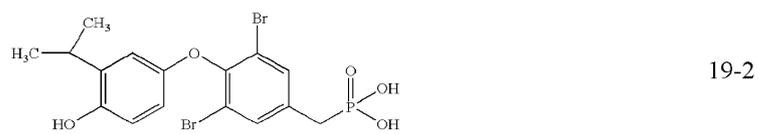
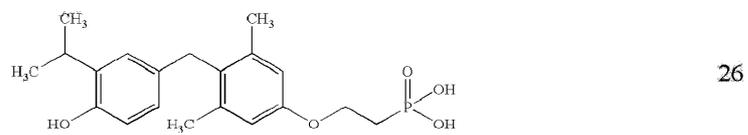
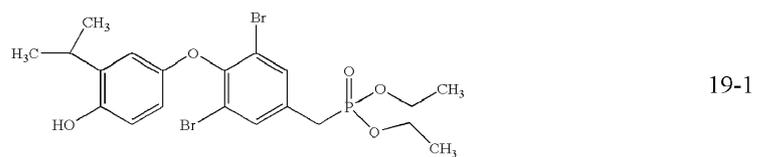
14

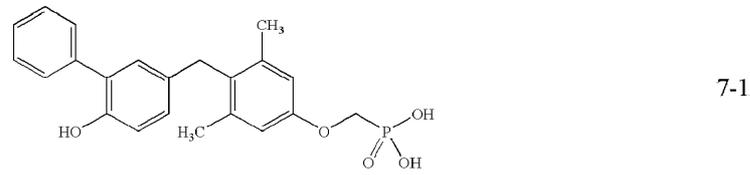
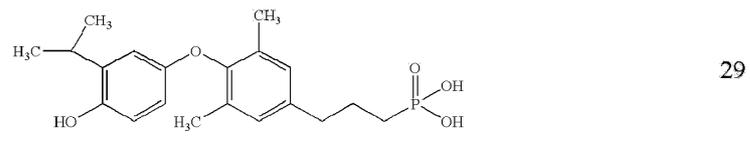
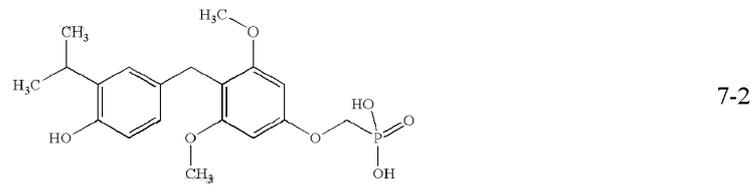
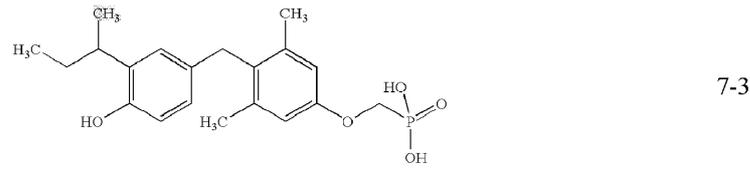
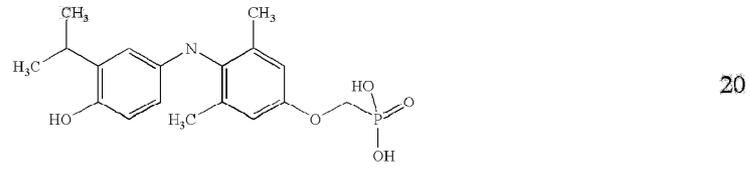
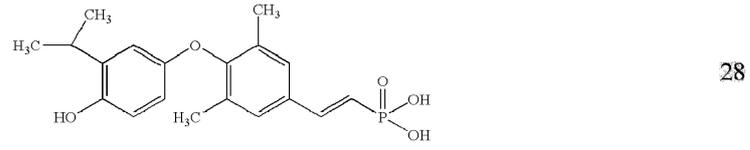


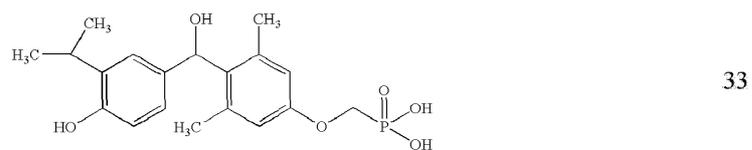
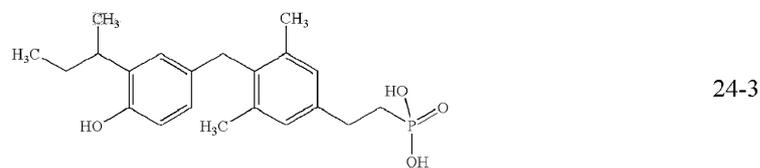
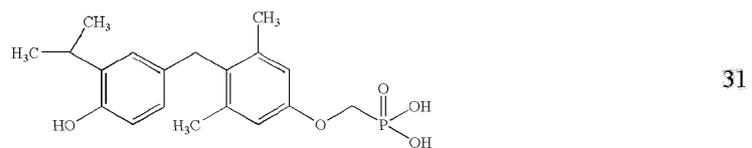
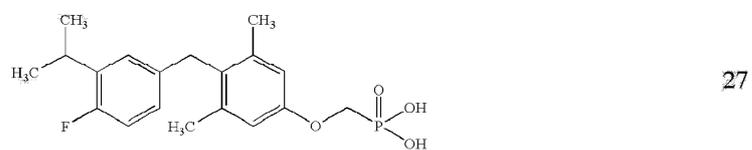
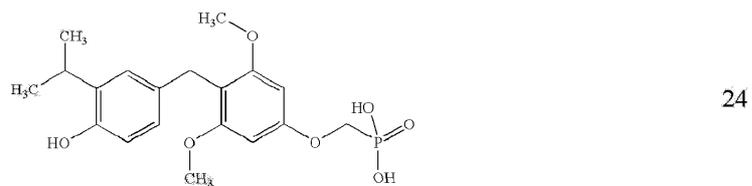
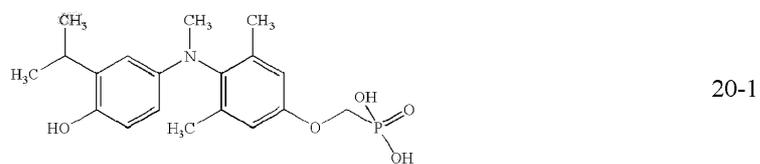
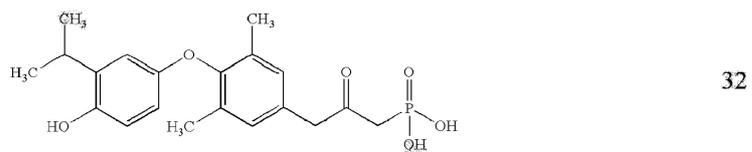
15-1

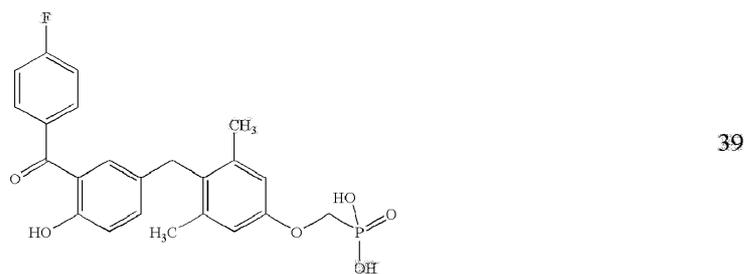
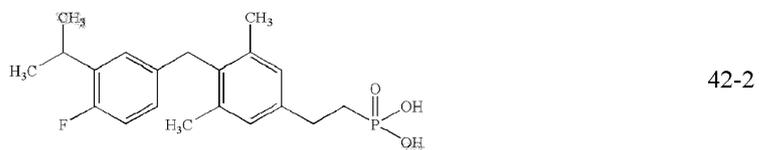
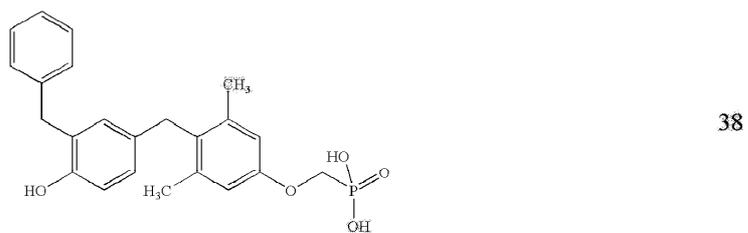
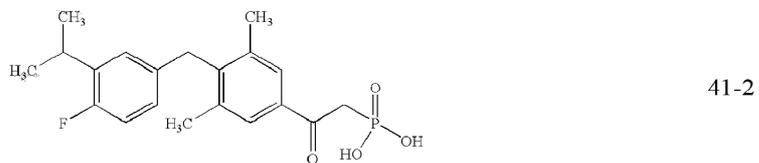
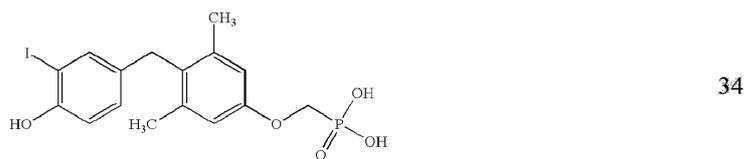


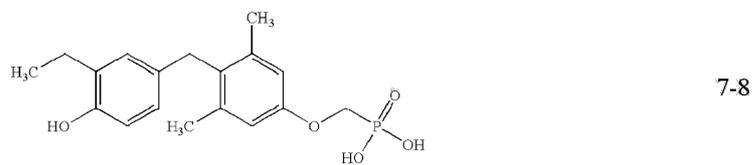
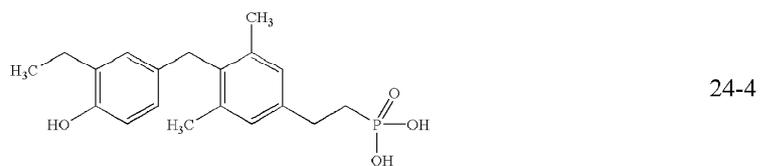
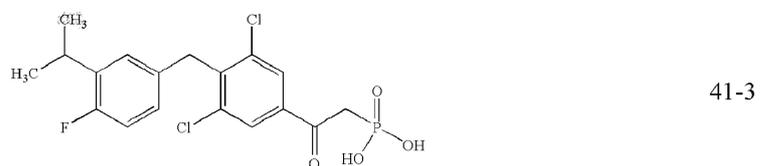
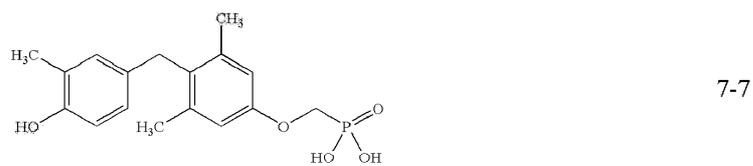
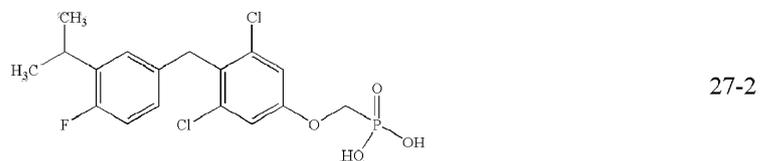
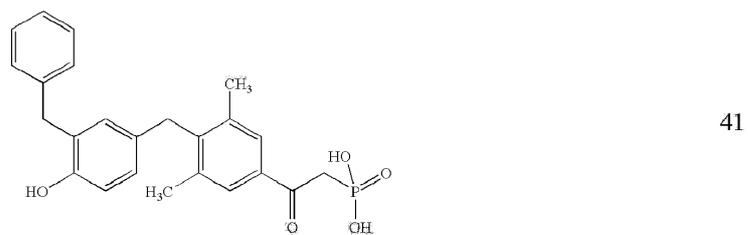


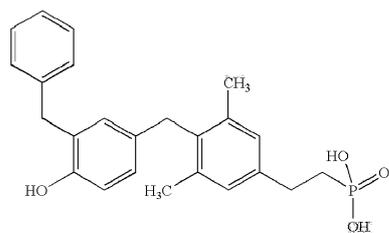




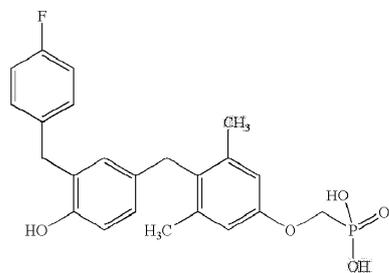




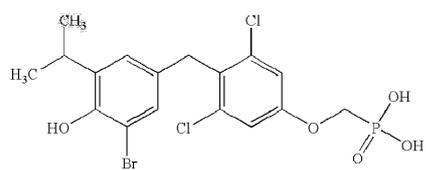




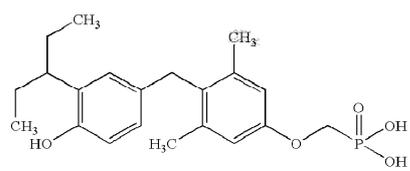
42



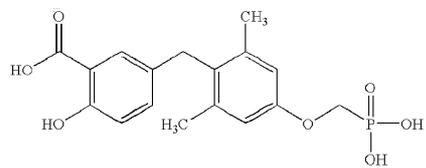
40



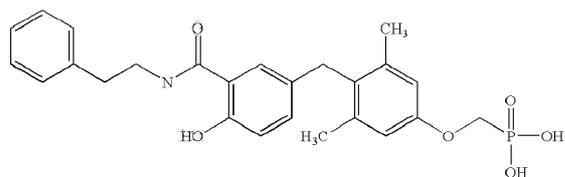
7-14



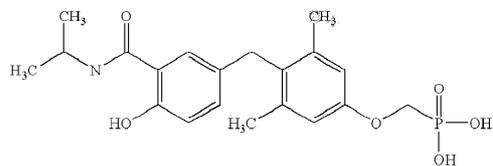
7-9



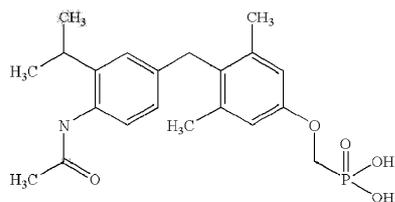
35



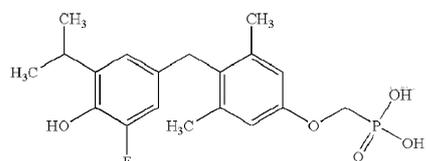
37



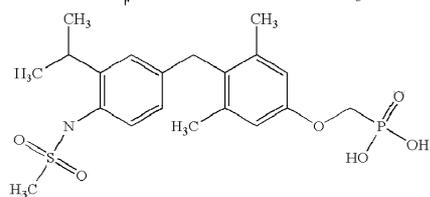
36



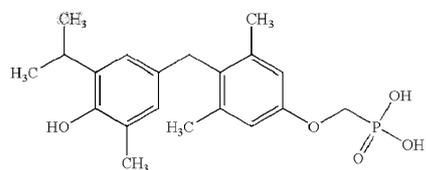
7-12



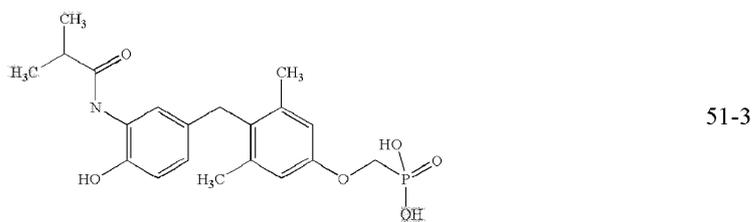
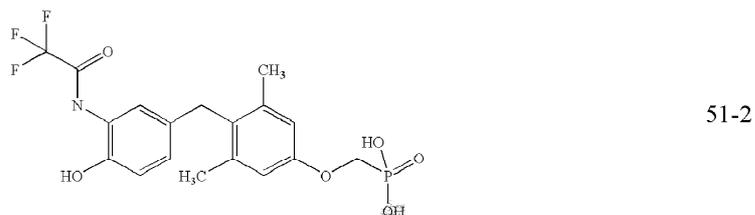
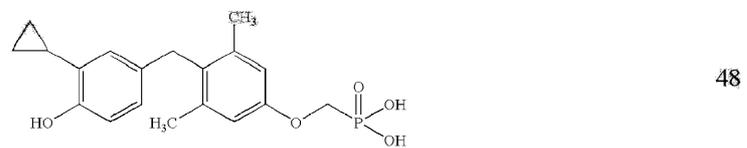
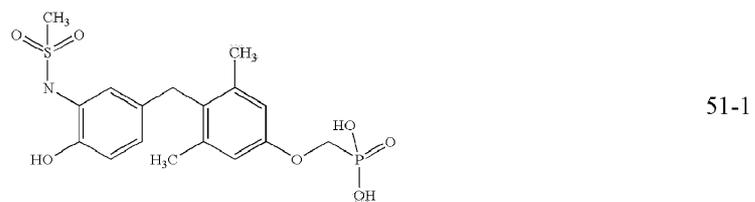
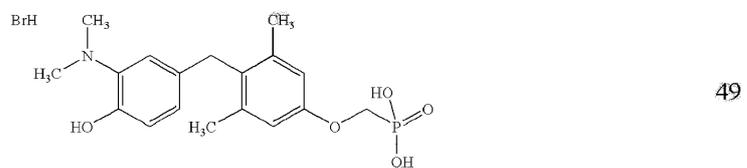
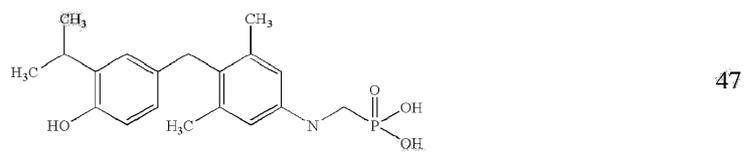
7-11

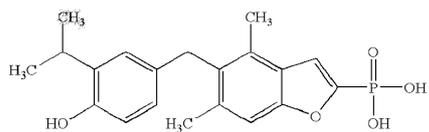


7-13

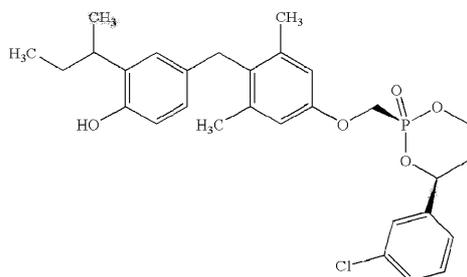


7-10

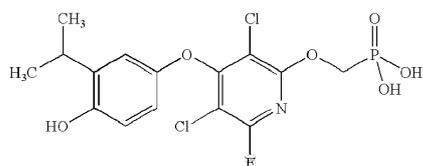




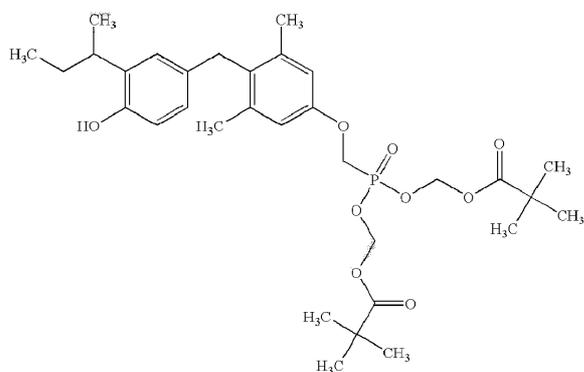
45



13-8

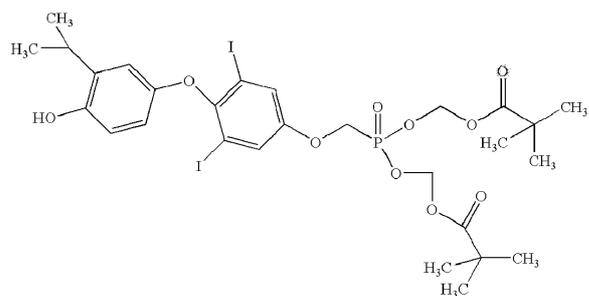


57

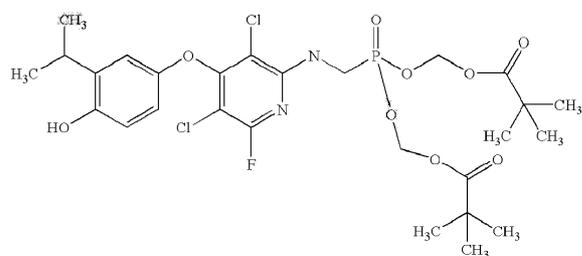


12-4

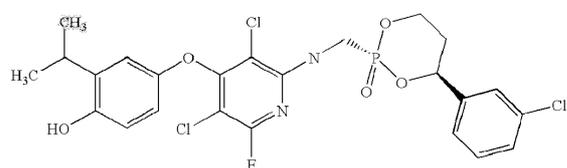
042390



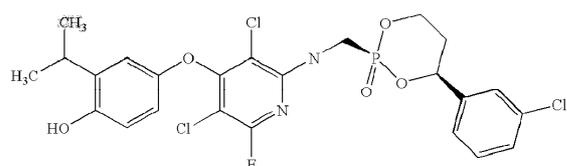
12-7



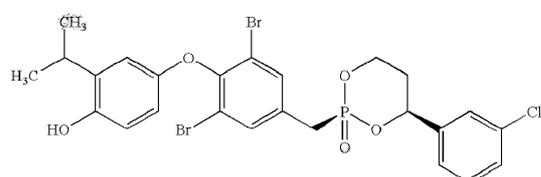
12-9



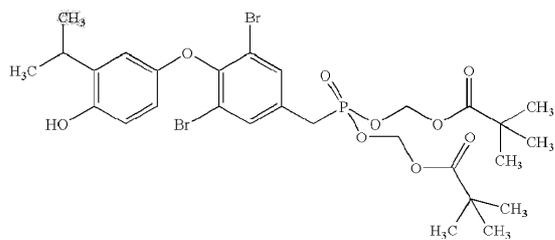
13-12-транс



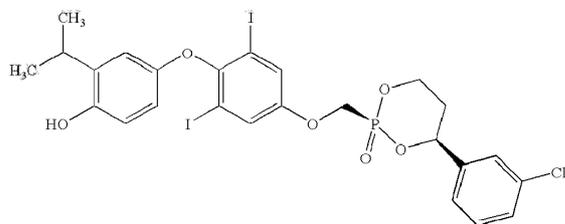
13-12-цис



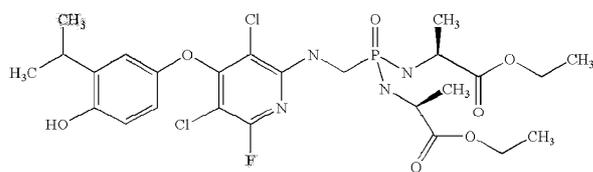
13-9



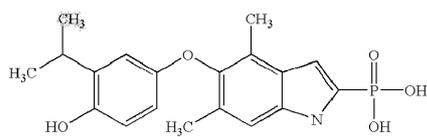
12-5



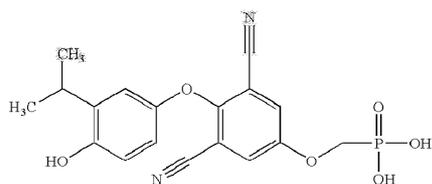
13-10



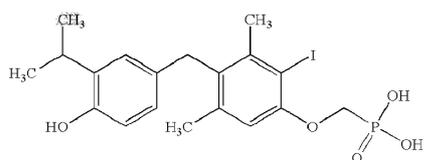
15-6



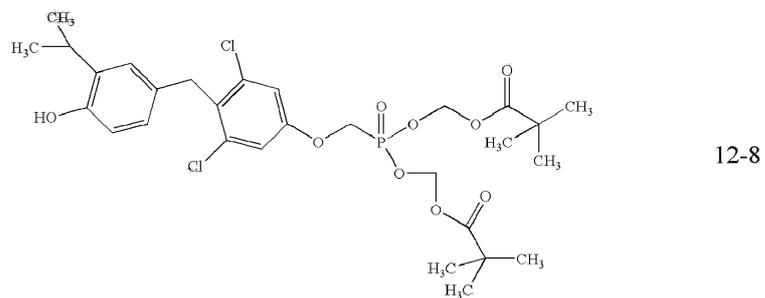
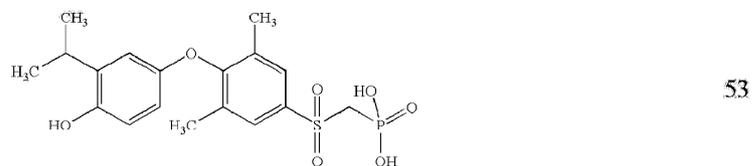
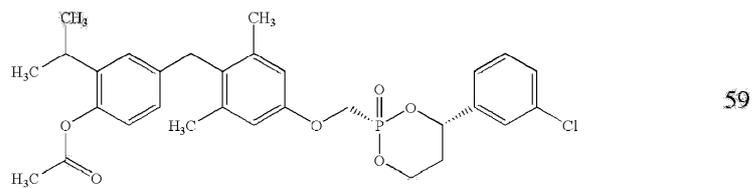
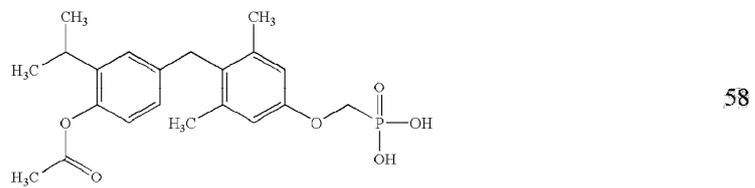
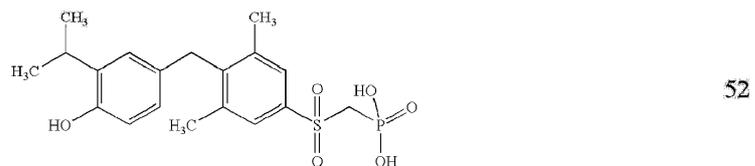
66



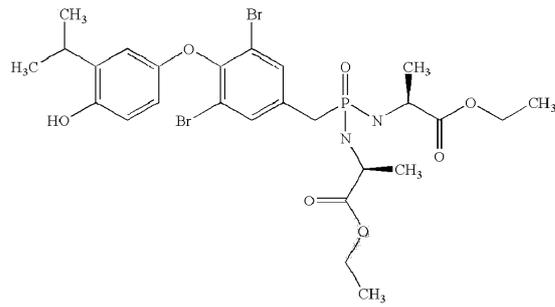
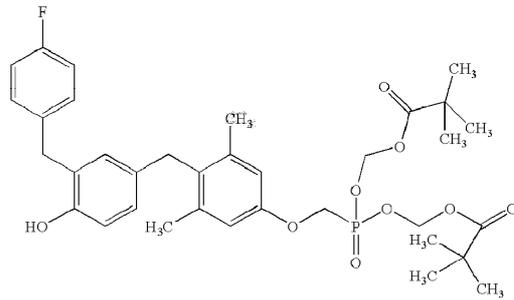
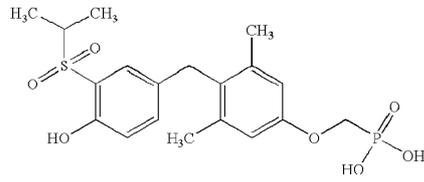
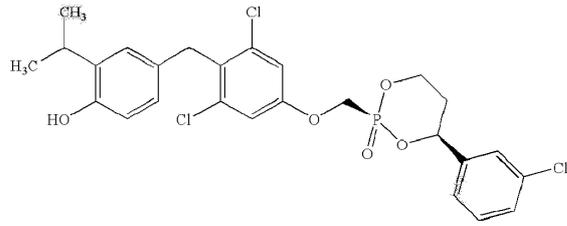
56

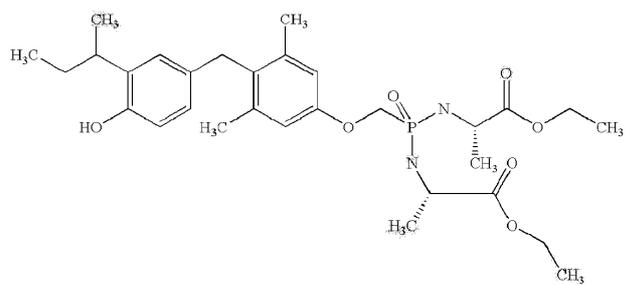


46

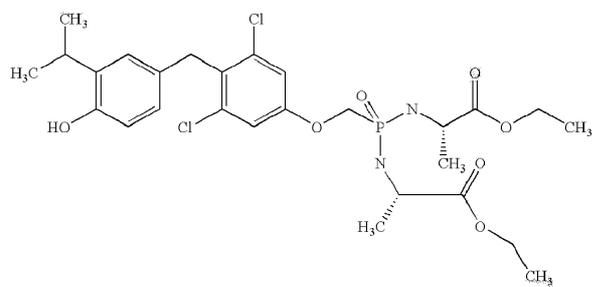


042390

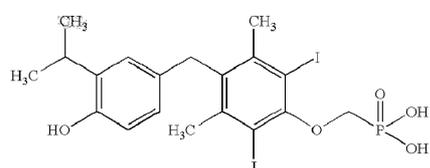




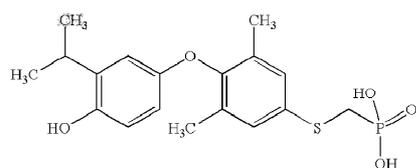
15-4



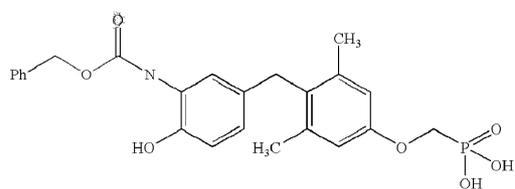
15-7



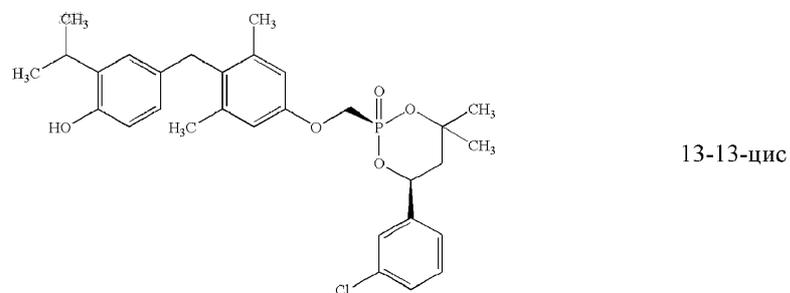
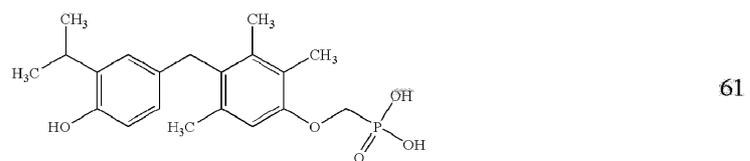
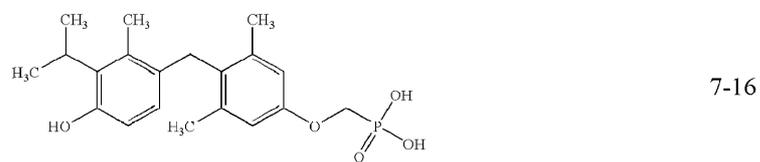
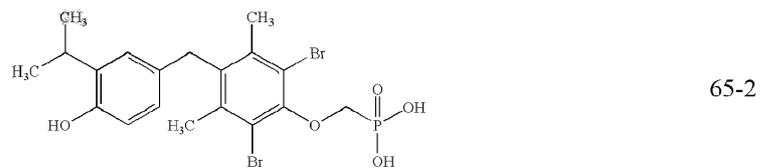
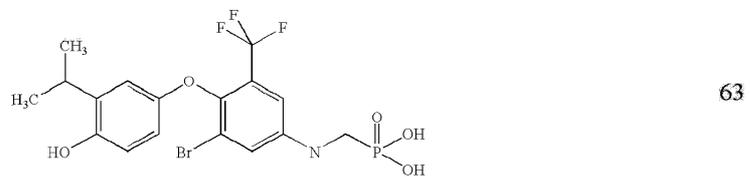
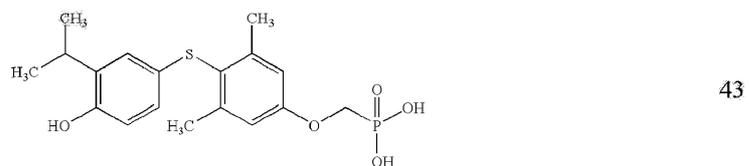
65-1

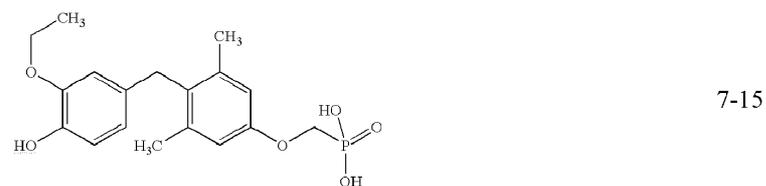
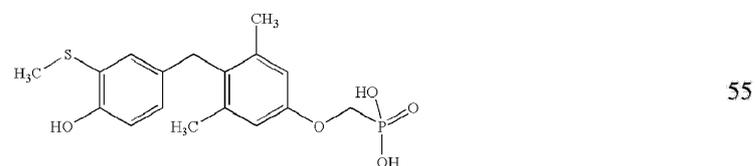
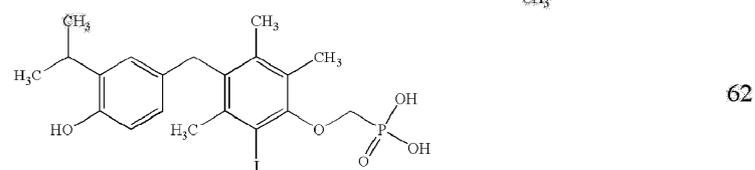
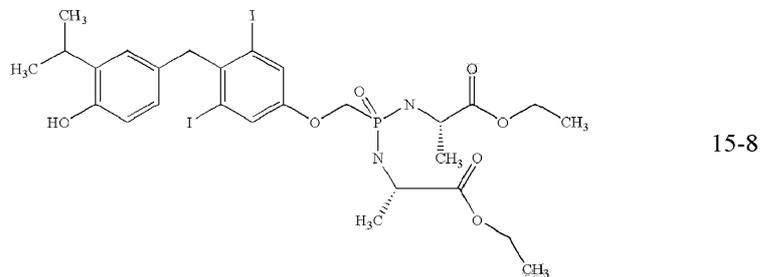
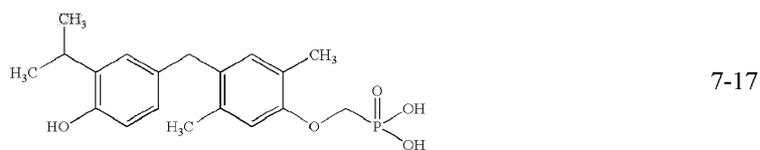
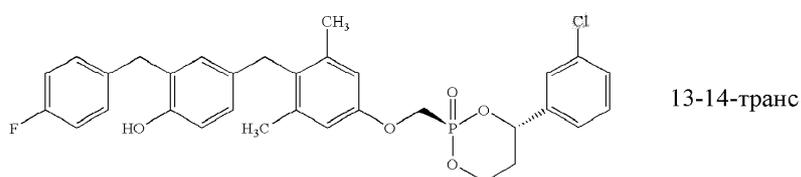
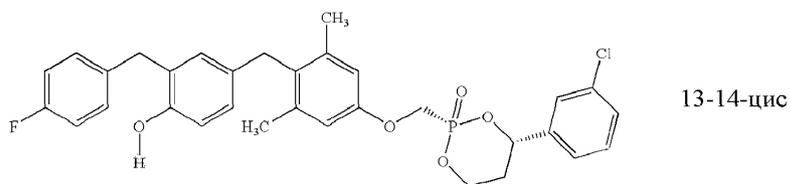
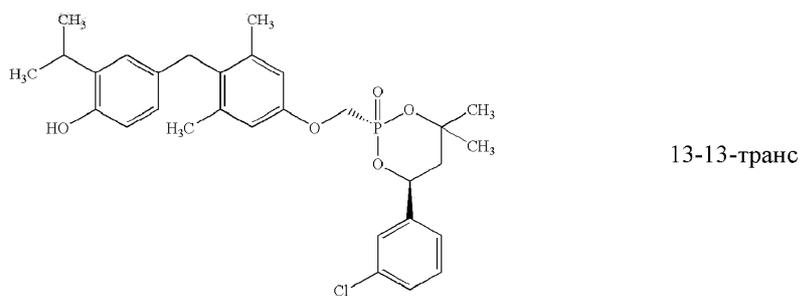


54



50





или их фармацевтически приемлемых солей.

Соединения, описанные выше, могут быть получены согласно известным способам, включая способы, описанные в патенте США № 7829552, который полностью включен в настоящее описание посред-

ством ссылки. Дополнительные агонисты TR β описаны в патенте США № 7514419; публикации заявки на патент США № 2009/002895; публикации заявки на патент США № 2010/0081634; публикации заявки на патент США № 2012/0046364 и публикации заявки PCT № WO 2011/038207, все из которых полностью включены в настоящее описание посредством ссылок.

Фармацевтические композиции.

Соединения, подходящие для применения, описанного выше, могут быть приготовлены в составе фармацевтических композиций для применения для лечения состояний, описанных в настоящем документе. Используются стандартные методы приготовления фармацевтических составов, такие как методы, раскрытые в источнике Remington's The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005), полностью включенном в настоящее описание посредством ссылки. Соответственно некоторые варианты реализации включают фармацевтические композиции, содержащие (а) безопасное и терапевтически эффективное количество соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемых солей и (b) фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, вспомогательное вещество или их комбинацию.

Термин "фармацевтически приемлемый носитель" или "фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество" включает любые и все растворители, разбавители, эмульгаторы, связующие вещества, буферы, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, изотонические и замедляющие всасывание агенты и т.п. или любое другое подобное соединение, которое, как известно специалистам в данной области техники, подходит для применения для получения фармацевтических составов. Применение таких сред и агентов для фармацевтически активных веществ хорошо известно в данной области техники. За исключением случаев, когда какая-либо традиционная среда или агент несовместимы с активным ингредиентом, предполагается их применение в терапевтических композициях. Дополнительные активные ингредиенты также могут быть включены в указанные композиции. Кроме того, могут быть включены различные адъюванты, такие как адъюванты, широко применяемые в данной области техники. Указанные и другие подобные соединения описаны в источниках, например в Merck Index, Merck & Company, Rahway, NJ. Соображения относительно включения различных компонентов в фармацевтические композиции описаны, например, в Gilman et al. (eds.) (1990); Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th ed., Pergamon Press.

Некоторыми примерами веществ, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей или их компонентов, являются сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлоза и ее производные, такие как натрий карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и метилцеллюлоза; порошкообразный трагакант; солод; желатин; тальк; твердые смазывающие вещества, такие как стеариновая кислота и стеарат магния; сульфат кальция; растительные масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и масло какао; полиолы, такие как пропиленгликоль, глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; альгиновая кислота; эмульгаторы, такие как Твины; смачивающие агенты, такие как лаурилсульфат натрия; окрашивающие агенты; ароматизирующие агенты; агенты для таблетирования, стабилизаторы; антиоксиданты; консерванты; апирогенная вода; изотонический солевой раствор и фосфатные буферные растворы.

Выбор фармацевтически приемлемого носителя для применения совместно с целевым соединением определяется способом введения указанного соединения.

Композиции, описанные в настоящем документе, предпочтительно представлены в виде единичной лекарственной формы. В контексте настоящего описания "единичная лекарственная форма" представляет собой композицию, содержащую количество соединения, которое подходит для введения субъекту, в однократной дозе в соответствии с надлежащей медицинской практикой. Получение однократной или единичной лекарственной формы, однако, не означает, что указанную лекарственную форму вводят один раз в сутки или один раз на курс терапии. Единичная лекарственная форма может включать однократную суточную дозу или дробную субдозу (sub-dose), при этом для приема полной суточной дозы в течение суток должны быть введены несколько единичных лекарственных форм. Согласно настоящему описанию единичная лекарственная форма может вводиться чаще или реже, чем один раз в сутки, и может быть введена более одного раза в течение курса терапии. Такие лекарственные формы могут быть введены любым способом, согласующимся с их составом, в том числе перорально, парентерально, и могут быть введены в виде инфузии в течение некоторого периода времени (например, от примерно 30 мин до примерно 2-6 ч). Несмотря на то что конкретно предполагаются однократные введения, композиции, вводимые согласно способам, описанным в настоящем документе, также могут быть введены в виде непрерывной инфузии или с помощью имплантируемого инфузионного насоса.

В способах, описанных в настоящем документе, может применяться любая из множества подходящих форм для различных путей введения, например для перорального, назального, ректального, местного (включая трансдермальное), глазного, внутримозгового, внутричерепного, интратекального, внутриартериального, внутривенного, внутримышечного или других парентеральных путей введения. Специалисту в данной области техники будет понятно, что композиции для перорального и назального введения включают композиции, которые вводят путем ингаляции и которые приготовлены с применением дос-

тупных методик. В зависимости от конкретного желаемого пути введения могут быть применены разнообразные фармацевтически приемлемые носители, хорошо известные в данной области техники. Фармацевтически приемлемые носители включают, например, твердые или жидкие наполнители, разбавители, гидротропные агенты, поверхностно-активные агенты и инкапсулирующие вещества. Могут быть включены необязательные фармацевтически активные вещества, которые по существу не мешают активности соединения. Количество носителя, применяемого в сочетании с соединением, является достаточным для обеспечения практического количества вещества для введения на единичную дозу указанного соединения. Методы и композиции для приготовления лекарственных форм, подходящих для применения в способах, описанных в настоящем документе, описаны в следующих источниках, все из которых включены в настоящее описание посредством ссылок: Modern Pharmaceuticals, 4th ed., chapters 9 and 10 (Banker & Rhodes, editors, 2002); Lieberman et al., Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (1989) и Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 8th Edition (2004).

Могут быть применены различные пероральные лекарственные формы, включая такие твердые формы, как таблетки, капсулы, гранулы и нерасфасованные порошки. Таблетки могут быть прессованными, могут представлять собой тритурационные таблетки, могут быть покрыты энтеросолюбильной оболочкой, покрыты сахарной оболочкой, покрыты пленочной оболочкой или могут быть получены путем многократного прессования (multiple-compressed), могут содержать подходящие связующие вещества, смазывающие агенты, разбавители, разрыхляющие агенты, окрашивающие агенты, ароматизирующие агенты, агенты, вызывающие текучесть, и агенты, способствующие плавлению. Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают водные растворы, эмульсии, суспензии, растворы и/или суспензии, восстановленные из нешипучих гранул, и шипучие препараты, восстановленные из шипучих гранул, и содержат подходящие растворители, консерванты, эмульгирующие агенты, суспендирующие агенты, разбавители, подсластители, агенты, способствующие плавлению, окрашивающие агенты и ароматизирующие агенты.

Фармацевтически приемлемые носители, подходящие для приготовления единичных лекарственных форм для перорального введения, хорошо известны в данной области техники. Таблетки обычно содержат традиционные фармацевтически совместимые адьюванты, такие как инертные разбавители, такие как карбонат кальция, карбонат натрия, маннит, лактоза и целлюлоза; связующие вещества, такие как крахмал, желатин и сахароза; разрыхлители, такие как крахмал, альгиновая кислота и кроскармеллоза; смазывающие агенты, такие как стеарат магния, стеариновая кислота, микрокристаллическая целлюлоза, карбоксиметилцеллюлоза и тальк. Таблетки также могут содержать солибулизаторы или эмульгаторы, такие как полоксамеры, кремофор/Kolliphor/Lutrol®, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза или другие вещества, которые известны в данной области техники. Для улучшения характеристик текучести порошковой смеси могут быть применены вещества, способствующие скольжению, такие как диоксид кремния. Для обеспечения внешнего вида могут быть добавлены окрашивающие агенты, такие как красители для пищевых продуктов, лекарств и косметики (FD&C, "food, drugs and cosmetic"). Подсластители и ароматизирующие агенты, такие как аспартам, сахарин, ментол, перечная мята и фруктовые отдушки, являются ценными адьювантами для жевательных таблеток. Капсулы обычно содержат один или более твердых разбавителей, раскрытых выше. Выбор компонентов носителей зависит от второстепенных соображений, таких как вкус, стоимость и стабильность при хранении, которые могут быть легко сделаны специалистом в данной области техники.

Композиции для перорального (ПО) введения также включают жидкие растворы, эмульсии, суспензии и тому подобное. Фармацевтически приемлемые носители, подходящие для получения таких композиций, хорошо известны в данной области техники. Типичные компоненты носителей для сиропов, эликсиров, эмульсий и суспензий включают этанол, глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, жидкую сахарозу, сорбит и воду. Для суспензий типичные суспендирующие агенты включают метилцеллюлозу, натрий карбоксиметилцеллюлозу, АВИЦЕЛ RC-591 (AVICEL RC-591), трагакант и альгинат натрия; типичные смачивающие агенты включают лецитин и полисорбат 80; а типичные консерванты включают метилпарабен и бензоат натрия. Жидкие композиции для перорального введения также могут содержать один или более компонентов, таких как подсластители, ароматизирующие агенты и красители, раскрытые выше.

На такие композиции также могут быть нанесены покрытия с помощью традиционных методов, обычно покрытия, зависящие от pH или времени, так что целевое соединение высвобождается в желудочно-кишечном тракте в непосредственной близости от желаемой области местного применения или в разное время для продления желаемого действия. Такие лекарственные формы обычно содержат, но не ограничиваются ими, один или более из фталата ацетата целлюлозы, фталата поливинилацетата, фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, этилцеллюлозы, покрытий из Эудрагита (Eudragit), восков и шеллака.

Композиции, описанные в настоящем документе, могут необязательно содержать другие активные лекарственные вещества.

Другие композиции, подходящие для применения для достижения системной доставки целевых соединений, включают лекарственные формы для сублингвального, буккального и назального введения. Такие композиции обычно содержат одно или более из растворимых веществ-наполнителей, таких как

сахароза, сорбит и маннит, и связующие вещества, такие как гуммиарабик (асасiа), микрокристаллическая целлюлоза, карбоксиметилцеллюлоза и гидроксипропилметилцеллюлоза. Также могут быть включены вещества, способствующие скольжению, смазывающие вещества, подсластители, красители, антиоксиданты и ароматизирующие агенты, раскрытые выше.

Жидкую композицию, которая разработана для местного офтальмологического применения, готовят таким образом, чтобы ее можно было вводить местно в глаз. Комфорт может быть максимизирован, насколько это возможно, хотя иногда из соображений приготовления (например, стабильности лекарственного средства) может быть необходимо, чтобы комфорт оказался меньше оптимального. В том случае, если комфорт не может быть максимизирован, жидкость может быть приготовлена таким образом, чтобы такая жидкость переносилась пациентом при местном офтальмологическом применении. Кроме того, офтальмологически приемлемая жидкость либо может быть упакована для однократного применения, либо может содержать консервант для предотвращения загрязнения в течение нескольких применений.

Растворы или лекарственные средства для офтальмологического применения часто готовят с применением физиологического раствора в качестве основной переносящей среды. Офтальмологические растворы предпочтительно могут поддерживаться при комфортном рН с помощью подходящей буферной системы. Составы также могут содержать традиционные фармацевтически приемлемые консерванты, стабилизаторы и поверхностно-активные вещества.

Консерванты, которые могут быть применены в фармацевтических композициях, раскрытых в настоящем описании, включают, но не ограничиваются ими, бензалкония хлорид, полигексаметиленбигуанид (PHMB), хлорбутанол, тимеросал, ацетат фенилртути и нитрат фенилртути. Подходящим поверхностно-активным веществом является, например, Твин 80. Кроме того, в офтальмологических препаратах, раскрытых в настоящем описании, могут быть применены различные подходящие переносящие среды. Указанные переносящие среды включают, но не ограничиваются ими, поливиниловый спирт, повидон, гидроксипропилметилцеллюлозу, полоксамеры, карбоксиметилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу и очищенную воду.

При необходимости или для удобства могут быть добавлены регуляторы тоничности. Они включают, но не ограничиваются ими, соли, в частности хлорид натрия, хлорид калия, маннит и глицерин или любой другой подходящий офтальмологически приемлемый регулятор тоничности.

Могут быть применены различные буферы и средства для регулирования рН при условии, что полученный в результате препарат будет офтальмологически приемлемым. Для многих композиций рН будет составлять от 4 до 9. Соответственно буферы включают ацетатные буферы, цитратные буферы, фосфатные буферы и боратные буферы. Для регулирования рН указанных составов при необходимости могут быть применены кислоты или основания.

Офтальмологически приемлемые антиоксиданты включают, но не ограничиваются ими, метабисульфит натрия, тиосульфат натрия, ацетилцистеин, бутилированный гидроксанизол и бутилированный гидрокситолуол.

Другими вспомогательными компонентами, которые могут быть включены в офтальмологические препараты, являются хелатирующие агенты. Подходящим хелатирующим агентом является эдетат натрия, хотя вместо него или в сочетании с ним могут быть применены и другие хелатирующие агенты.

Для местного применения, включая трансдермальное введение, применяют кремы, мази, гели, растворы или суспензии и т.д., содержащие соединение, раскрытое в настоящем описании. Составы для местного применения в общем случае могут состоять из фармацевтического носителя, соразтворителя, эмульгатора, усилителя проникновения, системы консервантов и смягчающего средства.

Для внутривенного введения соединения и композиции, описанные в настоящем документе, могут быть растворены или диспергированы в фармацевтически приемлемом разбавителе, таком как солевой раствор или раствор декстрозы. Для достижения желаемого рН могут быть включены подходящие вспомогательные вещества, включая, но не ограничиваясь ими, NaOH, карбонат натрия, ацетат натрия, HCl и лимонную кислоту. В различных вариантах реализации рН готовой композиции составляет от 2 до 8 или предпочтительно от 4 до 7. Вспомогательные вещества-антиоксиданты могут включать бисульфит натрия, ацетон-бисульфит натрия, формальдегид-сульфоксилат натрия, тиомочевину и ЭДТА. Другие неограничивающие примеры подходящих вспомогательных веществ, которые можно обнаружить в готовой композиции для внутривенного введения, могут включать фосфаты натрия или калия, лимонную кислоту, винную кислоту, желатин и углеводы, такие как декстроза, маннит и декстран. Другие приемлемые вспомогательные вещества описаны в источниках Powell, et al., *Compendium of Excipients for Parenteral Formulations*, PDA J. Pharm. Sci. and Tech., 1998, 52, 238-311; и Nema et al., *Excipients and Their Role in Approved Injectable Products: Current Usage and Future Directions*, PDA J. Pharm. Sci. Tech., 2011, 65, 287-332, оба из которых полностью включены в настоящее описание посредством ссылок. Для обеспечения бактериостатического или фунгистатического раствора также могут быть включены антимикробные агенты, включая, но не ограничиваясь ими, нитрат фенилртути, тимеросал, бензетония хлорид, бензалкония хлорид, фенол, крезол и хлорбутанол.

Композиции для внутривенного введения могут быть предоставлены лицам, осуществляющим уход

за пациентами, в форме одного или более твердых веществ, которые восстанавливают с помощью подходящего разбавителя, такого как стерильная вода, солевой раствор или декстроза в воде, незадолго до введения. В других вариантах реализации указанные композиции предоставляют в растворе, готовом для парентерального введения. В других вариантах реализации указанные композиции предоставляют в растворе, который дополнительно разбавляют перед введением. В вариантах реализации, которые включают введение комбинации соединения, описанного в настоящем документе, и другого агента, указанная комбинация может быть предоставлена лицам, осуществляющим уход, в виде смеси, или лица, осуществляющие уход, могут смешивать указанные два агента перед введением, или указанные два агента могут быть введены по отдельности.

Фактическая единичная доза активных соединений, описанных в настоящем документе, зависит от конкретного соединения и от состояния, подлежащего лечению. В некоторых вариантах реализации указанная доза может составлять от примерно 0,01 мг/кг до примерно 120 мг/кг массы тела или более, от примерно 0,05 мг/кг или менее до примерно 70 мг/кг, от примерно 0,1 мг/кг до примерно 50 мг/кг массы тела, от примерно 1,0 мг/кг до примерно 10 мг/кг массы тела, от примерно 5,0 мг/кг до примерно 10 мг/кг массы тела или от примерно 10,0 мг/кг до примерно 20,0 мг/кг массы тела. В некоторых вариантах реализации указанная доза может составлять менее 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 25, 20, 10, 7,5, 6, 5, 4, 3, 2,5, 1, 0,5, 0,1, 0,05 или 0,005 мг/кг массы тела. В некоторых вариантах реализации фактическая единичная доза составляет 0,05, 0,07, 0,1, 0,3, 1,0, 3,0, 5,0, 10,0 или 25,0 мг/кг массы тела. Таким образом, при введении индивидууму массой 70 кг диапазон доз будет составлять от примерно 0,1 до 70 мг, от примерно 1 мг до примерно 50 мг, от примерно 0,5 мг до примерно 10 мг, от примерно 1 мг до примерно 10 мг, от примерно 2,5 мг до примерно 30 мг, от примерно 35 мг или менее до примерно 700 мг или более, от примерно 7 мг до примерно 600 мг, от примерно 10 мг до примерно 500 мг, или от примерно 20 мг до примерно 300 мг, или от примерно 200 мг до примерно 2000 мг. В некоторых вариантах реализации фактическая единичная доза составляет 5 мг. В некоторых вариантах реализации фактическая единичная доза составляет 10 мг. В некоторых вариантах реализации фактическая единичная доза составляет 25 мг. В некоторых вариантах реализации фактическая единичная доза составляет 250 мг или менее. В некоторых вариантах реализации фактическая единичная доза составляет 100 мг или менее. В некоторых вариантах реализации фактическая единичная доза составляет 70 мг или менее.

Указанные соединения также могут быть включены в составы для доставки за пределы системного кровотока. Такие составы могут включать покрытые энтеросолюбильной оболочкой капсулы, таблетки, мягкие гели, полученные распылительной сушкой порошки, полимерные матрицы, гидрогели, покрытые энтеросолюбильной оболочкой твердые вещества, кристаллические твердые вещества, аморфные твердые вещества, стекловидные твердые вещества, покрытые оболочкой микронизированные частицы, жидкости, распыляемые жидкости, аэрозоли или микрокапсулы.

Способы введения.

Композиции, описанные выше, могут быть введены с применением любого подходящего пути введения, например, путем инъекции, например, подкожно, внутримышечно, внутривенно, внутривенно или внутриартериально; местно, например, с помощью крема, лосьона или пластыря; перорально, например, с помощью пилюли, растворенной жидкости, суспензии для перорального введения, буккальной пленки или средства для полоскания рта; назально, например, с помощью назального аэрозоля, порошка или спрея; или окулярно, например, с помощью глазных капель. В некоторых вариантах реализации указанная композиция может быть введена один раз, два раза, три раза или четыре раза в сутки. В других вариантах реализации указанная композиция может быть введена один раз, два раза или три раза в неделю. В других вариантах реализации указанную композицию вводят через сутки, один раз в трое суток или один раз в четверо суток. В других вариантах реализации указанную композицию вводят один раз в две недели, один раз в три недели или один раз в четыре недели. В других вариантах реализации указанную композицию вводят один раз в месяц или два раза в месяц.

В некоторых вариантах реализации вводят начальную нагрузочную дозу, которая выше, чем последующие дозы (поддерживающие дозы). Лекарственная форма или способ введения поддерживающей дозы может отличаться от лекарственной формы или способа введения, применяемого для нагрузочной дозы. В любом из вариантов реализации, раскрытых в настоящем описании, введение поддерживающей дозы может включать введение единичной лекарственной формы по любой схеме приема, рассмотренной в настоящем описании, включая, но не ограничиваясь ими, введение ежемесячно или несколько раз в месяц, один раз в две недели или несколько раз за две недели, еженедельно или несколько раз в неделю, ежесуточно или несколько раз в сутки. В настоящем описании предполагается, что "лекарственные каникулы" (dosing holidays) могут быть включены в период введения поддерживающей дозы. Такие "лекарственные каникулы" могут происходить непосредственно после введения нагрузочной дозы или в любой момент в течение периода введения поддерживающей дозы. В некоторых вариантах реализации нагрузочная доза составляет 300 мг или менее, 250 мг или менее, 200 мг или менее, 150 мг или менее или 100 мг или менее. В некоторых вариантах реализации поддерживающая доза составляет 300 мг или менее, 200 мг или менее, 100 мг или менее, 50 мг или менее, 25 мг или менее, 10 мг или менее, 5 мг или менее или 1 мг или менее.

Способы лечения.

Некоторые варианты реализации способов и композиций согласно настоящему описанию относятся к способу снижения или предотвращения отложения белков внеклеточного матрикса, включающему введение эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, субъекту, нуждающемуся в этом. В некоторых вариантах реализации указанное отложение белков внеклеточного матрикса может включать аномальное или избыточное отложение указанных белков. В некоторых вариантах реализации указанные белки внеклеточного матрикса могут включать один или более из коллагена, кератина, эластина или фибрина. В некоторых вариантах реализации указанные белки внеклеточного матрикса могут включать коллаген. В некоторых вариантах реализации указанные белки внеклеточного матрикса могут включать коллаген I типа. В некоторых вариантах реализации указанные белки внеклеточного матрикса могут включать коллаген Ia типа. В некоторых вариантах реализации указанные белки внеклеточного матрикса могут включать коллаген III типа. Некоторые варианты реализации композиций и способов согласно настоящему описанию относятся к способу лечения фиброза или его симптомов или последствий, включающему введение эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, субъекту, нуждающемуся в этом.

В некоторых вариантах реализации соединения и композиции, содержащие соединения, описанные в настоящем документе, могут быть применены для лечения различных состояний, возникающих в результате фиброза или воспаления и конкретно включающих состояния, связанные с аномальным отложением коллагена. Иллюстративные состояния включают болезнь накопления гликогена III типа (GSD III), болезнь накопления гликогена VI типа (GSD VI), болезнь накопления гликогена IX типа (GSD IX), неалкогольный стеатогепатит (NASH), цирроз, гепатит, склеродермию, алкогольную жировую болезнь печени, атеросклероз, астму, фиброз сердца, фиброз трансплантата органа, фиброз мышц, фиброз поджелудочной железы, фиброз костного мозга, фиброз печени, цирроз печени и желчного пузыря, фиброз селезенки, фиброз легких, идиопатический легочный фиброз, диффузное паренхиматозное заболевание легких, идиопатический интерстициальный фиброз, диффузный интерстициальный фиброз, интерстициальный пневмонит, десквамативную интерстициальную пневмонию, респираторный бронхит, интерстициальное заболевание легких, хроническое интерстициальное заболевание легких, острый интерстициальный пневмонит, гиперчувствительный пневмонит, неспецифическую интерстициальную пневмонию, криптогенную организующуюся пневмонию, лимфоцитарную интерстициальную пневмонию, пневмокониоз, силикоз, эмфизему, интерстициальный фиброз, саркоидоз, медиастинальный фиброз, фиброз сердца, предсердный фиброз, эндомикардиальный фиброз, фиброз почек, хроническую болезнь почек, диабет II типа, макулярную дегенерацию, келоидные поражения, гипертрофический рубец, нефрогенный системный фиброз, фиброз после инъекций, осложнения после хирургической операции, фиброзную хроническую васкулопатию аллотрансплантата и/или хроническое отторжение трансплантированных органов, фиброз, связанный с ишемическим реперфузионным повреждением, поствазэктомический болевой синдром, фиброз, связанный с ревматоидным артритом, артрофиброз, болезнь Дюпюитрена, дерматомиозит-полимиозит, смешанное заболевание соединительной ткани, фиброзные пролиферативные поражения ротовой полости, фиброзирующие стриктуры кишечника, болезнь Крона, глиальное рубцевание, лептоменингеальный фиброз, менингит, системную красную волчанку, фиброз, вызванный воздействием радиации, фиброз, вызванный разрывом кисты молочной железы, миелофиброз, ретроперитонеальный фиброз, прогрессивный массивный фиброз или их симптомы или последствия или другие заболевания или состояния, приводящие к избыточному отложению компонентов внеклеточного матрикса, таких как коллаген.

В некоторых вариантах реализации способы согласно настоящему описанию включают способы лечения, улучшения течения или предотвращения фиброзного состояния. В некоторых вариантах реализации указанное фиброзное состояние может быть вторичным по отношению к другому состоянию. В некоторых вариантах реализации указанное фиброзное состояние или первичное состояние может также включать хроническое воспаление органа, ткани, пространственной области (spatial region) или жидкостного участка (fluid-connected area) тела субъекта. В некоторых вариантах реализации указанное воспаление может включать активацию одного или более TGF- β -зависимых сигнальных путей. В некоторых вариантах реализации указанные TGF- β -зависимые сигнальные пути могут содержать один или более элементов, чувствительных к T3 или T4. В некоторых вариантах реализации указанное фиброзное состояние может включать аномальное или избыточное отложение одного или более из коллагена, кератина или эластина. В некоторых вариантах реализации указанное фиброзное состояние может включать аномальное или избыточное отложение коллагена. В некоторых вариантах реализации указанное фиброзное состояние может включать аномальное или избыточное отложение коллагена I типа. В некоторых вариантах реализации указанное фиброзное состояние может включать аномальное или избыточное отложение коллагена Ia типа. В некоторых вариантах реализации указанное фиброзное состояние может включать аномальное или избыточное отложение коллагена III типа. В некоторых вариантах реализации указанное фиброзное состояние может включать одно или более из болезни накопления гликогена III типа (GSD III), болезни накопления гликогена VI типа (GSD VI), болезни накопления гликогена IX типа (GSD IX), неалкогольного стеатогепатита (NASH), цирроза, гепатита, склеродермии, алкогольной жирово-

вой болезни печени, атеросклероза, астмы, фиброза сердца, фиброза трансплантата органа, фиброза мышц, фиброза поджелудочной железы, фиброза костного мозга, фиброза печени, цирроза печени и желчного пузыря, фиброза селезенки, склеродермии, фиброза легких, идиопатического легочного фиброза, диффузного паренхиматозного заболевания легких, идиопатического интерстициального фиброза, диффузного интерстициального фиброза, интерстициального пневмонита, десквамативной интерстициальной пневмонии, респираторного бронхолита, интерстициального заболевания легких, хронического интерстициального заболевания легких, острого интерстициального пневмонита, гиперчувствительного пневмонита, неспецифической интерстициальной пневмонии, криптогенной организуемой пневмонии, лимфоцитарной интерстициальной пневмонии, пневмокозиоза, силикоза, эмфиземы, интерстициального фиброза, саркоидоза, медиастинального фиброза, фиброза сердца, предсердного фиброза, эндомикардиального фиброза, фиброза почек, хронической болезни почек, диабета II типа, макулярной дегенерации, келоидных поражений, гипертрофического рубца, нефрогенного системного фиброза, фиброза после инъекций, осложнений после хирургической операции, фиброзной хронической васкулопатии аллотрансплантата и/или хронического отторжения трансплантированных органов, фиброза, связанного с ишемическим реперфузионным повреждением, поствазэктомического болевого синдрома, фиброза, связанного с ревматоидным артритом, артрофиброза, болезни Дюпюитрена, дерматомиозита-полимиозита, смешанного заболевания соединительной ткани, фиброзных пролиферативных поражений ротовой полости, фиброзирующих стриктур кишечника, болезни Крона, глиального рубцевания, лептоменингеального фиброза, менингита, системной красной волчанки, фиброза, вызванного воздействием радиации, фиброза, вызванного разрывом кисты молочной железы, миелофиброза, ретроперитонеального фиброза, прогрессивного массивного фиброза. В некоторых вариантах реализации указанное фиброзное состояние может включать одно или более из GSD III, GSD IX, неалкогольного стеатогепатита, цирроза печени и/или поджелудочной железы, склеродермии, идиопатического легочного фиброза, псориаза, алкогольной жировой болезни печени, болезни Дюпюитрена и/или любой их комбинации.

Согласно способам и композициям согласно настоящему описанию агонисты тиреоидных рецепторов, такие как агонисты, раскрытые в настоящем описании и, в частности, включающие соединения 1-4, могут быть введены субъекту для лечения, улучшения течения, предотвращения или излечения фиброзного состояния или состояния, при котором фиброз является симптомом или последствием. Согласно способам и композиции, раскрытым в настоящем описании, указанное фиброзное состояние или состояние, последствием которого является фиброз, может также включать хроническое воспаление. Согласно способам и композициям, раскрытым в настоящем описании, указанное фиброзное состояние или состояние, последствием которого является фиброз, может также включать активацию одного или более TGF- β -зависимых сигнальных путей. Согласно способам и композициям, раскрытым в настоящем описании, указанное фиброзное состояние или состояние, последствием которого является фиброз, может также включать активацию и/или репрессию одного или более зависимых от тиреоидного рецептора бета (TR β) сигнальных путей. Согласно способам и композициям, раскрытым в настоящем описании, указанное фиброзное состояние или состояние, последствием которого является фиброз, может также включать участие сигнальных путей, чувствительных к триодтиронию (T3), тироксину (T4), любой их комбинации или их миметикам. Согласно способам и композициям, раскрытым в настоящем описании, указанное фиброзное состояние или состояние, последствием которого является фиброз, может также включать участие рецепторов, чувствительных к T3, T4, любой их комбинации или их миметикам. В некоторых вариантах реализации способов и композиций, раскрытых в настоящем описании, указанное фиброзное состояние или состояние, последствием которого является фиброз, может включать участие TR β . В некоторых вариантах реализации способов и композиций, раскрытых в настоящем описании, указанное фиброзное состояние или состояние, последствием которого является фиброз, может включать одно или более состояний, которые предотвращают, ослабляют или излечивают путем введения одного или более агонистов TR β . В некоторых вариантах реализации способов и композиций, раскрытых в настоящем описании, указанное фиброзное состояние или состояние, последствием которого является фиброз, может включать одно или более состояний, которые предотвращают, ослабляют или излечивают путем введения одного или более из соединений 1-4. В некоторых вариантах реализации указанные один или более агонистов TR β или указанные одно или более из соединений 1-4 могут быть введены совместно с одним или более активными лекарственными соединениями и/или одним или более вспомогательными веществами. В некоторых вариантах реализации указанные один или более агонистов TR β или указанные одно или более из соединений 1-4 могут быть введены до, во время или после хирургического вмешательства, фототерапии или ультразвуковой терапии. В некоторых вариантах реализации указанные один или более агонистов TR β или указанные одно или более из соединений 1-4 могут быть введены совместно с одним или более из Пирфенидона, нинтеданиба, и/или антагониста рецепторов фактора роста фибробластов, и/или коллагеназы, такой как коллагеназа *Clostridium histolyticum*.

В некоторых вариантах реализации композиций и способов, описанных в настоящем документе, предложены композиции и способы для лечения, улучшения течения, предотвращения или излечения отложения коллагена. В некоторых вариантах реализации указанное отложение коллагена включает и

аномальное или избыточное отложение коллагена. В некоторых вариантах реализации указанное отложение коллагена может включать аномальное или избыточное отложение коллагена I типа. В некоторых вариантах реализации указанное отложение коллагена может включать аномальное или избыточное отложение коллагена Ia типа. В некоторых вариантах реализации указанное отложение коллагена может включать аномальное или избыточное отложение коллагена III типа. Согласно способам и композициям, раскрытым в настоящем описании, указанное отложение коллагена может также включать участие рецепторов, чувствительных к T3, T4, любой их комбинации или их миметикам. В некоторых вариантах реализации способов и композиций, раскрытых в настоящем описании, указанное отложение коллагена может включать участие TR β . В некоторых вариантах реализации способов и композиций, раскрытых в настоящем описании, указанное отложение коллагена может быть предотвращено, ослаблено или излечено путем введения одного или более агонистов TR β . В некоторых вариантах реализации способов и композиций, раскрытых в настоящем описании, указанное отложение коллагена может быть предотвращено, ослаблено или излечено путем введения одного или более из соединений 1-4. В некоторых вариантах реализации указанные один или более агонистов TR β или указанные одно или более из соединений 1-4 могут быть введены совместно с одним или более активными лекарственными соединениями и/или одним или более вспомогательными веществами. В некоторых вариантах реализации указанные один или более агонистов TR β или указанные одно или более из соединений 1-4 могут быть введены до, во время или после хирургического вмешательства, фототерапии или ультразвуковой терапии. В некоторых вариантах реализации указанные один или более агонистов TR β или указанные одно или более из соединений 1-4 могут быть введены совместно с одним или более из Пирфенидона, нинтеданиба, и/или антагониста рецепторов фактора роста фибробластов, и/или коллагеназы, такой как коллагеназа *Clostridium histolyticum*.

В некоторых вариантах реализации введение соединений 1-4, соединения 2 или любого из соединений или композиций, раскрытых в настоящем описании, приводит к снижению экспрессии генов *Col1a1*, *Col3a1*, α SMA и/или *Galectin1* или любой их комбинации или продукта у субъекта, которому вводят указанное соединение или композицию. В некоторых вариантах реализации введение соединений 1-4, соединения 2 или любого из соединений или композиций, раскрытых в настоящем описании, приводит к снижению степени фиброза, наблюдаемого с помощью гистологии, гистохимии, иммуногистохимии или тому подобного, и/или снижению количества, накопления или распределения коллагена I типа и/или гидроксипролина или любой их комбинации у субъекта, которому вводят указанное соединение или композицию. В некоторых вариантах реализации введение соединений 1-4, соединения 2 или любого из соединений или композиций, раскрытых в настоящем описании, приводит к снижению общих липидов в сыворотке, общего холестерина в сыворотке, общих триглицеридов в сыворотке, общих липидов в печени, общего холестерина в печени, общих триглицеридов в печени или любой их комбинации.

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

Пример 1.

Мышей DIO-NASH акклиматизировали в течение 3 недель, образцы для предварительной биопсии печени собирали перед акклиматизацией. Мышей случайным образом распределяли в одну из пяти групп дозирования, по 12 мышей на группу. Назначенные дозы: соединение 2 (низкая доза) - 3 мг/кг; соединение 2 (высокая доза) - 10 мг/кг; соединение 1 - 10 мг/кг; и элафибранор (30 мг/кг). Одна группа получала имитацию лечения только с помощью носителя в качестве контроля. Дозированные формы вводили перорально один раз в день. Через 8 недель животных умерщвляли и брали образцы печени. Образцы печени анализировали на общий гидроксипролин печени и подвергали иммуногистохимическому анализу для определения стадии фиброза, а также степени окрашивания *Col1a1* (коллаген типа Ia). Как показано на фиг. 1, у животных, получавших соединение 2, наблюдался более низкий уровень общего гидроксипролина в печени, чем у животных, которым вводили контроль или имитацию лечения. Поскольку гидроксипролин является значительным компонентом коллагена, а коллаген является наиболее значительным источником гидроксипролина в тканях животных, уровни гидроксипролина обеспечивают надежный показатель присутствия коллагена в образце.

Образцы конечной биопсии печени также подвергали гистохимическому окрашиванию и иммуногистохимическому окрашиванию. Репрезентативные изображения печени, окрашенной Picro-Sirius Red (для визуализации отложения коллагена I и III, красные пятна) в конце лечения после 8 недель получения носителя, низкой дозы соединения 2, высокой дозы соединения 2, соединения 1 или элафибранора показаны на фиг. 2. Как показано на фиг. 5, общий коллаген 1 и 3 печени (мг/печень) определяли методом морфометрии после окрашивания Picro-Sirius Red. Срезы печени у животных, получавших соединение 1, показали более низкое окрашивание PSR, чем у животных, получавших имитацию лечения; срезы печени у животных, получавших соединение 2, демонстрировали более низкое окрашивание PSR, чем у животных, получавших контроль или имитацию лечения. Репрезентативные изображения печени, окрашенной против коллагена I типа (*col1a1*) (Southern Biotech, Cat. 131001) в конце периода лечения после 8 недель получения носителя, низкой дозы соединения 2, высокой дозы соединения 2, соединения 1 или элафиб-

ранора показаны на фиг. 3. Степень содержания ColA1 рассчитывали как общее окрашивание ColA1 печени в образцах конечной биопсии печени. Как показано на фиг. 4, у животных, получавших соединение 2, общее содержание ColA1 в печени было ниже, чем у животных, которым вводили контроль или имитацию лечения.

Показатели фиброза также рассчитывали на основе наблюдения за образцами конечной биопсии печени. Кроме того, более высокая доля животных, получавших соединение 1 или соединение 2, показала снижение показателя фиброза после лечения по сравнению с животными, получавшими имитацию лечения. У животных, получавших лечение соединением 2, не наблюдалось увеличения показателя фиброза после лечения.

Пример 2.

У здоровых самцов морских свинок Данкин-Хартли индуцировали легочный фиброз путем интратрахеального введения блеомицина. Контрольными были субъекты, которым проводили интратрахеальное введение физиологического раствора. После установления легочного фиброза у животных, которые получали блеомицин, экспериментальные препараты, содержащие любое из соединений 1-4 или любое другое соединение, раскрытое в настоящем документе, вводили каждому субъекту в соответствии с его составом, ежедневно или по мере необходимости в течение 6-10 недель. Односторонние биопсии легких брали перед первым введением экспериментальных препаратов и повторно после умерщвления после последнего введения экспериментальных препаратов. Образцы биопсии анализировали, как описано в примере 1, с добавлением иммуногистохимического окрашивания для коллагена III типа. Легкие животных, которых лечили соединениями, раскрытыми в настоящем документе, особенно легкие животных, которых лечили соединением 2, демонстрировали пониженные уровни гидроксипролина, уменьшенное окрашивание коллагена III и пониженный показатель фиброза относительно уровней, показанных до введения экспериментальных препаратов. У животных, получавших имитацию лечения, наблюдалось незначительное снижение или отсутствие снижения фиброза, содержания гидроксипролина или коллагена III.

Пример 2а.

У бестимусных мышей индуцировали фиброз ладонной фасции путем введения фибробластов из фиброзных шнуров пациентов с болезнью Дюпюитрена, как описано в Stish, L. et al, BMC Musculoskelet. Disord., 16:138-148 (2015), которая включена в настоящий документ посредством ссылки в отношении ее описания создания модели животной системы для исследования фиброза ладонной фасции. После установления фиброза ладонной фасции у животных, получавших фибробласты, каждому субъекту вводили экспериментальные препараты, содержащие любое из соединений 1-4 или любое другое соединение, раскрытое в настоящем документе, в соответствии с его составом, ежедневно или по мере необходимости в течение 6-10 недель. Односторонние биопсии передней лапы брали перед первым введением экспериментальных препаратов и повторно после умерщвления после последнего введения экспериментальных препаратов. Образцы биопсии анализировали, как описано в примере 1, с добавлением иммуногистохимического окрашивания для коллагена III типа. На ладонной фасции животных, которых лечили соединениями, описанными в настоящем документе, особенно тех животных, которых лечили соединением 2, наблюдалось снижение уровней гидроксипролина, уменьшение окрашивания коллагена III и снижение показателя фиброза относительно уровней, показанных до введения типа. У животных, получавших имитацию лечения, наблюдалось незначительное снижение или отсутствие снижения фиброза, содержания гидроксипролина или коллагена III.

Пример 3.

У крыс линии Спраг Доули подкожной инъекцией капсаицина индуцировали гипертрофические поражения кожи, как описано в Wallengren, J. et al., Skin Pharm. Appl. Skin Physiol., 15(3):154-165 (2002), которая включена в настоящий документ посредством ссылки в отношении описания индукции гипертрофических поражений кожи у крыс; или у C57BL или у других соответствующих штаммов мышей путем подкожного введения CCl_4 и/или блеомицина, как описано в Alonso-Merino et al., Proc. Nat. Acad. Sci., 113(24):E3451-60 (2016), которая включена в настоящий документ для раскрытия информации о индукции фиброзных поражений кожи у мышей. После установления гипертрофированных поражений кожи у животных, получавших капсаицин, CCl_4 и/или блеомицин, экспериментальные препараты, содержащие любое из соединений 1-4 или любое другое соединение, раскрытое в настоящем документе, вводили каждому субъекту-животному в соответствии с его составом ежедневно или по мере необходимости в течение 6-10 недель. Биопсии кожи из места инъекции брали до первого введения экспериментальных препаратов и повторно после умерщвления после последнего введения экспериментальных препаратов. Образцы биопсии анализировали, как описано в примере 1, с добавлением иммуногистохимического окрашивания для коллагена III типа. Образцы кожи в месте инъекции у животных, которые получали соединения, раскрытые в настоящем документе, особенно у животных, которые получали соединение 2, демонстрировали пониженные уровни гидроксипролина, уменьшенное окрашивание коллагена III и пониженный показатель фиброза относительно уровней, показанных до введения экспериментальных препаратов. У животных, получавших имитацию лечения, наблюдалось незначительное снижение или отсутствие снижения фиброза, содержания гидроксипролина или коллагена III.

Пример 4.

Мыши с дефицитом глюкозо-6-фосфатазы- α , у которых проявляются GSD-3-подобные печеночные симптомы, включая гиперхолестеринемию и гиперлипидемию (Agl^{-/-}, см., например, Liu, K.M. et al., *Mol. Genet. Metabol.*, 111(4):467-76 (2014)) получали экспериментальные препараты, содержащие любое из соединений 1-4 или любое другое соединение, раскрытое в настоящем документе, и каждому субъекту вводили в соответствии с его составом, ежедневно или по мере необходимости в течение 6-10 недель. Биопсии печени брали перед первым введением экспериментальных препаратов и повторно после умерщвления после последнего введения экспериментальных препаратов. Образцы биопсии анализировали, как описано в примере 1. Образцы печени животных, которые получали соединения, описанные в настоящем документе, особенно тех животных, которые получали соединение 2, показывали пониженные уровни гидроксипролина, пониженное окрашивание коллагена I и пониженный показатель фиброза относительно уровней, показанных до введения экспериментальных препаратов. У животных, получавших имитацию лечения, наблюдалось незначительное снижение или отсутствие снижения фиброза, содержания гидроксипролина или коллагена I.

Пример 5.

Мыши с дефицитом фосфоорилазной киназы, у которых проявляются GSD-8/9-подобные печеночные симптомы, включая гиперхолестеринемию и гиперлипидемию (PhKc^{-/-}, см., например, Varsanyi, M. et al., *Biochem. Genet.*, 18(3-4):247-61 (1980)), получали экспериментальные препараты, содержащие любое из соединений 1-4 или любое другое соединение, раскрытое в настоящем документе, и каждому субъекту вводили в соответствии с его составом, ежедневно или по мере необходимости в течение 6-10 недель. Биопсии печени брали перед первым введением экспериментальных препаратов и повторно после умерщвления после последнего введения экспериментальных препаратов. Образцы биопсии анализировали, как описано в примере 1. Образцы печени животных, которые получали соединения, описанные в настоящем документе, особенно тех животных, которые получали соединение 2, демонстрировали пониженные уровни гидроксипролина, уменьшенное окрашивание коллагена I и пониженный показатель фиброза относительно уровней, показанных до введения экспериментальных препаратов. У животных, получавших имитацию лечения, наблюдалось незначительное снижение фиброза, содержания гидроксипролина или коллагена I.

Пример 6.

Соединение 2 оценивали на модели индуцированного диетой NASH у мышей (см., например, Hansen, H. et al., *Drug Discovery Today*, 22(17):1701-1718 (2017), которая включена в настоящий документ посредством ссылки в отношении раскрытия информации о моделях, индуцированных диетой, генетических, химических и других моделях NASH у мышей). Модельная линия мышей NASH, индуцируемая диетой не основывается на химическом/токсическом воздействии для генерации стеатогепатита/фиброза. Перед исследованием животных подвергали биопсии и для исследования отбирали только животных с NASH и фиброзом. Отобранные животные были акклиматизированы и рандомизированы, причем экспериментальные группы по 11-12 животных на группу получали пероральное дозирование соединения 2 в соответствии со следующими схемами: ежедневное дозирование в течение 8 недель; или ежедневное дозирование в течение недели 0-1 с последующим еженедельным дозированием в течение недель 2-8. На 8 неделе животных умерщвляли и анализировали ткани. Были измерены ферменты плазмы (P-ALT (аланинаминотрансфераза) и P-AST (аспартатаминотрансфераза)), общие триглицериды плазмы и общий холестерин в плазме и проведена конечная аутопсия каждой печени, анализирующая общую биохимию печени, включая общие триглицериды печени, общий холестерин в печени, а также гистологическая оценка показателя активности NAFLD (от англ. Nonalcoholic fatty liver disease; неалкогольная жировая болезнь печени) (до и после лечения), стадия фиброза (также до и после лечения), стеатоз, уровень Colla1 и уровень галактина-3. Образцы тканей были сохранены для характеристики с использованием секвенирования РНК; секвенирование РНК использовали для определения уровней экспрессии генов, демонстрирующих дифференциальную экспрессию у животных, получавших соединение 2, и животных, получавших носитель, и/или генов, о которых известно, что они вовлечены в фиброз. Значительное снижение уровня триглицеридов и холестерина в печени наблюдалось в группах получавших лечение по сравнению с контрольными группами. Как показано на фиг. 6, общее содержание липидов в печени было снижено примерно на 80% при аналогичном снижении липидов в плазме и значительном улучшении показателей NAS. Существенной токсичности не наблюдалось.

Как показано на фиг. 7, значительное снижение фиброза, отложения коллагена I типа и гидроксипролина (на 50,2, 60,2 и 46,3% соответственно) также наблюдалось относительно образцов до лечения. После лечения экспрессия профиброзных генов Colla1, Col3a1, α SMA и Galectin 1 была снижена на 36,3, 27,1, 37 и 64,7% соответственно (фиг. 8), и это подтверждает результаты, полученные при гистологии. Таким образом, 8-недельное введение соединения 2 привело к заметным улучшениям гистологических, биохимических и генетических маркеров, связанных со стеатозом, фиброзом и неалкогольным стеатогепатитом, в модели индуцированного диетой NASH.

Что касается использования в настоящем документе любых терминов во множественном и/или

единственном числе, специалисты в данной области техники могут переводить их из множественного числа в единственное и/или из единственного числа в множественное в зависимости от контекста и/или применения. Различные перестановки единственное/множественное число могут быть явно изложены здесь для ясности.

Специалистам в данной области техники будет понятно, что, как правило, термины, используемые в настоящем документе, и особенно в прилагаемой формуле изобретения (например, в текстах прилагаемой формулы изобретения), обычно подразумевают как "открытые" термины (например, термин "включающий" следует интерпретировать как "включающий, но не ограничивающийся ими", термин "имеющий" следует интерпретировать как "имеющий по меньшей мере", термин "включает" следует интерпретировать как "включает, но не ограничивается ими" и т.д.). Кроме того, специалистам в данной области техники будет понятно, что, если в формулировке пункта формулы изобретения предполагается указание определенного числа, такое намерение будет явно указано в формуле изобретения, и в отсутствие такого указания такое намерение отсутствует. Например, чтобы облегчить понимание, в следующей приложенной формуле изобретения могут быть использованы вводные фразы "по меньшей мере один" и "один или более" для введения признаков пунктов формулы изобретения. Однако использование таких фраз не должно истолковываться как подразумевающее, что введение признака формулы изобретения в неопределенной форме ограничивает какой-либо конкретный пункт формулы, содержащий такое введение признака формулы изобретения, вариантами реализации, содержащими только один такой признак, даже когда этот пункт формулы изобретения включает вводные фразы "один или более" или "по меньшей мере один" и неопределенные формы единственного числа (например, неопределенные формы единственного числа следует толковать как "по меньшей мере один" или "один или более"); то же самое относится и к использованию определенных форм, используемых для изложения признаков формулы изобретения. Кроме того, даже если в пункте формулы изобретения определенное количество указано явно, специалисты в данной области техники поймут, что такое указание должно интерпретироваться как означающее по меньшей мере указанное число (например, простое изложение "двух указаний" без других модификаторов означает по меньшей мере два повтора или два или более повторов). Более того, в тех случаях, когда используется указание, аналогичное указанию "по меньшей мере один из А, В, С и т.д.", в целом такая конструкция представлена в том смысле, что специалист в данной области техники должен понимать это указание (например, "система, имеющая по меньшей мере один из А, В и С" будет включать, но не ограничиваться системами, в которых есть только А, только В, только С, А и В вместе, А и С вместе, В и С вместе и/или А, В и С вместе и т.д.). В тех случаях, когда используется указание, аналогичное указанию "по меньшей мере один из А, В или С и т.д.", такая конструкция представлена в том смысле, что специалист в данной области техники должен понимать это указание (например, "система, имеющая по меньшей мере один из А, В или С" может включать, но не ограничиваться системами, в которых есть только А, только В, только С, А и В вместе, А и С вместе, В и С вместе, и/или А, В и С вместе и т.д.). Кроме того, специалистам в данной области техники будет понятно, что практически любое разделяющее слово и/или фраза, представляющие два или более альтернативных термина, будь то в описании, формуле изобретения или на чертежах, следует понимать как охватывающие возможности включения одного из терминов, любого из терминов или сразу двух терминов. Например, фраза "А или В" будет пониматься как включающая возможности "А", или "В", или "А и В".

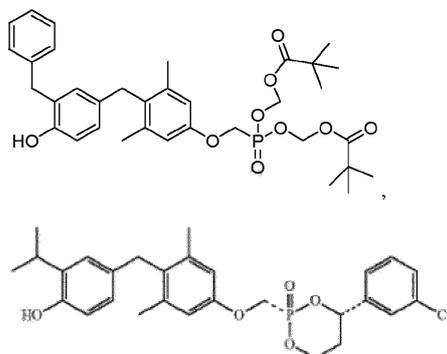
Более того, если признаки или аспекты раскрытия описаны в терминах групп Маркуша, специалисты в данной области техники поймут, что раскрытие таким образом описано в терминах любого отдельного члена или подгруппы членов группы Маркуша.

Как будет понятно специалисту в данной области техники, для любых и всех целей, таких как предоставление письменного описания, все раскрытые здесь диапазоны также охватывают любые и все возможные поддиапазоны и комбинации их поддиапазонов. Любой из перечисленных диапазонов может быть легко распознан как достаточно описывающий и позволяющий разбить один и тот же диапазон по меньшей мере на равные половины, трети, четверти, пятые, десятые и т.д. В качестве неограничивающего примера каждый диапазон, обсуждаемый в настоящем документе, может быть легко разбит на нижнюю треть, среднюю треть и верхнюю треть и т.д. Как будет понятно специалисту в данной области техники, все выражения, такие как "до", "по меньшей мере", "более", "менее" и т.п. включают перечисленное число и относятся к диапазонам, которые впоследствии могут быть разбиты на поддиапазоны, как обсуждалось выше. Наконец, как будет понятно специалисту в данной области техники, диапазон включает в себя каждый отдельный элемент. Так, например, группа, состоящая из 1-3 элементов, относится к группам, имеющим 1, 2 или 3 элемента. Аналогично группа, имеющая 1-5 элементов, относится к группам, имеющим 1, 2, 3, 4 или 5 элементов и т.д.

Несмотря на то что в настоящем описании раскрыты различные аспекты и варианты реализации, для специалистов в данной области техники будут очевидны и другие аспекты и варианты реализации. Различные аспекты и варианты реализации, раскрытые в настоящем документе, предназначены для иллюстрации и не предназначены для ограничения, при этом истинный объем и сущность указаны в следующей формуле изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ терапевтического лечения фиброза, приводящий к уменьшению количества белков внеклеточного матрикса, присутствующих в одной или более тканях субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, одного или более соединений, имеющих структуру, выбранную из группы, состоящей из



или их фармацевтически приемлемых солей.

2. Способ по п.1, в котором указанный субъект имеет одно или более фиброзных состояний, выбранных из болезни накопления гликогена III типа (GSD III), болезни накопления гликогена VI типа (GSD VI), болезни накопления гликогена IX типа (GSD IX), гепатита, склеродермии, атеросклероза, астмы, фиброза сердца, фиброза трансплантата органа, фиброза мышц, фиброза поджелудочной железы, фиброза костного мозга, фиброза печени, цирроза желчного пузыря, фиброза селезенки, фиброза легких, идиопатического легочного фиброза, диффузного паренхиматозного заболевания легких, идиопатического интерстициального фиброза, диффузного интерстициального фиброза, интерстициального пневмонита, десквамативной интерстициальной пневмонии, респираторного бронхолита, интерстициального заболевания легких, хронического интерстициального заболевания легких, острого интерстициального пневмонита, гиперчувствительного пневмонита, неспецифической интерстициальной пневмонии, криптогенной организующейся пневмонии, лимфоцитарной интерстициальной пневмонии, пневмокониоза, силикоза, эмфиземы, интерстициального фиброза, саркоидоза, медиастинального фиброза, предсердного фиброза, эндомикардиального фиброза, фиброза почек, хронической болезни почек, диабета II типа, макулярной дегенерации, келоидных поражений, гипертрофического рубца, нефрогенного системного фиброза, фиброза после инъекций, осложнений после хирургической операции, фиброзной хронической васкулопатии аллотрансплантата и/или хронического отторжения трансплантированных органов, фиброза, связанного с ишемическим реперфузионным повреждением, поствазэктомического болевого синдрома, фиброза, связанного с ревматоидным артритом, артрофиброза, болезни Дюпюитрена, дерматомиозита-полимиозита, смешанного заболевания соединительной ткани, фиброзных пролиферативных поражений ротовой полости, фиброзирующих стриктур кишечника, болезни Крона, глиального рубцевания, лептоменингеального фиброза, менингита, системной красной волчанки, фиброза, вызванного воздействием радиации, фиброза, вызванного разрывом кисты молочной железы, миелофиброза, ретроперитонеального фиброза, прогрессивного массивного фиброза или любой их комбинации.

3. Способ по п.2, в котором указанное состояние представляет собой первичный фиброз.

4. Способ по любому из пп.2 и 3, в котором фиброз является симптомом указанного состояния.

5. Способ по п.1, в котором указанный субъект имеет одно или более из склеродермии, атеросклероза, фиброза сердца, фиброза трансплантата органа, фиброза мышц, фиброза поджелудочной железы, фиброза костного мозга, фиброза печени, фиброза селезенки, фиброза легких, идиопатического легочного фиброза, идиопатического интерстициального фиброза, диффузного интерстициального фиброза, интерстициального заболевания легких, хронического интерстициального заболевания легких, пневмокониоза, силикоза, интерстициального фиброза, саркоидоза, медиастинального фиброза, предсердного фиброза, эндомикардиального фиброза, фиброза почек, макулярной дегенерации, келоидных поражений, гипертрофического рубца, нефрогенного системного фиброза, фиброза после инъекций, фиброзных осложнений после хирургической операции, фиброзной хронической васкулопатии аллотрансплантата, фиброза, связанного с ишемическим реперфузионным повреждением, артрофиброза, болезни Дюпюитрена, фиброзных пролиферативных поражений ротовой полости, фиброзирующих стриктур кишечника, глиального рубцевания, лептоменингеального фиброза, фиброза, вызванного воздействием радиации, фиброза, вызванного разрывом кисты молочной железы, миелофиброза, ретроперитонеального фиброза, прогрессивного массивного фиброза или любой их комбинации.

6. Способ по п.1, в котором указанный субъект имеет одно или более из болезни накопления гликогена III типа (GSD III), болезни накопления гликогена VI типа (GSD VI), болезни накопления гликогена IX типа (GSD IX), гепатита, склеродермии, атеросклероза, астмы, цирроза желчного пузыря, диффузного паренхиматозного заболевания легких, интерстициального пневмонита, десквамативной интерстициальной

ной пневмонии, респираторного бронхолита, интерстициального заболевания легких, хронического интерстициального заболевания легких, острого интерстициального пневмонита, гиперчувствительного пневмонита, неспецифической интерстициальной пневмонии, криптогенной организуемой пневмонии, лимфоцитарной интерстициальной пневмонии, эмфиземы, хронической болезни почек, диабета II типа, макулярной дегенерации, хронического отторжения трансплантированных органов, поствазэктомического болевого синдрома, ревматоидного артрита, дерматомиозита-полимиозита, смешанного заболевания соединительной ткани, болезни Крона, менингита, системной красной волчанки или любой их комбинации.

7. Способ по п.1, в котором указанный субъект имеет GSD III, GSD VI, GSD IX, цирроз поджелудочной железы, болезнь Дюпюитрена, склеродермию, идиопатический легочный фиброз или алкогольную жировую болезнь печени или любую их комбинацию.

8. Способ по любому из пп.1-7, включающий введение композиции, содержащей указанное соединение и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

9. Способ по любому из пп.1-8, в котором указанную композицию готовят для перорального, внутривенного, внутриартериального, кишечного, ректального, вагинального, назального, легочного, местного, внутрикожного, чрескожного, трансбуккального, транслингвального, подъязычного или офтальмологического введения или любой их комбинации.

10. Способ по любому из пп.1-9, в котором указанный субъект демонстрирует аномальное или избыточное отложение коллагена.

11. Способ по любому из пп.1-10, в котором указанный субъект демонстрирует аномальное или избыточное отложение коллагена I типа.

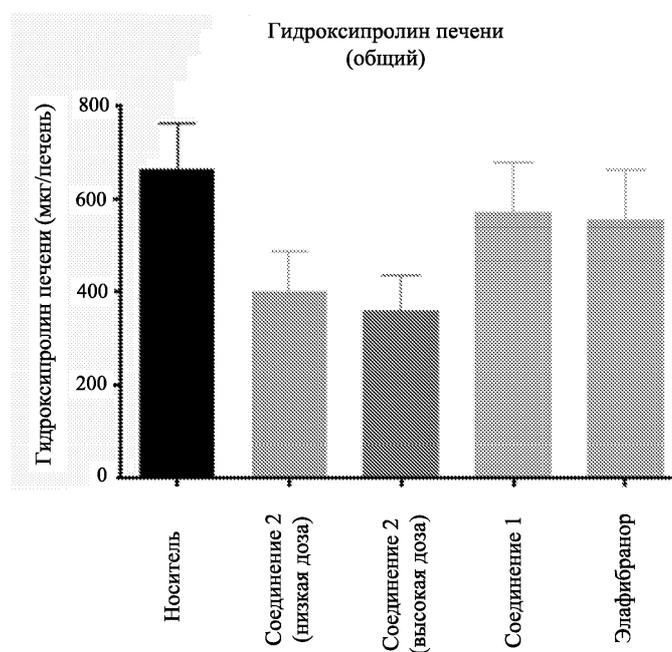
12. Способ по любому из пп.1-11, в котором указанный субъект демонстрирует аномальное или избыточное отложение коллагена Ia типа.

13. Способ по любому из пп.1-12, в котором указанный субъект демонстрирует аномальное или избыточное отложение коллагена III типа.

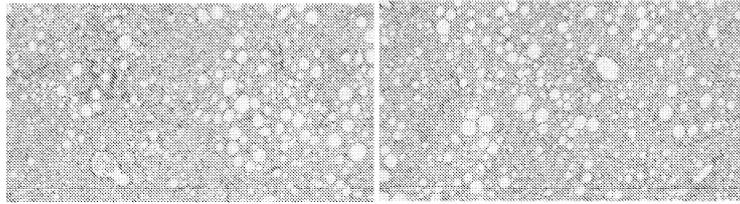
14. Способ по любому из пп.1-13, в котором указанное введение указанного соединения приводит к улучшению течения или излечению указанного фиброза.

15. Способ по любому из пп.1-14, в котором указанное введение указанного соединения приводит к уменьшению количества коллагена, присутствующего в одной или более тканях указанного субъекта.

16. Способ по любому из пп.1-15, в котором указанное введение указанного соединения приводит к уменьшению количества коллагена I типа, Ia типа или III типа, присутствующего в одной или более тканях указанного субъекта.

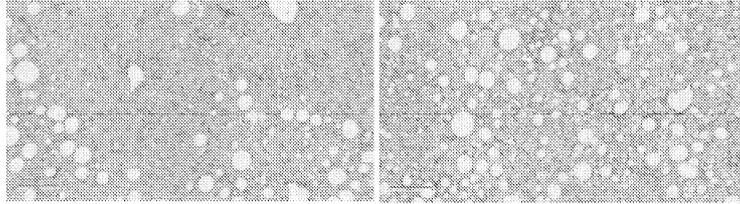


Фиг. 1



Носитель

Соединение 2 (низкая доза)



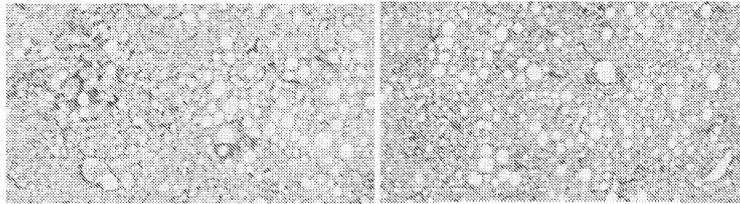
Соединение 2 (высокая доза)

Соединение 1



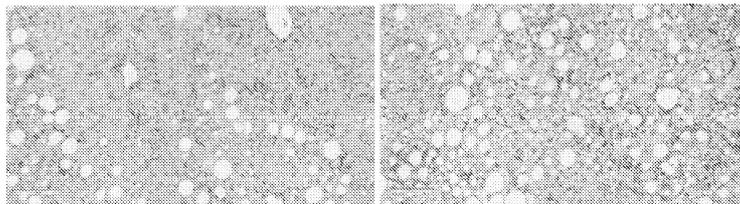
Элафибранор

Фиг. 2



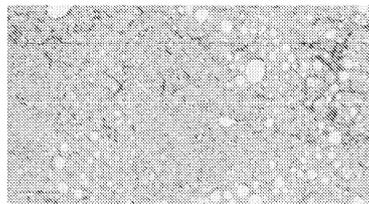
Носитель

Соединение 2 (низкая доза)



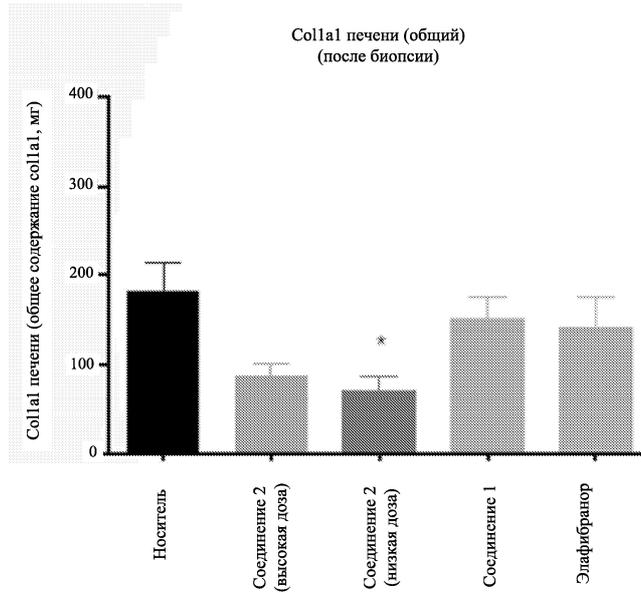
Соединение 2 (высокая доза)

Соединение 1

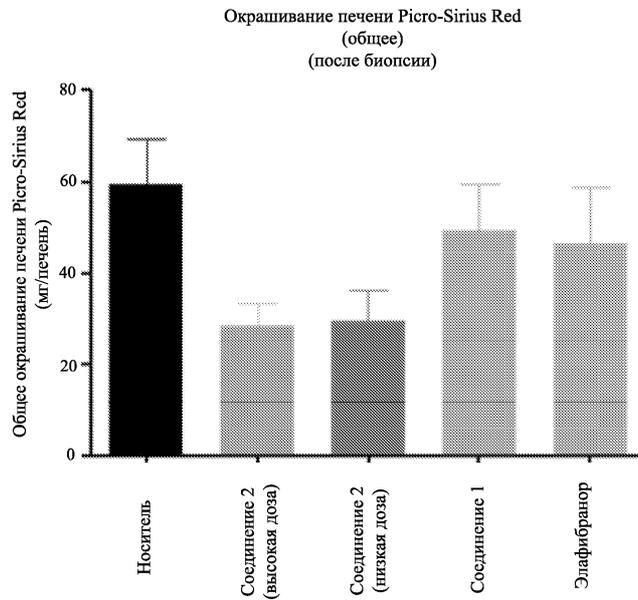


Элафибранор

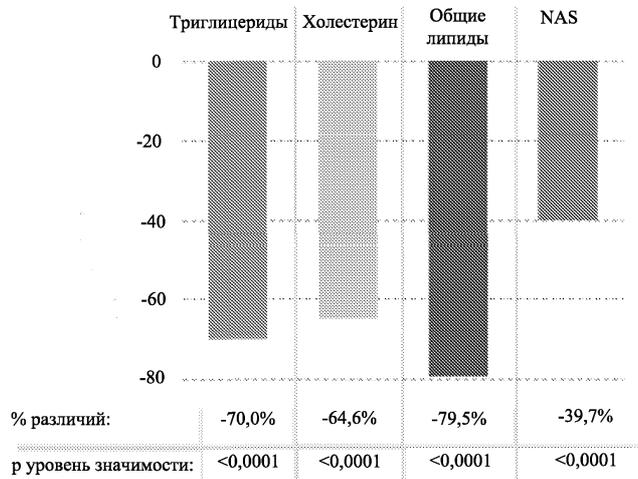
Фиг. 3



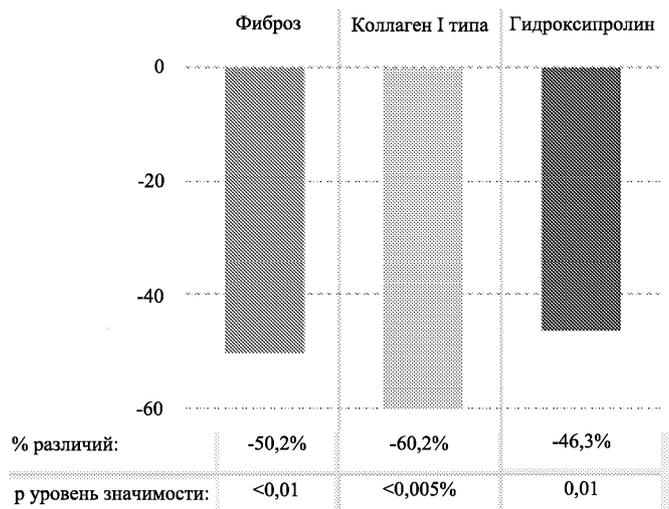
Фиг. 4



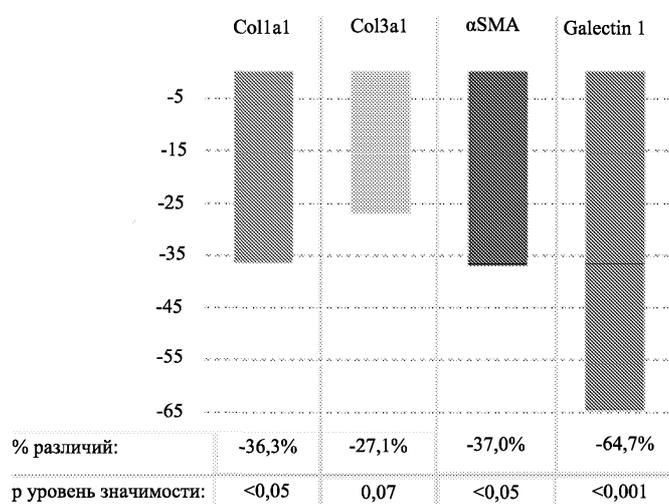
Фиг. 5



Фиг. 6



Фиг. 7



Фиг. 8