

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 044268

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.08.09

(21) Номер заявки
201990563

(22) Дата подачи заявки
2017.09.13

(51) Int. Cl. A61K 31/662 (2006.01)
A61K 31/665 (2006.01)
A61P 5/14 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

(31) 62/396,015; 62/396,025

(32) 2016.09.16

(33) US

(43) 2019.09.30

(86) PCT/US2017/051410

(87) WO 2018/053036 2018.03.22

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

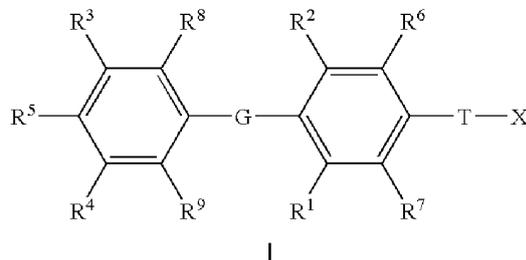
(72) Изобретатель:
Лиан Брайан, Масамунэ Хироко,
Эрион Марк, Ито Брюс (US)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(56) WO-A1-2011038207
WO-A3-2005051298
FUJITAKI, J.M., et al. "Preclinical Pharmacokinetics of a HepDirect Prodrug of a Novel Phosphonate-Containing Thyroid Hormone Receptor Agonist", Drug Metabolism and Disposition, 2008, vol. 36, no. 11, pages 2393-2403, Whole document, in particular, Abstract; Figure 1; Introduction at pages 2393-2394

AYERS, S., et al. "Thyroid hormone analogues: their role in treatment of hyperlipidemia", Journal of Endocrinology, Diabetes & Obesity, 2014, 2(3): 1042 Abstract; Figure 1; page 7/7, RH col, second paragraph
WO-A1-2009089093
WO-A1-2004005342
WO-A1-2017184811

(57) В изобретении предложен способ лечения неалкогольной жировой болезни печени у субъекта, представляющего собой человека, включающий введение указанному субъекту через день дозы соединения, составляющей от примерно 2,5 мг до примерно 10 мг, где указанное соединение имеет структуру формулы I:



где значения заместителей являются такими, как определено в формуле изобретения.

B1

044268

044268 B1

Уровень техники Область техники

Соединения и способы, раскрытые в настоящем документе, относятся, в целом, к области лечения заболеваний, опосредуемых щитовидной железой, и, в частности, к механизмам уменьшения побочных эффектов от введения агонистов рецепторов тиреоидных гормонов.

Описание уровня техники

Тиреоидные гормоны (ТГ) играют важную роль в росте, развитии, обмене веществ и гомеостазе. Они вырабатываются щитовидной железой в виде тироксина (Т4) и 3,5,3'-трийод-L-тиронина (Т3). Т4 является основной секретируемой формой у людей и ферментативно деиодируется в периферических тканях деиодиназами до более активной формы, Т3. ТГ оказывают свое действие, взаимодействуя с рецепторами тиреоидных гормонов (TR), которые принадлежат к суперсемейству ядерных рецепторов гормонов, и регулируют транскрипцию генов-мишеней. ТГ образуют часть оси щитовидной железы, также известной как ось гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа, или ось НРТ, которая включает в себя сложную эндокринную и паракринную петлю обратной связи, связывающую ткани головного мозга и эндокринной системы для осуществления глобального контроля таких параметров, как общая скорость метаболизма, секреция липидов, сердечная функция, рост мышц и костей, и многие другие (см., например, публикацию Robins and Cotran: Pathologic Basis of Disease, Kumar, V. et al., eds. (2005), p. 1165, которая в полном объеме включена в настоящее описание посредством ссылки).

TR экспрессируются в большинстве тканей и существуют в виде двух изоформ (TR α и TR β). При исследовании распределения в тканях, исследованиях на нокаутных мышах и оценке пациентов с синдромом резистентности к тиреоидным гормонам (РТГ) было установлено, что TR α является преобладающей изоформой в сердце и регулирует большинство функций сердца, тогда как изоформа TR β преобладает в печени и гипофизе и регулирует метаболизм холестерина и выработку тиреотропного гормона (ТТГ), соответственно. С учетом потенциальной пользы, связанной с модуляцией TR, было предпринято множество попыток определения подходящего агониста TR для снижения уровня холестерина в плазме. Однако эти преимущества были нивелированы вредными побочными эффектами со стороны сердечно-сосудистой системы, такими как тахикардия, аритмия, повышение давления и сердечная недостаточность, а также влиянием на ось тиреоидных гормонов, метаболизм мышц и потерю костной массы.

В регулировании уровней липидов в сыворотке, включая холестерин, триглицериды и связанные с ними липопротеины, участвуют TR-опосредованные пути. См. Pearce, E.N., *Curr. Cardiol. Rep.* 6:451-6 (2004) и Duntas, L.H., *Thyroid* 12:287-93 (2002), каждая из которых в полном объеме включена в настоящее описание посредством ссылки. Повышенные уровни сывороточных липидов участвуют в развитии атеросклероза и обострении ишемической болезни сердца. См. Robins and Cotran: Pathologic Basis of Disease, Kumar, V. et al., eds. (2005), p. 523, 572-77, которая в полном объеме включена в настоящее описание посредством ссылки. В клинических испытаниях было показано, что снижение уровня липопротеинов низкой плотности/холестерина в сыворотке крови снижает заболеваемость и смертность, связанные с сердечно-сосудистыми заболеваниями. См. Grundy, S.M., et al., *Circulation* 110:227-39 (2004), которая в полном объеме включена в настоящее описание посредством ссылки. Такие препараты, как статины и ингибиторы PCSK-9, наряду с диетой и образом жизни могут помочь в лечении гиперлипидемии у некоторых пациентов, в то же время многим пациентам не удается значительно снизить уровень холестерина в сыворотке, а многие не переносят высокие дозы статинов. См. Pearson, T. et al., *Arch Intern Med.* 160:459-467 (2000), которая в полном объеме включена в настоящее описание посредством ссылки. Таким образом, с медицинской точки зрения, существует неудовлетворенная потребность в дополнительных перорально вводимых липидомодулирующих средствах лечения.

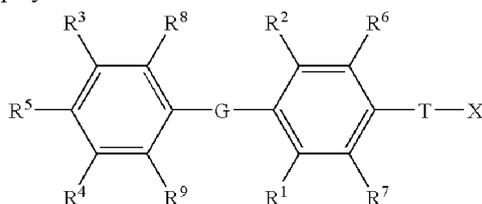
Аналогично, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), состояние, связанное с группой метаболических нарушений, известных как метаболический синдром, определяется чрезмерным накоплением жира в форме триглицеридов (стеатозом) в печени. Указанное состояние может также включать повреждение клеток печени и воспаление, приводящее к неалкогольному стеатогепатиту (НАСГ). НАСГ обычно наблюдается у пациентов совместно с сахарным диабетом 2 типа, гиперхолестеринемией, гипертриглицеридемией и ожирением. У пациентов с НАСГ существует риск развития цирроза, печеночной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциномы. Лечение НАСГ в настоящее время ограничено вмешательством в образ жизни. Однако роль тиреоидных гормонов в регуляции уровней ЛПНП-холестерина (LDL-C - low density lipoprotein cholesterol; холестерин липопротеидов низкой плотности) и триглицеридов делает TR-опосредованные пути перспективными мишенями для лечения НАСГ и НАЖБП. Например, было показано, что у животных миметики тиреоидных гормонов резко снижают содержание жира в печени.

Селективные агонисты TR β были разработаны как средство подавления побочных эффектов неспецифических агонистов TR в отношении сердца при сохранении потенциальных полезных эффектов активации TR β , таких как снижение уровня холестерина и липидов в сыворотке и уменьшение ожирения из-за усиления клеточного метаболизма. См. публикацию Fujitaki, J. M., et al., *Drug Metab. Disp.* 36(11) 2393-403 (2008), которая в полном объеме включена в настоящее описание посредством ссылки. Однако было

показано, что даже агонисты TR β направленного действия могут приводить к подавлению оси тиреоидных гормонов (см. публикацию Erion, M. D., PNAS USA 104(39): 15490-5 (2007), которая в полном объеме включена в настоящее описание посредством ссылки), что может приводить к побочным эффектам, начиная от депрессии и усталости до истощения мышц и потери костной массы. Соответственно, существует потребность в способах, обеспечивающих активацию TR β при сопутствующем уменьшении подавления оси HPT и связанных с ней побочных эффектов.

Краткое описание

Настоящее изобретение относится к способу лечения состояния, такого как неалкогольная жировая болезнь печени, у субъекта, представляющего собой человека, включающему введение указанному субъекту через день дозы соединения, составляющей от примерно 2,5 мг до примерно 10 мг, где указанное соединение имеет структуру формулы I:



I

где G представляет собой -CH₂-;

T представляет собой -O(CR^b₂)(CR^a₂)_n-;

n равно 0;

R^a представляет собой водород;

R^b представляет собой водород;

R¹ и R² каждый представляет собой метил;

R⁶, R⁷, R⁸ и R⁹ каждый представляет собой водород;

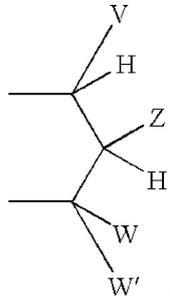
R³ представляет собой -CH(CH₃)₂;

R⁴ представляет собой водород;

R⁵ представляет собой -OH;

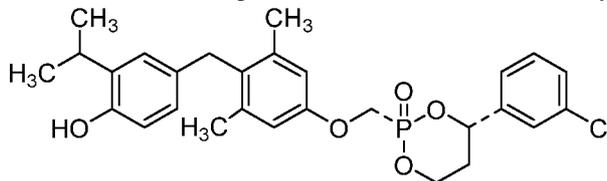
X представляет собой P(O)YR¹¹Y'R¹¹;

Y и Y' каждый представляет собой -O, и R¹¹ и R¹¹ совместно представляют собой группу:

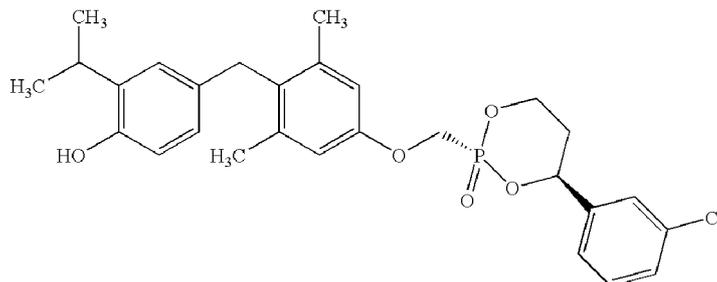


где W и W' каждый представляет собой водород; V представляет собой 3-хлорфенил; Z представляет собой -R^z; и R^z представляет собой -H.

Предпочтительно вводимое соединение представляет собой одно из следующих:



и



Краткое описание чертежей

На фиг. 1 показано влияние перорального введения соединения 2 один раз в день на уровни общего холестерина в плазме (ТРС) у собак породы бигль (n = 4 на группу) в течение 14 дней.

На фиг. 2 показано влияние перорального введения соединения 2 один раз в день в течение 14 дней с последующим введением через день соединения 2 в течение 14 дней на уровни общего холестерина в плазме (ТРС) у собак породы бигль (n = 4 на группу).

На фиг. 3 показаны уровни общего Т4/тироксина (tT4) (среднее значение \pm SEM (стандартная ошибка среднего)) в сыворотке после однократного перорального введения соединения 2 собакам породы бигль (n = 4/группу).

На фиг. 4 показаны уровни свободного Т4/тироксина (fT4) (среднее значение \pm SEM) в сыворотке после однократного перорального введения соединения 2 собакам породы бигль (n = 4/группу).

На фиг. 5 показаны уровни общего трийодтиронина/Т3 (tT3) (среднее значение \pm SEM) в сыворотке после однократного перорального введения соединения 2 собакам породы бигль (n = 4/группу).

На фиг. 6 показаны уровни свободного трийодтиронина/Т3 (fT3) (среднее значение \pm SEM) в сыворотке после однократного перорального введения соединения 2 собакам породы бигль (n = 4/группу).

На фиг. 7 показаны уровни тиреотропного гормона (ТТГ) (среднее значение \pm SEM) в сыворотке после однократного перорального введения соединения 2 собакам породы бигль (n = 4/группу).

На фиг. 8 показано влияние перорального введения соединения 2 один раз в день в течение 14 дней с последующим введением через день соединения 2 в течение 14 дней на уровни общего Т4 (tT4) в сыворотке собак породы бигль (n = 2/группу).

На фиг. 9 показано влияние перорального введения соединения 2 один раз в день в течение 14 дней с последующим введением через день соединения 2 в течение 14 дней на уровни свободного Т4 (fT4) в сыворотке собак породы бигль (цикл 2 + пролонгация; n = 2/группу).

Подробное описание

В настоящем описании предложен способ лечения неалкогольной жировой болезни печени.

Определения.

"Субъект" в контексте настоящего документа означает человека.

Терапевтический эффект в некоторой степени снимает один или более симптомов заболевания и включает в себя излечение заболевания. "Лечение" означает, что симптомы активного заболевания устранимы. Однако, некоторые долгосрочные или постоянные последствия заболевания могут существовать даже после получения лечения (например, обширное повреждение тканей).

Термин "лечить", "лечение" или "осуществление лечения" в контексте настоящего документа относится к введению соединения для профилактических и/или терапевтических целей. Термин "профилактическое лечение" относится к лечению пациента, у которого еще нет соответствующего заболевания, но который подвержен или иным образом находится в зоне риска конкретного заболевания, в результате чего лечение снижает вероятность того, что у указанного пациента разовьется болезнь или нарушение. Термин "терапевтическое лечение" относится к назначению лечения пациенту, уже имеющему заболевание.

"Улучшение" означает уменьшение серьезности по меньшей мере одного показателя состояния или заболевания. В некоторых вариантах реализации улучшение включает задержку или замедление развития одного или более показателей состояния или заболевания. Серьезность показателей может быть определена субъективными или объективными показателями, которые известны специалистам в данной области техники.

"Модуляция" означает нарушение функции или деятельности. В некоторых вариантах реализации модуляция означает увеличение экспрессии гена. В некоторых вариантах реализации модуляция означает снижение экспрессии гена. В определенных вариантах реализации модуляция означает увеличение или уменьшение общих уровней конкретного белка в сыворотке. В некоторых вариантах реализации модуляция означает увеличение или уменьшение свободных уровней конкретного белка в сыворотке. В некоторых вариантах реализации модуляция означает увеличение или уменьшение общего уровня конкретного небелкового фактора в сыворотке. В определенных вариантах реализации модуляция означает увеличение или уменьшение свободных уровней конкретного небелкового фактора в сыворотке. В некоторых вариантах реализации модуляция означает увеличение или уменьшение общей биодоступности конкретного белка. В некоторых вариантах реализации модуляция означает увеличение или уменьшение общей биодоступности конкретного небелкового фактора.

"Введение" означает получение соединения субъектом и включает, но не ограничивается указанным, введение медицинским работником и самостоятельное введение.

Введение соединений, раскрытых в настоящем документе возможно посредством любого из принятых способов введения для агентов, которые служат аналогичным целям, включая, но не ограничиваясь ими, пероральное, подкожное, внутривенное, интраназальное, местное, чрескожное, внутрибрюшинное, внутримышечное, внутрилегочное, вагинальное, ректальное или внутриглазное введение. Пероральное и парентеральное введения представляют собой общепринятые варианты при лечении показаний, которые

представляют собой предпочтительные варианты реализации.

"Парентеральное введение" означает введение посредством инъекции или инфузии. Парентеральное введение включает, но не ограничивается ими, подкожное введение, внутривенное введение, внутримышечное введение, внутриартериальное введение и внутричерепное введение.

"Подкожное введение" означает введение непосредственно под кожу.

"Внутривенное введение" означает введение в вену.

"Внутриартериальное введение" означает введение в артерию.

Для местного применения, в том числе для чрескожного введения, применяют кремы, мази, гели, растворы или суспензии и т.д., содержащие соединение, раскрытое в настоящем документе. Составы для местного применения, как правило, могут состоять из фармацевтического носителя, сорастворителя, эмульгатора, усилителя проникновения, консервирующей системы и смягчающего средства.

Для внутривенного введения соединения, описанные в настоящем документе, могут быть растворены или диспергированы в фармацевтически приемлемом разбавителе, таком как физиологический 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 конечной композиции находится в диапазоне от 2 до 8 или предпочтительно от 4 до 7. Антиоксидантные вспомогательные вещества могут включать бисульфит натрия, бисульфит натрия ацетона, формальдегид натрия, сульфоксилат, тиомочевину и ЭД-ТА. Другие неограничивающие примеры подходящих вспомогательных веществ, которые могут присутствовать в конечной внутривенной композиции, включают фосфаты натрия или калия, лимонную кислоту, винную кислоту, желатин и углеводы, такие как декстроза, маннитол и декстран. Дополнительно приемлемые вспомогательные вещества описаны в публикациях 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 and Tech 2011, 65 287-332, каждая из которых включена в настоящее описание посредством ссылки в полном объеме. Для получения бактериостатического или фунгистатического раствора также могут быть включены антимикробные агенты, включая, но не ограничиваясь ими, нитрат фенилртути, тимеросал, хлорид бензетония, хлорид бензалкония, фенол, крезол и хлорбутанол.

Для введения человеку массой 70 кг диапазон дозировок будет составлять от примерно 2,5 мг до примерно 10 мг. В некоторых вариантах реализации фактическая единичная доза составляет 2,5 мг. В некоторых вариантах реализации фактическая единичная доза составляет 5 мг. В некоторых вариантах реализации фактическая единичная доза составляет 10 мг.

"Нагрузочная доза" в контексте настоящего документа относится к начальной дозе соединения, которая выше, чем последующие дозы.

"Способ введения" в контексте настоящего документа относится к средствам, с помощью которых соединение вводят субъекту. В контексте настоящего документа "способ введения" включает лекарственную форму (например, таблетку, порошок, растворенную жидкость, суспензию, эмульсию, аэрозоль и т.д.) и механизм, с помощью которого лекарственную форму применяют к субъекту (например, с помощью инъекции, такой как подкожная, внутримышечная, внутрибрюшинная, внутривенная или внутриартериальная; местно, например, с помощью крема, лосьона или пластыря; перорально, например, с помощью таблетки, растворенной жидкости, пероральной суспензии, трансбуккальной пленки или полоскания для рта; назально, например, с помощью назального аэрозоля, порошка или спрея; или окулярно, например, с помощью глазных капель). В контексте настоящего документа "способ введения" также включает дозу, количество дозы и схему дозирования, по которой соединение вводят субъекту.

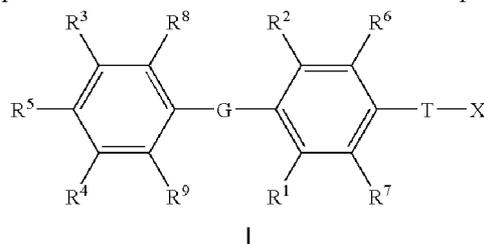
В контексте настоящего документа "продолжительность лечения" относится к времени, начинающемуся с введения первой дозы и заканчивающемуся введением конечной дозы, причем такой промежуток времени определяется специалистом в области лечения НАЖБП с учетом симптомов и состояния здоровья субъекта, подвергаемого лечению.

Таблица 1

Список сокращений и терминов	
ЩФ (ALP)	Щелочная фосфатаза
АЛТ (СГПТ)	Аланинаминотрансфераза (сывороточная глутамат-пируват трансминаза)
АСТ (СГОТ)	Аспартатаминотрансфераза (сывороточная глутамат-оксалоацетат трансминаза)
ИМТ	Индекс массы тела
BNP	Натрийуретический пептид В-типа
АМК	Азот мочевины в крови
ИБС	Ишемическая болезнь сердца
ИБС	Ишемическая болезнь сердца
ХСН	Хроническая сердечная недостаточность
КК	Креатинкиназа
КК-МВ	Миокардиальный изофермент креатинкиназы
СРБ	С-реактивный белок
сТпI	Сердечный тропонин I
DB	Прямой билирубин
DBP	Диастолическое артериальное давление
ЭКГ	Электрокардиограмма
FSG	Глюкоза в сыворотке натощак
FT3	Свободный 3,3',5-трийод-L-тиронин
FT4	Свободный тироксин
ЛПВП-Х	Холестерин липопротеидов высокой плотности
ЛПНП-Х	Холестерин липопротеидов низкой плотности
LFT	Проверка функции печени
ЛП(а)	Липопротеин (а)
МСНС	Средняя концентрация гемоглобина в эритроците
НАСГ	Неалкогольный стеатогепатит
ПО	Через рот/перорально
SBP	Систолическое артериальное давление
T3	3,3',5-трийод-L-тиронин
TT3	Общий 3,3',5-трийод-L-тиронин
T4	Тироксин
TT4	Общий тироксин
TB	Общий билирубин
TC	Общий холестерин
TG	Триглицериды
TR	Рецепторы тиреоидных гормонов
TR β	β -Рецептор тиреоидных гормонов изоформа
ТТГ	Тиреотропный гормон
ед./л	Единицы/литр
ULN	Верхняя граница нормы
ЛПОНП-Х	Холестерин липопротеидов очень низкой плотности
WBC	Белые кровяные клетки

В табл. 1 приведены определения для общих сокращений в данной области техники, которые применяются в вариантах реализации и примерах, описанных в настоящем документе.

В настоящем документе предложен способ введения соединения формулы I:



где G представляет собой $-\text{CH}_2-$;

T представляет собой $-\text{O}(\text{CR}^b_2)(\text{CR}^a_2)_n-$;

n равно 0;

R^a представляет собой водород;

R^b представляет собой водород;

R^1 и R^2 каждый представляет собой метил;

R^6 , R^7 , R^8 и R^9 каждый представляет собой водород;

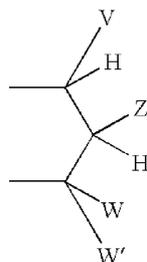
R^3 представляет собой $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$;

R^4 представляет собой водород;

R^5 представляет собой $-\text{OH}$;

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

Y и Y' каждый представляет собой $-\text{O}$, и R^{11} и R^{11} совместно представляют собой группу:

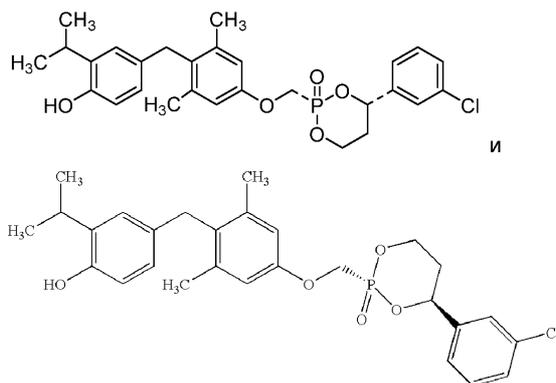


где W и W' каждый представляет собой водород;

V представляет собой 3-хлорфенил;

Z представляет собой $-\text{R}^z$; и R^z представляет собой $-\text{H}$.

Соединения для введения в соответствии со способами согласно настоящему описанию включают:



Примеры

Пример 1: Альтернативное исследование дозирования соединения 2 у собак. Цель исследования состояла в том, чтобы определить влияние перорального введения соединения 2 один раз в день в течение 14 дней с последующим введением дозы через день в течение 14 дней на уровни холестерина в плазме и показатели функции щитовидной железы у собак породы бигль. Соединение 2 готовили с Lutrol F68 NF (поллоксер 188) и карбоксиметилцеллюлозой (КМЦ; натриевая соль/высокая вязкость) и вводили в виде суспензии в 0,5% КМЦ/1% Lutrol в деионизированной воде. Двенадцать собак породы бигль (9-15 кг) были случайным образом распределены на 6 групп дозирования (1 самец и 1 самка на группу) и один раз в день в течение 14 дней получали зондовое питание с суспензией соединения 2 0,5% КМЦ/1% Lutrol F68 в дозах 0,1, 0,3, 1, 3 или 10 мг/сутки или с носителем. По окончании цикла лечения (цикл 1) собакам не проводили лечения в течение 4 недель, а затем проводили им второй 14-дневный цикл лечения. В цикле 2 применялся тот же принцип дозирования, что и в цикле 1, но животные были распределены в цикл 2 таким образом, что объединенные группы дозирования из двух циклов состояли из 4 разных животных (2

самца, 2 самки) каждая. По завершении цикла 2 дозирование продолжали через день в течение дополнительного 14-дневного периода (продление цикла 2). В начале и в соответствующие временные интервалы после начала собирали образцы крови и анализировали на уровни общего холестерина в плазме, уровни общего Т4 в сыворотке (tT4), свободного Т4 (fT4), общего Т3 (tT3), свободного Т3 (fT3) и тиреотропного гормона (ТТГ).

Лечение соединением 2 в течение 14 дней приводило к прогрессивному, дозозависимому снижению общего уровня холестерина в плазме со средним снижением на 15-й день ~28 мг/дл или ~22% от исходного уровня при дозе 0,3 мг/кг/сутки и ~71 мг/дл или ~47% от исходного уровня при самой высокой оцениваемой дозе (10 мг/кг/сутки) (см. фиг. 1). Самая низкая оцениваемая доза соединения 2, 0,1 мг/кг/сутки, оказала минимальное влияние на общий уровень холестерина в плазме (Фиг. 1). В течение периода дозирования через день в цикле 2 (удлинение цикла 2) уровни общего холестерина в плазме в группах, получавших соединение 2, оставались сниженными по сравнению с животными, получавшими носитель, до такого же значения или в большей степени, чем наблюдаемые после введения один раз в день (см. фиг. 2). Лечение соединением 2 один раз в день приводило к дозозависимому снижению tT4 в сыворотке (~20-54%, см. фиг. 3), дозозависимому снижению fT4 (~8-39%, см. фиг. 4) и не зависимо от дозы снижению fT3 (~15-32%, см. фиг. 6) от базовых уровней. Ни в одной из групп лечения соединением 2 не наблюдалось значимых изменений в уровнях tT3 относительно базовых уровней, которые превышали уровни, наблюдаемые в группе, получавшей носитель (см. фиг. 5). Эффекты лечения соединением 2 один раз в день на уровни ТТГ в сыворотке были различными, с полным подавлением у некоторых животных и до 4-кратного повышения у других на 8-й день. В группах, получавших соединение 2, на 15-й день уровни ТТГ были снижены по сравнению с исходным уровнем без зависимости от дозы на ~6-27% (см. фиг. 7). Во время удлинения цикла 2 уровни fT4 и fT4, которые подавлялись при лечении один раз в день, постепенно восстанавливались до уровней, близких к уровням животных, получавших носитель (см. фиг. 8, 9). Наблюдалось более вариативное восстановление уровней fT3 и ТТГ, которое распространялось не на все группы доз соединения 2.

В заключение, пероральное лечение собак породы бигль один раз в день в течение 14 дней соединением 2 (0,1-10 мг/кг) приводило к дозозависимому снижению средних уровней общего холестерина в плазме (до 47% от исходного уровня), которое сопровождалось дозозависимым снижением уровней fT4 в сыворотке, дозозависимым снижением уровней fT4 и значительными колебаниями уровней ТТГ в сыворотке. Лечение не влияло на уровни fT3, тогда как уровни fT3 снижались не зависящим от дозы образом. Переход от дозирования соединения 2 один раз в день к дозированию через день в удлинении цикла 2 не ставил под угрозу эффективность снижения уровня холестерина, но приводил к постепенному восстановлению уровней tT4 и fT4 и в некоторых группах доз уровней fT3 и ТТГ, которые были подавлены пероральным лечением соединением 2 один раз в день. Таким образом, эффективной альтернативой дозированию один раз в день является дозирование через день, которое уменьшает воздействие на ось тиреоидных гормонов.

Пример 2: Первичное альтернативное исследование дозирования соединения 1 у собак: Целью этого исследования является изучение влияния альтернативных режимов дозирования на различные клинические параметры у собак породы бигль. 5 собак породы бигль одного пола на группу случайным образом распределяют на пять групп. Одна группа получает ежедневную дозировку только носителя. Тестовые группы получают 1) ежедневную дозировку тестируемого продукта; 2) однодневное дозирование с последующим одним днем без дозирования; 3) однодневное дозирование с последующими двумя днями без дозирования; 4) последовательное дозирование в течение трех дней с последующими четырьмя днями без дозирования; или 5) последовательное дозирование в течение пяти дней с последующими двумя днями без дозирования. Собак берут из колонии животных, использовавшихся ранее в опытах. Дозирование осуществляют однократным ежедневным введением. Тестируемый продукт вводят в дозе 10 мг/кг соединения 1. Лечение проводят перорально через желудочный зонд один раз в день в каждый день лечения, и продолжительность составляет три недели (21 день). Период восстановления не применяется. Носитель для введения представляет собой 0,5% КМЦ/1% Kolliphor P188 в деионизированной воде, который готовят один раз в неделю и хранят охлажденным. Потребление пищи не контролируют и ветеринарную экспертизу без необходимости не проводят. Кровь отбирают у каждого субъекта за 7 дней до начала дозирования, за 4 дня до начала дозирования и через 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20 и 22 дня после начала дозирования. Субъекты оцениваются по уровням холестерина в плазме, уровням аспартаттрансаминазы (АСТ) и аланинтрансаминазы (АЛТ) и функции щитовидной железы. Оценивают общий Т4, общий Т3, свободный Т4, свободный Т3 и тиреотропный гормон. Через 22 дня данные собирают и подвергают соответствующему статистическому анализу.

Пример 3: Вторичное альтернативное исследование дозирования соединения 1 у собак: Целью этого исследования является изучение влияния альтернативных режимов дозирования на различные клинические параметры у собак породы бигль. 4, 5 или 6 собак породы бигль одного пола на группу случайным образом распределяют на пять групп. Одна группа получает ежедневную дозировку только носителя. Тестовые группы получают 1) ежедневную дозировку тестируемого продукта; 2) однодневное дозирование с последующими двумя днями без дозирования; 3) трехдневное последовательное дозирование с

последующими четырьмя днями без дозирования; или 4) четырехдневное дозирование с последующими тремя днями без дозирования. Собак берут из колонии животных, использовавшихся ранее в опытах. Лечение проводят перорально через желудочный зонд один раз в день в каждый день лечения, и продолжительность составляет три недели. Период восстановления не применяется. Носитель для введения представляет собой 0,5% КМЦ/1% Lutrol F68 в деионизированной воде, который готовят один раз в неделю и хранят охлажденным. Потребление пищи не контролируют и ветеринарную экспертизу без необходимости не проводят. Кровь отбирают у каждого субъекта каждые два дня или каждые 3-4 дня. Субъекты оцениваются по уровням холестерина в плазме, уровням аспартаттрансаминазы (АСТ) и аланин-трансаминазы (АЛТ) и функции щитовидной железы. Оценивают общий Т4, общий Т3, свободный Т4, свободный Т3 и тиреотропный гормон. Через 14 дней и снова через 22 дня данные собирают и подвергают соответствующему статистическому анализу.

Пример 4: Альтернативное исследование дозирования соединения 1 у людей. Для оценки эффективности, безопасности и переносимости соединения 1, вводимого в течение 12 недель с последующей 4-недельной фазой отказа от лекарственного средства, проводят рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, многоцентровое исследование фазы 2 у пациентов с первичной гиперхолестеринемией и неалкогольной жировой болезнью печени. Цели исследования: 1) оценить влияние соединения 1 по сравнению с плацебо на ЛПНП-Х после 12 недель лечения; 2) оценить влияние соединения 1 по сравнению с плацебо на содержание жира в печени путем измерения доли жира, взвешенной по протонной плотности, с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ-PDFF); 3) оценить процентное изменение по сравнению с исходным уровнем эластичности печени на 12-й неделе по данным МР-эластографии (МРЭ); 4) оценить изменения в других липидных параметрах, включая общий холестерин (ТС), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеидов не высокой плотности (не-ЛПВП-Х), ЛПВП-Х, холестерин липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП-Х), аполипопротеин В (апоВ) и липопротеин (а), [ЛП(а)]; и 5) оценить продолжительность эффекта с помощью оценки безопасности и оценки липидов через 4 недели после лечения. Отбирают субъектов, у которых по меньшей мере 10% жира в печени по данным МРТ-измерения доли жира, взвешенной по протонной плотности (PDFF), возраст на момент скрининга 18-75 лет, индекс массы тела (ИМТ) 18,50 - 40,00 кг/м², уровень ЛПНП-Х в сыворотке натощак >130 мг/дл при скрининге или >110 на лекарственных средствах, снижающих уровень липидов, свободный Т3 и свободный Т4 в пределах нормального диапазона и у которых наблюдаются исходные значения АСТ, АЛТ, ЩФ и общего билирубина, установленные при по меньшей мере 2 образцами с интервалом по меньшей мере в несколько недель (то есть 4-12 недель), причем различия в уровнях указанных повторных измерений составляют <20%. У субъектов, включенных в исследование, также должен удовлетворяться любой из трех следующих критериев: 1) большой диабетом типа 2, получающий рецептурные лекарственные средства, или HbA1c >5,7; 2) триглицериды >150 мг/дл или получающие рецептурные лекарственные средства для повышения уровня триглицеридов; 3) систолическое артериальное давление >130 мм рт.ст. или диастолическое артериальное давление >85 мм рт.ст. или которые получают рецептурные лекарственные средства от гипертонии; 4) окружность талии >102 см (мужчины) или >89 см (женщины); или 5) ЛПВП <40 мг/дл (мужчины) или <50 мг/дл (женщины) или которые получают рецептурные лекарственные средства для снижения ЛПВП. Субъекты случайным образом распределяются в одну из четырех отдельных групп лечения: ежедневно плацебо перорально (ПО), ежедневная доза соединения 1 5 мг ПО; ежедневная доза соединения 1 10 мг ПО; и через день (QOD) доза соединения 1 10 мг ПО. Соединение 1 предоставляется в форме таблетки, содержащей либо 5 мг, либо 10 мг соединения 1.

У субъектов оценивают общую функцию щитовидной железы субъекта в различные моменты во время курса лечения, в конце лечения и через четыре недели после лечения. При исследовании общей функции щитовидной железы оценивают общий Т4, общий Т3, свободный Т4, свободный Т3 и тиреотропный гормон. У субъектов также периодически контролируют наличие побочных эффектов со стороны сердца, такими способами, как мониторинг артериального давления, С-реактивного белка, сердечного тропонина (сТnI), креатинкиназы (КК), изофермента креатинкиназы МВ, периодической электрокардиограммой и/или с применением холтеровского мониторирования или с помощью других средств в зависимости от ситуации. В течение курса лечения периодически проводят оценку функции щитовидной железы, здоровья сердца и клинических показателей. При прекращении дозирования через 12 недель и после четырехнедельного периода вымывания через 16 недель осуществляют окончательные измерения. Через 16 недель данные собирают и подвергают соответствующему статистическому анализу.

Пример 5: Вторичное альтернативное исследование дозирования соединения 1 у людей. Для оценки эффективности, безопасности и переносимости соединения 1, вводимого в течение 12 недель с последующей 4-недельной фазой отказа от лекарственного средства, проводят рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, многоцентровое исследование фазы 2 у пациентов с первичной гиперхолестеринемией и неалкогольной жировой болезнью печени. Цели исследования: 1) оценить влияние соединения 1 по сравнению с плацебо на ЛПНП-Х после 12 недель лечения; 2) оценить влияние соединения 1 по сравнению с плацебо на содержание жира в печени путем измерения доли жира, взвешенной по протонной плотности, с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ-PDFF); 3) оценить про-

центное изменение по сравнению с исходным уровнем эластичности печени на 12-й неделе по данным МР-эластографии (МРЭ); 4) оценить изменения в других липидных параметрах, включая общий холестерин (ТС), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеидов не высокой плотности (не-ЛПВП-Х), ЛПВП-Х, холестерин липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП-Х), аполипопротеин В (апоВ) и липопротеин (а), [ЛП(а)]; и 5) оценить продолжительность эффекта с помощью оценки безопасности и оценки липидов через 4 недели после лечения. Отбирают субъектов, у которых по меньшей мере 10% жира в печени по данным МРТ-измерения доли жира, взвешенной по протонной плотности (PDFP), возраст на момент скрининга 18-75 лет, индекс массы тела (ИМТ) 18,50 - 40,00 кг/м², уровень ЛПНП-Х в сыворотке натощак >130 мг/дл при скрининге или >110 на лекарственных средствах, снижающих уровень липидов, свободный Т3 и свободный Т4 в пределах нормального диапазона и у которых наблюдаются исходные значения АСТ, АЛТ, ЩФ и общего билирубина, установленные при по меньшей мере 2 образцами с интервалом по меньшей мере в несколько недель (то есть 4-12 недель), причем различия в уровнях указанных повторных измерений составляют <20%. У субъектов, включенных в исследование, также должен удовлетворяться любой из трех следующих критериев: 1) большой диабетом типа 2, получающий рецептурные лекарственные средства, или HbA1c >5,7; 2) триглицериды >150 мг/дл или получающие рецептурные лекарственные средства для повышения уровня триглицеридов; 3) систолическое артериальное давление >130 мм рт.ст. или диастолическое артериальное давление >85 мм рт.ст. или которые получают рецептурные лекарственные средства от гипертонии; 4) окружность талии >102 см (мужчины) или >89 см (женщины); или 5) ЛПВП <40 мг/дл (мужчины) или <50 мг/дл (женщины) или которые получают рецептурные лекарственные средства для снижения ЛПВП. Субъекты случайным образом распределяются в одну из семи отдельных групп лечения: ежедневно плацебо перорально (ПО); нагрузочная доза соединения 1 250 мг с последующей ежедневной дозой соединения 1 5 мг ПО; нагрузочная доза соединения 1 250 мг с последующей ежедневной дозой соединения 1 10 мг ПО; нагрузочная доза соединения 1 250 мг с последующей дозой соединения 1 через день (QOD) 10 мг ПО; нагрузочная доза соединения 1 100 мг с последующей ежедневной дозой соединения 5 мг ПО; нагрузочная доза соединения 1 100 мг с последующей ежедневной дозой соединения 1 10 мг ПО; и нагрузочная доза соединения 1 100 мг с последующей дозой соединения 1 через день (QOD) 10 мг. Соединение 1 предоставляется в форме таблетки, содержащей либо 5 мг, либо 10 мг соединения 1.

У субъектов оценивают общую функцию щитовидной железы субъекта в различные моменты во время курса лечения, в конце лечения и через четыре недели после лечения. При исследовании общей функции щитовидной железы оценивают общий Т4, общий Т3, свободный Т4, свободный Т3 и тиреотропный гормон. У субъектов также периодически контролируют наличие побочных эффектов со стороны сердца, такими способами, как мониторинг артериального давления, С-реактивного белка, сердечного тропонина (сТnI), креатинкиназы (КК), изофермента креатинкиназы MB, периодической электрокардиограммой и/или с применением холтеровского мониторирования или с помощью других средств в зависимости от ситуации. В течение курса лечения периодически проводят оценку функции щитовидной железы, здоровья сердца и клинических показателей. При прекращении дозирования через 12 недель и после четырехнедельного периода вымывания через 16 недель осуществляют окончательные измерения. Через 16 недель данные собирают и подвергают соответствующему статистическому анализу.

Пример 6: Альтернативное исследование дозирования соединения 1 у людей. Для оценки эффективности, безопасности и переносимости соединения 1, вводимого в течение 12 недель с последующей 4-недельной фазой отказа от лекарственного средства, проводят рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование фазы 1b у пациентов с первичной гиперхолестеринемией и неалкогольной жировой болезнью печени.

В этом текущем клиническом исследовании максимальная кумулятивная недельная доза не будет превышать 40 мг. Дозы 5 мг ежедневно и до 40 мг один раз в неделю соединения 1 в течение 4-недельного периода лечения в этом исследовании фазы 1b приводят к зависимому от дозы и/или от режима снижению уровней ЛПНП-Х и триглицеридов. Прогнозируемое системное воздействие (AUC₀₋₁₆₈ ч [то есть воздействие в течение одной недели]) активного метаболита в дозе 40 мг один раз в неделю составляет 5570 нг·ч/мл. При фармакокинетическом моделировании показано, что AUC₀₋₁₆₈ ч составляет 18300 нг·ч/мл. Таким образом, прогнозируемые воздействия на людей, получающих 40 мг один раз в неделю, по оценкам, примерно в 3 раза ниже, чем воздействия при ранее определенном уровне отсутствия наблюдаемого неблагоприятного воздействия, равном 5 мг/кг/сутки (НОАЕЛ).

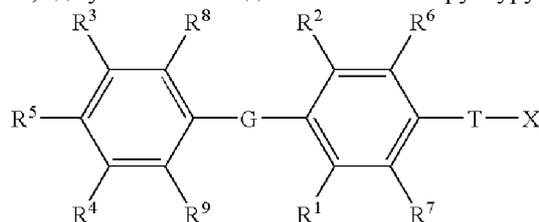
Набирают примерно 32 субъекта и случайным образом распределяют в соотношении 6:2 (соединение 1:плацебо) в одну из следующих групп лечения: (1) 5 мг соединения 1 или плацебо один раз в день (2) 20 мг соединения 1 или плацебо один раз в неделю (3) 40 мг соединения 1 или плацебо один раз в неделю (4) 10 мг соединения 1 или плацебо через день. Первичной конечной точкой является процентное изменение уровня ЛПНП-Х от исходного посещения до 29-го дня. Клинически значимым считают либо снижение ЛПНП-Х на 20%, либо снижение ЛПНП-Х до уровня нормального диапазона. Субъекты также контролируются на предмет побочных эффектов и/или клинически значимых изменений состояния здоровья или результатов лабораторных анализов. Через 28 дней после последнего введения тестируемого

продукта каждого субъекта проверяют на предмет изменения состояния здоровья или лабораторных показателей.

Клинические параметры, которые необходимо наблюдать в ходе испытания, могут включать один или более из следующих: физическое обследование; мониторинг сопутствующих лекарственных средств; оценка/мониторинг гипертиреоза/тиреотоксикоза; жизненно важные показатели (сидя ≥ 5 минут); вес; оценка потребления алкоголя; оценка/мониторинг образа жизни; ЭКГ в 12 отведениях (лежа на спине ≥ 10 минут); оценка/мониторинг соблюдения режима терапии; оценка нежелательных/серьезных нежелательных явлений; и/или 24-часовой холтеровский мониторинг. Полное физическое обследование включает, но не ограничивается: общий осмотр, оценку состояния кожи, HEENT (Head, Eyes, Ears, Nose, Throat - голова, глаза, уши, нос, горло) (включает исследование шеи/горла для оценки щитовидной железы), респираторное обследование, сердечно-сосудистую оценку, включая ритм и наличие любых сердечных нарушений (например, скачки, шумы, кардиомегалия), абдоминальное обследование, обследование опорно-двигательного аппарата, неврологическое обследование с целью записать наличие отклонений в психическом состоянии, двигательной и сенсорной функциях (в том числе рефлекторное обследование), обследование желудочно-кишечного тракта, обследование мочеполовой системы, если это необходимо, и/или любые дополнительные оценки, необходимые для установления базового статуса или для оценки симптомов или нежелательных явлений. Дополнительные могут быть проведены лабораторные анализы, включая любое одно или более из следующих: гематологические, включая определение количества тромбоцитов, лейкоцитов с подсчетом лейкоцитарной формулы (% и абсолютное число), гематокрита, гемоглобина, эритроцитов, эритроцитарного индекса (MCV), средней концентрации гемоглобина в эритроцитарной массе (MCHC) и среднего содержания гемоглобина в эритроците (MCH); липидный профиль (слепой анализ после рандомизации), в том числе определение ЛПНП-Х напрямую через бета-количественную оценку, не-ЛПВП-Х, ЛПОНП-Х (расчетный), общего холестерина, триглицеридов, ЛПВП-Х, ЛП(а) и апоВ; химический состав сыворотки, включая определение АМК, креатинина, кальция, глюкозы, натрия, калия, хлорида, бикарбоната, фосфора, мочевой кислоты и креатининкиназы; печеночные пробы, включающая определение АСТ (СГОТ), АЛТ (СГПТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) и билирубина (общего, прямого, непрямого); дополнительные печеночные пробы, в том числе коагулограмма (INR/PT), определение общего белка, альбумина, глобулина, связывающего половые гормоны, (ГСПГ) и тироксин-связывающего глобулина (ТСГ), исследование гормональной активности щитовидной железы (слепой анализ после рандомизации), включая определение ТТГ, общего и свободного Т4 и общего и свободного Т3; биомаркеры сердца, включая определение СК, КК-МВ и сердечного тропонина I (сТnI); общий анализ мочи, включая определение цвета, внешнего вида, удельного веса, pH, белка, лейкоцитарной эстеразы, глюкозы, кетонов крови, билирубина, уробилиногена, нитратов и, если не соответствует норме, микроскопический анализ; другие пробы, в том числе определение ФСГ (у женщин в постменопаузе), серологический тест на беременность, серологический тест на HbsAg (вирус гепатита В), HCV (вирус гепатита С) и ВИЧ, HbA1c (гликогемоглобин), инсулин натощак и глюкоза для индекса ХОМА (НОМА), тестирование на алкоголь и допинг, а также фармакокинетические тесты. При необходимости могут контролироваться или оцениваться дополнительные клинические параметры.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения неалкогольной жировой болезни печени у субъекта, представляющего собой человека, включающий введение указанному субъекту через день дозы соединения, составляющей от примерно 2,5 мг до примерно 10 мг, где указанное соединение имеет структуру формулы I:



где G представляет собой $-\text{CH}_2-$;

T представляет собой $-\text{O}(\text{CR}^b_2)(\text{CR}^a_2)_n-$;

n равно 0;

R^a представляет собой водород;

R^b представляет собой водород;

R^1 и R^2 каждый представляет собой метил;

R^6 , R^7 , R^8 и R^9 каждый представляет собой водород;

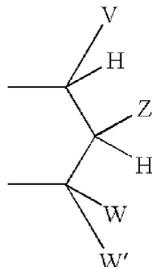
R^3 представляет собой $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$;

R^4 представляет собой водород;

R⁵ представляет собой -OH;

X представляет собой P(O)YR¹¹Y'R¹¹;

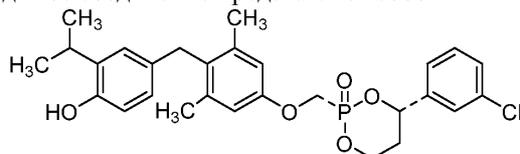
Y и Y' каждый представляет собой -O, и R¹¹ и R¹¹ совместно представляют собой группу:



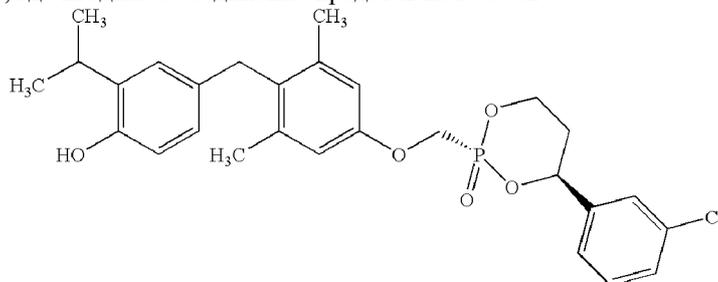
где W и W' каждый представляет собой водород;

V представляет собой 3-хлорфенил; Z представляет собой -R^z; и R^z представляет собой -H.

2. Способ по п.1, где вводимое соединение представляет собой



3. Способ по п.1, где вводимое соединение представляет собой



4. Способ по любому из пп.1-3, где доза составляет от примерно 5 мг до примерно 10 мг.

5. Способ по любому из пп.1-3, где доза составляет примерно 5 мг.

6. Способ по любому из пп.1-3, где доза составляет примерно 10 мг.

7. Способ по любому из пп.1-3, где доза составляет примерно 2,5 мг.

8. Способ по любому из пп.1-3, включающий следующие этапы, по порядку: нагрузочную фазу примерно от 1 дня до 30 дней, включающую введение указанному субъекту, представляющему собой человека, нагрузочной дозы указанного соединения, где нагрузочная доза составляет от примерно 2,5 мг до примерно 10 мг, и указанную нагрузочную дозу вводят через день; и введение поддерживающей дозы соединения указанному субъекту, где поддерживающая доза составляет от 2,5 до 5 мг.

9. Способ по п.8, дополнительно включающий дни без дозирования после нагрузочной фазы и до введения поддерживающей дозы соединения субъекту.

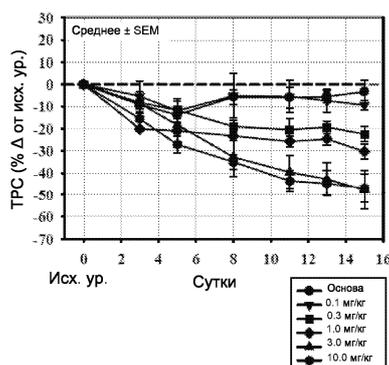
10. Способ по п. 8 или 9, где нагрузочная доза составляет примерно 10 мг.

11. Способ по любому из пп.9, 10, где нагрузочная фаза составляет 14 дней.

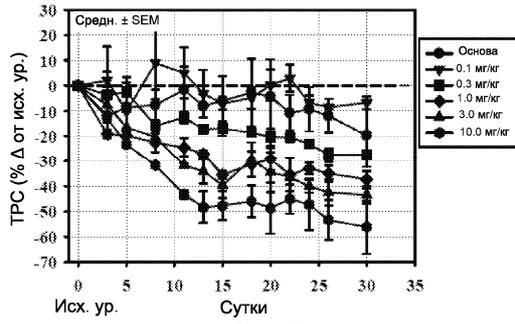
12. Способ по любому из пп.9-11, где поддерживающая доза составляет 5 мг.

13. Способ по любому из пп.9-11, где поддерживающая доза составляет 2,5 мг.

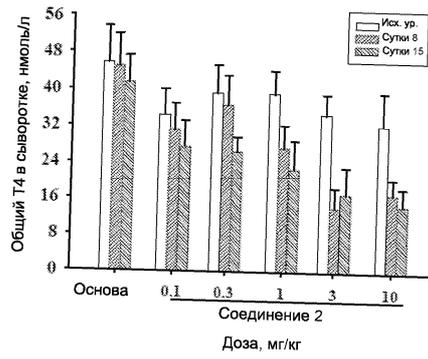
14. Способ по любому из пп.8-13, где продолжительность дней без дозирования составляет от одного до тридцати дней.



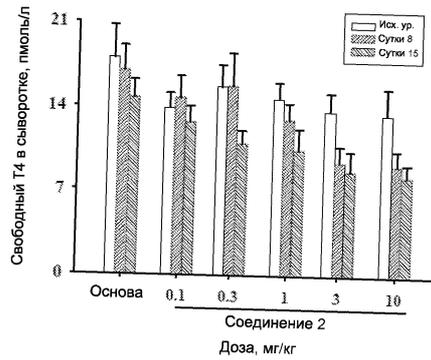
Фиг. 1



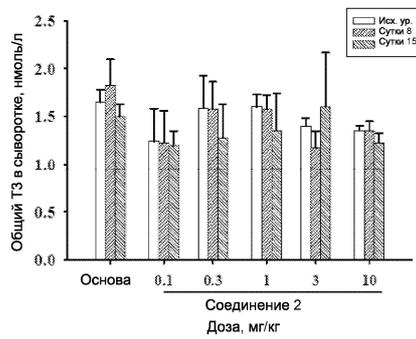
Фиг. 2



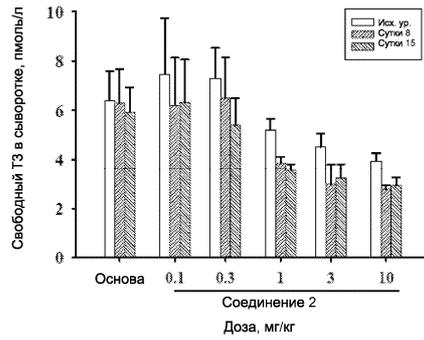
Фиг. 3



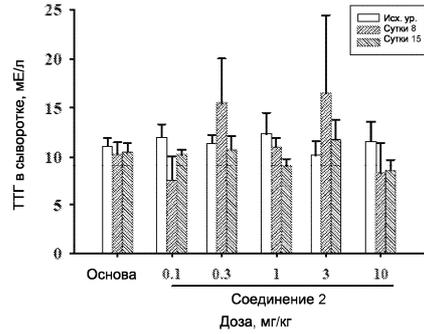
Фиг. 4



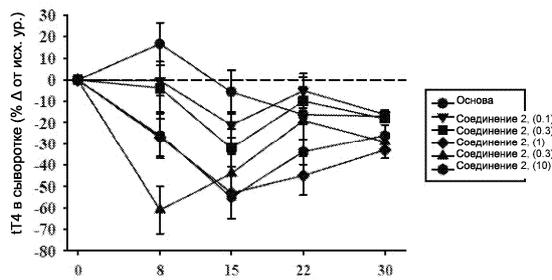
Фиг. 5



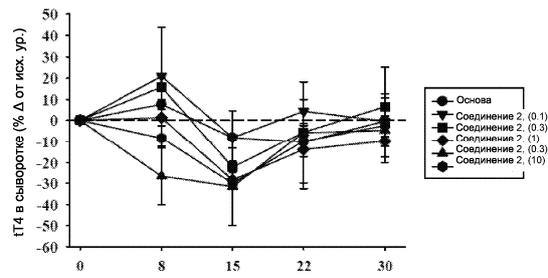
Фиг. 6



Фиг. 7



Фиг. 8



Фиг. 9

