

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202292638** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.01.19

(51) Int. Cl. *A61K 31/422* (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01)
A61K 31/428 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.03.17

(54) **АГОНИСТЫ ФАРНЕЗОИДНЫХ X-РЕЦЕПТОРОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

(31) **62/991,292; 63/069,667; 63/140,735**

(72) Изобретатель:

(32) **2020.03.18; 2020.08.24; 2021.01.22**

**Сонг Кеннет, Чен Хуберт, Вагнер
Брэнди, Смит Николас Д. (US)**

(33) **US**

(86) **PCT/US2021/022786**

(74) Представитель:

(87) **WO 2021/188688 2021.09.23**

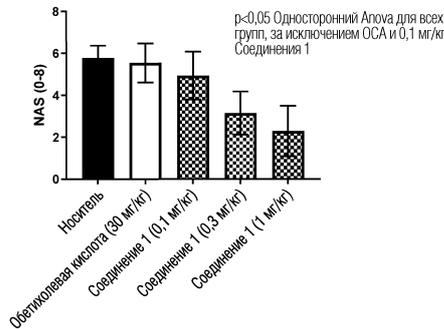
Медведев В.Н. (RU)

(71) Заявитель:

МЕТАКРАЙН, ИНК. (US)

(57) В изобретении описано применение агонистов фарнезоидного X-рецептора (FXR), отдельно или в комбинации с дополнительными терапиями, для лечения или профилактики заболеваний, состояний или нарушений, при которых терапия агонистом FXR приносит пользу.

Оценка активности NAFLD после биопсии



202292638

A1

A1

202292638

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-575797EA/032

АГОНИСТЫ ФАРНЕЗОИДНЫХ X-РЕЦЕПТОРОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА

По настоящей заявке испрашивается приоритет предварительной заявки на патент США № 62/991,292, поданной 18 марта 2020 г.; предварительной заявки на патент США № 63/069,667, поданной 24 августа 2020 г.; и предварительной заявки на патент США № 63/140,735, поданной 22 января 2021 г.; каждая из которых полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

В настоящем документе описаны терапевтические стратегии для лечения состояний, заболеваний или нарушений, при которых было бы полезно лечение агонистом фарнезоидного X-рецептора, отдельно или в комбинации с другими терапевтическими агентами.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Фарнезоидный X-рецептор (FXR) представляет собой ядерный рецептор, экспрессируемый в печени, кишечнике, почках и жировой ткани. FXR регулирует широкий спектр генов-мишеней, участвующих в контроле синтеза и транспорта желчных кислот, метаболизма липидов и гомеостаза глюкозы. Агонизм FXR является методом лечения многих метаболических и печеночных состояний.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В одном аспекте, в настоящем документе описан способ лечения или профилактики заболевания или нарушения печени, липидного заболевания или нарушения, заболевания или нарушения, опосредованного метаболическим воспалением или их комбинации, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения, которое представляет собой 4-((4-(1-(*трет*-бутил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-*транс*-1-карбоксилат (Соединение 1) или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления, заболевание или состояние печени представляет собой стеатогепатит, холангит, жировую болезнь печени, холестаз, цирроз, фиброзное заболевание печени, воспаление печени, первичный билиарный холангит, атрезию желчных протоков, синдром Алажиля, IFALD (заболевание печени, связанное с кишечной недостаточностью), заболевание печени, ассоциированное с парентеральным питанием (PNALD), гепатит, гепатоцеллюлярную карциному, холангиокарциному или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления, стеатогепатит представляет собой неалкогольный стеатогепатит (NASH), алкогольный стеатогепатит (ASH) или ВИЧ-ассоциированный стеатогепатит.

В некоторых вариантах осуществления, заболевание или состояние печени представляет собой неалкогольный стеатогепатит (NASH).

В некоторых вариантах осуществления, заболевание или состояние печени представляет собой NASH, который сопровождается фиброзом печени.

В некоторых вариантах осуществления, заболевание или состояние печени представляет собой NASH без фиброза печени.

В некоторых вариантах осуществления, холангит представляет собой первичный билиарный холангит (PBC) или первичный склерозирующий холангит (PSC).

В некоторых вариантах осуществления, жировая болезнь печени представляет собой неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD) или алкогольную жировую болезнь печени.

В некоторых вариантах осуществления, холестаз представляет собой внутрипеченочный холестаз или внепеченочный холестаз.

В некоторых вариантах осуществления, холестаз представляет собой внутрипеченочный холестаз беременных или прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз (PFIC).

В некоторых вариантах осуществления, цирроз представляет собой ВИЧ-ассоциированный цирроз.

В некоторых вариантах осуществления, опосредованное метаболическим воспалением заболевание или нарушение представляет собой сахарный диабет.

В некоторых вариантах осуществления, сахарный диабет представляет собой сахарный диабет 2 типа.

В некоторых вариантах осуществления, липидное заболевание или нарушение представляет собой дислипидемию. Дислипидемия представляет собой аномальное количество липидов в крови. В некоторых вариантах осуществления, липид выбран из триглицеридов, холестерина и жировых фосфолипидов. В некоторых вариантах осуществления, длительное повышение уровня инсулина приводит к дислипидемии. В некоторых вариантах осуществления, повышенные уровни O-GlcNAc трансферазы (OGT) вызывают дислипидемию.

В некоторых вариантах осуществления, фиброзное заболевание печени представляет собой фиброзное заболевание печени, возникающее в результате неалкогольного стеатогепатита (NASH), алкогольного стеатогепатита (ASH), неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), первичного билиарного холангита (PBC), первичного склерозирующего холангита (PSC), вируса гепатита С (HCV), цирроза, болезни Вильсона, ВИЧ-ассоциированного стеатогепатита, ВИЧ-ассоциированного цирроза или врожденного фиброза печени.

В некоторых вариантах осуществления, воспаление печени представляет собой острый гепатит, хронический гепатит, молниеносный гепатит, вирусный гепатит, бактериальный гепатит, паразитарный гепатит, токсический и лекарственный гепатит, алкогольный гепатит, аутоиммунный гепатит, неалкогольный стеатогепатит (NASH),

неонатальный гепатит или ишемический гепатит.

В некоторых вариантах осуществления, гепатит представляет собой аутоиммунный гепатит.

В некоторых вариантах осуществления, заболевание или состояние печени представляет собой синдром Алажиля.

В некоторых вариантах осуществления, заболевание или состояние печени представляет собой атрезию желчных протоков.

В некоторых вариантах осуществления, заболевание или состояние печени представляет собой гепатоцеллюлярную карциному.

В некоторых вариантах осуществления, заболевание или состояние печени представляет собой холангиокарциному.

В некоторых вариантах осуществления, лечение заболевания или состояния печени, липидного заболевания или нарушения, заболевания или нарушения, опосредованного метаболическим воспалением или их комбинации включает повышение уровней FGF-19 в сыворотке, снижение содержания 7α -гидрокси-4-холестин-3-она (C4) в сыворотке, снижение уровня желчных кислот в сыворотке или их комбинация.

В некоторых вариантах осуществления, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту системно. В некоторых вариантах осуществления, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту перорально, путем инъекции или внутривенно.

В некоторых вариантах осуществления, субъекту вводят, по меньшей мере, один дополнительный терапевтический агент в дополнение к Соединению 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте, в настоящем документе описан способ лечения или профилактики жировой болезни печени у субъекта, включающий введение субъекту с жировой болезнью печени соединения, которое представляет собой 4-((4-(1-(*трет*-бутил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил 3-гидроксиазетидин-*транс*-1-карбоксилат (Соединение 1), или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления, жировая болезнь печени представляет собой неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD), неалкогольный стеатогепатит (NASH) или алкогольный стеатогепатит (ASH). В некоторых вариантах осуществления, лечение жировой болезни печени включает уменьшение содержания жира в печени, улучшение гистологического строения печени, улучшение печеночных анализов крови, улучшение при холестатическом зуде или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления, субъект страдает сахарным диабетом. В некоторых вариантах осуществления, сахарный диабет представляет собой сахарный диабет 2 типа. В некоторых вариантах осуществления, лечение или профилактика жировой болезни печени включает повышение уровня FGF-19 в сыворотке, снижение уровня 7α -гидрокси-4-холестин-3-она (C4) в сыворотке, снижение уровня желчных кислот в сыворотке или их комбинацию.

В другом аспекте, в настоящем документе описан способ лечения или профилактики желудочно-кишечного заболевания или состояния, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения, которое представляет собой 4-((4-(1-(*трет*-бутил)-1H-пиразол)-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил 3-гидроксиазетидин-*транс*-1-карбоксилата (Соединение 1), или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления, желудочно-кишечное заболевание или состояние представляет собой некротизирующий энтероколит, воспалительное заболевание кишечника (IBD), синдром раздраженного кишечника (IBS), гастроэнтерит, энтерит, индуцированный радиацией, псевдомембранозный колит, энтерит, целиакию, послеоперационное воспаление кишечника, болезнь трансплантат против хозяина, рефлюкс желчных кислот или колоректальный рак.

В некоторых вариантах осуществления, желудочно-кишечное заболевание или состояние представляет собой воспалительное заболевание кишечника (IBD).

В некоторых вариантах осуществления, воспалительное заболевание кишечника (IBD) представляет собой болезнь Крона или язвенный колит.

В некоторых вариантах осуществления, синдром раздраженного кишечника (IBS) представляет собой синдром раздраженного кишечника с диареей (IBS-D), синдром раздраженного кишечника с запором (IBS-C), смешанный IBS (IBS-M), не субтипированный IBS (IBS-U) или хологенную диарею (BAD).

В некоторых вариантах осуществления, IBS-D обусловлен мальабсорбцией желчных кислот.

В некоторых вариантах осуществления, желудочно-кишечное заболевание или состояние представляет собой колит. В некоторых вариантах осуществления, колит представляет собой язвенный колит, микроскопический колит или псевдомембранозный колит.

В некоторых вариантах осуществления, энтерит представляет собой энтерит, индуцированный радиацией, или энтерит, индуцированный химиотерапией.

В некоторых вариантах осуществления, гастроэнтерит представляет собой идиопатический гастроэнтерит.

В некоторых вариантах осуществления, желудочно-кишечное заболевание или состояние представляет собой рефлюкс желчных кислот, который сопровождается гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (GERD). В некоторых вариантах осуществления, желудочно-кишечное заболевание или состояние представляет собой рефлюкс желчных кислот без GERD.

В некоторых вариантах осуществления, желудочно-кишечное заболевание или состояние включает повышение уровней FGF-19 в сыворотке, снижение уровней 7 α -гидрокси-4-холестен-3-она (C4) в сыворотке, снижение уровней желчных кислот в сыворотке или их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту системно. В некоторых вариантах осуществления, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту не системно. В некоторых вариантах осуществления, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту перорально, путем инъекции или внутривенно.

В другом аспекте, в настоящем документе описан способ лечения или профилактики почечного заболевания или состояния, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения, которое представляет собой 4-((4-(1-(*трет*-бутил)-1H-пиразол)-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил 3-гидроксиазетидин-*транс*-1-карбоксилат (Соединение 1), или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления, заболевание или состояние почек представляет собой фиброз почек, острое повреждение почек, хроническое повреждение почек, ишемическую нефропатию, диабетическую нефропатию, тубулоинтерстициальный нефрит/нефропатию, гломерулонефрит/нефропатию или их комбинации.

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

В некоторых вариантах осуществления, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту перорально, путем инъекции или внутривенно.

В другом аспекте, в настоящем документе описан способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения, которое представляет собой 4-((4-(1-(*трет*-бутил)-1H-пиразол-4-ил))пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил 3-гидроксиазетидин-*транс*-1-карбоксилат (Соединение 1), или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления, рак представляет собой рак предстательной железы, колоректальный рак или гепатоцеллюлярную карциному.

В некоторых вариантах осуществления, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту системно. В некоторых вариантах осуществления, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту перорально, путем инъекции или внутривенно.

В некоторых вариантах осуществления, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят млекопитающему в дозе от примерно 1 мг до примерно 300 мг Соединения 1. В некоторых вариантах осуществления, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят млекопитающему в дозе от примерно 1 мг до примерно 30 мг Соединения 1. В некоторых вариантах осуществления, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят млекопитающему в дозе примерно 1 мг, примерно 2 мг, примерно 3 мг, примерно 4 мг, примерно 5 мг, примерно 6 мг, примерно 7 мг, примерно 8 мг, примерно 9 мг, примерно 10 мг, примерно 12 мг, примерно 15 мг, примерно 20 мг или примерно 25 мг. В некоторых вариантах осуществления, Соединение

1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят млекопитающему в дозе примерно 3 мг или примерно 6 мг.

В некоторых вариантах осуществления, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту системно. В некоторых вариантах осуществления, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту перорально, путем инъекции или внутривенно. В некоторых вариантах осуществления, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят млекопитающему в форме раствора для перорального применения, суспензии для перорального применения, порошка, пилюли, таблетки или капсулы.

В некоторых вариантах осуществления, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту не системно.

В некоторых вариантах осуществления, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят млекопитающему ежедневно. В некоторых вариантах осуществления, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят млекопитающему один раз в день.

В некоторых вариантах осуществления, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль перорально вводят млекопитающему в соответствии со схемой или режимом титрованного дозирования. В некоторых вариантах осуществления, схема титрования включает ежедневное введение начальной дозы Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли в течение периода времени, за которым следует ежедневное введение дозы Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, которая выше начальной дозы. В некоторых вариантах осуществления, период времени составляет один день, примерно одну неделю, примерно две недели, примерно три недели, примерно четыре недели, примерно пять недель, примерно шесть недель, примерно семь недель, примерно восемь недель, примерно девять недель, примерно десять недель, примерно одиннадцать недель или примерно 12 недель.

В некоторых вариантах осуществления, схема титрования включает повышающее или понижающее титрование с последующим необязательным повторным повышающим титрованием Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления, схема титрования включает введение Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли в начальной дозе в течение примерно одной недели и, если пациент переносит начальную дозу, увеличение дозы на величину, равную первому приращению, или если пациент не переносит начальную дозу, уменьшение дозы на величину, равную первому приращению. В некоторых вариантах осуществления, схема титрования дополнительно включает: введение Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли в увеличенной дозе в течение примерно одной недели, и если пациент переносит повышенную дозу, дальнейшее увеличение дозы на величину, равную второму приращению; или введение Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли в уменьшенной дозе в течение примерно одной недели, и если пациент переносит уменьшенную дозу, необязательное увеличение дозы на величину, равную второму

приращению. В некоторых вариантах осуществления, схему титрования повторяют до тех пор, пока не будет получена оптимизированная доза.

В некоторых вариантах осуществления, любой из способов лечения, описанных в настоящем документе, дополнительно включает введение субъекту, по меньшей мере, одного дополнительного терапевтического агента в дополнение к Соединению 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, один дополнительный терапевтический агент представляет собой агонист рецептора ангиотензина 2 типа, ингибитор кето-гексокиназы (КНК), митохондриальный разобщитель или протонифор, ингибитор натрий-глюкозного транспортного белка 2 (SGLT2), коингибитор натрий-глюкозного транспортного белка 1/2 (SGLT1/2), ингибитор дигидроцерамид десатуразы 1 (DES-1), ингибитор интегрин α V β 1, ингибитор интегрин α V β 6, ингибитор NOD-подобного рецепторного белка 3 (NLRP3), ингибитор циклофилина, агонист глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1), ингибитор 17-бета-гидроксистероид дегидрогеназы типа 13 (17 β -HSD типа 13), агонист бета-рецептора гормона щитовидной железы (THR-бета) или их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, один дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор натрий-глюкозного транспортного белка 2 (SGLT2), коингибитор натрий-глюкозного транспортного белка 1/2 (SGLT1/2), агонист глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) или их комбинации.

В другом аспекте, в настоящем документе описан способ оценки клинического ответа на лечение 4-((4-(1-(*трет*-бутил)-1*H*-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил 3-гидроксиазетидин-*транс*-1-карбоксилатом (Соединение 1) или его фармацевтически приемлемой солью у субъекта с жировой болезнью печени, включающий:

(а) оценку содержания жира в печени (LFC) субъекта с жировой болезнью печени до начала лечения Соединением 1;

(б) введение Соединения 1 в начальной ежедневной дозе субъекту с жировой болезнью печени в течение начального периода времени;

(с) повторную оценку содержания жира в печени (LFC) субъекта с жировой болезнью печени; и

(д) продолжение ежедневного введения Соединения 1, если LFC на стадии (а) выше, чем LFC на стадии (б), или прекращение лечения ежедневным введением агониста FXR, если LFC на стадии (б) по существу сходно с LFC на стадии (а).

В некоторых вариантах осуществления, начальный период времени составляет примерно две недели, примерно три недели или примерно четыре недели. В некоторых вариантах осуществления, начальный период времени составляет примерно четыре недели. В некоторых вариантах осуществления, Соединение 1 вводят субъекту в соответствии со схемой титрования. В некоторых вариантах осуществления, схема титрования включает один или несколько циклов: введение Соединения 1 в первой

ежедневной дозе в течение примерно недели, за которым следует: введение Соединения 1 в увеличенной ежедневной дозе или введение Соединения 1 в уменьшенной ежедневной дозе, необязательно, с последующим увеличением ежедневной дозы вводимого Соединения 1. В некоторых вариантах осуществления, первая ежедневная доза меньше, чем исходная ежедневная доза на стадии (b). В некоторых вариантах осуществления, цикл введения повторяется.

В некоторых вариантах осуществления, способ дополнительно включает:

(i) оценку содержания жира в печени (LFC) субъекта с жировой болезнью печени примерно через 12 недель лечения Соединением 1 ;

(ii) корректировку ежедневного дозированного количества Соединения 1, если относительное изменение LFC между стадией (c) и стадией (i) составляет менее примерно 10%.

В некоторых вариантах осуществления, регулирование ежедневного дозированного количества Соединения 1 включает увеличение ежедневного дозированного количества Соединения 1. В некоторых вариантах осуществления, регулирование ежедневного дозированного количества Соединения 1 включает уменьшение ежедневного дозированного количества Соединения 1. В некоторых вариантах осуществления, регулирование ежедневного дозированного количества Соединения 1 включает увеличение ежедневного дозированного количества агониста Соединения 1, если относительное изменение LFC между стадией (c) и стадией (i) составляет менее 10%. В некоторых вариантах осуществления, регулирование ежедневного дозированного количества Соединения 1 включает увеличение ежедневного дозированного количества Соединения 1, если относительное изменение LFC между стадией (c) и стадией (i) составляет менее 20%.

В некоторых вариантах осуществления, корректировка ежедневного дозированного количества Соединения 1 включает увеличение ежедневного дозированного количества по схеме титрования.

В некоторых вариантах осуществления, начальное ежедневное дозированное количество Соединения 1 на стадии (b) составляет от примерно 1 мг до примерно 3 мг. В некоторых вариантах осуществления, корректировка ежедневного дозированного количества агониста FXR включает увеличение ежедневного дозированного количества Соединения 1 от примерно 1 мг до примерно 3 мг, от примерно 3 мг до примерно 12 мг, если относительное изменение LFC между стадией (c) и стадией (i) составляет менее 10%.

В некоторых вариантах осуществления, начальное ежедневное дозированное количество Соединения 1 на стадии (b) составляет от примерно 1 мг до примерно 6 мг. В некоторых вариантах осуществления, корректировка ежедневного дозированного количества агониста FXR включает увеличение ежедневного дозированного количества Соединения 1 от примерно 1 мг до примерно 6 мг, от примерно 3 мг до примерно 12 мг, если относительное изменение LFC между стадией (c) и стадией (i) составляет менее 10%.

В некоторых вариантах осуществления, LFC оценивают с помощью магнитно-

резонансной томографии с протонной плотностью жировой фракции (MRI-PDFF).

Готовые изделия, которые включают упаковочный материал, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль внутри упаковочного материала и этикетку, указывающую, что Соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль используются для модулирования активности FXR, или для лечения, профилактики или облегчения одного или нескольких симптомов заболевания или состояния, при которых было бы полезно модулировать активность FXR.

Другие цели, особенности и преимущества соединений, способов и композиций, описанных в настоящем документе, станут очевидными из следующего подробного описания. Однако следует понимать, что подробное описание и конкретные примеры, хотя и указывают конкретные варианты осуществления, даны только в качестве иллюстрации, поскольку различные изменения и модификации в рамках сути и объема настоящего описания станут очевидными для специалистов в данной области техники из этого подробного описания.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

На **ФИГ. 1** показаны изменения оценки активности NAFLD (NAS) по сравнению с исходным уровнем после введения дозы Соединения 1 в модели NASH у мышей.

На **ФИГ. 2** показана доля улучшения фиброза по данным гистологии печени в модели мышей с NASH после введения Соединения 1.

На **ФИГ. 3А** показаны уровни триглицеридов в печени на грамм печени после введения Соединения 1.

На **ФИГ. 3В** показаны уровни холестерина в печени на грамм печени после введения Соединения 1.

На **ФИГ. 4** показана доля изменения массы тела по сравнению с исходным уровнем в мышинной модели колита с адаптивным переносом Т-клеток после введения Соединения 1.

На **ФИГ. 5** показано изменение отношения веса полной толстой кишки к длине в мышинной модели колита с адаптивным переносом Т-клеток после введения Соединения 1.

На **ФИГ. 6** показана гистопатологическая оценка полной толстой кишки в мышинной модели колита с адаптивным переносом Т-клеток после введения Соединения 1.

На **ФИГ. 7** показаны уровни лекарственного средства Соединения 1 в плазме после 7 дней перорального введения приматам, не являющимся человеком.

На **ФИГ. 8** показано изменение уровней С4 через 7 дней перорального введения Соединения 1 у приматов, отличных от человека.

На **ФИГ. 9** показаны уровни лекарственного средства Соединения 1 на 14 день в плазме после 14-дневного перорального введения дозы человеку.

На **ФИГ. 10** показаны изменения уровней С4 на 14 день после 14-дневного введения дозы Соединения 1 человеку.

На **ФИГ. 11** показаны ежедневные изменения уровней С4 в течение 14 дней введения дозы Соединения 1 человеку.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

FXR играет ключевую роль в подавлении воспаления в печени и регулировании липидного обмена. Фарнезоидный X-рецептор ядерного гормонального рецептора (также известный как FXR или подсемейство ядерных рецепторов 1, группа H, член 4 (NR1H4)) (OMIM: 603826) функционирует как регулятор метаболизма желчных кислот. FXR представляет собой активируемый лигандом транскрипционный рецептор, экспрессируемый в различных тканях, включая надпочечники, почки, желудок, двенадцатиперстную кишку, тощую кишку, подвздошную кишку, толстую кишку, желчный пузырь, печень, макрофаги, а также белую и бурую жировую ткань. Желчные кислоты функционируют как эндогенные лиганды для FXR, так что энтеральное и системное высвобождение желчных кислот индуцирует FXR-направленные изменения в сетях экспрессии генов. Желчные кислоты являются первичным продуктом окисления холестерина, и в ряде случаев, при секреции в кишечник являются регуляторами всасывания холестерина. Стадия, ограничивающая скорость превращения холестерина в желчные кислоты, катализируется ферментом цитохрома р450 холестерин 7- α -гидроксилазой (CYP7A1) и происходит в печени. Активация FXR подавляет транскрипцию CYP7A1 за счет увеличения уровня экспрессии печеночного малого гетеродимерного партнера (SHP) (также известного как подсемейство ядерных рецепторов 0, группа B, член 2; или NR0B2) и кишечной экспрессии фактора роста фибробластов 15 (FGF15) у мышей и фактора роста фибробластов 19 (FGF-19) у человека. SHP подавляет гомолог рецептора печени (LRH-1), ядерный рецептор, необходимый для экспрессии гена CYP7A1, посредством его взаимодействия с LRH-1 с образованием нефункционального гетеродимера. В некоторых случаях, FGF15/19, высвобождаемый из кишечника, затем активирует рецептор фактора роста фибробластов 4 в печени, что приводит к активации сигнального пути митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK), который подавляет Cyp7A1.

В некоторых вариантах осуществления, активация FXR приводит к уменьшению воспаления печени. Например, было показано, что активация FXR противодействует пути NF- κ B, участвующему в воспалении печени (Wang et al., *Hepatology* 48(5): 1632-1643, 2008). В некоторых вариантах осуществления, активация FXR уменьшает воспаление желудочно-кишечного тракта. Например, активация FXR снижает выработку воспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (IL) 1-бета, IL-2 и IL-6, фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α) и интерферон-гамма (Stojancevic et al., *Can J Gastroenterol*, 26(9): 631-637, 2012).

Существует неудовлетворенная потребность в терапевтических агентах, специально сфокусированных на молекулярных мишенях и/или путях, вовлеченных в заболевания печени, такие как фиброзные, метаболические и воспалительные заболевания печени.

В некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе описаны способы лечения заболевания печени у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение

субъекту агониста FXR, например, Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

Кроме того, в некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе описаны способы лечения метаболического заболевания печени у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту агониста FXR, например, Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

Кроме того, в некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе описаны способы лечения фиброзного заболевания печени у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту агониста FXR, например, Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

Кроме того, в некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе описаны способы лечения желудочно-кишечного заболевания у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту агониста фарнезоидного X-рецептора (FXR), например, Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

Кроме того, в некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе описаны способы лечения воспаления у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту агониста FXR, например, Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

Кроме того, в некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе описаны фармацевтические композиции, содержащие агонист FXR, например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль.

Заболевания печени

В настоящем документе, в некоторых вариантах осуществления, описаны способы лечения или профилактики заболевания печени у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту агониста FXR. В некоторых вариантах осуществления, субъекту вводят, по меньшей мере, один дополнительный терапевтический агент в дополнение к агонисту FXR. В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR представляет собой Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления, заболевание печени представляет собой алкогольное заболевание печени или неалкогольное заболевание печени. В некоторых вариантах осуществления, заболевание печени представляет собой алкогольное заболевание печени. Примеры алкогольных заболеваний или состояний печени включают, но не ограничены ими, жировую болезнь печени (стеатоз), цирроз, алкогольный стеатогепатит (ASH) или алкогольный гепатит. В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR вводят нуждающемуся в этом субъекту в качестве способа лечения или профилактики ожирения печени (стеатоза), цирроза, алкогольного стеатогепатита (ASH) или алкогольного гепатита.

Стеатоз

Стеатоз, также известный как жировые изменения, жировая дегенерация или жировая дистрофия, представляет собой процесс, описывающий аномальное удержание

липидов внутри клетки.

Стеатоз чаще всего поражает печень, основной орган липидного метаболизма, где это состояние обычно называют жировой болезнью печени. Стеатоз также может возникать в других органах, включая почки, сердце и мышцы. Факторы риска, связанные со стеатозом, разнообразны и включают, но не ограничены ими, сахарный диабет, белковую недостаточность, гипертензию, клеточные токсины, ожирение, аноксию и апноэ во сне.

Стеатоз отражает нарушение нормальных процессов синтеза и выведения триглицеридных липидов. Избыток липидов накапливается в везикулах, вытесняющих цитоплазму. Хотя в легких случаях это не особенно вредно для клетки, большие скопления могут разрушить составляющие клетки, а в тяжелых случаях клетка может даже лопнуть.

В некоторых вариантах осуществления, введение агониста FXR млекопитающему со стеатозом уменьшает стеатоз у млекопитающего.

В некоторых случаях, стеатоз уменьшается от примерно 5% до примерно 50%, от примерно 5% до примерно 25%, от примерно 10% до примерно 20% или от примерно 10% до примерно 30%. В некоторых случаях, уровень стеатоза соотносится с уровнем стеатоза у млекопитающего, не получавшего лечения агонистом FXR. В некоторых вариантах осуществления, млекопитающему вводят дополнительный терапевтический агент. В некоторых вариантах осуществления, дополнительный терапевтический агент представляет собой противовоспалительный агент, метаболический агент или противифиброзный агент.

В некоторых примерах, введение агониста FXR млекопитающему со стеатозом снижает содержание жира в печени у млекопитающего, по меньшей мере, на 5%, по меньшей мере, на 10%, по меньшей мере, на 15%, по меньшей мере, на 20%, по меньшей мере, на 30%, по меньшей мере, на 40%, по меньшей мере, на 50%, или более.

Стеатоз печени, также известный как жировой гепатоз, представляет собой состояние, при котором избыточное количество триглицеридных липидов накапливается в клетках печени и может также сопровождаться прогрессирующим воспалением печени, также известным как стеатогепатит. В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR, описанный в настоящем документе, уменьшает жировой гепатоз (стеатоз печени) или стеатогепатит у млекопитающего. В некоторых примерах, агонист FXR уменьшает стеатоз печени или стеатогепатит у млекопитающего, по меньшей мере, на 5%, по меньшей мере, на 10%, по меньшей мере, на 15%, по меньшей мере, на 20%, по меньшей мере, на 30%, по меньшей мере, на 40%, по меньшей мере, на 50%, или больше. В некоторых случаях, стеатоз печени или стеатогепатит уменьшается от примерно 5% до примерно 50%, от примерно 5% до примерно 25%, от примерно 10% до примерно 20% или от примерно 10% до примерно 30%. В некоторых случаях, уровень стеатоза печени или стеатогепатита соотносится с уровнем стеатоза печени или стеатогепатита у млекопитающего, не получавшего лечения агонистом FXR. В некоторых вариантах осуществления,

млекопитающему вводят дополнительный терапевтический агент. В некоторых вариантах осуществления, дополнительный терапевтический агент представляет собой противовоспалительный агент, метаболический агент или противомфиброзный агент.

Цирроз

Цирроз представляет собой состояние, при котором печень подвергается длительному повреждению, влияющему на ее функции. Симптомы цирроза включают, но не ограничены ими, утомляемость, отек нижних конечностей, желтуху, легкое образование синяков, скопление жидкости в брюшной полости или звездчатые кровеносные сосуды. Цирроз чаще всего вызывается алкоголем, гепатитом В, гепатитом С и неалкогольной болезнью печени. В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR, описанный в настоящем документе, уменьшает цирроз печени у млекопитающего. В некоторых примерах, агонист FXR уменьшает цирроз печени у млекопитающего, по меньшей мере, на 5%, по меньшей мере, на 10%, по меньшей мере, на 15%, по меньшей мере, на 20%, по меньшей мере, на 30%, по меньшей мере, на 40%, по меньшей мере, на 50% или более. В некоторых случаях уровень цирроза снижается от примерно 5% до примерно 50%, от примерно 5% до примерно 25%, от примерно 10% до примерно 20% или от примерно 10% до примерно 30%. В некоторых случаях, уровень цирроза печени соотносится с уровнем цирроза у млекопитающего, не получавшего лечение агонистом FXR. В некоторых вариантах осуществления, млекопитающему вводят дополнительный терапевтический агент. В некоторых вариантах осуществления, дополнительный терапевтический агент представляет собой противовоспалительный агент, метаболический агент или противомфиброзный агент.

Алкогольный стеатогепатит (ASH)

Алкогольный стеатогепатит представляет собой состояние, при котором избыточное количество триглицеридных липидов накапливается в клетках печени из-за хронического приема алкоголя и может сопровождаться прогрессирующим воспалением печени. В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR, описанный в настоящем документе, уменьшает алкогольный стеатогепатит у млекопитающего. В некоторых примерах, агонист FXR уменьшает алкогольный стеатогепатит у млекопитающего, по меньшей мере, на 5%, по меньшей мере, на 10%, по меньшей мере, на 15%, по меньшей мере, на 20%, по меньшей мере, на 30%, по меньшей мере, на 40%, по меньшей мере, на 50% или более. В некоторых случаях уровень алкогольного стеатогепатита снижается от примерно 5% до примерно 50%, от примерно 5% до примерно 25%, от примерно 10% до примерно 20% или от примерно 10% до примерно 30%. В некоторых случаях, уровень алкогольного стеатогепатита соотносится с уровнем алкогольного стеатогепатита у млекопитающего, не получавшего лечения агонистом FXR. В некоторых вариантах осуществления, млекопитающему вводят дополнительный терапевтический агент. В некоторых вариантах осуществления, дополнительный терапевтический агент представляет собой противовоспалительный агент, метаболический агент или противомфиброзный агент.

Алкогольный гепатит

Алкогольный гепатит представляет собой воспаление печени, вызванное чрезмерным употреблением алкоголя. Обычно он связан с ожирением печени и способствует прогрессированию фиброза, что приводит к циррозу. В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR, описанный в настоящем документе, уменьшает алкогольный гепатит у млекопитающего. В некоторых примерах, агонист FXR уменьшает алкогольный гепатит у млекопитающего, по меньшей мере, на 5%, по меньшей мере, на 10%, по меньшей мере, на 15%, по меньшей мере, на 20%, по меньшей мере, на 30%, по меньшей мере, на 40%, по меньшей мере, на 50% или более. В некоторых случаях уровень алкогольного гепатита снижается от примерно 5% до примерно 50%, от примерно 5% до примерно 25%, от примерно 10% до примерно 20% или от примерно 10% до примерно 30%. В некоторых случаях, уровень алкогольного гепатита сопоставим с уровнем алкогольного гепатита у млекопитающего, не получавшего лечения агонистом FXR. В некоторых вариантах осуществления, млекопитающему вводят дополнительный терапевтический агент. В некоторых вариантах осуществления, дополнительный терапевтический агент представляет собой противовоспалительный агент, метаболический агент или противометаболический агент.

Метаболические заболевания печени

В некоторых вариантах осуществления, агонист фарнезоидного X-рецептора (FXR) вводят субъекту, нуждающемуся в этом, в качестве способа лечения или профилактики неалкогольного заболевания печени. В некоторых вариантах осуществления, неалкогольное заболевание печени представляет собой метаболическое заболевание печени. В некоторых вариантах метаболическое заболевание сопровождается фиброзом печени. В некоторых вариантах осуществления, метаболическое заболевание печени вызвано ожирением, гипертонией, дислипидемией, диабетом 2 типа, нарушением толерантности к глюкозе, нарушением гликемии натощак или резистентностью к инсулину.

В некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе описаны способы лечения или профилактики метаболического заболевания печени у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту агониста фарнезоидного X-рецептора (FXR). В некоторых вариантах осуществления, метаболическое заболевание печени представляет собой неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD), внутрипеченочный холестаз или внепеченочный холестаз. В некоторых вариантах осуществления, агонист фарнезоидного X-рецептора (FXR) вводят субъекту, нуждающемуся в этом, в качестве способа лечения или профилактики неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), внутрипеченочного холестаза или внепеченочного холестаза.

В некоторых вариантах осуществления, регуляция метаболических процессов, таких как синтез желчных кислот, циркуляция желчных кислот, метаболизм глюкозы, метаболизм липидов или чувствительность к инсулину, модулируется активацией FXR.

Кроме того, в некоторых вариантах осуществления, нарушение регуляции метаболических процессов, таких как синтез желчных кислот, циркуляция желчных кислот, метаболизм глюкозы, метаболизм липидов или чувствительность к инсулину, приводит к метаболическим заболеваниям, таким как диабет или связанные с диабетом состояния или нарушения, алкогольным или неалкогольным заболеваниям или состояниям печени, воспалению кишечника или клеточным пролиферативным нарушениям.

В некоторых вариантах осуществления, повышенные уровни желчных кислот связаны с резистентностью к инсулину. Например, резистентность к инсулину иногда приводит к снижению поглощения глюкозы из крови и увеличению продуцирования глюкозы *de novo* в печени. В некоторых случаях было показано, что секвестрация желчных кислот в кишечнике улучшает резистентность к инсулину за счет стимуляции секреции глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) L-клетками кишечника. GLP-1 представляет собой инкретин, полученный из продукта транскрипции гена проглюкагона. Он высвобождается в ответ на прием пищи и контролирует аппетит и функцию желудочно-кишечного тракта, а также способствует секреции инсулина поджелудочной железой. Биологически активные формы GLP-1 включают GLP-1-(7-37) и GLP-1-(7-36)NH₂, которые образуются в результате селективного расщепления молекулы проглюкагона.

В некоторых вариантах осуществления, активация FXR также коррелирует с секрецией свернутого панкреатического полипептида, такого как пептид YY (PYY или PYY3-36). В некоторых случаях, пептид YY представляет собой пептид кишечного гормона, который модулирует активность нейронов в гипоталамических и стволовых областях мозга, участвующих в обработке удовлетворенности. В некоторых случаях, снижение уровня PYY коррелирует с повышенным аппетитом и увеличением веса.

В некоторых случаях, активация FXR косвенно приводит к снижению уровня триглицеридов в плазме. Клиренс триглицеридов из кровотока осуществляется за счет липопротеинлипазы (LPL). Активность LPL усиливается за счет индукции ее активатора аполипопротеина СII, и подавление ее ингибитора аполипопротеина СIII в печени происходит при активации FXR.

В некоторых случаях, активация FXR дополнительно модулирует расход энергии, такой как дифференциация и функция адипоцитов. Жировая ткань состоит из адипоцитов или жировых клеток. В некоторых случаях адипоциты далее дифференцируются в бурую жировую ткань (BAT) или белую жировую ткань (WAT). Функция BAT состоит в том, чтобы генерировать тепло тела, в то время как WAT функционирует как ткани, накапливающие жир. В некоторых вариантах осуществления, активация FXR усиливает термогенез и потемнение WAT. В некоторых вариантах осуществления, активация FXR увеличивает массу BAT.

В некоторых случаях, FXR широко экспрессируется в кишечнике. В некоторых случаях, было показано, что активация FXR индуцирует экспрессию и секрецию FGF-19 (или FGF15 у мышей) в кишечнике. FGF-19 представляет собой гормон, регулирующий

синтез желчных кислот, а также влияющий на метаболизм глюкозы, метаболизм липидов и расход энергии. В некоторых случаях, также наблюдалось, что FGF-19 модулирует функцию и дифференциацию адипоцитов. Действительно, исследование показало, что введение FGF-19 мышам, получавшим диету с высоким содержанием жиров, увеличивало расход энергии, модулировало дифференциацию и функцию адипоцитов, обращало вспять увеличение веса и улучшало резистентность к инсулину (см. Fu et al., "Fibroblast growth factor 19 increases metabolic rate and reverses dietary and leptin-deficient diabetes." *Endocrinology* **145**:2594-2603 (2004)).

В некоторых случаях, также было показано, что кишечная активность FXR участвует в уменьшении чрезмерного роста микробиома, например, во время кормления (Li et al., *Nat Commun* 4:2384, 2013). Например, исследование показало, что активация FXR коррелирует с повышенной экспрессией нескольких генов в подвздошной кишке, таких как Ang2, iNos и Il18, которые обладают антимикробным действием (Inagaki et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 103:3920-3925, 2006).

Рецептор желчной кислоты 1, сопряженный с G белком (также известный как GPBAR2, GPCR19, рецептор мембранного типа для желчных кислот или M-BAR, или TGR5) представляет собой рецептор желчных кислот на клеточной поверхности. При активации желчной кислотой, TGR5 индуцирует продуцирование внутриклеточного cAMP, который затем вызывает увеличение трийодтиронина из-за активации дейодиназы (DIO2) в BAT, что приводит к увеличению расхода энергии.

Неалкогольная жировая болезнь печени (NAFLD)

Неалкогольная жировая болезнь печени (NAFLD) связана с избыточным содержанием жира в печени (стеатозом) по причинам, отличным от чрезмерного употребления алкоголя. NAFLD может проявляться как простой стеатоз или стеатоз с воспалением и повреждением печени, который классифицируется как неалкогольный стеатогепатит (NASH). В некоторых вариантах осуществления, NAFLD связана с ожирением, диабетом 2 типа и метаболическим синдромом. Метаболический синдром представляет собой совокупность, по меньшей мере, трех медицинских состояний, которые включают, но не ограничены ими, ожирение, повышенное артериальное давление, повышенный уровень глюкозы в плазме натощак, высокий уровень триглицеридов в сыворотке или высокий уровень липопротеинов низкой плотности (LDL).

По данным Национального института здравоохранения, примерно 30-40% взрослых людей в Соединенных Штатах страдают NAFLD, и приблизительно 20% из них имеют NASH, который характеризуется воспалением и вздутием печени. Со временем у индивидуумов с NASH может развиваться рубцевание или фиброз печени, который может прогрессировать до цирроза. Приблизительно у 40% пациентов с диагнозом NASH прогрессируют до более выраженного фиброза или цирроза печени (стадия фиброза 2 и выше), что увеличивает риск развития гепатоцеллюлярной карциномы или рака печени, а также сердечно-сосудистых заболеваний. NASH обычно ассоциируется с ожирением и

диабетом 2 типа.

В некоторых вариантах осуществления, описанный в настоящем документе агонист FXR используется для лечения NAFLD. В некоторых примерах, агонист FXR уменьшает NAFLD у млекопитающего, по меньшей мере, на 5%, по меньшей мере, на 10%, по меньшей мере, на 15%, по меньшей мере, на 20%, по меньшей мере, на 30%, по меньшей мере, на 40%, по меньшей мере, на 50% или более. В некоторых случаях NAFLD снижается от примерно 5% до примерно 50%, от примерно 5% до примерно 25%, от примерно 10% до примерно 20% или от примерно 10% до примерно 30%. В некоторых случаях, уровень NAFLD соотносится с уровнем NAFLD у млекопитающего, не получавшего лечение агонистом FXR. В некоторых вариантах осуществления, млекопитающему вводят дополнительный терапевтический агент. В некоторых вариантах осуществления, дополнительный терапевтический агент представляет собой противовоспалительный агент, метаболический агент или противифиброзный агент.

Холестаз

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

В некоторых случаях, холестаз является компонентом многих заболеваний печени, включая, помимо прочего, желчнокаменную болезнь, холестаз беременных, первичный билиарный холангит (PBC) и первичный склерозирующий холангит (PSC). В некоторых случаях обструкция возникает из-за камней в желчном пузыре, травмы желчевыводящих путей, лекарственных средств, одного или нескольких дополнительных заболеваний печени, или рака. В некоторых случаях энтерогепатическая циркуляция желчных кислот обеспечивает абсорбцию жиров и жирорастворимых витаминов из кишечника и

способствует выведению холестерина, токсинов и побочных продуктов метаболизма, таких как билирубин, из печени. В некоторых случаях активация FXR индуцирует экспрессию канальцевых желчных транспортеров BSEP (ABCB11) и белка 2, связанного с множественной лекарственной резистентностью (MRP2; ABCG2, cMOAT), и подавляет гены, участвующие в биосинтезе желчных кислот, такие как, например, стерин 12 α -гидроксилаза (CYP8B1) и CYP7A1.

В некоторых вариантах осуществления, описанный в настоящем документе агонист FXR применяют для лечения холестаза у млекопитающего. В некоторых примерах, агонист FXR снижает холестаз у млекопитающего, по меньшей мере, на 5%, по меньшей мере, на 10%, по меньшей мере, на 15%, по меньшей мере, на 20%, по меньшей мере, на 30%, по меньшей мере, на 40%, по меньшей мере, на 50% или более. В некоторых случаях, холестаз снижается от примерно 5% до примерно 50%, от примерно 5% до примерно 25%, от примерно 10% до примерно 20% или от примерно 10% до примерно 30%. В некоторых случаях, уровень холестаза соотносится с уровнем холестаза у млекопитающего, не получавшего лечение агонистом FXR. В некоторых вариантах осуществления, млекопитающему вводят дополнительный терапевтический агент. В некоторых вариантах осуществления, дополнительный терапевтический агент представляет собой противовоспалительный агент, метаболический агент или противифиброзный агент.

Фиброзные заболевания печени

В некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе описаны способы лечения или профилактики фиброзного заболевания печени у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту агониста фарнезоидного X-рецептора (FXR). В некоторых вариантах осуществления, фиброзное заболевание печени включает фиброз печени. В некоторых вариантах осуществления, фиброзное заболевание печени вызвано дефицитом альфа-1-антитрипсина, болезнью накопления меди, фруктоземией, галактоземией, болезнью накопления гликогена, синдромом перенасыщения железом, аномалией липидов, пероксисомальной патологией, тирозинемией, бактериальной инфекцией, паразитарной инфекцией, вирусной инфекцией, заболеванием, влияющим на печеночный кровоток, лекарственным средством или химическим веществом, или механической обструкцией. В некоторых вариантах осуществления, фиброзное заболевание печени, влияющее на печеночный кровоток, представляет собой синдром Бадда-Киари, сердечную недостаточность, веноокклюзионную болезнь печени или тромбоз воротной вены. В некоторых вариантах осуществления, лекарственное средство или химическое вещество, вызывающее фиброзное заболевание печени, представляет собой амиодарон, хлорпромазин, изониазид, метотрексат, метилдопу, оксифенизатин, алкоголь или толбутамид. В некоторых вариантах осуществления, механическая обструкция, вызывающая фиброзное заболевание печени, представляет собой рубцевание печени в результате операции на печени или стриктуры желчных протоков из-за сдавленных камней в желчном пузыре.

В некоторых вариантах осуществления, фиброзное заболевание печени представляет собой неалкогольный стеатогепатит (NASH), алкогольный гепатит, первичный билиарный холангит, первичный склерозирующий холангит, врожденный фиброз печени или аутоиммунный гепатит.

Фиброз печени

Фиброз печени не является самостоятельным заболеванием, а представляет собой гистологическое изменение в печени, включающее аномальное количество отложений коллагеновых волокон во внеклеточном пространстве клеток печени. Фиброз печени вызывается воспалением печени и повреждением печени. Повреждение печени заставляет активированные звездчатые клетки печени увеличивать продуцирование и накопление белков внеклеточного матрикса (ECM), что приводит к отверждению клеток печени и увеличению потери притока крови в печень.

В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR, описанный в настоящем документе, применяется для лечения фиброза печени у млекопитающего. В некоторых примерах, агонист FXR уменьшает фиброз печени у млекопитающего, по меньшей мере, на 5%, по меньшей мере, на 10%, по меньшей мере, на 15%, по меньшей мере, на 20%, по меньшей мере, на 30%, по меньшей мере, на 40%, по меньшей мере, на 50% или более. В некоторых случаях фиброз печени уменьшается от примерно 5% до примерно 50%, от примерно 5% до примерно 25%, от примерно 10% до примерно 20% или от примерно 10% до примерно 30%. В некоторых случаях уровень фиброза печени соотносится с уровнем фиброза печени у млекопитающего, не получавшего лечение агонистом FXR. В некоторых вариантах осуществления, млекопитающему вводят дополнительный терапевтический агент. В некоторых вариантах осуществления, дополнительный терапевтический агент представляет собой противовоспалительный агент, метаболический агент или противофиброзный агент.

Неалкогольный стеатогепатит (NASH)

Неалкогольная жировая болезнь печени (NAFLD) связана с избыточным содержанием жира в печени (стеатозом) и в некоторых случаях прогрессирует в NASH, который определяется гистологическими признаками воспаления, гибели клеток и фиброза. В некоторых случаях, первичный NASH связан с резистентностью к инсулину, в то время как вторичный NASH вызывается медицинскими или хирургическими состояниями или лекарственными средствами, такими как, но не ограничиваясь ими, тамоксифен. В некоторых случаях, NASH прогрессирует до выраженного фиброза, гепатоцеллюлярной карциномы или терминальной стадии заболевания печени, требующей трансплантации печени.

В некоторых случаях, NASH развивается в результате дисбаланса триглицеридов (TG). Например, дисфункциональные адипоциты секретируют провоспалительные молекулы, такие как цитокины и хемокины, что приводит к резистентности к инсулину и нарушению подавления липолиза в адипоцитах. В некоторых случаях, эта неудача в подавлении липолиза приводит к высвобождению свободных жирных кислот (FFA) в

кровоток и поглощению в печени. В некоторых случаях, избыточное накопление FFA в форме триглицеридов (TG) в липидных каплях приводит к окислительному стрессу, митохондриальной дисфункции и активации провоспалительных молекул.

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

Традиционно, NASH диагностируется с помощью биопсии печени, и для оценки тяжести используется шкала активности NAFLD, или NAS. NAS оценивает и ранжирует три категории по шкале от низкого до высокого: (a) стеатоз или жир в печени (от 0 до 3); (b) баллонирование, которое представляет собой форму повреждения клеток печени (от 0 до 2); и (c) воспаление печени (от 0 до 3). Три категории суммируются с диапазоном баллов от 0 до 8, где более высокие баллы указывают на большую тяжесть NASH. В дополнение к NAS, гистология печени также оценивается на наличие фиброза с использованием шкалы стадий от 0 до 4. Стадия 0 представляет собой отсутствие фиброза, стадия 4 представляет собой цирроз печени, и промежуточные стадии составляют уровни фиброза между стадиями 0 и 4.

В некоторых вариантах осуществления, баллы NAS 0-2 считаются не диагностическими для NASH, баллы 3-4 считаются не диагностическими, пограничными или положительными для NASH. Баллы 5-8 считаются диагностическими для NASH.

Неинвазивные способы диагностики NASH и фиброза набирают популярность. И УЗИ, и магнитно-резонансная томография, или МРТ, продемонстрировали способность с высокой точностью оценивать стеатоз и фиброз печени. Кроме того, для оценки стеатоза печени также использовались различные анализы крови, которые включают измерения общих маркеров функции печени, таких как аспартатаминотрансфераза, или AST, и аланинаминотрансфераза, или ALT, а также более специализированные маркеры фиброза.

В некоторых вариантах осуществления, для оценки фиброза печени используют систему оценки FIB-4. Сообщается, что индекс FIB-4 представляет собой простой, точный, неинвазивный и легкодоступный индекс лабораторных тестов, который может помочь в оценке пациентов с NAFLD на наличие фиброза печени, показаний для биопсии печени и других осложнений, связанных с печенью. Система оценки FIB-4 использует комбинацию возраста пациента, количества тромбоцитов, AST и ALT. Оценка по шкале FIB-4 от 0 до 1,29 обычно указывает на низкий риск выраженного фиброза печени. Оценка по шкале FIB-4 от 1,30 до 2,67 обычно свидетельствует о неопределенном риске выраженного фиброза печени. Показатель FIB-4 >2,67 обычно указывает на высокий риск выраженного фиброза и развития других событий, связанных с печенью.

В некоторых вариантах осуществления, введение Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли млекопитающему с фиброзом печени вызывает

регресс фиброза печени. В некоторых вариантах регресс фиброза печени отмечается через примерно 2 недели, примерно 4 недели, примерно 6 недель, примерно 8 недель, примерно 10 недель, примерно 12 недель, примерно 14 недель, примерно 16 недель, примерно 18 недель, примерно 20 недель, примерно 24 недели, примерно 26 недель, примерно 52 недели или более чем примерно 52 недели ежедневного введения Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления, регресс фиброза определяется как уменьшение оценки фиброза в парных последовательных измерениях, в зависимости от того, какая система оценки используется. Различия в показателях фиброза служили гистологическими результатами в клинических испытаниях, оценивающих действие различных лекарственных средств.

В некоторых вариантах осуществления, регресс фиброза определяется как снижение показателя FIB-4. В некоторых вариантах осуществления, показатель FIB-4 снижается, по меньшей мере, на 0,5, 1, 1,5, 2 или более чем на 2.

В некоторых вариантах осуществления, лечение NASH агонистом FXR (например, соединением 1 или его фармацевтически приемлемой солью) включает снижение показателей NAS на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8. В некоторых вариантах осуществления, снижение показателей NAS отмечают через примерно 2 недели, примерно 4 недели, примерно 6 недель, примерно 8 недель, примерно 10 недель, примерно 12 недель, примерно 14 недель, примерно 16 недель, примерно 18 недель, примерно 20 недель, примерно 24 недели, примерно 26 недель, примерно 52 недели или более чем примерно 52 недели ежедневного введения Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления, лечение NASH Соединением 1 или его фармацевтически приемлемой солью, включает уменьшение жира в печени, уменьшение фиброза печени, улучшение гистологии печени, улучшение печеночных анализов крови, улучшение при холестатическом зуде или их комбинацию.

Показатели исхода, в некоторых вариантах осуществления, сравнивают с контролем. В некоторых вариантах осуществления, контроль представляет собой индивидуума, не получающего агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль). В некоторых вариантах осуществления, контроль представляет собой индивидуума, не получающего полную дозу агониста FXR (например, Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли). В некоторых вариантах осуществления, контроль представляет собой исходный уровень для индивидуума до получения агониста FXR (например, Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли).

В некоторых вариантах осуществления, показатели результатов получают через примерно 2 недели, примерно 4 недели, примерно 6 недель, примерно 8 недель, примерно 10 недель, примерно 12 недель, примерно 14 недель, примерно 16 недель, примерно 18 недель, примерно 20 недель, примерно 24 недели, примерно 26 недель, примерно 52

недели или более чем примерно 52 недели ежедневного введения Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления, изобретения снижение содержания жира в печени примерно 5%, примерно 10%, примерно 15%, примерно 20%, примерно 25%, примерно 30%, примерно 35%, примерно 40%, примерно 45%, примерно 50% или более от исходного уровня получают после введения Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления, уменьшение фиброза печени включает снижение показателей фиброза печени, по меньшей мере, на 1, по меньшей мере, на 2, по меньшей мере, на 3 или более по сравнению с исходным уровнем.

В некоторых вариантах осуществления, печеночные анализы крови включают измерение уровней аланинаминотрансферазы (ALT), уровней аспартатаминотрансферазы (AST), гамма-глутамилтрансферазы (GGT), уровней триглицеридов (TG), уровней общего холестерина, уровней липопротеинов высокой плотности (HDL), уровни липопротеинов низкой плотности (LDL) или их комбинация.

Обычный наблюдаемый биохимический паттерн при стеатозе печени из-за NAFLD представляет собой повышенный уровень трансаминаз, где уровни аланинаминотрансферазы (ALT) превышают уровни аспартатаминотрансферазы (AST). Однако при прогрессировании стеатоза печени при NASH и ассоциированном с ним фиброзе печени, уровни AST увеличиваются, что приводит к увеличению соотношения AST:ALT. В некоторых вариантах осуществления, уровни GGT повышены вместе с паттерном NAFLD для трансаминаз. В некоторых вариантах осуществления, было показано, что как ALT, так и GGT умеренно связаны с наличием жировой болезни печени по данным УЗИ и с содержанием жира в печени, измеренным с помощью магнитно-резонансной томографии, тогда как AST не связана.

В некоторых вариантах осуществления, уровни ALT снижаются, по меньшей мере, на 10%, по меньшей мере, на 20%, по меньшей мере, на 30%, по меньшей мере, на 40%, по меньшей мере, на 50% или более по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления, уровни AST снижаются, по меньшей мере, на 10%, по меньшей мере, на 20%, по меньшей мере, на 30%, по меньшей мере, на 40%, по меньшей мере, на 50% или более по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления, уровни GGT снижаются, по меньшей мере, на 10%, по меньшей мере, на 20%, по меньшей мере, на 30%, по меньшей мере, на 40%, по меньшей мере, на 50% или более по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления, уровни TG снижаются, по меньшей мере, на 10%, по меньшей мере, на 20%, по меньшей мере, на 30%, по меньшей мере, на 40%, по меньшей мере, на 50% или более по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления, уровни HDL увеличиваются, по меньшей мере, на 10%, по меньшей мере, на 20%, по меньшей мере, на 30%, по меньшей мере, на 40%, по меньшей мере, на 50% или более по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления, уровни LDL снижаются, по меньшей мере,

мере, на 10%, по меньшей мере, на 20%, по меньшей мере, на 30%, по меньшей мере, на 40%, по меньшей мере, на 50% или более по сравнению с исходным уровнем.

В некоторых вариантах осуществления, млекопитающему вводят дополнительный терапевтический агент. В некоторых вариантах осуществления, дополнительный терапевтический агент представляет собой противовоспалительный агент, метаболический агент или противифиброзный агент.

Первичный билиарный холангит (PBC)

PBC представляет собой заболевание печени, которое в первую очередь возникает в результате аутоиммунного разрушения желчных протоков, транспортирующих желчные кислоты (ВА) из печени, что приводит к холестазу. По мере прогрессирования PBC, стойкое токсическое накопление ВА вызывает прогрессирующее поражение печени. Хроническое воспаление и фиброз переходят в цирроз печени. PBC представляет собой хроническое прогрессирующее заболевание, симптомы которого обычно развиваются в среднем возрасте. Текущие методы лечения PBC включают урсодеоксихолевую кислоту (UDCA). Другие агонисты FXR также изучались в качестве потенциальных терапий. Повышенная активность FXR связана со снижением синтеза желчных кислот, что может уменьшить накопление желчных кислот в печени, связанное с PBC. В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR, описанный в настоящем документе, применяется для лечения первичного билиарного холангита (PBC) у млекопитающего. В некоторых примерах, агонист FXR снижает PBC у млекопитающего, по меньшей мере, на 5%, по меньшей мере, на 10%, по меньшей мере, на 15%, по меньшей мере, на 20%, по меньшей мере, на 30%, по меньшей мере, на 40%, по меньшей мере, на 50% или более. В некоторых случаях, PBC снижается от примерно 5% до примерно 50%, от примерно 5% до примерно 25%, от примерно 10% до примерно 20% или от примерно 10% до примерно 30%. В некоторых случаях, уровень PBC соотносится с уровнем PBC у млекопитающего, не получавшего лечение агонистом FXR. В некоторых вариантах осуществления, млекопитающему вводят дополнительный терапевтический агент. В некоторых вариантах осуществления, дополнительный терапевтический агент представляет собой противовоспалительный агент, метаболический агент или противифиброзный агент.

Первичный склерозирующий холангит (PSC)

PSC является хроническим прогрессирующим холестатическим заболеванием печени. PSC характеризуется прогрессирующим воспалением, фиброзом и образованием стриктур в протоках печени. Общие симптомы включают зуд и желтуху. Заболевание тесно связано с воспалительным заболеванием кишечника (IBD); примерно у 5% пациентов с язвенным колитом будет PSC. До 70% пациентов с PSC также имеют IBD, чаще всего неспецифический язвенный колит. В некоторых вариантах осуществления, описанный в настоящем документе агонист FXR используется для лечения первичного склерозирующего холангита (PSC). В некоторых примерах, агонист FXR уменьшает PSC у млекопитающего, по меньшей мере, на 5%, по меньшей мере, на 10%, по меньшей мере, на 15%, по меньшей мере, на 20%, по меньшей мере, на 30%, по меньшей мере, на 40%, по

меньшей мере, на 50% или более. В некоторых случаях, PSC снижается от примерно 5% до примерно 50%, от примерно 5% до примерно 25%, от примерно 10% до примерно 20% или от примерно 10% до примерно 30%. В некоторых случаях, уровень PSC соотносится с уровнем PSC у млекопитающего, не получавшего агонист FXR. В некоторых вариантах осуществления, млекопитающему вводят дополнительный терапевтический агент. В некоторых вариантах осуществления, дополнительный терапевтический агент представляет собой противовоспалительный агент, метаболический агент или противифиброзный агент.

Врожденные или неонатальные заболевания печени

Врожденные или неонатальные заболевания печени включают, но не ограничены ими, врожденный фиброз печени, атрезию желчных протоков, синдром Алажиля, прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаза-1 (PFIC-1), PFIC-2, PFIC-3, дефицит альфа-1-антитрипсина, кисту общего желчного протока и болезнь Вильсона. В некоторых вариантах осуществления, врожденные или неонатальные заболевания печени представляют собой орфанные заболевания печени.

Врожденный фиброз печени представляет собой редкое наследственное заболевание, связанное с аномальным развитием воротных вен и желчных протоков и околопортальным фиброзом, приводящим к портальной гипертензии. В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR, описанный в настоящем документе, применяется для лечения врожденного фиброза печени у млекопитающего. В некоторых примерах, агонист FXR уменьшает врожденный фиброз печени у млекопитающего, по меньшей мере, на 5%, по меньшей мере, на 10%, по меньшей мере, на 15%, по меньшей мере, на 20%, по меньшей мере, на 30%, по меньшей мере, на 40%, по меньшей мере, на 50% или больше. В некоторых случаях, врожденный фиброз печени уменьшается от примерно 5% до примерно 50%, от примерно 5% до примерно 25%, от примерно 10% до примерно 20% или от примерно 10% до примерно 30%. В некоторых случаях, уровень врожденного фиброза печени соотносится с уровнем врожденного фиброза печени у млекопитающего, не получавшего лечение агонистом FXR. В некоторых вариантах осуществления, млекопитающему вводят дополнительный терапевтический агент. В некоторых вариантах осуществления, дополнительный терапевтический агент представляет собой противовоспалительный агент, метаболический агент или противифиброзный агент.

Атрезия желчных протоков, также известная как внепеченочная дуктопения или прогрессирующая облитерирующая холангиопатия, является редким заболеванием, которое возникает у младенцев, у которых желчные протоки развиваются аномально до рождения и, следовательно, воспаляются и/или закупориваются после рождения. Эта непроходимость приводит к накоплению желчных кислот и других соединений, которые могут вызвать повреждение печени. Состояние затрагивает примерно одного из 15000 младенцев. Симптомы атрезии желчных протоков включают желтуху, потемнение мочи, алкогольный стул, потерю веса и раздражительность. Дети с этим заболеванием не могут правильно переваривать жиры и могут страдать от потери витаминов или белка. При

отсутствии лечения, состояние может привести к смерти. В настоящее время нет лекарственных средств для лечения атрезии желчных протоков, и для лечения требуется хирургическое вмешательство. У индивидуумов с атрезией желчных протоков наблюдается повышенный уровень желчных кислот в крови и плазме. Кроме того, у пациентов с атрезией желчных протоков также наблюдается снижение экспрессии FXR. Повышенная активность FXR связана со снижением синтеза желчных кислот, что может уменьшить накопление желчных кислот в печени, связанное с атрезией желчных протоков. В некоторых вариантах осуществления, описанный в настоящем документе агонист FXR применяют для лечения атрезии желчных протоков у млекопитающего. В некоторых примерах, агонист FXR уменьшает атрезию желчных протоков у млекопитающего, по меньшей мере, на 5%, по меньшей мере, на 10%, по меньшей мере, на 15%, по меньшей мере, на 20%, по меньшей мере, на 30%, по меньшей мере, на 40%, по меньшей мере, на 50% или более. В некоторых случаях, атрезия желчных протоков уменьшается от примерно 5% до примерно 50%, от примерно 5% до примерно 25%, от примерно 10% до примерно 20% или от примерно 10% до примерно 30%. В некоторых случаях, уровень атрезии желчных протоков соотносится с уровнем атрезии желчных протоков у млекопитающего, не получавшего лечение агонистом FXR. В некоторых вариантах осуществления, млекопитающему вводят дополнительный терапевтический агент. В некоторых вариантах осуществления, дополнительный терапевтический агент представляет собой противовоспалительный агент, метаболический агент или противифиброзный агент.

Синдром Алажиля является аутосомно-доминантным генетическим заболеванием, которое приводит к билиарной гипоплазии, билиарной недостаточности или атрезии желчных протоков, среди других возникающих состояний. При синдроме Алажиля, аномалии желчных протоков приводят к снижению способности транспортировать желчные кислоты из печени. Это приводит к накоплению желчных кислот в печени, что может привести к образованию рубцов, препятствующих нормальной работе печени. Лечение симптомов синдрома Алажиля включает введение урсодезоксихолевой кислоты, агониста FXR, который помогает оттоку желчи из печени. В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR, описанный в настоящем документе, применяется для лечения синдрома Алажиля у млекопитающего. В некоторых примерах, агонист FXR уменьшает синдром Алажиля у млекопитающего, по меньшей мере, на 5%, по меньшей мере, на 10%, по меньшей мере, на 15%, по меньшей мере, на 20%, по меньшей мере, на 30%, по меньшей мере, на 40%, по меньшей мере, на 50% или более. В некоторых случаях, синдром Алажиля уменьшается от примерно 5% до примерно 50%, от примерно 5% до примерно 25%, от примерно 10% до примерно 20% или от примерно 10% до примерно 30%. В некоторых случаях, уровень синдрома Алажиля соотносится с уровнем синдрома Алажиля у млекопитающего, не получавшего лечения агонистом FXR. В некоторых вариантах осуществления, млекопитающему вводят дополнительный терапевтический агент. В некоторых вариантах осуществления, дополнительный

терапевтический агент представляет собой противовоспалительный агент, метаболический агент или противифиброзный агент.

Прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз (PFIC) представляет собой группу наследственных состояний, вызывающих прогрессирующий холестаз у младенцев и молодых людей, что приводит к циррозу печени и, в конечном итоге, к необходимости трансплантации печени. Существует три варианта PFIC: PFIC-1, PFIC-2 и PFIC-3. PFIC-1 вызывается мутациями в ATP8B1, гене, кодирующем FIC-1, который отвечает за транслокацию фосфолипидов через мембраны. PCSX-2 вызывается мутациями в гене ABCB11, который кодирует экспортирующей помпы солей желчных кислот (BSEP). PFIC-3 вызывается мутациями в гене ABCB4, кодирующем белок множественной лекарственной резистентности 3 (MDR3), ответственный за транслокацию фосфатидилхолина. Поскольку PFIC связан с накоплением желчных кислот в печени, агонисты FXR изучались в качестве потенциальных средств для лечения PFIC. Некоторый успех наблюдался в моделях на животных, но у пациентов, получавших лечение, в ответ наблюдалось увеличение частоты дислипидемии. В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR, описанный в настоящем документе, применяется для лечения PFIC или любого из его вариантов у млекопитающего. В некоторых примерах, агонист FXR снижает PFIC или любой из его вариантов у млекопитающего, по меньшей мере, на 5%, по меньшей мере, на 10%, по меньшей мере, на 15%, по меньшей мере, на 20%, по меньшей мере, на 30%, по меньшей мере, на 40%, по меньшей мере, 50% и более. В некоторых случаях, PFIC или любой из его вариантов снижается от примерно 5% до примерно 50%, от примерно 5% до примерно 25%, от примерно 10% до примерно 20% или от примерно 10% до примерно 30%. В некоторых случаях, уровень PFIC или любые его варианты соотносятся с уровнем PFIC у млекопитающего, не получавшего агонист FXR. В некоторых вариантах осуществления, млекопитающему вводят дополнительный терапевтический агент. В некоторых вариантах осуществления, дополнительный терапевтический агент представляет собой противовоспалительный агент, метаболический агент или противифиброзный агент.

Дефицит альфа-1-антитрипсина представляет собой наследственное заболевание, вызывающее нарушение выработки альфа-1-антитрипсина (A1AT), что приводит к накоплению A1AT в печени. Дефицит A1AT приводит к ряду заболеваний, включая, помимо прочего, цирроз печени, аутоиммунный гепатит, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), астму или эмфизему. В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR, описанный в настоящем документе, применяется для лечения дефицита A1AT у млекопитающего. В некоторых примерах, агонист FXR снижает дефицит A1AT у млекопитающего, по меньшей мере, на 5%, по меньшей мере, на 10%, по меньшей мере, на 15%, по меньшей мере, на 20%, по меньшей мере, на 30%, по меньшей мере, на 40%, по меньшей мере, на 50% или больше. В некоторых случаях, дефицит A1AT снижается от примерно 5% до примерно 50%, от примерно 5% до примерно 25%, от примерно 10% до примерно 20% или от примерно 10% до примерно 30%. В некоторых случаях, уровень

дефицита А1АТ соотносится с уровнем дефицита А1АТ у млекопитающего, не получавшего лечения агонистом FXR. В некоторых вариантах осуществления, млекопитающему вводят дополнительный терапевтический агент. В некоторых вариантах осуществления, дополнительный терапевтический агент представляет собой противовоспалительный агент, метаболический агент или противofiброзный агент.

Киста общего желчного протока представляет собой врожденное заболевание, сопровождающееся кистозным расширением желчных протоков, которое в дальнейшем перерастает в холангит. Кисты общего желчного протока подразделяются на: тип I, тип II, тип III или холедохоцеле, тип IVa, тип IVb, тип V и тип VI. В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR, описанный в настоящем документе, применяется для лечения кист общего желчного протока у млекопитающего. В некоторых примерах, агонист FXR уменьшает кисту общего желчного протока у млекопитающего, по меньшей мере, на 5%, по меньшей мере, на 10%, по меньшей мере, на 15%, по меньшей мере, на 20%, по меньшей мере, на 30%, по меньшей мере, на 40%, по меньшей мере, на 50% или больше. В некоторых случаях, киста общего желчного протока уменьшается от примерно 5% до примерно 50%, от примерно 5% до примерно 25%, от примерно 10% до примерно 20% или от примерно 10% до примерно 30%. В некоторых вариантах осуществления, дополнительный терапевтический агент представляет собой противовоспалительный агент, метаболический агент или противofiброзный агент.

Болезнь Вильсона представляет собой аутосомно-рецессивное заболевание, при котором медь не выводится должным образом из организма. Симптомы болезни Вильсона обычно поражают мозг и печень. Осложнения болезни Вильсона включают, помимо прочего, печеночную энцефалопатию, портальную гипертензию, хронический активный гепатит, острую печеночную недостаточность, гемолитическую анемию и спленомегалию. В некоторых вариантах осуществления, описанный в настоящем документе агонист FXR применяют для лечения болезни Вильсона или осложнения болезни Вильсона у млекопитающего. В некоторых примерах, агонист FXR и дополнительный терапевтический агент уменьшают болезнь Вильсона или осложнение болезни Вильсона у млекопитающего, по меньшей мере, на 5%, по меньшей мере, на 10%, по меньшей мере, на 15%, по меньшей мере, на 20%, по меньшей мере, на 30%, не менее 40%, не менее 50% и более. В некоторых случаях, болезнь Вильсона или осложнение болезни Вильсона снижается от примерно 5% до примерно 50%, от примерно 5% до примерно 25%, от примерно 10% до примерно 20% или от примерно 10% до примерно 30%. В некоторых вариантах осуществления, млекопитающему вводят дополнительный терапевтический агент. В некоторых вариантах осуществления, дополнительный терапевтический агент представляет собой противовоспалительный агент, метаболический агент или противofiброзный агент.

Аутоиммунный гепатит

Аутоиммунный гепатит представляет собой хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением и некрозом печени, что

приводит к циррозу. В некоторых вариантах осуществления, описанный в настоящем документе агонист FXR применяют для лечения аутоиммунного гепатита у млекопитающих. В некоторых примерах, агонист FXR снижает аутоиммунный гепатит у млекопитающего, по меньшей мере, на 5%, по меньшей мере, на 10%, по меньшей мере, на 15%, по меньшей мере, на 20%, по меньшей мере, на 30%, по меньшей мере, на 40%, по меньшей мере, на 50% или более. В некоторых случаях, аутоиммунный гепатит снижается от примерно 5% до примерно 50%, от примерно 5% до примерно 25%, от примерно 10% до примерно 20% или от примерно 10% до примерно 30%. В некоторых случаях, уровень аутоиммунного гепатита соотносится с уровнем аутоиммунного гепатита у млекопитающего, не получавшего лечения агонистом FXR. В некоторых вариантах осуществления, млекопитающему вводят дополнительный терапевтический агент. В некоторых вариантах осуществления, дополнительный терапевтический агент представляет собой противовоспалительный агент, метаболический агент или противифиброзный агент.

Дополнительные заболевания или состояния печени

В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR, описанный в настоящем документе, применяют для лечения, профилактики или замедления прогрессирования терминальной стадии заболевания печени у млекопитающего. В некоторых примерах, агонист FXR уменьшает симптомы терминальной стадии поражения печени у млекопитающего, по меньшей мере, на 5%, по меньшей мере, на 10%, по меньшей мере, на 15%, по меньшей мере, на 20%, по меньшей мере, на 30%, по меньшей мере, на 40%, по меньшей мере, на 50% или больше. В некоторых случаях, печеночные симптомы на терминальной стадии уменьшаются от примерно 5% до примерно 50%, от примерно 5% до примерно 25%, от примерно 10% до примерно 20% или от примерно 10% до примерно 30%. В некоторых случаях, прогрессирование терминальной стадии заболевания печени соотносится с прогрессированием терминальной стадии заболевания печени у млекопитающего, не получавшего лечения агонистом FXR. В некоторых вариантах осуществления, млекопитающему вводят дополнительный терапевтический агент. В некоторых вариантах осуществления, дополнительный терапевтический агент представляет собой противовоспалительный агент, метаболический агент или противифиброзный агент.

Гепатоцеллюлярная карцинома является наиболее распространенным типом рака печени, часто встречающимся у людей с хроническими заболеваниями печени, такими как гепатит В или гепатит С. Во многих случаях, у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой экспрессия и передача сигналов FXR подавлены. Учитывая роль, которую FXR играет в контроле метаболизма желчных кислот, подавлении воспалительной подачи сигналов и усилении восстановления тканей, предполагается, что FXR играет ключевую роль в профилактике гепатоканцерогенеза. Кроме того, исследования показали, что обработка клеток карциномы агонистами FXR приводит к ингибированию роста клеток. В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR, описанный в настоящем документе,

применяют для лечения гепатоцеллюлярной карциномы у млекопитающего. В некоторых примерах, агонист FXR уменьшает симптомы гепатоцеллюлярной карциномы у млекопитающего, по меньшей мере, на 5%, по меньшей мере, на 10%, по меньшей мере, на 15%, по меньшей мере, на 20%, по меньшей мере, на 30%, по меньшей мере, на 40%, по меньшей мере, на 50% или больше. В некоторых случаях, симптомы гепатоцеллюлярной карциномы уменьшаются от примерно 5% до примерно 50%, от примерно 5% до примерно 25%, от примерно 10% до примерно 20% или от примерно 10% до примерно 30%. В некоторых случаях, прогрессирование гепатоцеллюлярной карциномы соотносится с прогрессированием гепатоцеллюлярной карциномы у млекопитающего, не получавшего лечения агонистом FXR. В некоторых вариантах осуществления, млекопитающему вводят дополнительный терапевтический агент. В некоторых вариантах осуществления, дополнительный терапевтический агент представляет собой противовоспалительный агент, метаболический агент или противифиброзный агент.

В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR, описанный в настоящем документе, снижает активность ферментов печени у млекопитающего. В некоторых примерах, агонист FXR снижает ферменты печени (например, уровни ALT и/или AST в сыворотке) у млекопитающего, по меньшей мере, на 5%, по меньшей мере, на 10%, по меньшей мере, на 15%, по меньшей мере, на 20%, по меньшей мере, на 30%, по меньшей мере, на 40%, по меньшей мере, на 50% или более. В некоторых случаях, уровень ферментов печени снижается от примерно 5% до примерно 50%, от примерно 5% до примерно 25%, от примерно 10% до примерно 20% или от примерно 10% до примерно 30%. В некоторых случаях, уровень печеночных ферментов соотносится с уровнем печеночных ферментов у млекопитающего, не получавшего агонист FXR. В некоторых вариантах осуществления, млекопитающему вводят дополнительный терапевтический агент. В некоторых вариантах осуществления, дополнительный терапевтический агент представляет собой противовоспалительный агент, метаболический агент или противифиброзный агент.

В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR, описанный в настоящем документе, снижает уровень триглицеридов в печени у млекопитающего. В некоторых примерах, агонист FXR снижает уровень триглицеридов в печени у млекопитающего, по меньшей мере, на 5%, по меньшей мере, на 10%, по меньшей мере, на 15%, по меньшей мере, на 20%, по меньшей мере, на 30%, по меньшей мере, на 40%, по меньшей мере, на 50% или более. В некоторых случаях, уровень триглицеридов в печени снижается от примерно 5% до примерно 50%, от примерно 5% до примерно 25%, от примерно 10% до примерно 20% или от примерно 10% до примерно 30%. В некоторых случаях, уровень триглицеридов в печени соотносится с уровнем триглицеридов в печени у млекопитающего, не получавшего лечение агонистом FXR. В некоторых вариантах осуществления, млекопитающему вводят дополнительный терапевтический агент. В некоторых вариантах осуществления, дополнительный терапевтический агент представляет собой противовоспалительный агент, метаболический агент или

противофиброзный агент.

Холангиокарцинома

Холангиокарцинома представляет собой тип рака, который образуется в желчных протоках человека. Хотя неясно, что вызывает генетические мутации, которые приводят к этому раку, факторы риска включают первичный склерозирующий холангит, хроническое заболевание печени и другие проблемы с желчными путями. Воспаление и холестаз являются ключевыми факторами в формировании холангиокарциномы. Холангиокарциному классифицируют по расположению в печени. Внутривнутрипеченочная холангиокарцинома, наименее распространенная форма болезни, начинается в мелких желчных протоках в печени. Расположенная в области ворот холангиокарцинома (также называемая опухолью Клацкина) начинается в воротах, в области, где два основных желчных протока соединяются и выходят из печени. Расположенная в области ворот холангиокарцинома является наиболее распространенной формой заболевания. Другая форма холангиокарциномы называется дистальная холангиокарцинома, которая начинается в желчных протоках вне печени.

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

Экспрессия FXR снижена в клетках холангиокарциномы по сравнению со здоровыми холангиоцитами. Исследования показали, что обработка культур клеток внутривнутрипеченочной холангиокарциномы человека обетихоловой кислотой, агонистом FXR, может повышать экспрессию FXR *in vitro*. Клетки холангиокарциномы, обработанные агонистом FXR, демонстрировали снижение пролиферации и усиление апоптоза.

В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR, описанный в настоящем документе, применяется для лечения холангиокарциномы у млекопитающего. В некоторых вариантах осуществления, холангиокарцинома представляет собой внутривнутрипеченочную холангиокарциному. В некоторых вариантах осуществления, холангиокарцинома представляет собой расположенную в области ворот холангиокарциному. В некоторых вариантах осуществления, холангиокарцинома представляет собой дистальную холангиокарциному. В некоторых вариантах осуществления, лечение агонистом FXR снижает пролиферацию клеток холангиокарциномы, по меньшей мере, на 10%, по меньшей мере, на 20%, по меньшей мере, на 30%, по меньшей мере, на 40% или, по меньшей мере, на 50%. В некоторых вариантах осуществления, лечение агонистом FXR увеличивает апоптоз клеток холангиокарциномы, по меньшей мере, на 10%, по меньшей мере, на 20%, по меньшей мере, на 30%, по меньшей мере, на 40% или, по меньшей мере, на 50%. В некоторых вариантах осуществления, лечение агонистом FXR увеличивает экспрессию FXR в

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

В одном аспекте, в настоящем документе описан способ лечения или профилактики заболевания или состояния печени у млекопитающего, включающий введение млекопитающему агониста FXR, описанного в настоящем документе, отдельно или в комбинации с другими терапевтическими агентами. В некоторых вариантах осуществления, заболевание или состояние печени представляет собой фиброзное заболевание печени, метаболическое заболевание печени, орфанное заболевание печени или любую их комбинацию.

Желудочно-кишечные заболевания

В некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе описаны способы лечения или профилактики желудочно-кишечного заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту агониста фарнезоидного X-рецептора (FXR). В некоторых вариантах осуществления, желудочно-кишечное заболевание связано с заболеванием печени. В некоторых вариантах осуществления, желудочно-кишечное заболевание связано с фиброзным заболеванием печени. В некоторых вариантах осуществления, желудочно-кишечное заболевание связано с метаболическим заболеванием печени. В некоторых вариантах осуществления, желудочно-кишечное заболевание представляет собой синдром раздраженного кишечника (IBS), синдром раздраженного кишечника с диареей (IBS-D), синдром раздраженного кишечника с запором (IBS-C), смешанный IBS (IBS-M), не субтипированный IBS (IBS-U) или хологенную диарею (BAD). В некоторых вариантах осуществления, желудочно-кишечное заболевание представляет собой мальабсорбцию желчных кислот, болезнь «трансплантат против хозяина», болезнь Крона, воспалительное заболевание кишечника, некротизирующий энтероколит, гастрит, язвенный колит, гастроэнтерит, энтерит, индуцированный радиацией, псевдомембранозный колит, энтерит, индуцированный химиотерапией, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (GERD), пептическую язву, неязвенную диспепсию (NUD), глютенную болезнь, глютенную болезнь кишечника, послеоперационное воспаление, желудочно-кишечный канцерогенез или любую их комбинацию.

Синдром раздраженного кишечника

Синдром раздраженного кишечника (IBS) представляет собой сочетание симптомов, включая боль в животе и изменения характера дефекации, которые сохраняются в течение длительного периода времени, часто годами. Причины IBS остаются неясными; тем не менее, считается, что проблемы с перистальтикой кишечника, чувствительность к пище, генетические факторы, избыточный бактериальный рост в тонком кишечнике и проблемы с осью кишечник-мозг имеют потенциальную роль. В некоторых случаях, IBS сопровождается диареей и классифицируется как IBS с диареей (IBS-D). В некоторых случаях, IBS сопровождается запорами и классифицируется как IBS с запорами (IBS-C). В некоторых случаях, IBS сопровождается чередованием диареи и

запоров и классифицируется как смешанный IBS (IBS-M). В некоторых случаях, IBS не сопровождается диареей или запором и классифицируется как не субтипированный IBS (IBS-U). В некоторых случаях, IBS имеет четыре различных варианта: IBS-D, IBS-C, IBS-M и IBS-U.

В некоторых вариантах осуществления, симптомы IBS имитируются другим состоянием. В некоторых вариантах осуществления, нарушенное переваривание сахара, глютеновая болезнь, непереносимость глютена без глютеновой болезни, экзокринная недостаточность поджелудочной железы, избыточный бактериальный рост в тонком кишечнике, микроскопический колит или мальабсорбция желчных кислот (BAM) имитируют IBS-D. В некоторых вариантах осуществления, анизм, диссинергия тазового дна или спазм лобково-прямокишечной мышцы или синдром опущения промежности имитируют IBS-C. В некоторых вариантах осуществления, определенные состояния способствуют появлению симптомов у пациентов с IBS. В некоторых вариантах осуществления, определенные состояния вносят основной вклад в симптомы у пациентов с IBS. В некоторых вариантах осуществления, неограничивающими примерами этих состояний являются: нарушенное переваривание сахара, глютеновая болезнь, непереносимость глютена без глютеновой болезни, экзокринная недостаточность поджелудочной железы, избыточный бактериальный рост в тонкой кишке, микроскопический колит, мальабсорбция желчных кислот (BAM), анизм, диссинергия тазового дна или спазм лобково-прямокишечной мышцы или синдром опущения промежности, имитирующий IBS-C.

В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR, описанный в настоящем документе, используется в комбинации с другим терапевтическим агентом, описанным в настоящем документе, для лечения IBS или любого из его вариантов у млекопитающего. В некоторых примерах, агонист FXR уменьшает симптомы, вызванные IBS или любой из его вариаций у млекопитающего, по меньшей мере, на 5%, по меньшей мере, на 10%, по меньшей мере, на 15%, по меньшей мере, на 20%, по меньшей мере, на 30%, по меньшей мере, на 40%, по меньшей мере, на 50% и более. В некоторых случаях, IBS или любой из его вариантов снижается от примерно 5% до примерно 50%, от примерно 5% до примерно 25%, от примерно 10% до примерно 20% или от примерно 10% до примерно 30%. В некоторых вариантах осуществления, млекопитающему вводят дополнительный терапевтический агент. В некоторых вариантах осуществления, дополнительный терапевтический агент представляет собой противовоспалительный агент, метаболический агент или противифиброзный агент.

Мальабсорбция желчных кислот

Мальабсорбция желчных кислот (BAM), также известная как хологенная диарея (BAD), диарея, вызванная желчными кислотами, холергическая или холеретическая энтеропатия или мальабсорбция солей желчных кислот, представляет собой состояние, при котором присутствие желчных кислот в толстой кишке вызывает диарею. BAM вызывается рядом состояний, таких как болезнь Крона, холецистэктомия, целиакия,

лучевая терапия и заболевания поджелудочной железы. В некоторых случаях, ВAM является идиопатической. В некоторых случаях, ВAM вызывается такими лекарственными средствами, как метформин.

В некоторых вариантах осуществления, ВAM вызывается перепроизводством желчных кислот. Синтез желчных кислот отрицательно регулируется фактором роста фибробластов подвздошной кишки 19 (FGF-19); низкие уровни FGF-19 приводят к увеличению желчных кислот. Активация FXR способствует синтезу FGF-19, что приводит к снижению уровня желчных кислот. Синтез желчных кислот также регулируется уровнями 7 α -гидрокси-4-холестен-3-она (С4) в сыворотке, маркером синтеза желчных кислот в печени. С4 снижается при активации FXR. Более высокие уровни С4 и, следовательно, более высокие уровни желчных кислот обнаруживаются у пациентов с ВAM.

В некоторых вариантах осуществления, лечение ВAM Соединением 1 или его фармацевтически приемлемой солью, включает повышение уровня FGF-19 в сыворотке, снижение уровня С4 в сыворотке, улучшение одного или нескольких клинических симптомов ВAM или их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления, уровни FGF-19 в сыворотке увеличиваются, по меньшей мере, на 10%, по меньшей мере, на 20%, по меньшей мере, на 30%, по меньшей мере, на 40%, по меньшей мере, на 50% или более по сравнению с исходным уровнем.

В некоторых вариантах осуществления, уровни С4 в сыворотке снижаются, по меньшей мере, на 10%, по меньшей мере, на 20%, по меньшей мере, на 30%, по меньшей мере, на 40%, по меньшей мере, на 50% или более по сравнению с исходным уровнем.

Клинические симптомы ВAM включают, но не ограничены ими, учащение стула, снижение формы стула (например, диарею), боль в животе и вздутие живота.

Улучшение одного или нескольких клинических симптомов сравнивают с контролем. В некоторых вариантах осуществления, контроль представляет собой индивидуума, не получающего агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль). В некоторых вариантах осуществления, контроль представляет собой индивидуума, который не получает полную дозу агониста FXR (например, Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли). В некоторых вариантах осуществления, контроль представляет собой исходный уровень для индивидуума до получения агониста FXR (например, Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли).

В некоторых вариантах осуществления, улучшение одного или нескольких клинических симптомов достигается через примерно 2 недели, примерно 4 недели, примерно 6 недель, примерно 8 недель, примерно 10 недель, примерно 12 недель, примерно 14 недель, примерно 16 недель, примерно 18 недель, примерно 20 недель, примерно 24 недели, примерно 26 недель, примерно 52 недели или более чем примерно 52 недели ежедневного введения Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

Улучшение одного или нескольких клинических симптомов ВАМ включает снижение частоты стула, улучшение формы стула, уменьшение болей в животе, уменьшение вздутия живота или их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления, уменьшение частоты стула включает на 1 стул/день меньше, на 2 стула/день меньше, на 3 стула/день меньше, на 4 стула/день меньше, на 5 стула/день меньше, на 6 стула/день меньше или более чем на 6 стула/день меньше.

В некоторых вариантах осуществления, улучшение клинических симптомов измеряют как изменение типов стула по сравнению с исходным уровнем по Бристольской шкале стула. Бристольская шкала стула представляет собой медицинскую помощь, предназначенная для классификации кала по шкале от 1 до 7 в соответствии с возрастающей водянистостью.

В некоторых вариантах осуществления, боль в животе уменьшается, по меньшей мере, на 1 балл, по меньшей мере, на 2 балла, по меньшей мере, на 3 балла, по меньшей мере, на 4 балла, по меньшей мере, на 5 баллов или более чем на 5 баллов по шкале боли WAP по сравнению с исходным уровнем.

В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR, описанный в настоящем документе, используется в комбинации с другим терапевтическим агентом, описанным в настоящем документе, для лечения ВАМ у млекопитающего. В некоторых вариантах осуществления, описанный в настоящем документе агонист FXR используется в комбинации с другим терапевтическим агентом, описанным в настоящем документе, для уменьшения синтеза желчных кислот. В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR, описанный в настоящем документе, снижает уровень желчных кислот. В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR, описанный в настоящем документе, используется в комбинации с другим терапевтическим агентом, описанным в настоящем документе, для профилактики ВАМ. В некоторых примерах, агонист FXR, описанный в настоящем документе, используется в комбинации с другим терапевтическим агентом, описанным в настоящем документе, для уменьшения симптомов ВАМ у млекопитающего, по меньшей мере, на 5%, по меньшей мере, на 10%, по меньшей мере, на 15%, по меньшей мере, на 20%, по меньшей мере, 30%, по меньшей мере, на 40%, по меньшей мере, на 50% и более. В некоторых случаях, ВАМ снижается от примерно 5% до примерно 50%, от примерно 5% до примерно 25%, от примерно 10% до примерно 20% или от примерно 10% до примерно 30%. В некоторых вариантах осуществления, млекопитающему вводят дополнительный терапевтический агент. В некоторых вариантах осуществления, дополнительный терапевтический агент представляет собой противовоспалительный агент, метаболический агент или противофиброзный агент.

Болезни «трансплантат против хозяина» (GvHD)

Болезнь «трансплантат против хозяина» (GvHD) представляет собой медицинское осложнение, возникающее после трансплантации ткани или клеток от гистонесовместимого донора (то есть донора, отличающегося генетически или

иммунологически). Иммунные клетки в донорской ткани или клетках (трансплантате) распознают реципиента (хозяина) как чужеродного и инициируют иммунную атаку. Неограничивающими примерами трансплантированных тканей или клеток, вызывающих GvHD, являются продукты крови, стволовые клетки, такие как клетки костного мозга, и органы. Существуют различные типы GvHD в зависимости от того, где проявляются или развиваются симптомы; например, GvHD кожи, GvHD печени, GvHD глаз, нервно-мышечная GvHD, GvHD мочеполового тракта и GvHD желудочно-кишечного тракта (GI). Симптомы GvHD GI тракта включают затрудненное глотание, боль при глотании, потерю веса, тошноту, рвоту, диарею и/или спазмы в животе. GvHD GI тракта приводит к отторжению слизистой оболочки и тяжелому воспалению кишечника. Воспаление билиарного эпителия поддается контролю с помощью ядерных рецепторов, таких как глюкокортикоидный рецептор (GR), FXR или рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом (PPAR).

В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR, описанный в настоящем документе, используется в комбинации с другим терапевтическим агентом, описанным в настоящем документе, для лечения GvHD или осложнения GvHD у млекопитающего. В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR, описанный в настоящем документе, используется в комбинации с другим терапевтическим агентом, описанным в настоящем документе, для лечения GvHD GI тракта или осложнения GvHD GI тракта у млекопитающего. В некоторых примерах, агонист FXR, описанный в настоящем документе, используется в комбинации с другим терапевтическим агентом, описанным в настоящем документе, для снижения GvHD GI тракта или осложнений GvHD GI тракта у млекопитающих, по меньшей мере, на 5%, по меньшей мере, на 10%, по меньшей мере, на 15%, по меньшей мере, на 20%, по меньшей мере, на 30%, по меньшей мере, на 40%, по меньшей мере, на 50% или более. В некоторых случаях, GvHD GI тракта или осложнение GvHD GI тракта снижается от примерно 5% до примерно 50%, от примерно 5% до примерно 25%, от примерно 10% до примерно 20% или от примерно 10% до примерно 30%. В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR, описанный в настоящем документе, используется в комбинации с другим терапевтическим агентом, описанным в настоящем документе, для уменьшения воспаления кишечника, вызванного GvHD GI тракта. В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR, описанный в настоящем документе, уменьшает воспаление кишечника, вызванное GvHD GI тракта, от примерно 5% до примерно 50%, от примерно 5% до примерно 25%, от примерно 10% до примерно 20% или от примерно 10% до примерно 30%. В некоторых вариантах осуществления, дополнительный терапевтический агент представляет собой противовоспалительный агент, метаболический агент или противифиброзный агент.

Воспалительное заболевание кишечника (IBD)

Воспалительное заболевание кишечника (IBD) представляет собой аутоиммунное заболевание, характеризующееся набором воспалительных состояний, поражающих толстую и тонкую кишку. Язвенный колит (UC) и болезнь Крона являются основными

видами воспалительных заболеваний кишечника. Активация FXR снижена у пациентов с IBD. Повышение активности FXR посредством введения агонистов FXR, описанных в настоящем документе, отдельно или в комбинации с дополнительными терапевтическими агентами, описанными в настоящем документе, предотвращает и/или уменьшает симптомы IBD. Повышение активности FXR посредством введения описанных в настоящем документе агонистов FXR, отдельно или в комбинации с дополнительными терапевтическими агентами, описанными в настоящем документе, уменьшает воспаление кишечника у пациентов с IBD. В некоторых вариантах осуществления, активация FXR ингибирует воспаление и сохраняет кишечный барьер при воспалительном заболевании кишечника.

Было показано, что FXR, экспрессируемый в желудочно-кишечном тракте, регулирует плотные контакты между эпителиальными клетками, которые имеют решающее значение для поддержания барьера от кишечного микробиома и слизистой оболочкой. В некоторых вариантах осуществления, FXR также воздействует на противомикробные молекулы, которые высвобождаются эпителиальными клетками желудочно-кишечного тракта, помогая регулировать популяцию кишечного микробиома. Активация FXR также снижает продуцирование и, в свою очередь, количество желчных кислот в желудочно-кишечном тракте. Известно, что желчные кислоты являются провоспалительными, могут ухудшить симптомы диареи и повлиять на микробиом кишечника. Опубликованные исследования на мышах с нокаутом FXR продемонстрировали ухудшение колита при воздействии химических раздражителей, таких как TNBS (тринитробензолсульфоновая кислота).

Опубликованные исследования также показали, что активация FXR предотвращает химически индуцированное воспаление кишечника с улучшением симптомов колита, ингибированием проницаемости эпителия и уменьшением потери бокаловидных клеток. Кроме того, активация FXR ингибирует продуцирование провоспалительных цитокинов *in vivo* в слизистой оболочке толстой кишки мыши и *ex vivo* в различных популяциях иммунных клеток. (RM Gadaleta et al., Gut. 2011 Apr;60(4):463-72).

Соединение 1 оценивали на мышинной модели иммуноопосредованного колита, который имеет отношение к IBD человека, поскольку первичный механизм повреждения в этой доклинической модели включает воспаление, опосредованное Т-клетками. Мышам вводили Соединение 1 (перорально; 0,1 мг/кг, 0,3 мг/кг или 1 мг/кг ежедневно), носитель (отрицательный контроль) или анти-IL-12/23 антитело (положительный контроль) 0,5 мг еженедельно посредством в/б инъекции. После четырех недель лечения, лечение Соединением 1 и анти-L-12/23 антителом приводило к статистически значимым улучшениям гистологии толстой кишки.

В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR, описанный в настоящем документе, используется в комбинации с другим терапевтическим агентом, описанным в настоящем документе, для лечения IBD у млекопитающего. В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR, описанный в настоящем документе, используется в

комбинации с другим терапевтическим агентом, описанным в настоящем документе, для уменьшения воспаления кишечника. В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR, описанный в настоящем документе, используется в комбинации с другим терапевтическим агентом, описанным в настоящем документе, для профилактики IBD. В некоторых примерах, описанный в настоящем документе агонист FXR используется в комбинации с другим терапевтическим агентом, описанным в настоящем документе, для уменьшения симптомов IBD у млекопитающего, по меньшей мере, на 5%, по меньшей мере, на 10%, по меньшей мере, на 15%, по меньшей мере, на 20%, по меньшей мере, на 30%, по меньшей мере, на 40%, по меньшей мере, на 50% или более. В некоторых случаях, IBD снижается от примерно 5% до примерно 50%, от примерно 5% до примерно 25%, от примерно 10% до примерно 20% или от примерно 10% до примерно 30%. В некоторых вариантах осуществления, дополнительный терапевтический агент представляет собой противовоспалительный агент, метаболический агент или противифиброзный агент.

В некоторых вариантах осуществления, лечение UC Соединением 1 или его фармацевтически приемлемой солью, включает повышение уровня FGF-19 в сыворотке, снижение уровня С4 в сыворотке, улучшение одного или нескольких клинических симптомов UC, или их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления, уровни FGF-19 в сыворотке увеличиваются, по меньшей мере, на 10%, по меньшей мере, на 20%, по меньшей мере, на 30%, по меньшей мере, на 40%, по меньшей мере, на 50%, по меньшей мере, на 60%, по меньшей мере, на 70%, по меньшей мере, на 80%, по меньшей мере, на 90% или более 90% от исходного уровня. В некоторых вариантах осуществления, уровни FGF-19 в сыворотке увеличиваются на примерно 100% или более по сравнению с исходным уровнем.

В некоторых вариантах осуществления, уровни С4 в сыворотке снижаются, по меньшей мере, на 10%, по меньшей мере, на 20%, по меньшей мере, на 30%, по меньшей мере, на 40%, по меньшей мере, на 50% или более по сравнению с исходным уровнем.

UC поражает прямую кишку и может распространяться проксимально по непрерывной схеме, поражая часть толстой кишки или всю толстую кишку. Клинические проявления активного заболевания включают кровавый понос (со слизью или без нее), императивные позывы, тенезмы, боль в животе, потерю веса, лихорадку и недомогание. У пациентов с обширным или тяжелым воспалением могут возникать острые осложнения, такие как сильное кровотечение и токсический мегаколон, которые могут привести к перфорации. У пациентов с UC повышен риск колоректального рака по сравнению с общей популяцией.

Краткосрочная цель лечения обострения активного заболевания состоит в том, чтобы облегчить состояние пациента путем снижения тяжести и устранения признаков и симптомов активного заболевания. После того, как это было достигнуто, долгосрочной целью лечения является снижение частоты последующих вспышек заболевания. На обеих

фазах лечения (лечение активного обострения заболевания и длительное лечение) соответствующей целью лечения является воздействие на сам процесс заболевания (путем уменьшения воспаления слизистой оболочки толстой кишки).

Улучшение одного или нескольких клинических симптомов сравнивают с контролем. В некоторых вариантах осуществления, контроль представляет собой индивидуума, не получающего агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль). В некоторых вариантах осуществления, контроль представляет собой индивидуума, который не получает полную дозу агониста FXR (например, Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли). В некоторых вариантах осуществления, контроль представляет собой исходный уровень для индивидуума до получения агониста FXR (например, Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли).

В некоторых вариантах осуществления, улучшение одного или нескольких клинических симптомов достигается через примерно 2 недели, примерно 4 недели, примерно 6 недель, примерно 8 недель, примерно 10 недель, примерно 12 недель, примерно 14 недель, примерно 16 недель, примерно 18 недель, примерно 20 недель, примерно 24 недели, примерно 26 недель, примерно 52 недели или более чем примерно 52 недели ежедневного введения Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

Улучшение одного или нескольких клинических симптомов UC включает уменьшение ректального кровотечения, уменьшение частоты стула, улучшение формы стула, улучшение эндоскопической оценки слизистой оболочки толстой кишки, уменьшение болей в животе, уменьшение вздутия живота или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления, улучшение одного или нескольких клинических симптомов UC оценивают с помощью балльной шкалы. Оценочные баллы включают, но не ограничены ими, балл UC-100, эндоскопический индекс тяжести язвенного колита (UCEIS), гистологический индекс Робартса (RHI), балл Майо (MS), опросник по воспалительным заболеваниям кишечника (IBDQ).

В некоторых вариантах осуществления, составной балл UC-100 используется для оценки тяжести язвенного колита. Составной балл UC-100 получают по следующей формуле: $1 + 16 \times \text{подшкала частоты стула клиники Мейо [0-3]} + 6 \times \text{эндоскопическая подшкала клиники Мейо [0-3]} + 1 \times \text{оценка гистопатологического индекса Робартса [0-33]}$, который варьируется от 1 (отсутствие активности заболевания) до 100 (тяжелая активность заболевания).

В некоторых вариантах осуществления, лечение UC Соединением 1 или его фармацевтически приемлемой солью включает среднее изменение балла UC-100 по сравнению с исходным уровнем, по меньшей мере, на 1 балл, по меньшей мере, на 2 балла, по меньшей мере, на 3 балла, по меньшей мере, на 4 балла, по меньшей мере, на 5 баллов, по меньшей мере, на 6 баллов, по меньшей мере, на 7 баллов, по меньшей мере, на 8 баллов, по меньшей мере, на 9 баллов, по меньшей мере, на 10 баллов, по меньшей мере, на 11 баллов, по меньшей мере, на 12 баллов, по меньшей мере, на 13 баллов, по меньшей

мере, на 14 баллов, при по меньшей мере, на 15 баллов, по меньшей мере, на 16 баллов, по меньшей мере, на 17 баллов, по меньшей мере, на 18 баллов, по меньшей мере, на 19 баллов, по меньшей мере, на 20 баллов, по меньшей мере, на 21 балл, по меньшей мере, на 22 баллов, по меньшей мере, на 23 балла, по меньшей мере, на 24 балла, по меньшей мере, на по меньшей мере, на 25 баллов, по меньшей мере, на 26 баллов, по меньшей мере, на 27 баллов, по меньшей мере, на 28 баллов, по меньшей мере, на 29 баллов, по меньшей мере, на 30 баллов, по меньшей мере, на 31 балл, по меньшей мере, на 32 балла, по меньшей мере, на 33 балла, по меньшей мере, на 34 балла, по меньшей мере, на 35 баллов, по меньшей мере, на 36 баллов, по меньшей мере, на 37 баллов, по меньшей мере, на 38 баллов, по меньшей мере, на 39 баллов, по меньшей мере, на 40 баллов, по меньшей мере, на 41 балл, по меньшей мере, на 42 балла, по меньшей мере, на 43 балла, по меньшей мере, на 44 балла, по меньшей мере, на 45 баллов, по меньшей мере, на 46 баллов, по меньшей мере, на 47 баллов, по меньшей мере, на 48 баллов, по меньшей мере, на 49 баллов, по меньшей мере, на 50 баллов или более 50 баллов.

В некоторых вариантах осуществления, лечение УС Соединением 1 или его фармацевтически приемлемой солью характеризуется средним изменением общего балла по шкале Мейо по сравнению с исходным уровнем, по меньшей мере, на 1 балл, по меньшей мере, на 2 балла, по меньшей мере, на 3 балла, по меньшей мере, на 4 балла, по меньшей мере, на 5 баллов, по меньшей мере, на 6 баллов, по меньшей мере, на 7 баллов, по меньшей мере, на 8 баллов, по меньшей мере, на 9 баллов, по меньшей мере, на 10 баллов или, по меньшей мере, на 11 баллов.

В некоторых вариантах осуществления, лечение УС Соединением 1 или его фармацевтически приемлемой солью включает среднее изменение частичной оценки Мейо по сравнению с исходным уровнем, по меньшей мере, на 1 балл, по меньшей мере, на 2 балла, по меньшей мере, на 3 балла, по меньшей мере, на 4 балла, по меньшей мере, на 5 баллов, по меньшей мере, на 6 баллов, по меньшей мере, на 7 баллов или по меньшей мере, на 8 баллов.

В некоторых вариантах осуществления, лечение УС Соединением 1 или его фармацевтически приемлемой солью включает увеличение доли субъектов, у которых достигается клинический ответ. В некоторых вариантах осуществления, доля субъектов, у которых достигается клинический ответ, увеличивается, по меньшей мере, на 5%, по меньшей мере, на 10%, по меньшей мере, на 15%, по меньшей мере, на 20%, по меньшей мере, на 25%, по меньшей мере, на 30%, по меньшей мере, на 35%, по меньшей мере, на 40% и более 40%.

В некоторых вариантах осуществления, лечение УС Соединением 1 или его фармацевтически приемлемой солью включает увеличение доли субъектов, достигших клинической ремиссии. В некоторых вариантах осуществления, доля субъектов, достигших клинической ремиссии, по меньшей мере, на 5%, по меньшей мере, на 10%, по меньшей мере, на 15%, по меньшей мере, на 20%, по меньшей мере, на 25%, по меньшей мере, на 30%, по меньшей мере, на 35%, по меньшей мере, на 40% и более 40%.

В некоторых вариантах осуществления, лечение UC Соединением 1 или его фармацевтически приемлемой солью включает увеличение доли субъектов, достигших ремиссии без кортикостероидов. Ремиссия без кортикостероидов часто определяется как клиническая ремиссия без сопутствующих кортикостероидов в определенный момент времени у пациентов, которые использовали кортикостероиды в начале исследования.

В некоторых вариантах осуществления, снижение частоты стула включает на 1 стул/день меньше, на 2 стула/день меньше, на 3 стула/день меньше, на 4 стула/день меньше, на 5 стула/день меньше, на 6 стула/день меньше или более чем на 6 стула/день меньше.

В некоторых вариантах осуществления, улучшение клинических симптомов измеряют как изменение типов стула по сравнению с исходным уровнем по Бристольской шкале стула. Бристольская шкала стула представляет собой медицинскую помощь, предназначенную для классификации кала по шкале от 1 до 7 в соответствии с возрастающей водянистостью.

В одном аспекте, в настоящем документе описан способ лечения или профилактики желудочно-кишечного заболевания или состояния у млекопитающего, включающий введение млекопитающему агониста FXR, описанного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления, желудочно-кишечное заболевание или состояние представляет собой некротизирующий энтероколит, гастрит, язвенный колит, болезнь Крона, воспалительное заболевание кишечника, синдром раздраженного кишечника, гастроэнтерит, энтерит, индуцированный радиацией, псевдомембранозный колит, энтерит, индуцированный химиотерапией гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (GERD), пептическую язву, неязвенную диспепсию (NUD), глютенную болезнь, глютенную болезнь кишечника, послеоперационное воспаление, канцерогенез желудка, реакцию «трансплантат против хозяина» или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления, желудочно-кишечное заболевание или состояние представляет собой воспалительное заболевание кишечника.

Желудочно-кишечные раки

FXR преимущественно экспрессируется в тканях, подвергающихся воздействию высоких уровней желчных кислот, таких как весь желудочно-кишечный тракт, печень, желчные протоки и желчный пузырь. Недавние наблюдения отмечают, что богатая жирами диета положительно связана с заболеваемостью раком толстой кишки. Употребление пищи с высоким содержанием жиров коррелирует с повышенным уровнем желчных кислот в просвете толстой кишки как следствие повышенной фекальной экскреции желчных кислот. У субъектов, придерживающихся западной диеты, наблюдается повышенный уровень вторичных желчных кислот в кале, как и у пациентов с диагнозом карцинома толстой кишки. Повышенные концентрации вторичных желчных кислот оказывают пагубное влияние на архитектуру эпителия толстой кишки и функционируют посредством множества механизмов, таких как окислительное повреждение ДНК, воспаление, активация NF-κB и усиленная пролиферация клеток. В

результате, желчные кислоты можно рассматривать как опухолевые факторы развития колоректального рака.

В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль) применяют при лечении желудочно-кишечного рака. В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль) применяют для лечения желудочно-кишечного рака в комбинации с дополнительным терапевтическим агентом. В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль) замедляет или предотвращает развитие желудочно-кишечного рака посредством активации FXR.

В некоторых вариантах осуществления, желудочно-кишечный рак представляет собой рак анального канала, рак толстой кишки, рак пищевода, рак желчного пузыря, рак желчных путей, рак печени, холангиокарциному, рак поджелудочной железы, рак брюшины, рак прямой кишки, рак толстой кишки, рак тонкой кишки, рак желудка (желудочный), гастроинтестинальную стромальную опухоль (GIST), нейроэндокринные опухоли (NET) или рак тонкой кишки. В некоторых вариантах осуществления, желудочно-кишечный рак представляет собой колоректальный рак.

Заболевания почек

В настоящем документе, в некоторых вариантах осуществления, описаны способы лечения заболевания почек у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту агониста фарнезоидного X-рецептора (FXR) и дополнительного терапевтического агента. В некоторых вариантах осуществления, заболевание почек связано с заболеванием печени. В некоторых вариантах осуществления, заболевание почек связано с фиброзным заболеванием печени. В некоторых вариантах осуществления, заболевание почек связано с метаболическим заболеванием печени. В некоторых вариантах осуществления, заболевание почек связано с нарушением обмена веществ, таким как, но не ограниченным ими, диабет, метаболический синдром, NAFLD, резистентность к инсулину, нарушение метаболизма жирных кислот и холестаза. В некоторых вариантах осуществления, заболевание почек представляет собой диабетическую нефропатию, заболевание почек, связанное с фиброзом, заболевание почек, не связанное с фиброзом, фиброз почек или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления, заболевание почек связано с тубулоинтерстициальным нефритом/нефропатией. В некоторых вариантах осуществления, заболевание почек связано с гломерулонефритом/нефропатией.

В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль) применяют для лечения тубулоинтерстициального нефрита/нефропатии и/или гломерулонефрита/нефропатии. В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль) применяют для лечения тубулоинтерстициального нефрита/нефропатии. В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR (например,

Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль) применяют для лечения гломерулонефрита/нефропатии.

В некоторых вариантах осуществления, тубулоинтерстициальный нефрит/нефропатия представляет собой индуцированный лекарственными средствами тубулоинтерстициальный нефрит/нефропатию, индуцированный токсинами тубулоинтерстициальный нефрит, индуцированный радиацией тубулоинтерстициальный нефрит, индуцированный ишемией тубулоинтерстициальный нефрит или идиопатический тубулоинтерстициальный нефрит.

В некоторых вариантах осуществления, гломерулонефрит/нефропатия представляет собой IgA нефропатию, фокально-сегментарный гломерулосклероз, гломерулонефрит с минимальными изменениями, гломерулонефрит, индуцированный лекарственными препаратами, гломерулонефрит, индуцированный инфекцией (постстрептококковый), гломерулонефрит, индуцированный васкулитом, или гломерулонефрит, вторичный по отношению к системным заболеваниям, включая но не ограничиваясь ими, амилоидоз и системную красную волчанку.

Диабетическая нефропатия

В некоторых вариантах осуществления, факторы, способствующие заболеванию почек, включают гиперлипидемию, гипертензию, гипергликемию и протеинурию, все из которых приводят к дальнейшему повреждению почек и дополнительно стимулируют отложение внеклеточного матрикса. Более того, нарушение регуляции уровня глюкозы приводит к стимуляции высвобождения цитокинов и усилению отложения внеклеточного матрикса. Независимо от основной причины, поражение почек может привести к фиброзу почек и сопутствующей потере функции почек.

Диабетическая нефропатия представляет собой заболевание почек, характеризующееся поражением почечных клубочков. Диабет способствует избыточному продуцированию активных форм кислорода, что приводит к нефротическому синдрому и рубцеванию клубочков. По мере прогрессирования диабетической нефропатии, барьер клубочковой фильтрации (GFB) все больше повреждается, и, следовательно, белки крови просачиваются через барьер и накапливаются в пространстве Боумена.

В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR, описанный в настоящем документе, используется в комбинации с другим терапевтическим агентом, описанным в настоящем документе, для лечения диабетической нефропатии у млекопитающего. В некоторых примерах, агонист FXR и дополнительный терапевтический агент уменьшают симптомы диабетической нефропатии у млекопитающего, по меньшей мере, на 5%, по меньшей мере, на 10%, по меньшей мере, на 15%, по меньшей мере, на 20%, по меньшей мере, на 30%, по меньшей мере, на 40%, по меньшей мере, на 50% или более. В некоторых случаях, диабетическая нефропатия снижается от примерно 5% до примерно 50%, от примерно 5% до примерно 25%, от примерно 10% до примерно 20% или от примерно 10% до примерно 30%. В некоторых вариантах осуществления, дополнительный терапевтический агент представляет собой противовоспалительный агент,

метаболический агент или противофиброзный агент.

Почечный фиброз

Почечный фиброз характеризуется активацией фибробластов и избыточным отложением внеклеточного матрикса или соединительной ткани в почках, что является отличительной чертой хронического заболевания почек. FXR играет важную роль в защите от почечного фиброза. Активация FXR подавляет почечный фиброз и уменьшает накопление белков внеклеточного матрикса в почках.

В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль) применяют для лечения заболевания или состояния, связанного с фиброзом почек. Фиброз почек может быть результатом различных заболеваний и повреждений почек. Примеры таких заболеваний и повреждений включают хроническое заболевание почек, метаболический синдром, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, тубулоинтерстициальный почечный фиброз, IgA нефропатию, диабет (включая диабетическую нефропатию), синдром Альпорта, ВИЧ-ассоциированную нефропатию, результирующий гломерулярный нефрит (GN), включая, но не ограничиваясь ими, фокально-сегментарный гломерулосклероз и мембранозный гломерулонефрит, мезангиокапиллярный GN и возникающий в результате интерстициальный фиброз и тубулярную атрофию (IFTA), включая, но не ограничиваясь ими, восстановление после острого повреждения почек (AKI), острую обструктивную нефропатию и фиброз почек, вызванный лекарственными средствами.

В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR, описанный в настоящем документе, используется в комбинации с другим терапевтическим агентом, описанным в настоящем документе, для лечения почечного фиброза у млекопитающего. В некоторых примерах, агонист FXR и дополнительный терапевтический агент уменьшают симптомы почечного фиброза у млекопитающего, по меньшей мере, на 5%, по меньшей мере, на 10%, по меньшей мере, на 15%, по меньшей мере, на 20%, по меньшей мере, на 30%, по меньшей мере, на 40%, по меньшей мере, на 50% или более. В некоторых случаях, почечный фиброз уменьшается от примерно 5% до примерно 50%, от примерно 5% до примерно 25%, от примерно 10% до примерно 20% или от примерно 10% до примерно 30%. В некоторых вариантах осуществления, дополнительный терапевтический агент представляет собой противовоспалительный агент, метаболический агент или противофиброзный агент.

В одном аспекте, в настоящем документе описан способ лечения или профилактики заболевания или состояния почек у млекопитающего, включающий введение млекопитающему агониста FXR, описанного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления, заболевание или состояние почек представляет собой диабетическую нефропатию, заболевание почек, связанное с фиброзом, заболевание почек, не связанное с фиброзом, фиброз почек, заболевание почек, связанное с нарушением обмена веществ, хроническое заболевание почек, поликистозное заболевание почек, острое заболевание почек, или любую их комбинацию.

Воспаление

В настоящем документе, в некоторых вариантах осуществления, представлены способы лечения или профилактики воспалению у субъекта, включающие введение субъекту агониста фарнезоидного X-рецептора (FXR) и дополнительного терапевтического агента. В некоторых вариантах осуществления, дополнительный терапевтический агент представляет собой противofiброзный терапевтический агент, противовоспалительный агент, метаболический терапевтический агент, противовоспалительный агент или любой другой терапевтический агент, описанный в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления, воспаление представляет собой воспаление печени. В некоторых вариантах осуществления, воспаление печени представляет собой острый гепатит, хронический гепатит или молниеносный гепатит. В некоторых вариантах осуществления, воспаление печени представляет собой вирусный гепатит, бактериальный гепатит, паразитарный гепатит, токсический и лекарственный гепатит, алкогольный гепатит, аутоиммунный гепатит, неалкогольный стеатогепатит (NASH), неонатальный гепатит или ишемический гепатит. В некоторых вариантах осуществления, вирусный гепатит представляет собой вирусный гепатит, представляющий собой гепатит А, гепатит В, гепатит С, гепатит D или гепатит Е. В некоторых вариантах осуществления, воспаление печени сопровождается фиброзным заболеванием печени или метаболическим заболеванием печени.

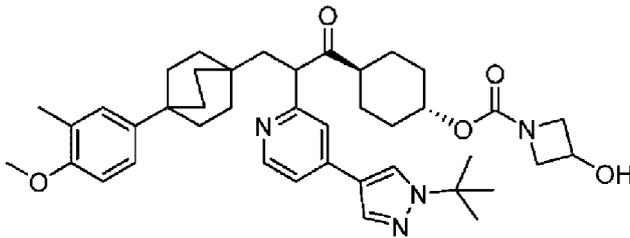
В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR, описанный в настоящем документе, используется в комбинации с другим терапевтическим агентом, описанным в настоящем документе, для лечения воспаления или воспалительного состояния у млекопитающего. В некоторых примерах, агонист FXR, описанный в настоящем документе, используется в комбинации с другим терапевтическим агентом, описанным в настоящем документе, для уменьшения симптомов воспаления или воспалительного состояния у млекопитающего, по меньшей мере, на 5%, по меньшей мере, на 10%, по меньшей мере, на 15% по меньшей мере, на 20%, по меньшей мере, на 30%, по меньшей мере, на 40%, по меньшей мере, на 50% или более. В некоторых случаях, воспаление или воспалительное состояние уменьшается от примерно 5% до примерно 50%, от примерно 5% до примерно 25%, от примерно 10% до примерно 20% или от примерно 10% до примерно 30%. В некоторых вариантах осуществления, дополнительный терапевтический агент представляет собой противовоспалительный агент, метаболический агент или противofiброзный агент.

В одном аспекте, в настоящем документе описан способ лечения или профилактики воспалительного состояния у млекопитающего, включающий введение млекопитающему агониста FXR, описанного в настоящем документе (например, Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли). В некоторых вариантах осуществления, воспалительное состояние включает воспаление печени, воспаление почек, воспаление желудочно-кишечного тракта или любую их комбинацию.

Агонист FXR

В одном аспекте, агонист FXR для применения в любом из описанных в настоящем документе способов имеет химическую структуру не желчной кислоты. В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR для применения в любом из способов, описанных в настоящем документе, оказывает устойчивое воздействие при введении млекопитающему. В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR для применения в любом из способов, описанных в настоящем документе, имеет постоянное взаимодействие мишени с FXR. В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR для применения в любом из описанных в настоящем документе способов подходит для перорального дозирования один раз в день. В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR для применения в любом из способов, описанных в настоящем документе, имеет химическую структуру не желчной кислоты, оказывает устойчивое воздействие с постоянным взаимодействием с мишенью и подходит для перорального дозирования один раз в день.

В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR для применения в любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, представляет собой соединение, имеющее следующую структуру Соединения 1:



Соединение 1

или его фармацевтически приемлемая соль.

Соединение 1 также известно как «4-((4-(1-(*трет*-бутил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил))((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил 3-гидроксиазетидин-*транс*-1-карбоксилат». Могут быть известны и другие названия.

Обетихолевая кислота (OCA) представляет собой агонист FXR, который имеет химическую структуру желчной кислоты. В опубликованных клинических исследованиях, OCA продемонстрировала клиническую эффективность в качестве агониста FXR, но при более высоких дозах она связана с неблагоприятными побочными эффектами, такими как зуд, повышение уровня холестерина LDL и гепатотоксичность. В некоторых вариантах осуществления, в подходящем анализе *in vitro*, оценивающем связывание агониста FXR с FXR, Соединение 1 продемонстрировало, по меньшей мере, в тридцать раз большую эффективность, чем OCA. В некоторых вариантах осуществления, повышенная активность Соединения 1 указывает на более широкое потенциальное терапевтическое окно по сравнению с OCA.

В некоторых вариантах осуществления, Соединение 1 продемонстрировало

устойчивое взаимодействие с FXR в доклинических моделях на животных на основе фармакокинетических и фармакодинамических маркеров. В некоторых вариантах осуществления, Соединение 1 демонстрирует устойчивое взаимодействие с FXR, что позволяет принимать Соединение 1 один раз в день.

В некоторых вариантах осуществления, в подходящих анализах, оценивающих такую активность, Соединение 1 продемонстрировало незначительное ингибирование или отсутствие ингибирования цитохрома P450 3A4 (CYP3A4), фермента, метаболизирующего лекарственное средство в печени.

Синтез Соединения 1 описан в заявке на патент США № 16/573,993, поданной 17 сентября 2019 г., и международной заявке № PCT/US2019/051603, поданной 17 сентября 2019 г.

В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR для применения в любом из описанных в настоящем документе способов имеет химическую структуру не желчной кислоты. В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR для применения в любом из описанных в настоящем документе способов имеет химическую структуру желчной кислоты.

В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR для применения в любом из описанных в настоящем документе способов представляет собой Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль; обетихолевую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль (Intercept); цилофексор или его фармацевтически приемлемую соль (Gilead); EDP-305 или его фармацевтически приемлемую соль (Enanta); тропифексор или его фармацевтически приемлемую соль (Novartis); EYP001 или его фармацевтически приемлемую соль (Enyo); LMB673 или его фармацевтически приемлемую соль (Novartis); TERN-101 или его фармацевтически приемлемую соль (Terns); AGN-242266 или его фармацевтически приемлемую соль (Allergan). В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR для применения в любом из описанных в настоящем документе способов представляет собой цилофексор или его фармацевтически приемлемую соль; EDP-305 или его фармацевтически приемлемую соль; тропифексор или его фармацевтически приемлемую соль; EYP001 или его фармацевтически приемлемую соль; LMB673 или его фармацевтически приемлемую соль; TERN-101 или его фармацевтически приемлемую соль; AGN-242266 или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR представляет собой фексарамин или его фармацевтически приемлемую соль.

Определенная терминология

Заголовки разделов, используемые в настоящем документе, предназначены только для организационных целей и не должны толковаться как ограничивающие описываемый объект.

Если не указано иное, следующие термины, используемые в этой заявке, имеют определения, данные ниже. Использование термина «включая», а также других форм, таких как «включать», «включает» и «включено», не является ограничивающим.

Термин «приемлемый» по отношению к составу, композиции или ингредиенту, используемый в настоящем документе, означает отсутствие стойкого вредного воздействия на общее состояние здоровья млекопитающего, подвергаемого лечению.

Используемый в настоящем документе термин «модулировать» означает взаимодействовать с мишенью прямо или косвенно, чтобы изменить активность мишени, включая, только в качестве примера, усиление активности мишени, ингибирование активности мишени, ограничение активности мишени или продление активности мишени.

Используемый в настоящем документе термин «модулятор» относится к молекуле, которая взаимодействует с мишенью прямо или косвенно. Взаимодействия включают, но не ограничены ими, взаимодействия агониста, частичного агониста, обратного агониста, антагониста, деструктора или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления, модулятор представляет собой агонист.

Термины «введение», «вводить», «введение» и подобные, используемые в настоящем документе, относятся к способам, которые используются для обеспечения доставки соединений или композиций в желаемое место биологического действия. Эти способы включают, но не ограничены ими, пероральный путь введения, интрадуоденальный путь введения, парентеральную инъекцию (включая внутривенную, подкожную, внутрибрюшинную, внутримышечную, внутрисосудистую или инфузию), местное и ректальное введение. Специалисты в данной области техники знакомы с методами введения, которые применяются с соединениями и способами, описанными в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления, соединения и композиции, описанные в настоящем документе, вводят перорально.

Термин «совместное введение» и подобные, используемый в настоящем документе, охватывает введение выбранных терапевтических агентов одному пациенту и включает схемы лечения, в которых агенты вводят одним и тем же или разными способами введения или в одно и то же или в разное время.

Термины «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество», используемые в настоящем документе, относятся к достаточному количеству вводимого агента или соединения, которое в некоторой степени облегчит один или несколько симптомов заболевания или состояния, подвергаемого лечению. Результат включает уменьшение и/или облегчение признаков, симптомов или причин заболевания или любое другое желаемое изменение биологической системы. Например, «эффективное количество» для терапевтического применения представляет собой количество композиции, содержащей соединение, описанное в настоящем документе, необходимое для обеспечения клинически значимого уменьшения симптомов заболевания. Соответствующее «эффективное» количество в каждом отдельном случае необязательно определяют с использованием таких методов, как исследование повышения дозы.

Термины «усиливать» или «усиление», используемые в настоящем описании, означают увеличение или продление либо эффективности, либо продолжительности желаемого эффекта. Таким образом, в отношении усиления действия терапевтических

агентов, термин «усиление» относится к способности усиливать или продлевать либо эффективность, либо продолжительность действия других терапевтических агентов на систему. «Повышающе-эффективное количество», используемое в настоящем документе, относится к количеству, достаточному для усиления эффекта другого терапевтического агента в желаемой системе.

Используемый в настоящем документе термин «фармацевтическая комбинация» означает продукт, полученный в результате смешивания или комбинирования более чем одного активного ингредиента, и включающий как фиксированные, так и не фиксированные комбинации активных ингредиентов. Термин «фиксированная комбинация» означает, что активные ингредиенты, например соединение, описанное в настоящем документе или его фармацевтически приемлемую соль и ко-агент, вводят пациенту одновременно в виде единого вещества или дозы. Термин «не фиксированная комбинация» означает, что активные ингредиенты, например, соединение, описанное в настоящем документе или его фармацевтически приемлемую соль и ко-агент вводят пациенту в виде отдельных веществ либо одновременно, параллельно, либо последовательно без каких-либо промежуточных временных рамок, где такое введение обеспечивает эффективные уровни двух соединений в организме пациента. Последнее также относится к коктейльной терапии, например, введению трех или нескольких активных ингредиентов.

Термин «субъект» или «пациент» охватывает млекопитающих. Примеры млекопитающих включают, но не ограничены ими, любого члена класса млекопитающих: людей, приматов, отличных от человека, таких как шимпанзе, и других человекообразных обезьян и обезьян. В одном аспекте, млекопитающее представляет собой человека.

Термины «лечить», «лечение» или «лечение», используемые в настоящем документе, включают облегчение, ослабление или улучшение, по меньшей мере, одного симптома заболевания или состояния, профилактику дополнительных симптомов, ингибирование заболевания или состояния, например остановку развития заболевания или состояния, облегчение заболевания или состояния, регресс заболевания или состояния, остановку прогрессирования заболевания или состояния, облегчение состояния, вызванного заболеванием или состоянием, или купирование симптомов заболевания или состояния профилактически и/или терапевтически.

Термины «примерно» или «приблизительно» означают в пределах приемлемого диапазона ошибок для конкретного значения, определенного специалистом в данной области техники, что будет частично зависеть от того, как значение измеряется или определяется, например, ограничений системы измерения. Если в заявке и формуле изобретения описаны конкретные значения, если не указано иное, термин «примерно» следует понимать как означающий допустимый диапазон ошибок для конкретного значения.

Фармацевтические композиции

Фармацевтические композиции составляются обычным образом с использованием

одного или нескольких фармацевтически приемлемых неактивных ингредиентов, которые облегчают переработку активных соединений в препараты, применяемые в фармацевтике. Правильный состав зависит от выбранного пути введения. Краткое изложение описанных в настоящем документе фармацевтических композиций можно найти, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; и Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999), включенных в настоящий документ в качестве ссылки для такого описания.

В некоторых вариантах осуществления, описанные в настоящем документе фармацевтические композиции вводят парентерально или энтерально. Введение композиций, описанных в настоящем документе, зависит от любого способа, который обеспечивает доставку соединений к месту действия. Эти способы включают, но не ограничены ими, доставку энтеральным путем (включая пероральный, желудочный или дуоденальный зонд, ректальные суппозитории и ректальные клизмы) и парентеральным путем (инъекцией или инфузией, включая внутриартериальную, внутрисердечную, интрадермальную, интрадуоденальную, интрамедуллярную, внутримышечную, внутрикостную, внутрибрюшинную, подоболочечную, внутрисосудистую, внутривенную, интравитреальную, эпидуральную и подкожную) введения, хотя наиболее подходящий путь зависит, например, от состояния и нарушения реципиента. В некоторых вариантах осуществления, описанные в настоящем документе фармацевтические композиции вводят перорально.

В некоторых вариантах осуществления, описанные в настоящем документе фармацевтические композиции представлены в форме порошка, таблетки, капсулы, суспензии, жидкости, дисперсии, раствора или эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления, фармацевтические композиции, подходящие для перорального введения, представлены в виде дискретных единиц, таких как капсулы, пилюли или таблетки, каждая из которых содержит заданное количество активного ингредиента; в виде порошка или гранул; в виде раствора или суспензии в водной или не водной жидкости; или в виде жидкой эмульсии масло-в-воде или жидкой эмульсии вода-в-масле.

Фармацевтические композиции, применяемые перорально, включают таблетки, твердые капсулы, изготовленные из желатина, а также мягкие, герметичные капсулы, изготовленные из желатина и пластификатора, такого как глицерин или сорбит. Таблетки изготавливают прессованием или формованием, необязательно с одним или несколькими вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки получают прессованием в подходящей машине активного ингредиента в сыпучей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно смешанного со связующими агентами, инертными разбавителями или смазывающими, поверхностно-активными или диспергирующими агентами.

Формованные таблетки изготавливают путем формования в подходящей машине смеси порошкообразного соединения, смоченного инертным жидким разбавителем. В некоторых вариантах осуществления, таблетки имеют покрытие или насечки, и составлены таким образом, чтобы обеспечить медленное или контролируемое высвобождение содержащегося в них активного ингредиента. Все составы для перорального введения должны быть в дозах, подходящих для такого введения. Твердые капсулы содержат активные ингредиенты в смеси с наполнителем, таким как лактоза, связующими агентами, такими как крахмалы, и/или смазывающими агентами, такими как тальк или стеарат магния, и, необязательно, стабилизаторами. В мягких капсулах, активные соединения растворены или суспендированы в подходящих жидкостях, таких как жирные масла, жидкий парафин или жидкие полиэтиленгликоли. В некоторых вариантах осуществления, добавляют стабилизаторы. Сердцевины драже снабжены подходящими покрытиями. Для этой цели используют концентрированные растворы сахаров, которые необязательно содержат аравийскую камедь, тальк, поливинилпирролидон, гель карбопол, полиэтиленгликоль и/или диоксид титана, растворы лаков и подходящие органические растворители или смеси растворителей. В некоторых вариантах осуществления, к таблеткам или покрытиям драже добавляют красители или пигменты для идентификации или характеристики различных комбинаций доз активного соединения.

В некоторых вариантах осуществления, фармацевтические композиции составляют для парентерального введения путем инъекции, например болюсной инъекции или непрерывной инфузии. В некоторых вариантах осуществления, составы для инъекций представлены в виде стандартной дозированной формы, например, в ампулах или в многодозовых контейнерах, с добавленным консервантом. В некоторых вариантах осуществления, композиции принимают такие формы, как суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных носителях, и содержат вспомогательные вещества, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие агенты. В некоторых вариантах осуществления, композиции представлены в однодозовых или многодозовых контейнерах, например, запаянных ампулах и флаконах, и хранятся в виде порошка или в высушенном вымораживанием (лиофилизированном) состоянии, требующем только добавления стерильного жидкого носителя, например, физиологического раствора или стерильной апиrogenной воды, непосредственно перед употреблением. В некоторых вариантах осуществления, растворы для инъекций и суспензии для немедленного применения готовят из стерильных порошков, гранул и таблеток, описанных ранее.

В некоторых вариантах осуществления, фармацевтические композиции для парентерального введения включают водные и не водные (масляные) стерильные инъекционные растворы активных соединений, содержащие антиоксиданты, буферы, бактериостаты и растворенные вещества, которые делают состав изотоническим по отношению к крови предполагаемого реципиента; и водные и не водные стерильные суспензии, которые включают суспендирующие агенты и загустители. Подходящие

липофильные растворители или носители включают жирные масла, такие как кунжутное масло, или синтетические сложные эфиры жирных кислот, такие как этилолеат или триглицериды, или липосомы. В некоторых вариантах осуществления, водные суспензии для инъекций содержат вещества, повышающие вязкость суспензии, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, сорбит или декстран. В некоторых вариантах осуществления, суспензия необязательно содержит подходящие стабилизаторы или агенты, повышающие растворимость соединений, что позволяет приготовить высококонцентрированные растворы.

В некоторых вариантах осуществления, фармацевтические композиции также готовят в виде депо препарата. В некоторых вариантах осуществления, такие составы длительного действия вводят имплантацией (например, подкожно или внутримышечно) или внутримышечной инъекцией. Так, например, соединения составляют с подходящими полимерными или гидрофобными материалами (например, в виде эмульсии в приемлемом масле) или ионообменными смолами, или в виде труднорастворимых производных, например, в виде труднорастворимой соли.

Следует понимать, что в дополнение к ингредиентам, особо упомянутым выше, соединения и композиции, описанные в настоящем документе, в некоторых вариантах осуществления, включают другие агенты, общепринятые в данной области техники, в отношении рассматриваемого типа состава. Например, в некоторых вариантах осуществления, описанные в настоящем документе соединения и композиции, подходящие для перорального введения, включают ароматизаторы.

Способы дозирования и схемы лечения

В одном варианте осуществления, агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль) используют при приготовлении лекарственных средств для лечения или профилактики любого из описанных в настоящем документе заболеваний или состояний у млекопитающего. Способы лечения любого из заболеваний или состояний, описанных в настоящем документе, у млекопитающих, нуждающихся в таком лечении, включают введение фармацевтических композиций, которые включают агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль), активный метаболит, пролекарство, в терапевтически эффективных количествах для указанного млекопитающего.

В некоторых вариантах осуществления, композиции, содержащие соединение(я), описанное(ые) в настоящем документе, вводят для профилактического и/или терапевтического лечения. В некоторых терапевтических применениях, композиции вводят пациенту, уже страдающему от заболевания или состояния, в количестве, достаточном для излечения или, по меньшей мере, частичного купирования, по меньшей мере, одного из симптомов заболевания или состояния. Количества, эффективные для этого применения, зависят от тяжести и течения заболевания или состояния, предшествующей терапии, состояния здоровья пациента, веса и ответа на лекарственные средства, а также заключения лечащего врача. Терапевтически эффективные количества

необязательно определяют способами, включая, но не ограничиваясь ими, повышение дозы и/или клиническое исследование диапазона доз.

В профилактических применениях, композиции, содержащие агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль), вводят пациенту, восприимчивому или иным образом подверженному риску конкретного заболевания, нарушения или состояния. Такое количество определяется как «профилактически эффективное количество или доза». При таком применении, точные количества также зависят от состояния здоровья пациента, его веса и подобных. При применении у пациентов, эффективные количества для такого применения будут зависеть от тяжести и течения заболевания, нарушения или состояния, предшествующей терапии, состояния здоровья пациента и ответа на лекарственные средства, а также заключения лечащего врача. В одном аспекте, профилактическое лечение включает введение млекопитающему, у которого ранее наблюдался, по меньшей мере, один симптом заболевания, подвергаемого лечению, и которое в настоящее время находится в состоянии ремиссии, фармацевтической композиции, содержащей агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль), для профилактики возвращения симптомов заболевания или состояния.

В некоторых вариантах осуществления, когда состояние пациента не улучшается, по усмотрению врача, введение агониста FXR (например, Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли) осуществляют постоянно, то есть, в течение длительного периода времени, в том числе на протяжении всей жизни пациента, для улучшения или иного контроля или ограничения симптомов заболевания или состояния пациента.

В некоторых вариантах осуществления, когда состояние пациента действительно улучшается, дозу вводимого лекарственного средства временно уменьшают или временно приостанавливают на определенный период времени (*m. e.* «лекарственные каникулы»). В конкретных вариантах осуществления, продолжительность лекарственных каникул составляет от примерно 2 дней до примерно 1 года, включая, только в качестве примера, примерно 2 дня, примерно 3 дня, примерно 4 дня, примерно 5 дней, примерно 6 дней, примерно 7 дней., примерно 10 дней, примерно 12 дней, примерно 15 дней, примерно 20 дней, примерно 28 дней или более чем примерно 28 дней. Снижение дозы во время лекарственных каникул составляет, только в качестве примера, от примерно 10% до примерно 100%, в том числе, только в качестве примера, примерно 10%, примерно 15%, примерно 20%, примерно 25%, примерно 30%, примерно 35%, примерно 40%, примерно 45%, примерно 50%, примерно 55%, примерно 60%, примерно 65%, примерно 70%, примерно 75%, примерно 80%, примерно 85%, примерно 90%, примерно 95% и примерно 100%.

После улучшения состояния пациента, при необходимости вводят поддерживающую дозу. Впоследствии, в конкретных вариантах осуществления, дозировка или частота введения, или и то, и другое, снижают в зависимости от симптомов

до уровня, при котором сохраняется улучшенное заболевание, нарушение или состояние. Однако в некоторых вариантах осуществления, пациенту требуется периодическое лечение на долгосрочной основе при любом рецидиве симптомов.

В одном аспекте, агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль) ежедневно вводят людям, нуждающимся в лечении агонистом FXR (например, соединением 1 или его фармацевтически приемлемой солью). В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят один раз в день. В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят два раза в день. В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят через день. В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят два раза в неделю.

В некоторых случаях, агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят один раз в день, два раза в день или чаще. В некоторых случаях, агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят два раза в день. Агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль), в некоторых вариантах осуществления, вводят ежедневно, каждый день, через день, пять дней в неделю, один раз в неделю, раз в две недели, две недели в месяц, три недели в месяц, один раз в месяц, два раза в месяц, три раза в месяц или более. В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят два раза в день, например, утром и вечером. В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в течение, по меньшей мере, 1 дня, 2 дней, 3 дней, 4 дней, 5 дней, 6 дней, 1 недели, 2 недель, 3 недель, 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 12 месяцев, 18 месяцев, 2 лет, 3 лет, 4 лет, 5 лет, 10 лет и более. В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят два раза в день в течение, по меньшей мере, или примерно 1 недели, 2 недель, 3 недель, 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев, 6 месяцев и более. В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят один раз в день, два раза в день, три раза в день, четыре раза в день или более четырех раз в день в течение, по меньшей мере, или примерно 1 недели, 2 недель, 3 недель, 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев, 6 месяцев и более.

Как правило, дозы агониста FXR (например, Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли), используемые для лечения описанных в настоящем документе заболеваний или состояний у людей, обычно находятся в диапазоне от примерно 0,01 мг/кг до примерно 10 мг/кг массы тела на дозу. В одном варианте осуществления, желаемая доза удобно представлена в виде разовой дозы или разделенных

доз, вводимых одновременно (или в течение короткого периода времени) или через соответствующие интервалы, например, в виде двух, трех, четырех или более субдоз в день. В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль) обычно представлен в виде разделенных доз, которые вводят одновременно (или в течение короткого периода времени) один раз в день. В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль) обычно представлен в виде разделенных доз, которые вводят равными порциями два раза в день.

В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят перорально человеку в дозе от примерно 0,01 мг/кг до примерно 10 мг/кг массы тела на дозу. В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят человеку по схеме непрерывного дозирования. В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят человеку по схеме непрерывного ежедневного дозирования.

Термин «схема непрерывного дозирования» относится к введению конкретного терапевтического агента через равные промежутки времени. В некоторых вариантах осуществления, схема непрерывного дозирования относится к введению конкретного терапевтического агента через равные промежутки времени без каких-либо перерывов в приеме конкретного терапевтического агента. В некоторых других вариантах осуществления, схема непрерывного дозирования относится к введению конкретного терапевтического агента циклами. В некоторых других вариантах осуществления, схема непрерывного дозирования относится к введению определенного терапевтического агента в циклах введения лекарственного средства с последующими лекарственными каникулами (например, периодом вымывания или другим подобным периодом времени, когда лекарственное средство не вводят) для конкретного терапевтического агента. Например, в некоторых вариантах осуществления, терапевтический агент вводят один раз в день, два раза в день, три раза в день, один раз в неделю, два раза в неделю, три раза в неделю, четыре раза в неделю, пять раз в неделю, шесть раз в неделю, семь раз в неделю, через день, каждый третий день, каждый четвертый день, ежедневно в течение недели с последующей неделей без введения терапевтического агента, ежедневно в течение двух недель с последующей одной или двумя неделями без введения терапевтического агента, ежедневно в течение трех недель с последующей одной, двумя или тремя неделями без введения терапевтического агента, ежедневно в течение четырех недель с последующими одной, двумя, тремя или четырьмя неделями без введения терапевтического агента, еженедельное введение терапевтического агента с последующей неделей отсутствия введения терапевтического агента, или двухнедельное введение терапевтического агента с последующим двухнедельным отсутствием введения терапевтического агента. В некоторых вариантах осуществления, ежедневное введение включает один раз в день. В

некоторых вариантах осуществления, ежедневное введение включает два раза в день. В некоторых вариантах осуществления, ежедневное введение включает три раза в день. В некоторых вариантах осуществления, ежедневное введение включает более трех раз в день.

Термин «схема непрерывного ежедневного дозирования» относится к введению конкретного терапевтического агента каждый день примерно в одно и то же время каждый день. В некоторых вариантах осуществления, ежедневное введение включает один раз в день. В некоторых вариантах осуществления, ежедневное введение включает два раза в день. В некоторых вариантах осуществления, ежедневное введение включает три раза в день. В некоторых вариантах осуществления, ежедневное введение включает более трех раз в день.

В некоторых вариантах осуществления, количество агониста FXR (например, Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли) вводят один раз в день.

В некоторых вариантах осуществления, когда улучшения состояния заболевания или состояния у человека не наблюдается, суточную дозу агониста FXR (например, Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли) увеличивают. В некоторых вариантах осуществления, схему дозирования один раз в день меняют на схему дозирования два раза в день. В некоторых вариантах осуществления, используют схему дозирования три раза в день для увеличения количества вводимого агониста FXR (например, Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли). В некоторых вариантах осуществления, частоту введения путем ингаляции увеличивают для получения повторяющихся высоких уровней C_{\max} на более регулярной основе. В некоторых вариантах осуществления, частоту введения увеличивают, чтобы получить сохраняющееся или более регулярное воздействие агониста FXR (например, Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли). В некоторых вариантах осуществления, частоту введения увеличивают для получения повторяющихся высоких уровней C_{\max} на более регулярной основе и для получения сохраняющегося или более регулярного воздействия агониста FXR (например, Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли).

В любом из вышеупомянутых аспектов, представлены дополнительные варианты осуществления, включающие однократное введение эффективного количества агониста FXR (например, Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли), включая дополнительные варианты осуществления, в которых агонист FXR вводят (i) один раз в день; или (ii) несколько раз в течение одного дня.

В любом из вышеупомянутых аспектов, представлены дополнительные варианты осуществления, включающие многократное введение эффективного количества агониста FXR (например, Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли), включая дополнительные варианты осуществления, в которых (i) агонист FXR вводят непрерывно или периодически: как в разовой дозе; (ii) время между многократными введениями составляет каждые 6 часов; (iii) агонист FXR вводят млекопитающему каждые 8 часов;

(iv) агонист FXR вводят млекопитающему каждые 12 часов; (v) агонист FXR вводят млекопитающему каждые 24 часа. В дополнительных или альтернативных вариантах осуществления, способ включает лекарственные каникулы, в течение которых введение агониста FXR временно приостанавливают или временно снижают дозу вводимого агониста FXR; в конце лекарственных каникул дозирование агониста FXR возобновляют. В одном варианте осуществления, продолжительность лекарственных каникул варьируется от 2 дней до 1 года.

Как правило, подходящая доза агониста FXR для введения человеку будет находиться в диапазоне от примерно 0,01 мг/кг в день до примерно 25 мг/кг в день (например, примерно 0,2 мг/кг в день, примерно 0,3 мг/кг в день, примерно 0,4 мг/кг в день, примерно 0,5 мг/кг в день, примерно 0,6 мг/кг в день, примерно 0,7 мг/кг в день, примерно 0,8 мг/кг в день, примерно 0,9 мг/кг в день, примерно 1 мг/кг в день, примерно 2 мг/кг в день, примерно 3 мг/кг в день, примерно 4 мг/кг в день, примерно 5 мг/кг в день, примерно 6 мг/кг в день, примерно 7 мг/кг в день, примерно 8 мг/кг в день, примерно 9 мг/кг в день, примерно 10 мг/кг в день, примерно 15 мг/кг в день, примерно 20 мг/кг в день или примерно 25 мг/кг в день). Альтернативно подходящая доза агониста FXR для введения человеку будет находиться в диапазоне от примерно 0,01 мг/день до примерно 1000 мг/день; от примерно 1 мг/день до примерно 400 мг/день; или от примерно 1 мг/день до примерно 300 мг/день. В других вариантах осуществления, подходящая доза агониста FXR для введения человеку будет составлять примерно 1 мг/день, примерно 2 мг/день, примерно 3 мг/день, примерно 4 мг/день, примерно 5 мг/день, примерно 6 мг/день, примерно 7 мг/день, примерно 8 мг/день, примерно 9 мг/день, примерно 10 мг/день, примерно 15 мг/день, примерно 20 мг/день, примерно 25 мг/день, примерно 30 мг/день, примерно 35 мг/день, примерно 40 мг/день, примерно 45 мг/день, примерно 50 мг/день, примерно 55 мг/день, примерно 60 мг/день, примерно 65 мг/день, примерно 70 мг/день, примерно 75 мг/день, примерно 80 мг/день, примерно 85 мг/день, примерно 90 мг/день, примерно 95 мг/день, примерно 100 мг/день, примерно 125 мг/день, примерно 150 мг/день, примерно 175 мг/день, примерно 200 мг/день, примерно 225 мг/день, примерно 250 мг/день, примерно 275 мг/день, примерно 300 мг/день, примерно 325 мг/день, примерно 350 мг/день, примерно 375 мг/день, примерно 400 мг/день, примерно 425 мг/день, примерно 450 мг/день, примерно 475 мг/день или примерно 500 мг/день. В некоторых вариантах осуществления, дозы вводят более одного раза в день (например, два, три, четыре или более раз в день).

В некоторых вариантах осуществления, подходящая доза Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли для введения человеку составляет от примерно 1 мг/день до примерно 300 мг/день. В некоторых вариантах осуществления, подходящая доза Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли для введения человеку составляет от примерно 5 мг/день до примерно 150 мг/день. В некоторых вариантах осуществления, подходящая доза Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли для введения человеку составляет от примерно 5 мг/день до примерно 100 мг/день. В

два, три, четыре или более раз в день). В некоторых вариантах осуществления, указанные выше количества относятся к количеству Соединения 1.

В некоторых вариантах осуществления, подходящая доза Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли для введения человеку составляет примерно 5 мг/день, примерно 10 мг/день, примерно 15 мг/день, примерно 20 мг/день, примерно 25 мг/день, примерно 30 мг/день, примерно 35 мг/день, примерно 40 мг/день, примерно 45 мг/день, примерно 50 мг/день, примерно 55 мг/день, примерно 60 мг/день, примерно 65 мг/день, примерно 70 мг/день, примерно 75 мг/день, примерно 80 мг/день, примерно 85 мг/день, примерно 90 мг/день, примерно 95 мг/день, примерно 100 мг/день, примерно 125 мг/день или примерно 150 мг/день. В некоторых вариантах осуществления, дозы вводят один раз в день. В некоторых вариантах осуществления, дозы вводят более одного раза в день (например, два, три, четыре или более раз в день). В некоторых вариантах осуществления, указанные выше количества относятся к количеству Соединения 1.

В некоторых вариантах осуществления, подходящая доза Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли для введения человеку составляет примерно 150 мг/день, примерно 155 мг/день, примерно 160 мг/день, примерно 165 мг/день, примерно 170 мг/день, примерно 175 мг/день, примерно 180 мг/день, примерно 185 мг/день, примерно 190 мг/день, примерно 195 мг/день, примерно 200 мг/день, примерно 205 мг/день, примерно 210 мг/день, примерно 215 мг/день, примерно 220 мг/день, примерно 225 мг/день, примерно 230 мг/день, примерно 235 мг/день, примерно 240 мг/день, примерно 245 мг/день, примерно 250 мг/день, примерно 255 мг/день, примерно 260 мг/день, примерно 265 мг/день, примерно 270 мг/день, примерно 275 мг/день, примерно 280 мг/день, примерно 285 мг/день, примерно 290 мг/день, примерно 295 мг/день или примерно 300 мг/день. В некоторых вариантах осуществления, дозы вводят один раз в день. В некоторых вариантах осуществления, дозы вводят более одного раза в день (например, два, три, четыре или более раз в день). В некоторых вариантах осуществления, указанные выше количества относятся к количеству Соединения 1.

В некоторых вариантах осуществления, ежедневная доза или количество активного вещества в дозированной форме ниже или выше, чем диапазоны, указанные в настоящем документе, в зависимости от ряда переменных в отношении индивидуальной схемы лечения. В различных вариантах осуществления, ежедневная и стандартная дозы изменяются в зависимости от ряда переменных, включая, помимо прочего, заболевание или состояние, подлежащее лечению, способ введения, потребности отдельного субъекта, тяжесть заболевания или состояния, подлежащего лечению, личность (например, вес) человека и конкретные дополнительные терапевтические агенты, которые вводятся (если применимо), а также мнение лечащего врача.

Токсичность и терапевтическую эффективность таких терапевтических схем определяют стандартными фармацевтическими процедурами на культурах клеток или на экспериментальных животных, включая, но не ограничиваясь ими, определение LD₅₀ и ED₅₀. Соотношение доз между токсическим и терапевтическим эффектами является

терапевтическим индексом и выражается как отношение между LD_{50} и ED_{50} . В некоторых вариантах осуществления, данные, полученные из анализов клеточных культур и исследований на животных, используются для определения терапевтически эффективного диапазона ежедневной дозы и/или терапевтически эффективного количества стандартной дозы для применения у млекопитающих, включая человека. В некоторых вариантах осуществления, ежедневная доза агониста FXR находится в пределах диапазона циркулирующих концентраций, который включает ED_{50} с минимальной токсичностью. В некоторых вариантах осуществления, диапазон ежедневной дозы и/или количество стандартной дозы варьируется в пределах этого диапазона в зависимости от используемой дозированной формы и используемого пути введения.

В опубликованных клинических испытаниях, ОСА продемонстрировала клинические преимущества, измеренные с помощью биопсии печени, для улучшения как NAS, так и фиброза. Однако зуд, связанный с ОСА, ограничивает использование более высоких доз в клинических испытаниях. Кроме того, ОСА характеризуется побочными эффектами повышенного уровня холестерина LDL и гепатотоксичности, что также ограничивает использование более высоких доз.

В некоторых вариантах осуществления, введение субъекту агониста FXR вызывает зуд. В некоторых вариантах осуществления, зуд, связанный с введением агониста FXR, становится менее выраженным или проходит при продолжении введения агониста FXR. В некоторых вариантах осуществления, зуд, связанный с введением агониста FXR, зависит от дозы. В некоторых вариантах осуществления, минимизация и/или устранение зуда, связанного с введением агониста FXR, включает титрование вводимой дозы агониста FXR.

В некоторых вариантах осуществления, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят по схеме титрования. В некоторых вариантах осуществления, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят по схеме титрования для сведения к минимуму нежелательных явлений, связанных с введением Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления, титрование Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли позволяет: субъекту переносить Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль; свести к минимуму нежелательные явления, связанные с введением Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли; максимизировать вероятность того, что оптимизированная доза Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли будет введена субъекту и будет переносимой; или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления, титрование включает повышающее титрование.

Как используется в настоящем документе, говорят, что субъект «переносит» дозу соединения, если введение этой дозы этому субъекту не приводит к неприемлемому нежелательному явлению или неприемлемому сочетанию нежелательных явлений. Специалист в данной области техники поймет, что переносимость является субъективной мерой, и что то, что может быть переносимым для одного пациента, может быть

непереносимым для другого пациента. Например, один субъект может быть не в состоянии переносить зуд, тогда как второй субъект может счесть терпимым легкий зуд, но не в состоянии переносить умеренный зуд, тогда как третий субъект может переносить умеренный зуд, но не сильный зуд.

Используемый в настоящем документе термин «нежелательное явление» представляет собой неблагоприятное медицинское явление, связанное с лечением Соединением 1 или его фармацевтически приемлемой солью. В некоторых вариантах осуществления, нежелательным явлением является зуд.

Используемый в настоящем документе термин «оптимизированная доза» относится к терапевтической дозе, оптимизированной в соответствии с потребностями конкретного субъекта, и представляет собой наивысшую дозу Соединения 1 или дозу его фармацевтически приемлемой соли, которая эквивалентна наивысшей дозе Соединения 1, которая вызывает биологический или лекарственный ответ у субъекта, которого добиваются, и которая может переноситься субъектом, как это определено субъектом, необязательно после консультации с лечащим врачом субъекта.

Используемый в настоящем документе термин «повышающее титрование» соединения относится к увеличению количества соединения до тех пор, пока субъект не сможет переносить повышенное количество. Повышающее титрование может быть достигнуто за одно или несколько приращений дозы, которые могут быть одинаковыми или разными. В некоторых вариантах осуществления, способ включает введение Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли в начальной дозе один раз в день в течение начального периода времени с последующим повышающим титрованием до более высокой дозы Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, один раз в день. В некоторых вариантах осуществления, начальный период времени включает один день, примерно одну неделю, примерно две недели, примерно три недели, примерно четыре недели, примерно пять недель, примерно шесть недель, примерно семь недель, примерно восемь недель, примерно девять недель, примерно десять недель, примерно одиннадцати недель или примерно 12 недель. В некоторых вариантах осуществления, этот цикл повторяется до тех пор, пока не будет достигнута оптимальная доза.

В некоторых вариантах осуществления, способ титрования включает введение Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли в начальной дозе один раз в день в течение примерно одной недели, примерно двух недель, примерно трех недель, примерно четырех недель, примерно пяти недель, примерно шести недель, примерно семи недель или примерно восьми недель с последующим повышающим титрованием до более высокой дозы Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли один раз в день после этого. В некоторых вариантах осуществления, этот цикл повторяется до тех пор, пока не будет достигнута оптимальная доза.

В некоторых вариантах осуществления, способ титрования включает введение Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли в начальной дозе один раз в день в течение примерно одной недели, примерно двух недель, примерно трех недель,

примерно четырех недель, примерно пяти недель, примерно шести недель, примерно семи недель или примерно восьми недель с последующим повышающим титрованием до более высокой дозы Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли один раз в день после этого. В некоторых вариантах осуществления, этот цикл повторяется до тех пор, пока не будет достигнута оптимальная доза. В некоторых вариантах осуществления, способ включает введение Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли в количестве, эквивалентном примерно 3 мг Соединения 1, один раз в день в течение примерно одной недели, примерно двух недель, примерно трех недель, примерно четырех недель, примерно пяти недель, примерно шести недель, примерно семи недель или примерно восьми недель с последующим повышающим титрованием до примерно 6 мг Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли один раз в день после этого.

В некоторых вариантах осуществления, способ титрования включает повышающее титрование или понижающее титрование с последующим необязательным повторным повышающим титрованием Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата.

В некоторых вариантах осуществления, схема титрования включает введение Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в начальной дозе в течение примерно одной недели и, при условии, что пациент переносит начальную дозу, увеличение дозы на величину, равную первому приращению, или при условии, что пациент не переносит начальную дозу, уменьшение дозы на величину, равную первому приращению.

В некоторых вариантах осуществления, начальная доза эквивалентна от примерно 1 мг до примерно 30 мг Соединения 1. В некоторых вариантах осуществления, начальная доза эквивалентна примерно 1 мг, примерно 2 мг, примерно 3 мг, примерно 4 мг, примерно 5 мг, примерно 6 мг, примерно 7 мг, примерно 8 мг, примерно 9 мг, примерно 10 мг, примерно 11 мг, примерно 12 мг, примерно 13 мг, примерно 14 мг, примерно 15 мг, примерно 16 мг, примерно 17 мг, примерно 18 мг, примерно 19 мг, примерно 20 мг, примерно 21 мг, примерно 22 мг, примерно 23 мг, примерно 23 мг, примерно 25 мг, примерно 26 мг, примерно 27 мг, примерно 28 мг, примерно 29 мг или примерно 30 мг Соединения 1. В некоторых вариантах осуществления, начальная доза эквивалентна примерно 1 мг, примерно 3 мг, примерно 5 мг, примерно 6 мг, примерно 12 мг или примерно 25 мг Соединения 1. В некоторых вариантах осуществления, начальная доза эквивалентна примерно 3 мг Соединения 1. В некоторых вариантах осуществления, начальная доза эквивалентна примерно 6 мг Соединения 1.

В некоторых вариантах осуществления, схема титрования дополнительно включает: введение Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли в повышенной дозе в течение примерно одной недели и при условии, что пациент переносит повышенную дозу, дальнейшее увеличение дозы на величину, равную второму приращению; или введение Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли в уменьшенной дозе в течение примерно одной недели и при условии, что пациент

переносит уменьшенную дозу, необязательное увеличение дозы на величину, равную второму приращению. В некоторых вариантах осуществления, первое приращение совпадает со вторым приращением. В некоторых вариантах осуществления, первое приращение и второе приращение являются разными.

В некоторых вариантах осуществления, первое приращение эквивалентно примерно 1 мг, примерно 2 мг, примерно 3 мг, примерно 4 мг, примерно 5 мг, примерно 6 мг, примерно 7 мг, примерно 8 мг, примерно 9 мг, примерно 10 мг, примерно 11 мг, примерно 12 мг, примерно 13 мг, примерно 14 мг, примерно 15 мг, примерно 16 мг, примерно 17 мг, примерно 18 мг, примерно 19 мг, примерно 20 мг, примерно 21 мг, примерно 22 мг, примерно 23 мг, примерно 23 мг или примерно 25 мг Соединения 1. В некоторых вариантах осуществления, первое приращение эквивалентно примерно 1 мг, примерно 2 мг, примерно 3 мг, примерно 4 мг, примерно 5 мг, примерно 6 мг, примерно 7 мг, примерно 8 мг, примерно 9 мг или примерно 10 мг Соединения 1. В некоторых вариантах осуществления, первое приращение эквивалентно примерно 1 мг, примерно 2 мг, примерно 3 мг, примерно 4 мг, примерно 5 мг или примерно 6 мг Соединения 1. В некоторых вариантах осуществления, первое приращение эквивалентно примерно 1 мг, примерно 2 мг или примерно 3 мг Соединения 1.

В некоторых вариантах осуществления, второе приращение эквивалентно примерно 1 мг, примерно 2 мг, примерно 3 мг, примерно 4 мг, примерно 5 мг, примерно 6 мг, примерно 7 мг, примерно 8 мг, примерно 9 мг, примерно 10 мг, примерно 11 мг, примерно 12 мг, примерно 13 мг, примерно 14 мг, примерно 15 мг, примерно 16 мг, примерно 17 мг, примерно 18 мг, примерно 19 мг, примерно 20 мг, примерно 21 мг, примерно 22 мг, примерно 23 мг, примерно 23 мг или примерно 25 мг Соединения 1. В некоторых вариантах осуществления, второе приращение эквивалентно примерно 1 мг, примерно 2 мг, примерно 3 мг, примерно 4 мг, примерно 5 мг, примерно 6 мг, примерно 7 мг, примерно 8 мг, примерно 9 мг или примерно 10 мг Соединения 1. В некоторых вариантах осуществления, второе приращение эквивалентно примерно 1 мг, примерно 2 мг, примерно 3 мг, примерно 4 мг, примерно 5 мг или примерно 6 мг Соединения 1. В некоторых вариантах осуществления, второе приращение эквивалентно примерно 1 мг, примерно 2 мг или примерно 3 мг Соединения 1.

В некоторых вариантах осуществления, схему титрования повторяют до тех пор, пока не будет получена оптимизированная доза. Оптимизированная доза обеспечивает эффективность лечения и сводит к минимуму побочные эффекты при лечении агонистами FXR, такие как зуд.

В некоторых вариантах осуществления, оптимизированная доза эквивалентна от примерно 1 мг до примерно 30 мг Соединения 1. В некоторых вариантах осуществления, оптимизированная доза эквивалентна примерно 1 мг, примерно 2 мг, примерно 3 мг, примерно 4 мг, примерно 5 мг, примерно 6 мг, примерно 7 мг, примерно 8 мг, примерно 9 мг, примерно 10 мг, примерно 11 мг, примерно 12 мг, примерно 13 мг, примерно 14 мг, примерно 15 мг, примерно 16 мг, примерно 17 мг, примерно 18 мг, примерно 19 мг,

примерно 20 мг, примерно 21 мг, примерно 22 мг, примерно 23 мг, примерно 23 мг, примерно 25 мг, примерно 26 мг, примерно 27 мг, примерно 28 мг, примерно 29 мг или примерно 30 мг Соединения 1. В некоторых вариантах осуществления, оптимизированная доза эквивалентна примерно 1 мг, примерно 3 мг, примерно 5 мг, примерно 6 мг, примерно 12 мг или примерно 25 мг Соединения 1. В некоторых вариантах осуществления, оптимизированная доза эквивалентна примерно 3 мг Соединения 1. В некоторых вариантах осуществления, оптимизированная доза эквивалентна примерно 6 мг Соединения 1.

Лечение на основе обнаружения биомаркера

В некоторых вариантах осуществления, введение фармацевтических композиций, содержащих, по меньшей мере, один агонист FXR, основано на уровнях FGF-19 в кровотоке или тканях пациента. В некоторых вариантах осуществления, введение фармацевтических композиций, содержащих комбинацию, по меньшей мере, одного агониста FXR и дополнительного терапевтического агента, основано на уровнях C4 (7 α -гидрокси-4-холестен-3-она) в сыворотке пациента. В некоторых вариантах осуществления, введение фармацевтических композиций, содержащих комбинацию, по меньшей мере, одного агониста FXR и дополнительного терапевтического агента, зависит от уровня желчных кислот в сыворотке пациента. В некоторых вариантах осуществления, введение фармацевтических композиций, включающих комбинацию, по меньшей мере, одного агониста FXR и дополнительного терапевтического агента, основано на уровне желчных кислот в стуле пациента. В некоторых вариантах осуществления, дополнительный терапевтический агент представляет собой противofiброзный терапевтический агент, противовоспалительный агент, метаболический терапевтический агент, противовоспалительный агент или любой другой терапевтический агент, описанный в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления, композиции, содержащие описанные в настоящем документе комбинированные терапии, вводят пациентам с аномальными уровнями FGF-19, C4 (7 α -гидрокси-4-холестен-3-она) или желчных кислот. В некоторых вариантах осуществления, композиции, содержащие комбинированную терапию, описанную в настоящем документе, вводят пациентам с аномальными уровнями FGF-19, C4 (7 α -гидрокси-4-холестен-3-она) или желчных кислот для лечения любого из заболеваний или состояний, описанных в настоящем документе.

Содержание жира в печени как маркер для прогнозирования клинического ответа на терапию FXR у пациентов с NASH

При оценке методов лечения NASH сложно продемонстрировать значительную клиническую пользу при воспалении, баллонировании и фиброзе. Эффективность в клинических испытаниях обычно демонстрируется улучшением или разрешением NAS или реверсией фиброза. Для окончательной оценки обеих этих конечных точек обычно требуется биопсия печени; тем не менее, неинвазивная визуализация и биомаркеры все чаще используются для оценки, поскольку они коррелируют с результатами биопсии печени. Несколько исследований показали, что уменьшение жира в печени, измеренное с

помощью неинвазивной визуализации, по меньшей мере, на 30% по сравнению с исходным уровнем у пациентов, коррелирует с клиническими улучшениями при биопсии печени. Таким образом, использование неинвазивной визуализации в ранних клинических испытаниях NASH для оценки изменений в жировой ткани печени обычно используется.

Существует потребность в разработке полезных диагностических тестов, которые могут помочь определить стратегии лечения NASH, включающие введение агониста FXR. В некоторых вариантах осуществления, точная оценка стратегий лечения NASH, включающих агонист FXR, дает полезную информацию, такую как, но не ограниченную ими: ответ пациента на агонист FXR; целесообразность лечения NASH агонистом FXR; максимальный эффект(ы), возможный(ые) с агонистом FXR; доза агониста FXR, необходимая для максимального(ых) эффекта(ов); необходимость в корректировке дозы агониста FXR; продолжительность терапии агонистом FXR; и/или является ли комбинированная терапия желательной или необходимой для отдельного пациента. Раннее прогнозирование ответа на агонист FXR может помочь определить долгосрочную стратегию лечения агонистом FXR.

В некоторых вариантах осуществления, измерения содержания жира в печени (LFC) с использованием магнитно-резонансной томографии и протонной плотности жировой фракции (MRI-PDFF) используют для прогнозирования величины изменений содержания жира в печени в течение длительного времени у пациентов с NASH, получающих лечение агонистом FXR. В некоторых вариантах осуществления, изменения LFC являются важным прогностическим фактором ответа на лечение агонистом FXR. В некоторых вариантах осуществления, изменения в измерении содержания жира в печени (LFC) с использованием магнитно-резонансной томографии и протонной плотности жировой фракции (MRI-PDFF) в комбинации с анализом площади под рабочей характеристикой получателя (AUC) используются для прогнозирования изменений LFC в течение более длительного срока у пациентов с NASH, получавших агонист FXR. В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR представляет собой агонист FXR, описанный в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR представляет собой Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления, снижение содержания жира в печени (LFC) примерно через четыре недели лечения агонистом FXR точно предсказывает снижение содержания жира в печени (LFC), наблюдаемое примерно через двенадцать недель лечения агонистом FXR. В некоторых вариантах осуществления, прогнозируемое снижение LFC примерно через двенадцать недель является, по меньшей мере, таким же, как снижение LFC, наблюдаемое примерно через четыре недели лечения. В некоторых вариантах осуществления, прогнозируемое снижение LFC примерно через двенадцать недель больше, чем снижение LFC, наблюдаемое примерно через четыре недели лечения. В некоторых вариантах осуществления, лечение агонистом FXR включает непрерывный ежедневный прием агониста FXR. В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR представляет собой агонист FXR, описанный в настоящем документе. В некоторых

вариантах осуществления, агонист FXR представляет собой Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль.

Комбинированные терапии

В некоторых случаях, целесообразно вводить, по меньшей мере, один описанный в настоящем документе агонист FXR или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с одним или несколькими другими терапевтическими агентами.

В одном варианте осуществления, терапевтическая эффективность одного из соединений, описанных в настоящем документе, повышается при введении адьюванта (т. е. сам по себе адьювант оказывает минимальное терапевтическое действие, но в комбинации с другим терапевтическим агентом усиливается общий терапевтический эффект для пациента). Или, в некоторых вариантах осуществления, польза, испытываемая пациентом, увеличивается при введении одного из соединений, описанных в настоящем документе, с другим агентом (который также включает терапевтическую схему), который также оказывает терапевтическую пользу.

В одном конкретном варианте осуществления соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль вводят совместно со вторым терапевтическим агентом, где соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль, и второй терапевтический агент модулируют различные аспекты заболевания, нарушения или состояния, которое лечат, тем самым обеспечивая большую общую пользу, чем введение любого терапевтического агента по отдельности.

В любом случае, независимо от заболевания, нарушения или состояния, которое лечат, общая польза, испытываемая пациентом, в некоторых вариантах осуществления, является аддитивной для двух терапевтических агентов, или пациент испытывает синергетическую пользу.

В некоторых вариантах осуществления, разные дозы соединений, описанных в настоящем документе, будут использоваться при составлении фармацевтической композиции и/или в схемах лечения, где соединения, описанные в настоящем документе, вводят в комбинации с одним или несколькими дополнительными агентами, такими как дополнительное лекарственное средство, адьювант и подобные. Дозировки лекарственных средств и других агентов для применения в схемах комбинированного лечения необязательно определяются способами, аналогичными тем, которые изложены выше для самих активных веществ. Кроме того, способы профилактики/лечения, описанные в настоящем документе, охватывают использование периодического дозирования, т. е. более частое введение более низких доз для сведения к минимуму токсических побочных эффектов. В некоторых вариантах осуществления, схема комбинированного лечения включает схемы лечения, при которых введение соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли начинается до, во время или после лечения вторым агентом, описанным в настоящем документе, и продолжается до любого момента в течение лечения вторым агентом или после прекращения лечения вторым

агентом. Она также включает лечение, при котором соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль и второй агент, используемый в комбинации, вводят одновременно или в разное время и/или с уменьшающимися или увеличивающимися интервалами в течение периода лечения. Комбинированное лечение дополнительно включает периодическое лечение, которое начинается и прекращается в разное время, чтобы облегчить клиническое ведение пациента.

Для комбинированной терапии, описанной в настоящем документе, дозы совместно вводимых соединений варьируют в зависимости от типа используемого ко-терапевтического агента, от конкретного используемого терапевтического агента, от заболевания или состояния, которое лечат, и так далее. В дополнительных вариантах осуществления, при совместном введении с одним или несколькими другими терапевтическими агентами, соединение, представленное в настоящем документе, вводят либо одновременно с одним или несколькими другими терапевтическими агентами, либо последовательно.

При комбинированной терапии, несколько терапевтических агентов (один из которых представляет собой одно из описанных в настоящем документе соединений) вводят в любом порядке или даже одновременно. При одновременном введении, несколько терапевтических агентов, только в качестве примера, предлагаются в одной унифицированной форме или в нескольких формах (например, в виде одной пилюли или двух отдельных пилюль).

Соединения, описанные в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемую соль, а также комбинированную терапию вводят до, во время или после возникновения заболевания или состояния, и время введения композиции, содержащей соединение, варьируется. Таким образом, в одном варианте осуществления, соединения, описанные в настоящем документе, используются в качестве профилактического средства и непрерывно вводятся млекопитающим со склонностью к развитию состояний или заболеваний, чтобы предотвратить возникновение заболевания или состояния. В другом варианте осуществления, соединения и композиции вводят млекопитающему во время или как можно скорее после появления симптомов.

В профилактических применениях, композиции, содержащие комбинированную терапию, описанную в настоящем документе, вводят пациенту, восприимчивому или иным образом подвергающемуся риску конкретного заболевания, нарушения или состояния. Такое количество определяется как «профилактически эффективное количество или доза». При таком применении, точные количества также зависят от состояния здоровья пациента, его веса и подобных. При применении у пациентов, эффективные количества для такого применения будут зависеть от тяжести и течения заболевания, нарушения или состояния, предшествующей терапии, состояния здоровья пациента и ответа на лекарственные средства, а также мнения лечащего врача. В одном аспекте, профилактическое лечение включает введение млекопитающему, у которого ранее наблюдался, по меньшей мере, один симптом заболевания, подвергающегося

лечению, и которое в настоящее время находится в стадии ремиссии, фармацевтической композиции, содержащей соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, для профилактики возвращения симптомов болезни или состояния.

В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR и дополнительный терапевтический агент, описанные в настоящем документе, вводят в дозе, меньшей, чем доза, при которой либо агонист FXR, либо дополнительный терапевтический агент обычно вводят в качестве монотерапевтических агентов. В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR и дополнительный терапевтический агент, описанные в настоящем документе, вводят в дозе ниже, чем доза, при которой обычно вводят агонист FXR или дополнительный терапевтический агент для демонстрации эффективности. В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR вводят в дозе ниже, чем доза, в которой его обычно вводят в качестве монотерапевтического агента, при введении в комбинации с дополнительным терапевтическим агентом, описанным в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR вводят в дозе ниже, чем доза, в которой его обычно вводят для демонстрации эффективности, при введении в комбинации с дополнительным терапевтическим агентом, описанным в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления, дополнительный терапевтический агент вводят в дозе ниже, чем доза, в которой его обычно вводят в качестве монотерапевтического агента при введении в комбинации с агонистом FXR. В некоторых вариантах осуществления, дополнительный терапевтический агент вводят в дозе ниже, чем доза, в которой его обычно вводят для демонстрации эффективности при введении в комбинации с агонистом FXR.

В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль) используется в схеме лечения, которая включает один или несколько дополнительных терапевтических агентов. В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, агонист FXR используется с любым дополнительным терапевтическим агентом, описанным в настоящем документе. Например, в некоторых вариантах осуществления, дополнительный терапевтический агент представляет собой малую молекулу, макромолекулу, олигонуклеотид, вирус, бактерию, противовоспалительный агент, иммуномодулирующий агент, противораковый агент, агент для снижения веса, агент для лечения NASH, агент для лечения диабета, агент для лечения резистентности к инсулину, статин, агент, повышающий чувствительность к инсулину, витамин, противогрибковый агент, антиоксидант, кортикостероид, агент против фактора некроза опухоли (TNF), антибиотик, химиотерапевтический агент, биологический агент, радиотерапевтический агент, агент против ожирения, нутрицевтик, лучевую терапию или агент для лечения первичного билиарного холангита.

В некоторых вариантах осуществления, лечение жировой болезни печени (такой как, но не ограничиваясь ими, NAFLD и NASH) включает комбинированную терапию

соединениями-агонистами FXR (например, соединением 1 или его фармацевтически приемлемой солью) и, по меньшей мере, одним дополнительным агентом, используемым для лечения жировой болезни печени. Агонисты FXR одновременно воздействуют на несколько патогенных механизмов NASH, включая стеатоз, воспаление и фиброз, воздействуя как на метаболические, так и на фиброзные элементы жировой болезни печени, что делает агонисты FXR идеальной базовой терапией для использования в комбинации с другими методами лечения жировой болезни печени. Например, ингибиторы натрий-глюкозного транспортного белка 2 или SGLT2 представляют собой класс пероральных препаратов для лечения диабета, которые действуют на переносчики глюкозы в почках. Клинические испытания показали, что ингибиторы SGLT2 могут улучшать контроль уровня глюкозы, улучшать чувствительность к инсулину, приводить к снижению массы тела и уменьшать серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые явления. Кроме того, экспериментальные исследования с ингибиторами SGLT2 показывают способность улучшать содержание жира в печени и ферментов печени у пациентов с диабетическим NASH. В некоторых вариантах осуществления, ингибиторы SGLT2 могут улучшать NASH в дополнение к тому, которое обеспечивается агонистом FXR.

В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR вводят вместе с модулятором любого из следующих белков-мишеней: каннабиноидный рецептор 1, каннабиноидный рецептор 2, дельта-рецептор, активируемый пролифератором пероксисом (PPAR), PPAR-гамма, PPAR-альфа, PPAR-альфа и PPAR-дельта (двойная модуляция), сглаженный (SMO), сигнальные эффекторы Hedgehog, такие как Gli-1 и Gli-2, Yes-ассоциированный белок (YAP), транскрипционный коактиватор с PDZ-связывающим мотивом (TAZ), белок теплового шока 47 (HSP47), коллаген типа 1 альфа 1 (COL1A1), трансформирующий фактор роста (TGF)-бета, интегрин альфа-5 бета-6, тромбоцитарный фактор роста (PDGF), апикальный транспортер натрия-желчных кислот (ASBT), С-С хемокиновый рецептор типа 2 (CCR2), С-С хемокиновый рецептор типа 5 (CCR5), двойной С-С хемокиновый рецептор типа 2/С-С хемокиновый рецептор типа 5 (CCR 2/5), рецептор лизофосфатидной кислоты (LPA)-1, аутоаксин, киназа, регулирующая сигнал апоптоза 1 (ASK1), NADPH-оксидаза 1 (NOX1), NADPH-оксидаза 4 (NOX4), NADPH-оксидаза 2 (NOX2), NADPH-оксидаза 5 (NOX5), двойная оксидаза 1 (DUOX1), двойная оксидаза 2 (DUOX2), каспаза, галектин 3, пентраксин-2, ацетил СоА карбоксилаза, глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1), индуцируемая синтаза оксида азота (iNOS), N-ацетилцистеин, S-аденозилметионин, лизилоксидаза (LOXL2), рецептор антигензина 2, бромодомен, содержащий 4 (BRD4), эукариотический фактор инициации трансляции 4E (eIF4E), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), белок активации фибробластов, витамин D-рецептор, толл-подобный рецептор 4 (TLR4), ингибитор металлопептидазы 1 TIMP (TIMP-1), хемокиновый рецептор С-Х-С типа 3 (CXCR3), интерлейкин-13 (IL-13), IL-4, альфа v бета 3 интегрин, фактор роста фибробластов 19, фактор роста фибробластов 21, ABCA1/SCD1, рецептор гормона щитовидной железы (THR) β , диацилглицерин ацилтрансфераза 1 (DGAT-1),

диацилглицерин ацилтрансфераза 2 (DGAT-2), рецептор 1 домена дискоидина (DDR1), домен дискоидина рецептор (DDR2), киназа фокальной адгезии (FAK), полукарбазид-чувствительная аминоксидаза (SSAO/VAP-1), 17 β -HSD тип 13, GPR84, активируемый протеазой рецептор (PAR-2) или связанный с рецептором ретиноевой кислоты рецептор-сирота γ t (ROR γ t).

В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в комбинации с модулятором любого из следующих белков-мишеней: каннабиноидный рецептор 1, каннабиноидный рецептор 2, дельта-рецептор, активируемый пролифератором пероксисом (PPAR), PPAR-гамма, PPAR-альфа, PPAR-альфа и PPAR-дельта (двойная модуляция), белок теплового шока 47 (HSP47), фактор роста фибробластов 19, фактор роста фибробластов 21, трансформирующий фактор роста (TGF)-бета, апикальный транспортер натрия-желчных кислот (ASBT), ABCA1/SCD1, С-С хемокиновый рецептор типа 2 (CCR2), С-С хемокиновый рецептор типа 5 (CCR5), двойной С-С хемокиновый рецептор типа 2/С-С хемокиновый рецептор типа 5 (CCR 2/5), рецептор лизофосфатидной кислоты (LPA)-1, аутоаксин, киназа, регулирующая сигнал апоптоза 1 (ASK1), каспаза, ацетил СоА карбоксилаза (ACC), глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1), N-ацетилцистеин, S-аденозилметионин, лизилоксидаза (LOXL2), рецептор ангиогензина 2, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), белок активации фибробластов, рецептор гормона щитовидной железы (THR) β , диацилглицерин ацилтрансфераза 1 (DGAT-1), диацилглицерин ацилтрансфераза 2 (DGAT-2), рецептор 1 домена дискоидина (DDR1), домен дискоидина рецептор (DDR2), киназа фокальной адгезии (FAK), полукарбазид-чувствительная аминоксидаза (SSAO/VAP-1), 17 β -HSD тип 13, GPR84, активируемый протеазой рецептор (PAR-2) или связанный с рецептором ретиноевой кислоты рецептор-сирота γ t (ROR γ t).

В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR вводят вместе с модулятором любого из следующих белков-мишеней: рецептор ангиотензина типа 2, кето-гексокиназа (КHK), митохондриальный разобщитель или протонофор, натрий-глюкозный транспортный белок 2 (SGLT2), натрий-глюкозный транспортный белок 1 (SGLT1), дигидроцерамид десатураза 1 (DES-1), интегрин α V β 1, интегрин α V β 6, NOD-подобный рецепторный белок 3 (NLRP3), циклофилин, глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1), 17-бета-гидроксистероид дегидрогеназа типа 13 (17 β -HSD типа 13), бета-рецептор гормона щитовидной железы (THR-бета) или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR вводят вместе с любым из следующих: агонист рецептора ангиотензина типа 2, ингибитор КHK, митохондриальный разобщитель или протонофор, ингибитор SGLT2, коингибитор SGLT1/2, ингибитор DES-1, ингибитор интегрин α V β 1, ингибитор интегрин α V β 6, ингибитор NLRP3, ингибитор циклофилина, агонист GLP-1, ингибитор 17 β -HSD типа 13, агонист THR-бета или их комбинации.

В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе,

дополнительный терапевтический агент представляет собой агент, используемый для лечения метаболического заболевания или состояния. В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, дополнительный терапевтический агент представляет собой агент, используемый для лечения фиброзного заболевания или состояния. В некоторых вариантах осуществления, дополнительным терапевтическим агентом, используемым для лечения фиброзного заболевания или состояния, является пирфенидон.

В некоторых вариантах осуществления, дополнительный терапевтический агент, который вводят вместе с агонистом FXR как часть способа лечения или профилактики заболевания печени, включая, помимо прочего, фиброзное заболевание печени или метаболическое заболевание печени, у субъекта, нуждающегося в этом, представляет собой противофиброзный терапевтический агент, противовоспалительный агент или метаболический терапевтический агент.

В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в комбинации с антагонистом каннабиноидного рецептора 1, антагонистом сглаженного рецептора (SMO), Yes-ассоциированным белком (YAP), антагонистом мотива связывания PDZ (TAZ), антагонистом белка теплового шока 47 (HSP47), антагонистом коллагена 1 альфа 1 (COL1a1), антагонистом трансформирующего фактора роста- β (TGF- β), антагонистом интегрин альфа-5 бета-6, пирфенидоном, антагонистом фактора роста тромбоцитов (PDGF), антагонистом C-C хемокиновых рецепторов типа 2 и 5 (CCR2/CCR5), антагонистом рецептора лизофосфатидной кислоты-1 (LPA-1), антагонистом аутоаксина, антагонистом киназы 1, регулирующей сигнал апоптоза (ASK1), агонистом глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1), агонистом дельта-рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PPAR), агонистом PPAR-гамма, агонистом PPAR-альфа, агонистом двойного PPAR-альфа и PPAR-дельта, ингибитором ацетил CoA карбоксилазы (ACC), аналогом фактора роста фибробластов 19, аналогом фактора роста фибробластов 21, модулятором ABCA1/SCD1, агонистом рецептора гормона щитовидной железы (THR) β , ингибитором диацилглицеролацилтрансферазы 1 (DGAT-1), ингибитором диацилглицеролацилтрансферазы 2 (DGAT-2), ингибитором рецептора 1 домена дискоидина (DDR1), ингибитором рецептора домена дискоидин (DDR2), ингибиторами киназы фокальной адгезии (FAK), ингибитором чувствительной к семикарбазиду аминоксидазы (SSAO/VAP-1), ингибитором 17b-HSD типа 13, антагонистом GPR84, антагонистом рецептора, активируемого протеазой (PAR-2), или антагонистом/обратным агонистом рецептора-сироты γ t (ROR γ t), родственного рецептору ретиноевой кислоты, антагонистом NADPH-оксидазы 1 (NOX1), антагонистом NOX2, двойным антагонистом NOX1/NOX4, антагонистом NOX5, антагонистом DUOX1, антагонистом DUOX2, антагонистом NOX4, антагонистом каспазы, антагонистом галектина 3, антагонистом индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS), N-ацетилцистеином, антагонистом гомолога лизилоксидазы 2 (LOXL2), антагонистом рецептора ангиотензина 2, ингибитором белка 4,

содержащего бромдомен (BRD4), антагонистом эукариотического фактора инициации трансляции-4E (eIF4E), агонистом каннабиноидного рецептора 2, агонистом фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), антагонистом VEGF, антагонистом белка активации фибробластов, антагонистом рецептора витамина D, антагонистом толл-подобного рецептора 4 (TLR4), антагонистом тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 (TIMP-1), урсодиолом или неурсодиолом.

Комбинация с ингибитором хемокинового рецептора (CCR)

Привлечение воспалительных моноцитов и макрофагов через хемокиновый рецептор типа 2 (CCR2), а также лимфоцитов и звездчатых клеток печени через хемокиновый рецептор типа 5 (CCR5) способствует прогрессированию NASH до фиброза.

Связанная с ожирением макрофагальная инфильтрация жировой и печеночной ткани опосредуется хемокиновым рецептором типа 2 (CCR2), в котором CCR2-положительные, CD11b-положительные, F4/80-положительные макрофаги способствуют хроническому воспалению и резистентности к инсулину.

В нескольких исследованиях подчеркивается важность CCR2 и CCR5 при воспалении и фиброзе. В некоторых вариантах осуществления, ингибиторы CCR2 и/или CCR5 улучшают чувствительность к инсулину и толерантность к глюкозе по сравнению с контрольными субъектами, снижают концентрацию ALT и содержание триглицеридов в печени, улучшают чувствительность к инсулину или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в комбинации с ингибитором CCR. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор CCR представляет собой ингибитор CCR2, ингибитор CCR5 или двойной ингибитор CCR2 и CCR5.

В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в комбинации с ингибитором CCR2, ингибитором CCR5 или двойным ингибитором CCR2 и CCR5. В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в комбинации с ингибитором CCR2. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор CCR2 представляет собой CCX872. В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в комбинации с двойным ингибитором CCR2 и CCR5. В некоторых вариантах осуществления, двойной ингибитор CCR2 и CCR5 представляет собой ценикривирок.

Комбинация с ингибитором ASK-1

Киназа 1, регулирующая сигнал апоптоза (ASK-1), является важным компонентом пути передачи сигнала киназы MAP. ASK-1 активирует расположенную ниже N-концевую киназу c-Jun (JNK) и киназы p38 MAP, которые индуцируют продуцирование воспалительных цитокинов и клеточный апоптоз. При заболеваниях печени, таких как NAFLD, активация JNK с помощью ASK-1 индуцирует TGF-бета-опосредованный апоптоз гепатоцитов. Таким образом, блокирование, ингибирование, уменьшение или

ослабление ASK-1 предлагает способ лечения или профилактики заболевания печени у нуждающегося в этом субъекта.

В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в комбинации с ингибитором ASK-1. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор ASK-1 представляет собой селонсертиб (Gilead), GS444217 (Gilead) или GS459679 (Gilead).

В некоторых вариантах осуществления, антагонист ASK-1 представляет собой селонсертиб (Gilead; 5-(4-циклопропил-1H-имидазол-1-ил)-2-фтор-N-[6-(4-изопропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-пиридинил]-4-метилбензамид). В некоторых вариантах осуществления, селонсертиб вводят перорально в дозе 2, 6 или 18 мг один раз в день.

Комбинация с антагонистом LOXL2

Гомолог 2 лизилоксидазы (LOXL2) представляет собой фермент внеклеточного матрикса, который способствует фиброзу посредством перекрестного связывания коллагеновых и эластиновых волокон. LOXL2 усиливает накопление и отложение коллагена в определенных тканях. LOXL2 незначительно экспрессируется в нормальных тканях печени, однако повышенные уровни экспрессии LOXL2 обнаруживаются при фиброзных заболеваниях печени. Активация LOXL2 в гепатоцитах способствует повреждению печени и приводит к ее фиброзу. Следовательно, блокирование, ингибирование, уменьшение или ослабление LOXL2 предлагает способ лечения или профилактики заболевания печени у субъекта, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления, способ лечения или профилактики заболевания печени у субъекта, нуждающегося в этом, включает введение субъекту агониста фарнезоидного X-рецептора (FXR) и антагониста LOXL2.

В некоторых вариантах осуществления, антагонист LOXL2 представляет собой антитело. В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR вводят нуждающемуся в этом субъекту в комбинации с симтузумабом (Gilead). В некоторых вариантах осуществления, симтузумаб вводят в дозе от примерно 2 мг/кг до примерно 15 мг/кг массы тела млекопитающего. В некоторых вариантах осуществления, симтузумаб вводят подкожно в дозе примерно от 75 мг до 125 мг один раз в неделю.

В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR вводят нуждающемуся в этом субъекту в комбинации с ПАТ-1251 (Pharmakea). В некоторых вариантах осуществления, ПАТ-1251 вводят в дозе от примерно 1 мг/кг до примерно 75 мг/кг массы тела млекопитающего. В некоторых вариантах осуществления, ПАТ-1251 вводят перорально в дозе примерно 100-2000 мг в день. В некоторых вариантах осуществления, ПАТ-1251 вводят перорально в дозе примерно 500-1000 мг в день.

В некоторых вариантах осуществления, субъекту, нуждающемуся в этом, вводят агонист FXR в комбинации с PXS-5382 (Pharmaxis). PXS-5382 также ингибирует гомолог 3 лизилоксидазы (LOXL3) в дополнение к гомологу 2 лизилоксидазы (LOXL2). В некоторых вариантах осуществления, PXS-5382 вводят в дозе от примерно 0,1 мг/кг до примерно 75 мг/кг массы тела млекопитающего. В некоторых вариантах осуществления,

PXS-5382 вводят перорально в дозе примерно 25-200 мг в день. В некоторых вариантах осуществления, PXS-5382 вводят перорально в дозе примерно 50-100 мг в день.

Комбинация с антагонистом TGF-бета

Трансформирующий фактор роста-бета (TGF-бета) представляет собой многофункциональный цитокин, который играет важную роль в восстановлении тканей и заживлении ран. TGF-бета обнаружен во всех тканях и, как правило, TGF-бета стимулирует выработку белков внеклеточного матрикса, а также ингибирует деградацию этих белков. Баланс этих функций необходим для поддержания гомеостаза ткани. Нарушение противовоспалительного и иммунодепрессивного действия TGF-бета приводит к ряду патологических процессов в печени. TGF-бета участвует во всех стадиях хронического заболевания печени, от начального повреждения печени через воспаление и фиброз до цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы. TGF-бета необходим для возникновения фиброгенеза в печени; притупление передачи сигналов TGF-бета уменьшает фиброз печени. Таким образом, блокирование, ингибирование, уменьшение или подавление TGF-бета предлагает способ лечения или профилактики заболевания печени у субъекта, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления, способ лечения или профилактики заболевания печени у субъекта, нуждающегося в этом, включает введение субъекту агониста фарнезоидного X-рецептора (FXR) и антагониста TGF-бета. В некоторых вариантах осуществления, способ лечения или профилактики заболевания печени у субъекта, нуждающегося в этом, включает введение субъекту агониста фарнезоидного X-рецептора (FXR) и антагониста TGF-бета.

В некоторых вариантах осуществления, антагонист TGF-бета представляет собой пирфенидон. В некоторых вариантах осуществления, антагонист TGF-бета представляет собой 5-метил-1-фенилпиридин-2(1H)-он. В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR вводят субъекту, нуждающемуся в этом, в комбинации с пирфенидоном. В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR вводят нуждающемуся в этом субъекту в комбинации с 5-метил-1-фенилпиридин-2(1H)-оном. В некоторых вариантах осуществления, пирфенидон вводят перорально в дозе от примерно 250 мг до примерно 2500 мг в день. В некоторых вариантах осуществления, пирфенидон вводят перорально в форме капсулы. В некоторых вариантах осуществления, пирфенидон вводят перорально с пищей в дозе примерно 267 мг на капсулу, три капсулы в день, в течение первой недели лечения. В некоторых вариантах осуществления, пирфенидон вводят перорально с пищей в дозе примерно 267 мг на капсулу, по две капсулы три раза в день, чтобы получить в общей сложности примерно 1602 мг в день в течение второй недели лечения. В некоторых вариантах осуществления, пирфенидон вводят перорально с пищей в дозе примерно 267 мг на капсулу, по три капсулы три раза в день, чтобы получить в общей сложности 2403 мг в день после первых 15 дней лечения.

Комбинации с метаболическими терапевтическими агентами

В некоторых вариантах осуществления, способ лечения или профилактики заболевания печени у субъекта, нуждающегося в этом, включает введение субъекту

агониста фарнезоидного X-рецептора (FXR) и дополнительного метаболического терапевтического агента. В некоторых вариантах осуществления, способ лечения или профилактики фиброзного заболевания печени у субъекта, нуждающегося в этом, включает введение субъекту агониста фарнезоидного X-рецептора (FXR) и дополнительного метаболического терапевтического агента. В некоторых вариантах осуществления, способ лечения или профилактики метаболического заболевания печени у субъекта, нуждающегося в этом, включает введение субъекту агониста фарнезоидного X-рецептора (FXR) и дополнительного метаболического терапевтического агента.

Комбинация с агонистом PPAR-дельта

Дельта-рецептор, активируемый пролифератором пероксисом (PPAR-дельта), представляет собой ядерный рецептор гормонов, который участвует в различных хронических заболеваниях, таких как диабет, ожирение, атеросклероз и рак. В частности, PPAR-дельта является важным регулятором путей метаболизма жирных кислот, метаболизма глюкозы и пролиферации, дифференциации и апоптоза адипоцитов. Агонисты PPAR-дельта модулируют метаболизм глюкозы, метаболизм жирных кислот и снижают резистентность к инсулину. Агонисты PPAR-дельта подавляют образование липидных отложений в гепатоцитах и препятствуют развитию стеатоза печени. Таким образом, активация или увеличение PPAR-дельта предлагает способ лечения или профилактики заболевания печени у субъекта, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления, способ лечения или профилактики заболевания печени у субъекта, нуждающегося в этом, включает введение субъекту агониста фарнезоидного X-рецептора (FXR) и агониста PPAR-дельта. В некоторых вариантах осуществления, способ лечения или профилактики заболевания печени у субъекта, нуждающегося в этом, включает введение субъекту агониста фарнезоидного X-рецептора (FXR) и агониста PPAR-дельта.

В некоторых вариантах осуществления, агонист PPAR-дельта представляет собой KD-3010 (Kalypsys). В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR вводят субъекту, нуждающемуся в этом, в комбинации с KD-3010. В некоторых вариантах осуществления, KD-3010 вводят перорально в дозе от примерно 5 мг до примерно 200 мг в день. В некоторых вариантах осуществления, KD-3010 вводят перорально в форме капсулы. В некоторых вариантах осуществления, KD-3010 вводят перорально в дозе примерно 10 мг один раз в день, примерно 20 мг один раз в день, примерно 30 мг один раз в день, примерно 40 мг один раз в день, примерно 60 мг один раз в день или примерно 80 мг один раз в день.

В некоторых вариантах осуществления, агонист PPAR-дельта представляет собой KD-3020 (Kalypsys).

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

PPAR-альфа, также известный как NR1C1 (ядерный рецептор 1, группа C, член 1), является основным регулятором метаболизма липидов в печени. PPAR-альфа

активируется в условиях дефицита энергии, и после активации PPAR-альфа способствует поглощению и катаболизму жирных кислот. Экспрессия PPAR альфа снижается при высоком потреблении жиров. Агонисты PPAR-альфа уменьшают стеатоз печени за счет усиления митохондриального бета-окисления и снижения липогенеза. Введение агонистов PPAR-альфа также приводит к потере массы тела. Таким образом, активация или повышение активности PPAR-альфа обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания печени у субъекта, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления, способ лечения заболевания печени у нуждающегося в этом субъекта включает введение субъекту агониста фарнезоидного X-рецептора (FXR) и агониста PPAR-альфа. В некоторых вариантах осуществления, способ лечения заболевания печени у субъекта, нуждающегося в этом, включает введение субъекту агониста фарнезоидного X-рецептора (FXR) и агониста PPAR-дельта. В некоторых вариантах осуществления, способ лечения заболевания печени у нуждающегося в этом субъекта включает введение субъекту агониста фарнезоидного X-рецептора (FXR) и двойного агониста PPAR-дельта/PPAR-альфа.

В некоторых вариантах осуществления, агонист PPAR-альфа представляет собой фибрат. В некоторых вариантах осуществления, агонист PPAR-альфа представляет собой фенофибрат. В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR вводят нуждающемуся в этом субъекту в комбинации с фибратом. В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR вводят нуждающемуся в этом субъекту в комбинации с фенофибратом. В некоторых вариантах осуществления, фенофибрат вводят перорально в дозе от примерно 40 мг до примерно 200 мг в день. В некоторых вариантах осуществления, фенофибрат вводят перорально в форме капсул. В некоторых вариантах осуществления, фенофибрат вводят перорально в дозе примерно 150 мг один раз в день. В некоторых вариантах осуществления, фенофибрат вводят перорально в дозе примерно 120 мг один раз в день.

В некоторых вариантах осуществления, агонист PPAR-альфа представляет собой нутрицевтик. В некоторых вариантах осуществления, агонист PPAR-альфа представляет собой рыбий жир. В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR вводят субъекту, нуждающемуся в этом, в комбинации с рыбьим жиром. В некоторых вариантах осуществления, рыбий жир содержит альфа-линоленовую кислоту, эйкозапентаеновую кислоту (EPA) и докозагексаеновую кислоту (DHA). В некоторых вариантах осуществления, рыбий жир вводят перорально в дозе от примерно 100 мг до примерно 5000 мг в день. В некоторых вариантах осуществления, рыбий жир вводят перорально в форме капсул. В некоторых вариантах осуществления, рыбий жир вводят перорально в дозе примерно 2000 мг один раз в день. В некоторых вариантах осуществления, рыбий жир вводят перорально в дозе примерно 4000 мг один раз в день.

В некоторых вариантах осуществления, двойной агонист PPAR-дельта/PPAR-альфа представляет собой элафибранор (Genfit). В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR вводят субъекту, нуждающемуся в этом, в комбинации с элафибранором. В некоторых вариантах осуществления, элафибранор вводят перорально в дозе от примерно

70 мг до примерно 130 мг в день. В некоторых вариантах осуществления, элафибранор вводят перорально в форме капсул. В некоторых вариантах осуществления, элафибранор вводят перорально в дозе примерно 80 мг один раз в день или примерно 120 мг один раз в день.

Комбинации с ингибитором натрий-глюкозного транспортного белка 1 (SGLT1)

SGLT1 является членом семейства котранспортеров глюкозы натрия. Ингибирование SGLT1 задерживает и снижает всасывание глюкозы в тонком кишечнике, тем самым улучшая гликемический контроль после еды. SGLT1 также обнаружен в проксимальных канальцах почек, где он может опосредовать реабсорбцию глюкозы. SGLT1 представляет собой транспортер глюкозы с низкой мощностью и высокой аффинностью. Следовательно, ингибирование SGLT1 может быть полезным у пациентов со снижением функции почек, где ингибирование SGLT2 менее эффективно.

В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в комбинации с ингибитором SGLT1.

Комбинации с ингибитором натрий-глюкозного транспортного белка 2 (SGLT2)

SGLT2 является членом семейства котранспортеров глюкозы натрия и представляет собой натрий-зависимый транспортный белок глюкозы. SGLT2 является основным транспортером, участвующим в реабсорбции глюкозы в почках. Ингибирование SGLT2 может помочь уменьшить количество глюкозы, реабсорбируемой почками обратно в кровь.

Ингибиторы SGLT2 продемонстрировали сердечно-сосудистую и почечную защиту у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (T2DM) с установленным сердечно-сосудистым заболеванием. Все больше данных свидетельствует о том, что ингибиторы SGLT2 могут также защищать печень за счет снижения содержания жира в печени.

В некоторых вариантах осуществления, ингибитор SGLT2 представляет собой канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин, лусеоглифлозин, ипраглифлозин, тофоглифлозин, эртуглифлозин, ипраглифлозин, ремоглифлозин или ремоглифлозин этабонат.

В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в комбинации с ингибитором SGLT2. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор SGLT2 представляет собой эмпаглифлозин. В некоторых вариантах осуществления, эмпаглифлозин вводят перорально в дозе примерно от 10 до 25 мг один раз в день. В некоторых вариантах осуществления, эмпаглифлозин вводят перорально в дозе 10 мг один раз в день. В некоторых вариантах осуществления, эмпаглифлозин вводят перорально в дозе 25 мг один раз в день.

В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в комбинации с эмпаглифлозином и

линаглиптином.

В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в комбинации с эмпаглифлозином и метформином.

В некоторых вариантах осуществления, ингибитор SGLT2 представляет собой канаглифлозин. В некоторых вариантах осуществления, канаглифлозин вводят перорально в дозе примерно от 100 до 300 мг один раз в день. В некоторых вариантах осуществления, канаглифлозин вводят перорально в дозе 100 мг один раз в день. В некоторых вариантах осуществления, канаглифлозин вводят перорально в дозе 300 мг один раз в день.

В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в комбинации с канаглифлозином и метформином.

В некоторых вариантах осуществления, ингибитор SGLT2 представляет собой дапаглифлозин. В некоторых вариантах осуществления, дапаглифлозин вводят перорально в дозе примерно от 5 до 10 мг один раз в день. В некоторых вариантах осуществления, дапаглифлозин вводят перорально в дозе 5 мг один раз в день. В некоторых вариантах осуществления, дапаглифлозин вводят перорально в дозе 10 мг один раз в день.

В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в комбинации с дапаглифлозином и метформином.

В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в комбинации с дапаглифлозином и саксаглиптином.

Другим ингибитором SGLT2 является эртуглифлозин. В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в комбинации с эртуглифлозином. В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в комбинации с эртуглифлозином и метформином. В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в комбинации с эртуглифлозином и ситаглиптином.

Комбинации с двойным ингибитором как SGLT1, так и SGLT2

В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в комбинации с агентом, который ингибирует как почечный натрий-глюкозный котранспортер 2, так и кишечный SGLT1, задерживая всасывание глюкозы и, следовательно, уменьшая глюкозу после приема пищи. В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в комбинации с агентом, который ингибирует

как почечный натрий-глюкозный котранспортер 2, так и почечный SGLT1. В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в комбинации с агентом, который ингибирует как почечный SGLT1, почечный SGLT2, так и кишечный SGLT1.

Примеры ингибиторов как SGLT1, так и SGLT2 включают, но не ограничены ими, сотаглифлозин и ликоглифлозин.

В некоторых вариантах осуществления, двойной ингибитор SGLT1/2 представляет собой сотаглифлозин. В некоторых вариантах осуществления, сотаглифлозин вводят перорально в дозе от примерно 200 до примерно 400 мг один раз в день. В некоторых вариантах осуществления, сотаглифлозин вводят перорально в дозе 200 мг один раз в день. В некоторых вариантах осуществления, сотаглифлозин вводят перорально в дозе 400 мг один раз в день.

В некоторых вариантах осуществления, двойной ингибитор SGLT1/2 представляет собой ликоглифлозин. В некоторых вариантах осуществления, ликоглифлозин вводят перорально в дозе от примерно 2,5 до примерно 300 мг. В некоторых вариантах осуществления, ликоглифлозин вводят перорально в дозе примерно 30 мг. В некоторых вариантах осуществления, ликоглифлозин вводят перорально в дозе примерно 300 мг.

Комбинации с ингибитором ацетил-СоА карбоксилазы (ACC)

Ацетил-СоА карбоксилаза (ACC) представляет собой биотин-зависимый фермент, который катализирует необратимое карбоксилирование ацетил-СоА с образованием малонил-СоА. ACC катализирует лимитирующую стадию липогенеза de novo (DNL). Повышение DNL способствует патогенезу NASH. Ингибирование ACC улучшает стеатоз, воспаление печени и фиброз печени.

В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в комбинации с ингибитором ACC. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор ACC представляет собой GS-0976. В некоторых вариантах осуществления, GS-0976 вводят перорально в дозе примерно от 5 до 20 мг один раз в день. В некоторых вариантах осуществления, GS-0976 вводят перорально в дозе 5 мг один раз в день. В некоторых вариантах осуществления, GS-0976 вводят перорально в дозе 20 мг один раз в день.

Комбинации с агонистом GLP1

Инсулинорезистентность (IR) как в печени, так и в жировой ткани считается ключевым фактором в патогенезе NASH. Субъекты с NASH имеют тяжелую жировую IR наряду с повышенной печеночной IR и липогенезом de novo (DNL). В совокупности они способствуют избыточному накоплению липидов в печени и избыточному высвобождению не эстерифицированных жирных кислот (NEFA) и высвобождению токсичных метаболитов триглицеридов в результате липолиза жировой ткани, формируя первичный липотоксический инсульт в патогенезе NASH. Считается, что в дополнение к развитию внутренней печеночной IR и воспаления, липотоксичность печени дополнительно подпитывает циркулирующую провоспалительную среду и статус IR при

NASH, что, в свою очередь, способствует циклу ухудшения жировой дисфункции и липолиза.

Было показано, что агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) улучшают гликемический контроль, способствуют снижению веса, улучшают чувствительность к инсулину, улучшают ферменты печени и снижают выработку глюкозы в печени. Наблюдались улучшения стеатоза печени после терапии GLP-1, что в некоторых случаях, сопровождалось снижением окислительного стресса и фиброза.

В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в комбинации с агонистом GLP1. В некоторых вариантах осуществления, агонистом GLP1 является Виктоза (лираглутид; Novo), семаглутид, эксенатид (AstraZeneca), дулаглутид (Eli Lilly), ликсисенатид (Sanofi) или альбиглутид (GSK).

В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в комбинации с агонистом GLP1. В некоторых вариантах осуществления, агонистом GLP1 является Виктоза. В некоторых вариантах осуществления, Виктозу вводят путем инъекции в дозе примерно от 0,5 до 5 мг один раз в день. В некоторых вариантах осуществления, Виктозу вводят путем инъекции в дозе примерно от 1 до 3 мг один раз в день. В некоторых вариантах осуществления, Виктозу вводят путем инъекции в дозе 0,6 мг один раз в день. В некоторых вариантах осуществления, Виктозу вводят путем инъекции в дозе 1,2 мг один раз в день. В некоторых вариантах осуществления, Виктозу вводят путем инъекции в дозе 1,8 мг один раз в день.

В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в комбинации с агонистом GLP1. В некоторых вариантах осуществления, агонист GLP1 представляет собой семаглутид. В некоторых вариантах осуществления, семаглутид вводят путем инъекции в дозе 0,25 мг один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления, семаглутид вводят путем инъекции в дозе 0,5 мг один раз в неделю.

Комбинация с ингибитором DGAT

NASH характеризуется избытком триглицеридов (TG) в печени с одновременным воспалением и повреждением клеток. Диацилглицерин ацилтрансфераза (DGAT) катализирует заключительную стадию синтеза TG из диацилглицерина и ацил-СоА. Реакция, катализируемая DGAT, считается конечной и единственной обязательной стадией синтеза триглицеридов и необходима для всасывания в кишечнике (т.е. DGAT1) и образования жировой ткани (т.е. DGAT2). Существуют две изоформы, DGAT1 и DGAT2, с разными белковыми последовательностями и потенциально разными физиологическими функциями.

Пищевые триглицериды не могут всасываться непосредственно в желудочно-кишечном тракте и расщепляются на свободные жирные кислоты и моноглицерин в кишечнике панкреатической липазой. После всасывания, свободные жирные кислоты и

глицерин повторно собираются в триглицериды в месте всасывания, называемом энтероцитом, и упаковываются в частицы хиломикронов, которые транспортируются в лимфатическую систему для использования по всему телу. DGAT-1 является одним из двух ферментов, катализирующих стадии биосинтеза триглицеридов из моно- или диацилглицерина и жирных кислот, и в основном распределяется в кишечнике, печени и жировой ткани.

Было показано, что ингибирование фермента уменьшает накопление жира в моделях на животных и в клинических испытаниях, что приводит к снижению массы тела.

В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в комбинации с ингибитором DGAT1 или ингибитором DGAT2. В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в комбинации с ингибитором DGAT1. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор DGAT1 представляет собой GSK3008356. В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в комбинации с ингибитором DGAT2. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор DGAT2 представляет собой PF-0685571.

Комбинация с модулятором пути желчных кислот

Желчные кислоты связываются с рецепторами в толстой кишке, которые способствуют высвобождению кишечных гормонов, таких как глюкагоноподобный пептид-1 (GLP1). В печени, желчные кислоты связываются с другими рецепторами, которые регулируют образование желчных кислот из холестерина в петле отрицательной обратной связи. В нормальных условиях, желчные кислоты связываются с этими рецепторами и ингибируют синтез новых желчных кислот. По мере снижения уровня желчных кислот, печень должна производить необходимые желчные кислоты из холестерина, что требует повышенного поглощения холестерина и, как следствие, снижения уровня холестерина в печени. Уменьшение накопления холестерина в печени уменьшает повреждение печени при заболеваниях печени, таких как, но не ограничиваясь ими, NASH и NAFLD.

После завершения пищеварения, желчные кислоты восстанавливаются в дистальной части тонкой кишки, известной как терминальный отдел подвздошной кишки, с помощью переносчиков подвздошных желчных кислот (IBAT; также называемых ASBT или апикальным переносчиком натрия-желчных кислот). IBAT инициирует транспорт желчных кислот, которые текут через воротную вену, обратно в печень в процессе, известном как энтерогепатическая циркуляция.

В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в комбинации с ингибитором IBAT. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор IBAT представляет собой воликсibat (также известный как SHP626), мараликсibat (Shire), элобиксibat (Albireo) или A4350 (Albireo). В некоторых вариантах осуществления, ингибитор IBAT представляет собой

воликсibat.

Комбинация с модулятором рецептора фактора роста фибробластов

В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в комбинации с модулятором рецептора фактора роста фибробластов (FGF) 19 или рецептора фактора роста фибробластов (FGF) 21. В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в комбинации с вариантом FGF-19 или вариантом FGF-21.

Гормон FGF-19 человека является первичным регулятором синтеза желчных кислот в печени и ключевой сигнальной молекулой в метаболических процессах, участвующих в поддержании массы тела, включая гомеостаз глюкозы и регуляцию триглицеридов. FGF-19 связывается с рецептором FGF-19, что приводит к снижению содержания жира в печени, уменьшению стеатоза, воспаления и фиброза печени, а также улучшению функции печени путем воздействия на множественные патогенные пути неалкогольного стеатогепатита (NASH).

В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в комбинации с вариантом FGF-19 человека. В некоторых вариантах осуществления, вариант FGF-19 человека представляет собой сконструированный вариант гормона FGF-19 человека. В некоторых вариантах осуществления, вариант FGF-19 человека представляет собой NGM282 (NGM/Merck).

Фактор роста фибробластов 21 (FGF-21) является ключевым регулятором метаболизма, экспрессируемым во многих тканях, включая печень. Многие различные метаболически активные ткани экспрессируют FGF-21, но большая часть гормона продуцируется печенью. Уровни FGF-21 регулируются метаболическими стрессорами, такими как ожирение, недостаток физических упражнений и метаболические заболевания, такие как диабет 2 типа. Состояния, при которых обнаруживаются повышенные уровни циркулирующего FGF-21, включают ожирение, диабет 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания, неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD) и неалкогольный стеатогепатит (NASH). Эти повышения могут представлять собой компенсаторную реакцию для защиты организма от неблагоприятных метаболических состояний.

В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в комбинации с вариантом FGF-21 человека. В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в комбинации с ПЭГилированным фактором роста фибробластов (FGF) 21. В некоторых вариантах осуществления, ПЭГилированный фактор роста фибробластов (FGF) 21 представляет собой BMS-986036 (Bristol-Myers-Squibb).

Комбинация с бета-агонистом гормона щитовидной железы

Регуляция гормонами щитовидной железы липидного обмена влияет на широкий спектр взаимосвязанных параметров здоровья, от уровня холестерина и триглицеридов в

крови до патологического накопления жира в печени. В некоторых вариантах осуществления, избирательная активация рецептора гормона щитовидной железы бета (THR- β) в печени улучшает нарушение регуляции метаболизма липидов, приводит к уменьшению жира в печени, снижению множественных атерогенных липидов, включая холестерин LDL и триглицериды, и разрешению NASH.

В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в комбинации с агонистом гормона щитовидной железы бета. В некоторых вариантах осуществления, агонист гормона щитовидной железы бета представляет собой MGL-3196 (Madrigal Pharmaceuticals), MGL-3745 (Madrigal Pharmaceuticals) или VK2809 (Viking Therapeutics).

В некоторых вариантах осуществления, агонист гормона щитовидной железы бета представляет собой MGL-3196. В некоторых вариантах осуществления, MGL-3196 вводят перорально в дозе примерно 50 мг один раз в день, или примерно 100 мг один раз в день, или примерно 200 мг один раз в день.

В некоторых вариантах осуществления, агонист гормона щитовидной железы бета представляет собой VK2809. В некоторых воплощениях VK2809 вводят перорально в дозе примерно 5 мг один раз в день, или примерно 10 мг один раз в день, или примерно 20 мг один раз в день.

Другие комбинации

В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в комбинации с агентом, снижающим уровень глюкозы, стимулятором секреции инсулина, сенсibiliзатором инсулина, агентом, снижающим уровень липидов, соединением, которое усиливает симпатическую активность нервной системы, этилэйкозапентаеноатом, обетихоловой кислотой или агонистом TGR5.

В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в комбинации со статином, лекарственным средством, повышающим чувствительность к инсулину, средством, стимулирующим секрецию инсулина, ингибитором альфа-глюкозидазы, агонистом GLP, ингибитором DPP-4 (таким как, ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин, анаглиптин, тенелиглиптин, алоглиптин, гемиглиптин или дутоглиптин), катехоламином (таким как эпинефрин, норэпинефрин или дофамин), агонистом рецептора, активируемого пролиферацией пероксисом (PPAR)-гамма (*например*, тиазолидиндионом (TZD) [таким как иоглитазон, розиглитазон, ривоглитазон или троглитазон], алеглитазаром, фарглитазаром, мураглитазаром или тесаглитазаром) или их комбинацией. В некоторых случаях, статин является ингибитором HMG-CoA редуктазы. В других случаях, дополнительные терапевтические агенты включают рыбий жир, фибрат, витамины, такие как ниацин, ретиноевая кислота (например, 9-цис-ретиноевая кислота), никотинамид рибонуклеозид или его аналоги или их комбинации. В некоторых случаях, никотинамид рибонуклеозид или его аналоги, которые стимулируют продуцирование NAD⁺, субстрата

для многих ферментативных реакций, включая р450, который является мишенью для FXR (*например*, см. Yang et al., J. Med. Chem. 50:6458-61, 2007).

В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR вводят в комбинации с дополнительным терапевтическим агентом, таким как статин, лекарственное средство, повышающее чувствительность к инсулину, стимулятор секреции инсулина, ингибитор альфа-глюкозидазы, агонист GLP, ингибитор DPP-4 (такой как ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин, анаглиптин, тенелиглиптин, алоглиптин, гемиглиптин или дутоглиптин), катехоламин (такой как эпинефрин, норэпинефрин или дофамин), агонист гамма-рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PPAR) (*например*, тиазолидиндион (TZD) [такой как иоглитазон, розиглитазон, ривоглитазон или троглитазон], алеглитазар, фарглитазар, мураглитазар или тесаглитазар) или их комбинации для лечения диабета или связанных с диабетом нарушений или состояний. В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR вводят в сочетании с дополнительным терапевтическим агентом, таким как рыбий жир, фибрат, витамины, такие как ниацин, ретиноевая кислота (*например*, 9-цис-ретиноевая кислота), никотинамидрибонуклеозид или его аналоги, или их комбинации, для лечения диабета или связанных с диабетом нарушений или состояний.

В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR вводят в комбинации со статином, таким как ингибитор HMG-CoA-редуктазы, рыбий жир, фибрат, ниацин или их комбинация, для лечения дислипидемии.

В дополнительных вариантах осуществления, агонист FXR вводят в комбинации с витамином, таким как ретиноевая кислота, для лечения диабета и связанного с диабетом нарушения или состояния, такого как снижение повышенного веса тела и/или снижение повышенного уровня глюкозы в крови при приеме пищи.

В некоторых вариантах осуществления, агонист фарнезоидного X-рецептора вводят по меньшей мере, с одной дополнительной терапией. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, одна дополнительная терапия представляет собой агент, снижающий уровень глюкозы. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, одна дополнительная терапия представляет собой агент против ожирения. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, одна дополнительная терапия выбрана из агониста рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PPAR) (гамма, двойной или пан), ингибитора дипептидилпептидазы (IV), аналога глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-I), инсулина или аналога инсулина, стимулятора секреции инсулина, ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2), глюкофага, аналога амилина человека, бигуанида, ингибитора альфа-глюкозидазы, меглитинида, тиазолидиндиона и сульфонилмочевины. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, одна дополнительная терапия представляет собой метформин, ситаглиптин, саксаглиптин, репаглинид, натеглинид, эксенатид, лираглутид, инсулин лизпро, инсулин аспарт, инсулин гларгин, инсулин детемир, инсулин изофан и глюкагоноподобный пептид 1 или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, одна

дополнительная терапия представляет собой агент, снижающий уровень липидов. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, одну дополнительную терапию вводят одновременно с агонистом фарнезоидного X-рецептора. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, одну дополнительную терапию вводят реже, чем агонист фарнезоидного X-рецептора. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, одну дополнительную терапию вводят чаще, чем агонист фарнезоидного X-рецептора. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, одну дополнительную терапию вводят до введения агониста фарнезоидного X-рецептора. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, одну дополнительную терапию проводят после введения агониста фарнезоидного X-рецептора.

Комбинация с бариатрической хирургией

В настоящее время, лучшие методы лечения NAFLD и NASH включают снижение веса с текущими вариантами, такими как изменение образа жизни, с или без лекарственных средств, и бариатрическая хирургия. Бариатрическая хирургия является эффективным методом лечения лиц с тяжелым ожирением (индекс массы тела ≥ 35 кг/м²) и обеспечивает долгосрочное снижение массы тела и разрешение заболеваний, связанных с ожирением, у большинства пациентов. Регрессия и/или гистологическое улучшение NASH были зарегистрированы после бариатрической хирургии.

В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в комбинации с бариатрической хирургией.

Методы бариатрической хирургии могут быть выполнены с использованием лапароскопического доступа. Одним из методов является регулируемое бандажирование желудка (AGB), при котором надувной и регулируемый силиконовый бандаж накладывается вокруг верхней части желудка, близко к желудочно-пищеводному соединению, для создания проксимального 30 мл желудочного мешочка. После операции в амбулаторных условиях проводится ряд поэтапных коррекций для сужения бандажной стомы.

Еще одним методом бариатрической хирургии является обходной желудочный анастомоз по Ру (RYGB). Он представляет собой проксимальный обходной желудочный анастомоз. Небольшой 30-50 мл проксимальный желудочный мешок создается путем отделения его от большего желудка с помощью степлеров. Затем желудочный мешок соединяется с проксимальным отделом тощей кишки по Ру с использованием различных одинаково эффективных лапароскопических анастомозов.

Другим методом является рукавная резекция (SG), при которой левая латеральная часть антрального отдела желудка, тела и дна отделяется от медиальной части. «Большой лишний желудок» удаляют из брюшной полости, оставляя меньший узкий желудок с левой кривизной, сохраняя привратник и обычную связь с двенадцатиперстной кишкой.

Еще одним методом является билиопанкреатическое шунтирование без (BPD) или с дуоденальным переключением (BPD-DS). С помощью этого метода создается частичная

резекция желудка (BPD) или рукавная резекция желудка (BPD-DS), и тонкая кишка разделяется на два отдела одинаковой длины (алиментарный и билиопанкреатический сегменты). Пищеварительный сегмент соединяется с первой частью двенадцатиперстной кишки (BPD-DS) или желудком (BPD). Билиопанкреатический сегмент анастомозируют с дистальным отделом тонкой кишки.

Еще одним методом является гастропластика с вертикальным бандажом (VBG), которая сочетает в себе сшивание желудка скобами и бандажирование желудка, которое не регулируется, для создания небольшого желудочного мешка. После разреза в желудке, стороны разреза сшиваются скобами, создавая отверстие в желудке, через которое проходит бандаж. Над созданным отверстием сшивают желудок.

В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль), вводят в комбинации с бариатрической хирургией. В некоторых вариантах осуществления, методы бариатрической хирургии представляют собой бандажирование желудка, обходной желудочный анастомоз, рукавную резекцию желудка, билиопанкреатическое шунтирование без или с переключением двенадцатиперстной кишки или гастропластику с вертикальным бандажом. В некоторых вариантах осуществления, методы бариатрической хирургии представляют собой регулируемое бандажирование желудка (AGB), шунтирование желудка по Ру (RYGB), рукавную резекцию желудка (SG), билиопанкреатическое шунтирование без (BPD) или с переключением двенадцатиперстной кишки (BPD-DS), или вертикальную гастропластику (VBG).

В некоторых вариантах осуществления, бариатрическая хирургия представляет собой рестриктивную хирургию, мальабсорбционную хирургию или комбинацию рестриктивной и мальабсорбционной хирургии. В некоторых вариантах осуществления, рестриктивные бариатрические операции включают, но не ограничены ими, гастропластику с вертикальным бандажом, регулируемое бандажирование желудка, рукавную резекцию желудка, внутрижелудочный баллон (желудочный баллон) или пликацию желудка. В некоторых вариантах осуществления, мальабсорбционные бариатрические операции включают, но не ограничены ими, билиопанкреатическое шунтирование, шунтирование тощей кишки или внутрипросветный рукав. В некоторых вариантах осуществления, комбинация как мальабсорбционных, так и рестриктивных бариатрических операций включает, но не ограничена ими, операцию обходного желудочного анастомоза, рукавную резекцию желудка с переключением двенадцатиперстной кишки или имплантируемую стимуляцию желудка.

Комбинация с витаминами

В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в комбинации с витамином. В некоторых вариантах осуществления, витамин вводят парентерально или энтерально. В некоторых вариантах осуществления, витамин представляет собой токоферол, альфа-токоферол, витамин Е, гамма-токоферол, токотриенол, бета-токоферол или дельта-токоферол.

Комбинация с бактериями

Было показано, что микробные продукты способствуют развитию или поддержанию стеатоза и воспаления печени, что в значительной степени способствует развитию NASH и NAFLD. На микробиом влияет ряд факторов, способствующих развитию воспаления и стеатоза печени. Считается, что микробиота кишечника играет роль в патогенезе NASH по нескольким причинам. Во-первых, известно, что кишечная микробиота оказывает большое влияние на пищеварение и усвоение питательных веществ. Во-вторых, кишечная микробиота участвует в развитии и гомеостазе общего иммунитета хозяина. Следовательно, определенная микробиота влияет на развитие воспаления печени. Связи между кишечной микробиотой и иммунной системой хозяина включают, помимо прочего, толл-подобные рецепторы (TLR) и жирные кислоты с короткой цепью. В некоторых вариантах осуществления, врожденная иммунная система влияет на метаболический синдром и ожирение. В-третьих, кишечная микробиота влияет на продуцирование кишечных гормонов, таких как глюкагоноподобный пептид 1, и, следовательно, влияет на общий метаболизм хозяина. Печень появляется как первая точка контакта (и вызывает первоначальный иммунологический ответ) для бактерий и микробных компонентов, а также других эндогенных и экзогенных токсинов, присутствующих в портальной крови. Учитывая способность печени регулировать обмен веществ в форме, влияющей на весь организм, распределять многочисленные вещества в кишечнике с желчью и кишечно-печеночной циркуляцией, и регулировать многочисленные гормональные и иммунологические ответы, способность печени влиять на работу кишечника можно быстро оценить. Взаимодействие между кишечником, пищей и печенью, естественно, двунаправлено; гормоны, медиаторы воспаления и продукты пищеварения и всасывания однозначно влияют на функцию печени.

В в некоторых вариантах осуществления, на микробиом влияет ряд факторов, которые способствуют развитию воспаления и стеатоза печени; неограничивающие примеры этих факторов включают жирные кислоты с короткой цепью (SCFA) и липополисахарид (LPS).

Измененная микробиота кишечника вызывает ожирение; эта связь приписывается жирным кислотам с короткой цепью (SCFA). Количество SCFA в кишечнике субъектов с ожирением повышено по сравнению с уровнями SCFA в кишечнике здоровых субъектов. Субъекты с ожирением имеют повышенный уровень кишечных бактерий, обладающих большей способностью собирать энергию (например, соотношение *Bacteroidetes/Firmicutes*); другими словами, эти бактерии способны продуцировать большее количество SCFA. В последнее время связывают измененную микробиоту кишечника и ожирение печени. Было показано, что SCFA влияют на печень через различные механизмы: измененная микробиота кишечника приводит к большему потреблению калорий, и повышенное содержание SCFA улучшает всасывание питательных веществ в кишечнике. Оба механизма способствуют развитию ожирения, которое связано с заболеванием печени. Повышенное продуцирование алкоголя

микробиотой кишечника является еще одним механизмом, с помощью которого измененная микробиота кишечника влияет на печень. Например, у педиатрических пациентов с NASH, концентрация алкоголя в сыворотке была выше, чем у здоровых людей и пациентов с ожирением без NASH. Алкоголь, продуцируемый кишечными микробами, способствует развитию NASH через механизмы, аналогичные механизмам алкогольного стеатогепатита.

Еще один механизм, посредством которого измененный микробиом кишечника ассоциируется с NAFLD и NASH, заключается в повышенном уровне компонентов микробных клеток, таких как липополисахарид (LPS) (т.е. эндотоксины), которые обнаруживаются в грамотрицательных бактериях. У пациентов с NASH повышен уровень грамотрицательных бактерий в кишечной микробиоте. У пациентов с NAFLD и NASH также наблюдается повышенный уровень эндотоксина в сыворотке. Кроме того, исследования на мышах *in vivo* показали, что повышенный уровень LPS в сыворотке приводит к метаболическому синдрому.

В некоторых вариантах осуществления, дополнительный терапевтический агент, вводимый в комбинации с агонистом FXR, описанным в настоящем документе, представляет собой пробиотик. В некоторых вариантах осуществления, пробиотик обладает противофибротическим, метаболическим или противовоспалительным действием. В некоторых вариантах осуществления, пробиотик изменяет метаболизм липидов. В некоторых вариантах осуществления, способ лечения или профилактики заболевания печени у субъекта, нуждающегося в этом, включает введение субъекту агониста фарнезоидного X-рецептора (FXR) и пробиотика. В некоторых вариантах осуществления, пробиотик представляет собой микроб, спору, вирус, фаг или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления, пробиотик содержит *Streptococcus*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* или любые их комбинации. В некоторых вариантах осуществления, пробиотик снижает продуцирование алкоголя у субъекта. В некоторых вариантах осуществления, пробиотик снижает активность алкогольдегидрогеназы. В некоторых вариантах осуществления, пробиотик снижает выработку LPS. В некоторых вариантах осуществления, пробиотик уменьшает присутствие грамотрицательных бактерий в кишечнике. В некоторых вариантах осуществления, пробиотик регулирует продуцирование SCFA. В некоторых вариантах осуществления, пробиотик снижает продуцирование SCFA.

Комбинации, подходящие для желудочно-кишечных заболеваний или состояний

В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в комбинации с противовоспалительными агентами, моноклональными антителами или их комбинациями.

В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в комбинации с агентом на основе 5-аминосалициловой кислоты, кортикостероидом, иммуномодулятором, ингибитором TNF-

альфа, ингибитором интегрина, молекулой эндотелиальной адгезии (MAdCAM), ингибитором JAK киназы, ингибитором IL-12/23 или селективным агонистом S1P1.

Агенты 5-аминосалициловой кислоты включают, но не ограничены ими, сульфасалазин, месаламин и олсалазин. Кортикостероиды включают, но не ограничены ими, преднизон, будесонид, преднизолон и метилпреднизолон. Иммуномодуляторы включают, но не ограничены ими, азатиоприн, 6-меркаптопурин и циклоспорин. Ингибиторы TNF-альфа включают, но не ограничены ими, адалимумаб, инфликсимаб и голимумаб. Ингибиторы интегрина включают, но не ограничены ими, натализумаб, ведолизумаб и этролизумаб. Ингибиторы молекул эндотелиальной адгезии (MAdCAM) включают, но не ограничены ими, PF-00547659. Ингибиторы JAK киназы включают, но не ограничены ими, тофацитиниб, барицитиниб, филготиниб и упадацитиниб. Ингибиторы IL-12/23 включают, но не ограничены ими, устекинумаб.

Селективные агонисты S1P1 включают, но не ограничены ими, озанимод и этрасимод.

Комбинации с ингибитором JAK киназы

Янус киназа (JAK) представляет собой семейство внутриклеточных нерецепторных тирозинкиназ, которые передают опосредованные цитокинами сигналы через путь JAK-STAT. Ингибирование JAK киназы может оказывать благотворное влияние на пациентов с язвенным колитом.

В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в комбинации с ингибитором JAK киназы. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор JAK киназы представляет собой тофацитиниб. В некоторых вариантах осуществления, тофацитиниб вводят перорально в дозе примерно 10 мг два раза в день в течение 8 недель, и затем по 5 мг перорально два раза в день. В некоторых вариантах осуществления, тофацитиниб вводят перорально в дозе примерно 10 мг два раза в день.

Комбинации с антагонистами интерлейкина 12 и интерлейкина 23

Интерлейкин 12 (IL-12) представляет собой интерлейкин, который естественным образом продуцируется дендритными клетками, макрофагами, нейтрофилами и В-лимфобластоидными клетками человека в ответ на антигенную стимуляцию. IL-12 участвует в дифференциации наивных Т-клеток в клетки Th1, а также играет роль в активности естественных киллеров и Т-лимфоцитов. IL-23 является провоспалительным цитокином. Было показано, что IL-23 является ключевым цитокином для поддержания и размножения Th17. Ожидается, что ингибитор интерлейкина IL-12 и IL-23 будет препятствовать запуску воспалительной реакции организма посредством подавления определенных цитокинов и, таким образом, модулировать активацию определенных Т-клеток. Можно ожидать, что антагонист интерлейкина 12 и интерлейкина 23 будет полезен для пациентов с болезнью Крона. Можно ожидать, что антагонист интерлейкина 12 и интерлейкина 23 будет полезен для пациентов с активным язвенным колитом.

В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR (например, Соединение 1 или

его фармацевтически приемлемую соль) вводят в комбинации с антагонистом интерлейкина 12 и интерлейкина 23. В некоторых вариантах осуществления, антагонист интерлейкина 12 и интерлейкина 23 представляет собой устекинумаб. В некоторых вариантах осуществления, устекинумаб вводят внутривенно в дозе примерно 260 мг первоначально, и затем по 90 мг каждые 8 недель. В некоторых вариантах осуществления, устекинумаб вводят внутривенно в дозе примерно 390 мг первоначально, и затем по 90 мг каждые 8 недель. В некоторых вариантах осуществления, устекинумаб вводят внутривенно в дозе примерно 520 мг первоначально, и затем по 90 мг каждые 8 недель.

В некоторых случаях, агонист FXR вводят в комбинации с дополнительным терапевтическим агентом, таким как антибиотик, кортикостероид, или дополнительной противовоспалительной или иммуномодулирующей терапией, для лечения кишечных состояний, связанных с воспалением. В некоторых случаях, агонист FXR вводят в комбинации с метронидазолом, ванкомицином, фидаксомицином, кортикостероидом или их комбинациями для лечения заболеваний кишечника, связанных с воспалением. В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR вводят в комбинации с пентоксифиллином, противовоспалительным и сосудорасширяющим лекарственным средством.

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

В некоторых вариантах осуществления, агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в комбинации с опиоидным агонистом, секвестрантом желчных кислот, антихолинергическим средством, трициклическим антидепрессантом, антагонистом 5-HT₃, смешанным агонистом/антагонистом опиоидных рецепторов, противомикробным агентом, антагонистом нейрокинаина или их комбинацией.

В некоторых вариантах осуществления, опиоидный агонист представляет собой лоперамид. В некоторых вариантах осуществления, секвестрант желчных кислот представляет собой холестирамин, колестипол или колесевелам. В некоторых вариантах осуществления, антихолинергический агент представляет собой дицикломин. В некоторых вариантах осуществления, трициклический антидепрессант представляет собой amitриптилин, имипрамин, дезипрамин или нортриптилин. В некоторых вариантах осуществления, антагонист 5-HT₃ представляет собой алосетрон или рамосетрон. В некоторых вариантах осуществления, смешанный агонист/антагонист опиоидных рецепторов представляет собой элуксадолин или ORP-101. В некоторых вариантах

осуществления, противомикробный агент представляет собой рифаксимин. В некоторых вариантах осуществления, антагонист нейрокинина представляет собой ибодутант.

В некоторых вариантах осуществления, любой из комбинированных агентов, которые вводят в комбинации с агонистом FXR (например, соединением 1 или его фармацевтически приемлемой солью), вводят в виде фармацевтически приемлемой соли.

Наборы и готовые изделия

Для применением в терапевтических областях применения, в настоящем документе также описаны наборы и готовые изделия. В некоторых вариантах осуществления, такие наборы включают в себя носитель, упаковку или контейнер, разделенный на отсеки для размещения одного или нескольких контейнеров, таких как флаконы, пробирки и подобные, где каждый из контейнеров включает один из отдельных элементов, используемых в способе, описанном в настоящем документе. Подходящие контейнеры включают, например, бутылки, флаконы, шприцы и пробирки. В некоторых вариантах осуществления, контейнеры изготовлены из различных материалов, таких как стекло или пластик.

Представленные в настоящем документе готовые изделия содержат упаковочные материалы. Примеры фармацевтических упаковочных материалов включают, но не ограничены ими, блистерные упаковки, бутылки, тубики, ингаляторы, помпы, пакеты, флаконы, контейнеры, шприцы, флаконы и любой упаковочный материал, подходящий для выбранного состава и предполагаемого способа введения и лечения. Предусмотрен широкий спектр составов соединений и композиций, представленных в настоящем документе, а также различные способы лечения любого из заболеваний или состояний, описанных в настоящем документе, которые могут получить пользу от модуляции FXR.

Такие наборы необязательно содержат соединение с идентифицирующим описанием или этикеткой или инструкциями, касающимися его применения в описанных в настоящем документе способах.

Набор обычно включает один или несколько дополнительных контейнеров, каждый из которых содержит один или несколько различных материалов (таких как реагенты, необязательно в концентрированной форме, и/или устройства), желательных с коммерческой точки зрения и с точки зрения пользователя для применения описанного в настоящем документе соединения. Неограничивающие примеры таких материалов включают, но не ограничены ими, буферы, разбавители, фильтры, иглы, шприцы; этикетки на носителе, упаковке, контейнере, флаконе и/или тубе с указанием содержимого и/или инструкций по применению, а также листы-вкладыши с инструкциями по применению. Набор инструкций, как правило, также будет включен.

В некоторых вариантах осуществления, этикетка находится на контейнере или связана с ним. Этикетка, в некоторых случаях, находится на контейнере, где буквы, цифры или другие символы, образующие этикетку, прикреплены, отлиты или выгравированы на самом контейнере; этикетка в некоторых случаях, ассоциируется с контейнером, если она присутствует в сосуде или носителе, который также содержит

контейнер, например, в виде листка-вкладыша. Этикетка, в некоторых случаях, используется для указания того, что содержимое должно использоваться для конкретного терапевтического применения. На этикетке в некоторых случаях, даны указания по использованию содержимого, например, в описанных в настоящем документе способах.

В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция, содержащая агонист FXR (например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль), представлена в упаковке или дозаторе, который, в некоторых случаях, содержит одну или несколько стандартных дозированных форм. Упаковка, в некоторых случаях, например, содержит металлическую или пластиковую фольгу, такую как блистерная упаковка. Упаковка или дозатор, в некоторых случаях, сопровождаются инструкцией по применению. Упаковка или дозатор, в некоторых случаях, также сопровождаются уведомлением, связанным с контейнером, по форме, установленной государственным органом, регулирующим производство, использование или продажу фармацевтических препаратов, что отражает утверждение агентством формы лекарственного средства для человека или ветеринарии. Таким уведомлением, например, в некоторых случаях, является маркировка, утвержденная Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США для отпускаемых по рецепту лекарственных средств, или одобренный листок-вкладыш. Композиции, содержащие соединение, представленное в настоящем документе, в составе совместимого фармацевтического носителя, в некоторых случаях, также готовятся, помещаются в соответствующий контейнер и маркируются для лечения указанного состояния.

ПРИМЕРЫ

Следующие примеры приведены только в иллюстративных целях и не ограничивают объем формулы изобретения, предложенной в настоящем документе.

Пример 1: Исследование активности NASH (модель STZ)

NASH индуцируют у самцов C57BL/6 однократной подкожной инъекцией 200 мкг STZ через 2 дня после рождения с последующим кормлением диетой с высоким содержанием жиров (HFD) без ограничений после 4-недельного возраста. При продолжении HFD, комбинацию агониста FXR, описанную в настоящем документе, вводят в течение 4-8 недель для определения влияния на NASH. Глюкозу натощак измеряют на протяжении всего исследования с помощью ручного глюкометра. Уровень аланинаминотрансферазы (ALT), аспартатаминотрансферазы (AST) и триглицеридов (TG) в сыворотке измеряют с помощью биохимического анализатора. Содержание TG в ткани печени измеряют с помощью набора Triglyceride E-test (Wako, Tokyo, Japan). Гистологический анализ срезов печени проводят на ткани, залитой соединением Tissue-TEK Optimal Cutting Temperature (OCT), быстро замороженной в жидком азоте и хранящейся при -80°C . Срезы нарезают (5 мкм), сушат на воздухе и фиксируют в ацетоне. Для окрашивания гематоксилином и эозином (H&E), срезы печени предварительно фиксируют раствором Буэна, и затем окрашивают раствором гематоксилина и эозина. Степень фиброза печени (зона-3) оценивают с помощью окрашивания Sirius Red.

Пример 2. Исследование активности NASH (модель AMLN)

NASH индуцируют у самцов мышей C57BL/6 путем индукции диеты с помощью диеты GAN (DIO-NASH) (D09100310, Research Diet, USA) (40% жира, 22% фруктозы и 2% холестерина). Животных держат на диете в течение 29 недель. После 35 недель введения диеты проводят биопсию печени для базовой гистологической оценки прогрессирования заболевания (гепатостеатоза и фиброза), стратифицируют и произвольно распределяют на группы лечения в соответствии со стадией фиброза печени, показателем стеатоза и массой тела. Через три недели после биопсии, мышей стратифицируют на группы лечения и ежедневно, через пероральный желудочный зонд, дозируют комбинацию описанного в настоящем документе агониста FXR в течение 8 недель. В конце исследования проводят биопсию печени для оценки стеатоза и фиброза печени путем исследования срезов ткани, окрашенных H&E и Sirius Red, соответственно. Содержание триглицеридов и общего холестерина в гомогенатах печени определяют однократно на автоанализаторе Cobas C-111 с коммерческим набором (Roche Diagnostics, Germany) по инструкции производителя.

На **ФИГ. 1** показано, что Соединение 1 улучшает NASH, что измеряется изменениями NAS по сравнению с исходным уровнем при дозах 0,1, 0,3 и 1,0 мг/кг. Изменения NAS для каждой мыши получают из ее собственного базового значения NAS. Печень оценивают гистологически на предмет изменений фиброза с Соединением 1, демонстрирующим статистически значимое улучшение при дозе 1 мг/кг (**ФИГ. 2**). На **ФИГ. 3А** и **ФИГ. 3В** показаны уровни триглицеридов в печени и уровни холестерина в печени (соответственно) для мышей, которым вводят 0,1, 0,3 и 1,0 мг/кг Соединения 1.

Пример 3: Модель внутрипеченочного холестаза

Экспериментальный внутрипеченочный холестаза, вызванный обработкой 17 α -этинилэстрадиолом (EE2) у грызунов представляет собой широко используемую модель *in vivo* для изучения механизмов, вовлеченных в эстроген-индуцированный холестаза. Внутрипеченочный холестаза индуцируют у взрослых самцов мышей путем подкожной инъекции 10 мг /кг 17 α -этинилэстрадиола (EE2) ежедневно в течение 5 дней. Тестирование комбинации агониста FXR, описанного в настоящем документе, проводят путем введения во время индукции холестаза EE2. Холестатические эффекты количественно оценивают путем оценки соотношения веса печени и тела и измерения общего содержания желчных кислот в сыворотке крови, и уровни щелочной фосфатазы измеряют с использованием реагентов и контролей от Diagnostic Chemicals Ltd. и анализатора Cobas Mira plus CC (Roche Diagnostics). Для измерений гистологии и митоза, образцы печени от каждой мыши фиксируют в 10% нейтральном забуференном формалине. Слайды окрашивают гематоксилином и эозином с использованием стандартных протоколов и исследуют под микроскопом на наличие структурных изменений. Пролиферацию гепатоцитов оценивают иммуногистохимическим окрашиванием на Ki67.

Пример 4: Модель ANIT у крыс

Комбинацию агониста FXR и дополнительного терапевтического агента,

описанную в настоящем документе, оценивают на модели постоянного лечения холестаза в диапазоне доз от 0,01 до 10 мг/кг. Эту модель используют для оценки комбинированной терапии, описанной в настоящем документе, для лечения холестатических заболеваний печени, таких как мальабсорбция желчных кислот (например, первичная или вторичная хологенная диарея), желчный рефлюкс-гастрит, коллагенозный колит, лимфоцитарный колит, диверсионный колит, неопределенный колит, синдром Алажилия, атрезия желчных протоков, дуктопеническое отторжение трансплантата печени, ассоциированная с трансплантатом костного мозга или стволовых клеток болезнь «трансплантат против хозяина», муковисцидоз печени и заболевание печени, связанное с парентеральным питанием.

Крыс обрабатывают альфа-нафтилизотиоцианатом (ANIT) (0,1% масс./масс.) в корме в течение 3 дней перед лечением описанным в настоящем документе соединением в дозах от 0,01 до 10 мг/кг ("Veh"). Нехолестатическую контрольную группу кормят стандартным рационом без ANIT, и она служит в качестве нехолестатических контрольных животных («Контроль»). Через 14 дней перорального введения, сыворотку крыс анализируют на уровни анализируемых веществ. LLQ, нижний предел количественного определения. Среднее \pm СОС; n=5. Уровни показателей гепатобилиарного повреждения измеряют в сыворотке крыс, такие как повышенные уровни циркулирующей аспартатаминотрансферазы (AST), аланинаминотрансферазы (ALT), билирубина и желчных кислот. Воздействие ANIT вызывает глубокий холестаз и гепатоцеллюлярное повреждение. Комбинация агониста FXR и дополнительного терапевтического агента, описанного в настоящем документе, которая улучшает многие из этих показателей, полезна при лечении вышеупомянутых заболеваний или состояний.

Пример 5: Модель хронического DSS колита у мышей

Модель, индуцированную хроническим декстрансульфатом натрия (DSS) у мышей, используют для проверки терапевтического потенциала описанных в настоящем документе комбинированных терапий против воспалительного заболевания кишечника (IBD). Хронический колит индуцируют путем кормления мышей 2% DSS с питьевой водой в течение 5 дней и обычной питьевой водой в течение 5 дней, затем этот цикл кормления повторяют еще два раза, всего три цикла. Колит развивается примерно после первого цикла кормления DSS, что контролируют по потере массы тела, консистенции стула и ректальному кровотечению. Комбинации агониста FXR и дополнительного терапевтического агента, описанные в настоящем документе, тестируют путем введения мышам одновременно с началом кормления 2% DSS с водой. Альтернативно, тестирование комбинированной терапии проводят после первого цикла кормления 2% DSS с водой и обычной водой. Во время введения мышам комбинированной терапии, описанной в настоящем документе, терапевтические эффекты контролируют путем наблюдения за массой тела, консистенцией стула и ректальным кровотечением. После эвтаназии, развитие заболевания и эффекты комбинированной терапии, описанной в настоящем документе, дополнительно оценивают путем измерения веса и длины толстой

кишки, гистологии толстой кишки с помощью окрашивания Н&Е для выявления воспаления и структурных изменений в слизистой оболочке, а также экспрессии белков и РНК генов, связанных с заболеванием.

Пример 6. Модель колита с адаптивным переносом Т-клеток у мышей

Модель колита с адаптивным переносом Т-клеток принята в качестве подходящей модели воспалительного заболевания кишечника человека (IBD) у мышей. Чтобы вызвать колит в этой модели, популяцию Т-лимфоцитов CD4 выделяют из селезенки мышей-доноров. Затем субпопуляцию насыщенных CD4+CD45RB Т-клеток очищают путем сортировки клеток с использованием проточной цитометрии. Очищенные насыщенные CD4+CD45RB Т-клетки вводят в брюшную полость мышам-реципиентам с тяжелым комбинированным иммунодефицитом (SCID). Колит развивается примерно через три-шесть недель после переноса Т-клеток, за которым наблюдают по потере массы тела. Тестирование агониста FXR и дополнительного терапевтического агента, описанного в настоящем документе, начинают через три недели после инъекции очищенных насыщенных CD4+CD45RB Т-клеток мышам-реципиентам SCID, когда в модели уже развился колит. Лечение продолжают в течение четырех недель до эвтаназии. Во время введения мышам агониста FXR и дополнительного терапевтического агента, описанного в настоящем документе, терапевтические эффекты контролируют путем наблюдения за массой тела. После эвтаназии, развитие заболевания и эффекты лечения дополнительно оценивают путем измерения веса и длины толстой кишки, а также гистологии толстой кишки с помощью окрашивания Н&Е для выявления воспаления и структурных изменений слизистой оболочки, связанных с заболеванием.

Результаты: Перенос CD4+CD45RB^{hi} Т-клеток приводит к снижению массы тела на 13% ($p < 0,0001$) по сравнению с исходным уровнем в конце исследования, которое обращается с помощью Соединения 1 и анти-IL-12/23 антитела. Маркер колита, отношение массы толстой кишки к длине (W/L толстой кишки), увеличен в 3,1 раза ($p < 0,0001$) в группе, получавшей носитель, по сравнению с контрольными мышами без переноса Т-клеток. По сравнению с носителем, мыши, получавшие Соединение 1, показывают 30%, 44% и 36% снижение W/L толстой кишки при дозах 0,1 мг/кг, 0,3 мг/кг и 1 мг/кг, соответственно ($p < 0,0001$). Лечение анти-IL-12/23 антителом показало улучшение W/L толстой кишки на 54% ($p < 0,0001$). Мыши, получавшие носитель, имеют средние баллы гистопатологии 3,2, 3,8 и 0,9 для воспаления, гиперплазии и потери желез, соответственно, с или без небольшой эрозии, и средний суммарный балл гистопатологии 7,9. Соединение 1 в дозах 0,1, 0,3 и 1 мг/кг значительно снижает суммарный балл на 33% ($p < 0,0001$), 49% ($p < 0,0001$) и 38% ($p < 0,0001$), соответственно. Лечение анти-IL-12/23 антителами показывает 58% снижение суммарного балла гистопатологии толстой кишки ($p < 0,0001$). Как Соединение 1, так и анти-IL-12/23 антитело показывают сходную тенденцию к улучшению по всем конечным точкам гистопатологии.

Гистологический анализ дает подробное описание воспаления и повреждения толстой кишки. Гистологический индекс используют для оценки воспаления, эрозии,

гиперплазии слизистой оболочки и потери железа. Лечение Соединением 1 (0,1, 0,3 и 1,0 мг/кг) и анти-IL-12/23 антителом приводит к статистически значимым улучшениям гистологии толстой кишки (**ФИГ. 6**). Типовые гистологические изображения показывают, что у мышей, получавших Соединение 1 и анти-IL-12/23 антитело, воспалительный инфильтрат в слизистой оболочке и отек значительно меньше, чем у животных, получавших носитель. Соединение 1, не являющееся агонистом FXR желчных кислот, является эффективным для уменьшения колита в модели адоптивного переноса Т-клеток с тенденцией эффективности, аналогичной лечению анти-IL-12/23 антителами.

Пример 7: Модель фиброза CCl₄

Фиброз индуцируют у самцов мышей BALB/c путем двухнедельного введения CCl₄ путем внутрибрюшинной инъекции. CCl₄ составляют в масле в соотношении 1:1 и вводят в/б из расчета 1 мл/кг. Через 2-4 недели после индукции фиброза, комбинации агониста FXR и дополнительного терапевтического агента, описанные в настоящем документе, вводят ежедневно с помощью перорального зонда в течение 2-6 недель лечения, продолжая введение CCl₄. По окончании исследования, печень фиксируют формалином и окрашивают красителем Sirius Red для гистопатологической оценки фиброза. Общее содержание коллагена измеряют колориметрическим определением остатков гидроксипролина путем кислотного гидролиза коллагена. Уровень аланинаминотрансферазы (ALT) и аспартатаминотрансферазы (AST) в сыворотке измеряют с помощью биохимического анализатора.

Пример 8: 7-дневное фармакодинамическое исследование на приматах, отличных от человека

Фармакокинетику и фармакодинамику Соединения 1 исследуют на самцах яванских макаков после 7-дневного перорального введения в дозах 0 (носитель), 0,3, 1 и 3 мг/кг. Соединение 1 составляют в растворе растворителя Solutol и 0,5% СМС, 30/70 (об./об.) и вводят в объеме дозы 5 мл/кг. Образцы крови собирают в 1, 2, 4 и 7 дни через заранее определенные интервалы времени в пробирки, содержащие К₂EDТА, и плазму выделяют центрифугированием. Аликвоты переносят в маркированные полипропиленовые кластерные пробирки и хранят при 80°C или ниже до проведения анализа. Образцы плазмы анализируют на наличие Соединения 1 и 7 α -гидрокси-4-холестен-3-она (С4).

Измерение Соединения 1 в плазме:

Соединение 1 в ДМСО в концентрации 10 мМ серийно разводят ДМСО в диапазоне концентраций от 0,003 мкМ до 300 мкМ, и калибровочные стандарты плазмы готовят путем впрыскивания 3 мкл серийно разведенного Соединения 1 в ДМСО к 30 мкл пустой плазмы яванского макака, так, чтобы стандарты калибровки находились в диапазоне от 0,0003 до 30 мкМ. Для образцов плазмы, 30 мкл образцов плазмы объединяют с 3 мкл чистого ДМСО. Калибровочные стандарты и образцы экстрагируют методом преципитации белка с использованием 100% ледяного ацетонитрила (150 мкл), содержащего внутренний стандарт. Осажденный белок удаляют центрифугированием, и

фракции супернатанта анализируют на наличие Соединения 1 с помощью ЖХ/МС/МС.

Результаты. Концентрация в плазме после 7 дней перорального введения 0,3, 1 и 3 мг/кг Соединения 1 показана на **ФИГ. 7.**

Измерение 7 α -гидрокси-4-холестен-3-она (С4) в плазме:

С4 в ДМСО в концентрации 10 мМ серийно разводят ДМСО в диапазоне концентраций от 0,001 мкМ до 100 мкМ, и калибровочные стандарты в фосфатно-солевом буфере (PBS) готовят добавлением 5 мкл серийно разведенного С4 в ДМСО к 50 мкл PBS, так, чтобы стандарты калибровки находились в диапазоне от 0,0001 до 10 мкМ. Для образцов плазмы, 25 мкл образцов плазмы объединяют с 5 мкл чистого ДМСО и 25 мкл PBS (2-кратное разведение). Калибровочные стандарты PBS и 2-кратно разведенные образцы экстрагируют методом преципитации белка с использованием 100% ледяного ацетонитрила (250 мкл), содержащего 1% муравьиной кислоты и внутренний стандарт (С4-d7). Осажденный белок удаляют центрифугированием, и фракции супернатанта анализируют на наличие С4 с помощью ЖХ/МС/МС.

Результаты. Уровни С4 в плазме после 7-дневного перорального введения примерно 0,3 мг/кг, примерно 1 мг/кг и примерно 3 мг/кг Соединения 1 показаны на **ФИГ. 8.**

Кроме того, средний период полувыведения Соединения 1 составляет примерно 9,7 часов, исходя из однократного перорального приема приматами, отличными от человека, 10 мг таблетки. Никаких побочных эффектов не наблюдают при дозах примерно до 10 мг/кг у крыс и примерно 50 мг/кг у приматов в течение 28 дней.

Пример 9: Исследования эффективности лечения холангиокарциномы и гепатоцеллюлярной карциномы (модели ксенотрансплантатов, полученных от пациентов)

Опухолевую ткань, полученную от пациентов с холангиокарциномой или гепатоцеллюлярной карциномой, прививают иммунодефицитным мышам для развития опухолей, которые сохраняют гистологическую/патологическую архитектуру опухоли пациента и первичные драйверные мутации и экспрессию генов. Рост этих ксенотрансплантатов, полученных от пациентов (PDX), отслеживают для изучения влияния тестируемых изделий на рост опухоли. Мышам инокулируют подкожно, в правый бок, кусок опухоли диаметром 2-3 мм, свежесрезанной у мышей, несущих установленную ткань первичной опухоли человека. Опухоли дают прижиться, и когда средний размер опухоли достигает примерно 150 мм³, мышам случайным образом распределяют по группам лечения и лечат ежедневной пероральной дозой контрольного носителя или тестируемого соединения. Объемы опухоли измеряют два раза в неделю в двух измерениях с помощью электронного штангенциркуля, и объем определяют по формуле: $V=(L \times W \times W)/2$, где V означает объем опухоли, L означает длину опухоли (самый длинный размер опухоли) и W означает ширину опухоли (самый длинный размер опухоли, перпендикулярный L). Мышам вводят дозы в течение вплоть до 4 недель или до тех пор, пока объем опухоли не превысит 3000 мм³ или масса тела животного не

уменьшится более чем на 20%.

Пример 10: Исследования эффективности лечения холестаза и первичного склерозирующего холангита (модель Mdr2^{-/-} у мышей)

Множественная лекарственная резистентность 3 (MDR3) отвечает за транспортировку фосфолипидов в желчь. Мутации этого транспортера у людей могут приводить к прогрессирующему семейному внутривнутрипеченочному холестазу (PFIC3). Генетический нокаут гомолога MDR2 мыши аналогичным образом приводит к холестазу и фиброзу у мышей (Fickert 2004 Gastroenterology 127 261). Эту модель можно использовать для оценки эффективности агонистов FXR для уменьшения холестаза и повреждения печени (Baghdasaryan 2011 Hepatology 54 1313).

Мыши MDR2^{-/-} в возрасте 8 недель демонстрируют повышенный уровень желчных кислот в сыворотке крови, ферментов печени и признаки фиброза и воспаления печени. Чтобы изучить терапевтическую эффективность агонистов FXR, 8-недельным нокаутным мышам дозируют соединения через пероральный зонд. Эффективность контролируют через исследование влияния на желчные кислоты в сыворотке крови, ферменты печени (ALT, ALP) и билирубин. Дополнительные точки эффективности могут включать гистопатологический анализ печени и оценку воспаления, гиперплазии желчных протоков и фиброза печени.

Пример 11: Анализ FXR in vitro (ТК)

Посев

Клетки CV-1 высевают при плотности 2000000 клеток в колбу T175 с дважды десорбированным FBS с DMEM+10% углем и инкубируют при 37°C в 5% CO₂ в течение 18 ч (O/N).

Трансфекция

Через 18 ч инкубации, среду в колбе T175 заменяют свежей супер десорбированной сывороткой с DMEM+10% углем. В полипропиленовой пробирке, 2500 мкл OptiMEM (Life Technologies, кат. № 31985-062) смешивают с плазмидами экспрессии для hFXR, hRXR, ТК-EGFP-luc и pCMV-YFP. Затем пробирку кратковременно встряхивают и инкубируют при комнатной температуре в течение 5 минут. Реагент для трансфекции (X-tremeGENE HP от Roche, кат. № 06 366 236 001) добавляют к смеси OptiMEM/плазмида, встряхивают и инкубируют при комнатной температуре в течение 20 минут. После инкубации, к клеткам в колбе T175 добавляют комплекс смеси реагента для трансфекции/ДНК и клетки инкубируют при 37°C в 5% CO₂ в течение 18 ч (O/N).

Тестируемые соединения

Соединения последовательно разводят в ДМСО и добавляют к трансфицированным клеткам CV-1. Затем клетки инкубируют в течение 18 часов. На следующий день клетки лизируют и исследуют на люминесценцию.

Пример 12: ФК/ФД и оценка безопасности Соединения 1 у здоровых субъектов

Цель: Целями данного исследования являются оценка безопасности и переносимости однократной и многократных пероральных доз Соединения 1 или его

фармацевтически приемлемой соли, чтобы охарактеризовать фармакокинетику (ФК) однократной и многократных пероральных доз Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, для характеристики фармакодинамики (ФД) однократной и многократных пероральных доз Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, и для определения рекомендуемого(ых) уровня(ей) многократной пероральной дозы Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли для будущих исследований у пациентов. Дополнительные цели исследования заключаются в определении уровней 7-альфа-гидрокси-4-холестен-3-она (С4) в плазме, фактора роста фибробластов 19 (FGF-19) и уровней общих желчных кислот в сыворотке. Это одноцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование из двух частей с участием здоровых людей. Часть А представляет собой часть с однократной возрастающей дозой (SAD), и часть В представляет собой часть с многократной возрастающей дозой (MAD).

Критерии включения: Здоровые мужчины или женщины в возрасте от 18 до 50 лет с ИМТ от 18,0 до 30,0 кг/м² и весом более 55 кг.

Субъекты: Часть А - приблизительно 40 здоровых мужчин. Часть В - приблизительно 48 здоровых мужчин.

Исследуемое лекарственное средство: Соединение 1, составленное в виде пероральной таблетки.

Плацебо: та же пероральная таблетка, что и в исследуемом лекарственном средстве, но без Соединения 1.

Переменные

Безопасность: нежелательные явления, клиническая лаборатория, показатели жизненно важных функций, электрокардиограмма в 12 отведениях, медицинский осмотр.

ФК: концентрации Соединения 1 в плазме, параметры ФК в плазме.

ФД: уровни 7-альфа-гидрокси-4-холестен-3-она (С4) в плазме, уровни фактора роста фибробластов 19 (FGF-19) в плазме и уровни общих желчных кислот.

Дизайн исследования

Часть А - Однократная возрастающая доза [SAD]

До пяти групп из восьми здоровых мужчин будут получать однократные дозы Соединения 1. Двум субъектам из каждой группы будет даваться плацебо, и оставшиеся шесть субъектов из каждой группы будут получать Соединение 1.

Часть В - Многократная возрастающая доза [MAD]

До 6 групп по 10 здоровых мужчин в каждой для изучения безопасности, переносимости, ФК и ФД многократных пероральных доз Соединения 1. Субъекты во всех группах будут получать возрастающие многократные пероральные дозы Соединения 1 или соответствующее плацебо один раз в день с 1 по 14 день. Дозирование будет проводиться натошак в каждый день дозирования. Пациенты в каждой группе будут получать многократные пероральные дозы с различными уровнями пероральных доз в диапазоне от примерно 2,5 мг до примерно 300 мг (например, примерно 2,5 мг, примерно 5 мг, примерно 15 мг, примерно 30 мг, примерно 40 мг, примерно 50 мг, примерно 80 мг,

примерно 100 мг или примерно 150 мг) Соединения 1 один раз в день в с 1 по 14 дни исследования. Восемь членов каждой группы будут получать Соединение 1, и два члена каждой группы будут получать плацебо.

Полученные результаты:

Как однократные (10, 30, 100, 300 мг), так и многократные (2,5, 5, 7,5, 10 мг) дозы Соединения 1 безопасны и хорошо переносятся. Соединение 1 демонстрирует устойчивые профили ФК и ФД при пероральном дозировании один раз в день. Наблюдается дозозависимое увеличение максимальной концентрации.

Концентрации Соединения 1 в плазме на 14 день после 14-дневного перорального введения 5 мг и 10 мг Соединения 1 показаны на **ФИГ. 9**.

Уровни С4 в плазме на 14 день после 14-дневного перорального введения 5 мг и 10 мг Соединения 1 показаны на **ФИГ. 10**.

Ежедневные уровни С4 в плазме в течение 14 дней перорального введения 2,5 мг, 5 мг, 7,5 мг и 10 мг Соединения 1 показаны на **ФИГ. 11**. Соединение 1 подавляет ежедневные минимальные уровни С4 в плазме и площадь под кривой на 14 день (снижение ~55-95%) по сравнению с плацебо, при этом подавление наблюдается в течение 24 часов после введения дозы.

Соединение 1 не повышает уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (LDL-C) в сыворотке и не вызывает генерализованный зуд - два нежелательных явления, часто наблюдаемые у пациентов с NASH.

Пример 13: Клинические испытания для неалкогольного стеатогепатита (NASH)

Не ограничивающий пример клинического испытания неалкогольного стеатогепатита (NASH) у людей описан ниже.

Цель: Цели данного исследования включают следующее: оценить безопасность и переносимость Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, у пациентов с NASH; характеристика фармакокинетики (ФК) Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли; характеристика фармакодинамики (ФД) Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли; оценка фармакологической активности Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, у пациентов с NASH с использованием магнитно-резонансной томографии с протонной плотностью жировой фракции (MPT-PDFF); исследование действия Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, на уровни химических веществ печени в сыворотке; и исследование действия Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли на неинвазивные биомаркеры фиброза (например, оценка рго-С3 и усиленного фиброза печени [ELF]).

Дизайн исследования: Это двойная слепая, плацебо-контролируемая, многоцентровая оценка двух уровней доз Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли или плацебо в течение 16 недель (112 дней). Примерно 180 субъектов будут рандомизированы в одну из 3 групп лечения в соотношении 1:1:1: 6 мг Соединения 1, 3 мг Соединения 1 или соответствующее плацебо. Могут быть рассмотрены

дополнительные количества доз Соединения 1. Корректировка дозы для отдельных субъектов во время исследования не допускается.

График исследования: Скрининг (дни с -28 до -1): определение приемлемости, включая скрининг/базовый уровень MPT-PDFF. Период лечения (дни с 1 по 112): рандомизация с последующим 112-дневным ежедневным дозированием; MPT-PDFF на 28 и 112 день (конец лечения). Период отслеживания (с 113 по 140 день); MPT-PDFF на 140 день.

Критерии включения: (1) мужчины и женщины в возрасте от 18 до 75 лет на момент подписания документа об информированном согласии; (2) диагноз NASH на основании одного из следующих критериев: гистологически подтвержденный неалкогольный стеатогепатит (NASH) в течение 12 месяцев после скрининга, с показателем активности NAFLD (NAS) ≥ 4 с, по меньшей мере, 1 баллом по каждому из стеатоза, воспаления и баллонирования; магнитно-резонансная эластография (МРЭ), показывающая кПа $\geq 2,61$, или мультипараметрическая MPT (например, MultiScan печени), показывающая скорректированный на железо T1 (сT1) > 830 мс в течение 6 месяцев после зачисления; транзистная эластография (TE, FibroScan®), показывающая кПа $\geq 7,6$ и контролируемый параметр затухания (CAP) > 300 дБ/м, полученная в течение 3 месяцев после зачисления; (3) содержание жира в печени $\geq 10\%$, измеренное с помощью MRI-PDFF во время скрининга или в течение 28 дней до рандомизации; (4) стабильность ALT, ALP, AST и общего билирубина; (5) дополнительные лабораторные показатели, которые должны соответствовать следующим критериям при скрининге: количество тромбоцитов $\geq 150 \times 10^9$ /л; международное нормализованное отношение (INR) $< 1,4$, если субъект в настоящее время не принимает антикоагулянт; аланинаминотрансфераза (ALT) в плазме ≥ 30 ЕД/л; аспартатаминотрансфераза (AST) в плазме ≥ 20 ЕД/л; (6) расчетная скорость клубочковой фильтрации (eGFR) ≥ 60 мл/мин/1,73 м² по уравнению Сотрудничества по эпидемиологии хронических заболеваний почек (СКД-EPI) и отсутствие клинически значимых результатов анализа мочи (например, протеинурии, гематурии) при скрининге; (7) отсутствие исследуемого препарата в течение 30 дней (или 5 периодов полувыведения препарата) до первой дозы исследуемого препарата; (8) субъекты, принимающие ингибиторы SGLT-2, должны принимать стабильные дозы в течение, по меньшей мере, трех месяцев до первой дозы исследуемого препарата; (9) субъекты могут принимать витамин E в дозах < 800 МЕ/день, если доза была стабильной в течение, по меньшей мере, 3 месяцев до первой дозы исследуемого препарата; (10) сексуально активные субъекты должны согласиться принимать меры контрацепции на время лечения и в течение 90 дней после последней дозы исследуемого препарата.

Критерии исключения: Субъекты с любым из следующих признаков будут исключены из участия в исследовании: (1) анамнез или наличие любого другого активного заболевания печени (например, алкогольной болезни печени, вирусного гепатита и т. д.); (2) пересадка печени в анамнезе; (3) наличие цирроза при любой биопсии печени или признаки вероятного цирроза; (4) любой анамнез декомпенсированного

заболевания печени, включая асцит, печеночную энцефалопатию или кровотечение из варикозно расширенных вен; (5) чрезмерное употребление алкоголя; (6) потеря веса >10% за 6 месяцев до скрининга или >5% во время скрининга; (7) использование лекарственных средств, исторически связанных с возникновением NAFLD (например, амиодарона, метотрексата, системных глюкокортикоидов, тетрациклинов, тамоксифена, эстрогенов в дозах, превышающих те, которые используются для заместительной гормональной терапии, анаболических стероидов, вальпроевой кислоты и других известных гепатотоксинов) в течение более чем 4 недель подряд в течение 12 месяцев до скрининга; (8) использование аналогов GLP-1 в течение 3 месяцев после скрининга; (9) любое серьезное заболевание, злоупотребление психоактивными веществами, психическое заболевание или социальная ситуация, которые препятствуют соблюдению схемы исследования; (10) любое состояние, включая наличие отклонений в лабораторных показателях или сопутствующее применение лекарственных средств (например, сильных или умеренных ингибиторов CYP3A4 или субстратов P-гр с узким терапевтическим индексом), которые подвергают субъекта неприемлемому риску, если он/она принимает участие в исследовании.

Обзор оценок безопасности: оценки безопасности будут включать сбор данных о нежелательных явлениях, основных показателях жизнедеятельности и физическое обследование, ЭКГ в 12 отведениях, лабораторные оценки и проверку сопутствующего лечения. Лабораторные тесты и процедуры могут проводиться чаще, если это клинически показано.

Фармакокинетические оценки: Образцы крови будут взяты в соответствии с графиком отбора проб для ФК. параметры ФК (C_{max} , t_{max} , $t_{1/2}$, C_{trough} , CL_{ss}/F , $C_{avg(0-24h)}$, AUC_{0-tau} , AUC_{0-t} , AUC_{0-inf}) будут оцениваться с помощью некомпартментного анализа.

Фармакодинамические (ФД) оценки: Образцы крови будут взяты в соответствии с графиком отбором проб PD (C_4 , FGF-19, желчная кислота).

Обзор оценок фармакологической активности: Фармакологическую активность Соединения 1 оценивают путем количественного определения жира в печени с помощью MRI-PDFF и биомаркеров фиброза NASH на основе крови.

Оценки биомаркеров: фиброз измеряют с помощью: оценки усиленного фиброза печени (ELF), полученной при измерении гиалуроновой кислоты, аминоконцевого пептида проколлагена II (P1INP), тканевого ингибитора металлопротеиназы 1 (TIMP-1) в качестве биомаркера фиброза; про-пептид коллагена III типа (Pro-C3) как биомаркер фиброза; оценка фиброза NAFLD (NFS) для выявления выраженного фиброза (возраст, гипергликемия, индекс массы тела, количество тромбоцитов, альбумин и соотношение AST/ALT); Оценка FIB-4 для определения стадии уровня фиброза (возраст, AST, ALT и количество тромбоцитов).

Композиция желчных кислот: желчные кислоты сыворотки (всего и панель из 15 желчных кислот, измеренных с помощью ЖХ-МС); конкретные соотношения и способы анализа.

Основные цели: Цели данного исследования включают следующее: оценить безопасность и переносимость Соединения 1 у пациентов с NASH.

Вторичные цели: охарактеризовать фармакокинетику (ФК) Соединения 1; охарактеризовать фармакодинамику (ФД) Соединения 1; оценка фармакологической активности Соединения 1 у пациентов с NASH с использованием магнитно-резонансной томографии с протонной плотностью жировой фракции (MRI-PDFF); исследование действия Соединения 1 на уровни биохимии печени в сыворотке.

Исследовательские цели: исследовать влияние Соединения 1 на неинвазивные биомаркеры фиброза (например, показатель pro-C3 и усиление фиброза печени [ELF]).

Пример 14: Клинические испытания синдрома раздраженного кишечника

Не ограничивающий пример клинических испытаний синдрома раздраженного кишечника на людях описан ниже.

Цель: Цели данного исследования заключаются в том, чтобы охарактеризовать безопасность, фармакодинамику и активность Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли у субъектов с синдромом раздраженного кишечника с преобладанием диареи (IBS-D) и мальабсорбцией желчных кислот (BAM).

Основная цель: оценить влияние Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и плацебо на комбинированную конечную точку количества и формы стула с использованием Бристольской шкалы формы стула (BSFS).

Вторичные цели: охарактеризовать безопасность и переносимость, охарактеризовать влияние на общую фекальную ВА и долю первичной ВА (% хенодезоксихолевой кислоты [CDCA], % холевой кислоты [CA]) в стуле, охарактеризовать влияние на содержание жира в кале, охарактеризовать влияние на каждый компонент оценки функции кишечника (например, количество дефекаций, консистенцию, легкость прохождения, ощущение полноты опорожнения), охарактеризовать влияние на Общую шкалу симптомов IBS, охарактеризовать влияние на сильную боль в животе (WAP), охарактеризовать влияние на долю пациентов, которые получают лекарственное средство спасения, охарактеризовать влияние на уровни C4 и FGF-19 в сыворотке натощак, охарактеризовать влияние на время прохождения через толстую кишку (геометрический центр через 24 и 48 часов) в выбранных местах исследования, Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и плацебо.

Критерии включения: мужчины и женщины в возрасте от 18 до 75 лет, соответствующие Римским критериям III для IBS-D. Признаки BAM, определяемые одним или несколькими из следующих критериев: в настоящее время проводится терапия секвестрантами желчных кислот с улучшением симптомов; Повышение общего ВА в кале (уровень ВА в кале должно быть >2337 мкмоль/48 ч) на основании измерений в течение последних 60 дней; Уровень C4 в сыворотке натощак по меньшей мере, 52 нг/мл во время скрининга; Субъекты женского пола, способные к деторождению, должны иметь отрицательный сывороточный тест на беременность во время скрининга, согласиться не забеременеть во время исследования и согласиться использовать противозачаточные

средства на протяжении всего исследования и в течение 3 месяцев после последней дозы Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли. Субъекты мужского пола, способные к деторождению, должны дать согласие на использование противозачаточных средств (двойной барьерный способ) во время исследования и в течение 1 месяца после последней дозы Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

Критерии исключения: наличие любого другого медицинского состояния, вызывающего диарею или запор (например, хирургическое вмешательство на кишечнике, язвенный колит, болезнь Крона, IBS с запором и т. д.); болезнь почек (например, креатинин сыворотки 2,5 мг/дл или выше); заболевание печени (например, аспаратаминотрансфераза >2,5 ULN и/или аланинаминотрансферазы >2,5 ULN); использование исследуемого нового препарата в течение 30 дней (или 5 периодов полувыведения препарата) до скрининга; активное серьезное заболевание с ожидаемой продолжительностью жизни менее 2 лет; Злоупотребление психоактивными веществами или алкоголизм в течение года до скрининга; Беременность, планируемая беременность, вероятность беременности (например, нежелание использовать эффективный контроль над рождаемостью во время исследования) или грудное вскармливание; любое другое медицинское состояние или социальное обстоятельство, которые, по мнению исследователя, препятствуют комплаентности или затрудняют завершение исследования.

Исследуемое лечение: каждый субъект будет получать однократную пероральную ежедневную дозу исследуемого лекарственного средства (плацебо или 5-300 мг Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли) с 1 по 28 дни; Плацебо или Соединение 1, или его фармацевтический приемлемую соль следует принимать, по меньшей мере, с 4 унциями воды утром, как можно ближе к одному и тому же времени каждый день. Чтобы свести к минимуму потенциальное влияние пищи на всасывание Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, его следует принимать за 1 час до или через 2 часа после еды. Если утренняя доза плацебо или Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли пропущена, ее можно принять позже в тот же день (до 12 часов от запланированного времени приема); однако, если дневная доза полностью пропущена, ее не следует восполнять на следующий день (это должно быть задокументировано как пропущенная доза).

Лекарственное средство спасения: лоперамид 2 мг два раза в день по мере необходимости можно вводить при неконтролируемой диарее в течение периода лечения, определенного, по меньшей мере, тремя стулами с BSFS 6 или выше в день.

Оценка эффективности: Комбинированная конечная точка для количества и формы стула: количество стула x форма стула (BSFS 1-7)=совокупный балл/день; Сравнение общего балла за данную неделю (7 дней) от скрининга до периода лечения. Общая ВА и доля первичной ВА (% CDCA, % CA) в стуле (случайный сбор стула): сравнение средней общей ВА в кале для скрининга на неделе 4; сравнение средней комбинированной доли CDCA и CA в стуле для скрининга на неделе 4. Содержание жира в кале (случайный сбор стула). Время транзита по толстой кишке: сравнение среднего геометрического центра

через 24 и 48 часов для скрининга на неделе 4 для сайтов, способных проводить этот анализ. Функция кишечника: Сравнение общих баллов по каждому компоненту дневника (количество дефекаций, консистенция, легкость опорожнения и ощущение полноты опорожнения) за данную неделю (7 дней) от скрининга до периода лечения. Общая оценка симптомов IBS: испытуемых спрашивают: «Как бы вы в целом оценили свои симптомы IBS за последние 7 дней?»; Сравнение средней оценки глобальных симптомов IBS (0=отсутствие, 1=легкие, 2=умеренные, 3=тяжелые и 4=очень тяжелые) за каждую неделю (7 дней) от скрининга до периода лечения. Сильная боль в животе (WAP): Ежедневный дневник будет включать шкалу боли WAP, где 0=отсутствие боли и 10=сильная боль, какую только можно вообразить; Сравнение среднего недельного балла WAP за каждую неделю (7 дней) от скрининга до периода лечения. Использование лекарственных средств спасения: сравнение доли субъектов, получающих лекарственные средства спасения в течение периода лечения.

Биомаркеры: Уровни C4 и FGF-19 в сыворотке натошак: будут проведены исследовательские анализы для оценки взаимосвязи между лечением и уровнем каждого биомаркера. Кроме того, будет изучена взаимосвязь между каждым биомаркером и конечными точками эффективности. Транзит через толстую кишку, если таковой имеется.

Первичные конечные точки: средняя суммарная оценка количества и формы стула за неделю с использованием BSFS от скрининга (7 дней до рандомизации) до 4 недели.

Вторичные конечные точки: средняя суммарная оценка количества и формы стула за неделю с использованием BSFS от скрининга (7 дней до рандомизации) до 1 недели, 2 недели и 3 недели; средняя суммарная оценка для двух (2) самых высоких значений количества и формы стула за неделю с использованием BSFS от скрининга (7 дней до рандомизации) до 1 недели, 2 недели, 3 недели и 4 недели; Средняя суммарная оценка за неделю для количества стула от скрининга (7 дней до рандомизации) до 1 недели, 2 недели, 3 недели и 4 недели; Средняя суммарная оценка за неделю для формы стула с использованием BSFS от скрининга (7 дней до рандомизации) до 1 недели, 2 недели, 3 недели и 4 недели; Средняя еженедельная оценка WAP от скрининга (7 дней до рандомизации) до 1 недели, 2 недели, 3 недели и 4 недели; Средняя еженедельная оценка глобальных симптомов IBS от скрининга (7 дней до рандомизации) до 1 недели, 2 недели, 3 недели и 4 недели; Среднее значение общей ВА в кале и первичной ВА (% хенодезоксихолевой кислоты [CDCA], % холевой кислоты [CA]) в стуле от скрининга до 4 недели; Среднее общее содержание жира в кале в стуле от скрининга до 4 недели; Корреляция между уровнями C4 и FGF-19 в сыворотке натошак для каждой оценки эффективности; Среднее общее время транзита через толстую кишку (геометрический центр через 24 и 48 часов) при скрининге и на 4 неделе - определенное в выбранных местах исследования.

Пример 15: Клинические испытания язвенного колита

Не ограничивающий пример клинических испытаний язвенного колита на людях описан ниже.

Цель: Цели этого исследования должны охарактеризовать безопасность, фармакодинамику и активность Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли у субъектов с язвенным колитом от умеренной до тяжелой степени.

Основные цели: оценить влияние Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли на язвенный колит путем сравнения средних изменения в шкале UC-100 по сравнению с плацебо на 12 неделе.

Второстепенные цели: оценить изменение трехкомпонентной шкалы Мейо (диапазон баллов от 0 до 9 в зависимости от частоты стула, ректального кровотечения и результатов эндоскопии), оценить влияние Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и плацебо на Эндоскопический индекс тяжести язвенного колита (UCEIS), оценить влияние Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и плацебо на гистологический индекс Робартса (RHI), оценить изменение общей оценки Мейо, оценить изменения в компонентах Шкалы Мейо (частота стула, ректальное кровотечение, эндоскопическая оценка), оценить клинический ответ (снижение оценки по шкале Мейо по сравнению с исходным уровнем на 30% или более и 3 или более баллов, наряду или с подшкалой ректального кровотечения 0 или 1, или со снижением подшкалы ректального кровотечения на 1 балл или более), оценить клиническую ремиссию (по шкале Мейо 2 балла или менее, наряду с не более чем 1 баллом в любой отдельной подшкале), оценить изменение гистологического индекса, оценить потребность в лекарственных средствах спасения, оценить влияние по Опроснику воспалительных заболеваний кишечника (IBDQ), оценить изменения уровней фекального кальпротектина и уровней С-реактивного белка в сыворотке, влияние на уровни C4 и FGF-19 в сыворотке натощак, между Соединением 1 или его фармацевтически приемлемой солью и плацебо на 12 неделе.

Исследуемое лечение: каждый субъект будет получать однократную пероральную суточную дозу исследуемого лекарственного средства (плацебо или Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль) с 1 по 84 дни. Разрешенные сопутствующие лекарственные средства: Если субъект принимает стабильную дозу кортикостероидов (максимальная доза преднизолона 30 мг/день или энтокорт 6 мг/день) в течение, по меньшей мере, 2 недель до скрининговой эндоскопии, кортикостероиды могут быть продолжены во время скрининга, лечения и периодов отслеживания, если нет корректировки дозы. Если субъект принимает стабильную дозу пероральных аminosалицилатов, азатиоприна, 6-меркаптопурина или метотрексата в течение, по меньшей мере, 3 недель до скрининговой эндоскопии, лечение можно продолжать во время скрининга, лечения и периодов отслеживания, если нет корректировки дозы. Запрещенные лекарственные средства: Субъекты должны прекратить использование терапии против фактора некроза опухоли (TNF), устекинумаба или ведолизумаба за ≥ 8 недель до первого дозирования. Субъекты должны прекратить прием любых исследуемых лекарственных средств, лекарственных средств для UC (за исключением разрешенных сопутствующих лекарственных средств) или лекарственных средств, которые влияют на

функцию кишечника, по меньшей мере, за 8 недель до скрининговой эндоскопии (т.е. в течение периода вымывания). Эти лекарственные средства также нельзя вводить во время скрининга, лечения и последующего отслеживания, чтобы не исказить анализ данных.

Критерии включения: субъекты мужского и женского пола в возрасте от 18 до 75 лет с диагнозом UC в течение, по меньшей мере, 3 месяцев до скрининга. Активный UC от умеренной до тяжелой степени определяется по шкале Мейо от 6 до 12, включительно (диапазон 0-12) и эндоскопической шкале, по меньшей мере, 2 (диапазон 0-3) с, по меньшей мере, 15 см вовлеченной ткани во время скрининга. Необходимо провести центральное прочтение эндоскопической оценки. Субъекты, которые ранее получали терапию против фактора некроза опухоли (TNF), устекинумаб или ведолизумаб, должны были прекратить терапию за ≥ 8 недель до первого дозирования (т.е. исходного уровня). Либо проходящее в настоящее время лечение, либо анамнез неэффективности или переносимости, по меньшей мере, 1 из следующих терапий: пероральный 5-аминосалицилат, пероральные кортикостероиды, метотрексат, 6-меркаптопурин и азатиоприн. Субъекты женского пола, способные к деторождению, должны иметь отрицательный сывороточный тест на беременность во время скрининга, согласиться не забеременеть во время исследования и согласиться использовать форму(ы) контроля над рождаемостью на протяжении всего исследования и в течение 3 месяцев после последней дозы Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли. Субъекты мужского пола, способные к деторождению, должны дать согласие на использование противозачаточных средств (двойного барьерный способ) во время исследования и в течение 1 месяца после последней дозы Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

Критерии исключения: Диагноз болезни Крона или неопределенного колита, или наличие или наличие в анамнезе свища, соответствующего болезни Крона, или микроскопического колита, или радиационного колита, или ишемического колита; Наличие тяжелого обширного колита, который может потребовать хирургического вмешательства в течение 12 недель после скрининга; Подтвержденная или предполагаемая инфекция кишечного тракта. Субъект может быть повторно обследован после исчезновения инфекции; Заболевание почек (например, креатинин сыворотки $\geq 2,5$ мг/дл или выше); Заболевание печени (например, аспартатаминотрансфераза $>2,5$ ULN и/или аланинтрансаминаза $>2,5$ ULN); Активное серьезное заболевание с ожидаемой продолжительностью жизни менее 2 лет; Злоупотребление активными психоактивными веществами или алкоголизм в течение года до скрининга; Беременность, планируемая беременность, вероятность беременности (например, нежелание использовать эффективные противозачаточные средства во время исследования) или грудное вскармливание.

Оценка эффективности: Шкала UC-100: составная оценка, основанная на эндоскопии, гистологии и частоте стула; Эндоскопический индекс тяжести язвенного колита (UCEIS); Эндоскопическая оценка по 3 доменам: сосудистая картина (оценка 1-3), кровотечение (оценка 1-4) и эрозии и язвы (оценка 1-4). Среднее изменение оценки от

исходного уровня до 12 недели будет сравниваться между группами лечения. Гистологический индекс Робарта (RHI): гистологическая оценка 4 доменов: хронический воспалительный инфильтрат (0-3 балла), нейтрофилы собственной пластинки (0-3 балла), нейтрофилы в эпителии (0-3 балла) и эрозии или изъязвления (0-3 балла). Среднее изменение оценки от исходного уровня до 12 недели будет сравниваться между группами лечения. Оценка Мэйо (MS): общая MS (1-12 баллов) - 4 домена включают частоту стула (0-3 балла), ректальное кровотечение (0-3 балла), эндоскопию (0-3 балла) и общую оценку врача (0-3 балла); Частичная MS (0-9 баллов) - не включает эндоскопический балл; Эндоскопическая MS (0-3 балла) - эндоскопическая оценка слизистой оболочки; Среднее изменение каждой оценки от исходного уровня до 12 недели будет сравниваться между группами лечения; Доля субъектов с клиническим ответом: определяется как снижение общей MS на ≥ 3 и $\geq 30\%$ от исходного уровня со снижением по сравнению с исходным уровнем подшкалы ректального кровотечения на ≥ 1 или абсолютного подсчета ректального кровотечения на ≤ 1 . Пропорции будут сравниваться между группами лечения на 12 неделе. Доля субъектов с клинической ремиссией: определяется как MS ≤ 2 и без индивидуальной подшкалы > 1 . Доли будут сравниваться между группами лечения на 12 неделе. Доля субъектов с эндоскопическим ответом: определяется как подшкала эндоскопии MS PC ≤ 1 . Доли будут сравниваться между группами лечения на 12 неделе. Доля субъектов с гистологической ремиссией на 12 неделе. Использование лекарственных средств спасения: доли субъектов, которые требуют каждого из лекарственных средств спасения в течение периода лечения будут сравниваться. Оценка Краткого опросника по воспалительным заболеваниям кишечника (IBDQ): 10 вопросов IBDQ. Среднее изменение оценки от исходного уровня до 12 недели будет сравниваться между группами лечения.

Биомаркеры: уровни C4 и FGF-19 в сыворотке натошак; Исследовательский анализ будет проводиться для оценки связи между лечением и уровнем каждого биомаркера. Кроме того, будет изучена взаимосвязь между каждым биомаркером и конечными точками эффективности.

Первичная конечная точка: среднее изменение UC-100 на 12 неделе.

Вторичные конечные точки: Среднее изменение 3-компонентной шкалы Мейо (диапазон баллов 0-9 в зависимости от частоты стула, ректального кровотечения и результатов эндоскопии) на 12 неделе; Для оценки влияния Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и плацебо на Эндоскопический индекс тяжести язвенного колита (UCEIS) на 12 неделе]; Для оценки влияния Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и плацебо на гистологический индекс Робарта (RHI) на 12 неделе; Среднее изменение общей оценки Мейо на 12 неделе; Среднее изменение эндоскопической шкалы Мейо на 12 неделе; Среднее изменение частоты стула и ректального кровотечения по шкале Мейо на 12 неделе; Доля пациентов с клиническим ответом, определяемая по общей шкале Мейо на 12 неделе; Доля пациентов с клинической ремиссией, определяемая по общей шкале Мейо на 12 неделе; Среднее изменение гистологического индекса на 12 неделе; Доля субъектов с гистологической

ремиссией на 12 неделе; Доля субъектов, нуждающихся в каждом лекарственном средстве спасения в течение периода лечения; Среднее изменение оценки по Опроснику воспалительных заболеваний кишечника (IBDQ) на 12 неделе; Среднее изменение уровней С4 и FGF-19 в сыворотке натошак от исходного уровня до 12 недели; Среднее изменение уровня кальпротектина в кале от исходного уровня до 12 недели; Среднее изменение уровня С-реактивного белка в сыворотке от исходного уровня до 12 недели.

Пример 16-А: Фармацевтическая композиция для парентерального введения

Для приготовления парентеральной фармацевтической композиции, подходящей для введения путем инъекции (подкожно, внутривенно), 1-100 мг описанного в настоящем документе соединения или его фармацевтически приемлемой соли растворяют в стерильной воде и затем смешивают с 10 мл 0,9% стерильного солевого раствора. Необязательно добавляют подходящий буфер, а также необязательную кислоту или основание для регулирования pH. Смесь включена в стандартную дозированную форму, пригодную для введения путем инъекции.

Пример 16-В: Раствор для перорального применения

Для приготовления фармацевтической композиции для пероральной доставки, достаточное количество Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли добавляют к воде (с необязательными эксципиентами, такими как, но не ограничиваясь ими, солюбилизатор(ы), необязательный(е) буфер(ы) и эксципиенты, маскирующие вкус), для получения раствора с концентрацией примерно 1 мг/мл, раствора с концентрацией примерно 5 мг/мл, раствора с концентрацией примерно 10 мг/мл, раствора с концентрацией примерно 20 мг/мл или раствора с концентрацией примерно 20 мг/мл.

Пример 16-С: Пероральная таблетка

Таблетку получают путем смешивания 1-40% масс. соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли с 60-99% масс. одного или нескольких подходящих наполнителей для таблетирования (например, микрокристаллической целлюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, стеарата магния и т. д.). Таблетки готовят прямым прессованием. Общий вес прессованных таблеток поддерживают на уровне 100-500 мг.

Пример 16-Д: Пероральная капсула

Для приготовления фармацевтической композиции для перорального введения, 1-200 мг описанного в настоящем документе соединения или его фармацевтически приемлемой соли смешивают с крахмалом или другой подходящей порошковой смесью. Смесь включена в пероральную дозированную форму, такую как твердая желатиновая капсула, которая подходит для перорального введения.

В другом варианте осуществления, 1-200 мг описанного в настоящем документе соединения или его фармацевтически приемлемой соли помещают в капсулу размера 4 или капсулу размера 1 (гипромеллоза или твердый желатин) и капсулу закрывают.

Примеры и варианты осуществления, описанные в настоящем документе, предназначены только для иллюстративных целей, и различные модификации или

изменения, предложенные специалистам в данной области техники, должны быть включены в суть и объем настоящей заявки и объем прилагаемой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения или профилактики заболевания или патологического состояния печени, липидного заболевания или нарушения, метаболического опосредованного воспалением заболевания или нарушения, или их комбинации, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения, которое представляет собой 4-((4-(1-(*трет*-бутил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил))((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил 3-гидроксиазетидин-*транс*-1-карбоксилат (Соединение 1) или его фармацевтически приемлемую соль.

2. Способ по п. 1, в котором заболевание или состояние печени представляет собой стеатогепатит, холангит, жировую болезнь печени, холестаз, цирроз, фиброзное заболевание печени, воспаление печени, атрезию желчных протоков, синдром Алажиля, IFALD (заболевание печени, связанное с кишечной недостаточностью), заболевание печени, связанное с парентеральным питанием (PNALD), гепатит, гепатоцеллюлярную карциному, холангиокарциному или их комбинации.

3. Способ по п. 2, в котором стеатогепатит представляет собой неалкогольный стеатогепатит (NASH), алкогольный стеатогепатит (ASH) или ВИЧ-ассоциированный стеатогепатит.

4. Способ по п.1, в котором заболевание или состояние печени представляет собой неалкогольный стеатогепатит (NASH).

5. Способ по п. 4, в котором заболевание или состояние печени представляет собой NASH, который сопровождается фиброзом печени.

6. Способ по п. 4, в котором заболевание или состояние печени представляет собой NASH без фиброза печени.

7. Способ по п. 2, в котором холангит представляет собой первичный билиарный холангит (PBC) или первичный склерозирующий холангит (PSC).

8. Способ по п. 2, в котором жировая болезнь печени представляет собой неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD) или алкогольную жировую болезнь печени.

9. Способ по п. 2, в котором холестаз представляет собой внутripеченочный холестаз или внепеченочный холестаз.

10. Способ по п. 2, в котором холестаз представляет собой внутripеченочный холестаз беременных или прогрессирующий семейный внутripеченочный холестаз (PFIC).

11. Способ по п. 2, в котором цирроз представляет собой ВИЧ-ассоциированный цирроз.

12. Способ по п. 1, в котором заболевание или нарушение, опосредованное метаболическим воспалением, представляет собой сахарный диабет.

13. Способ по п. 12, в котором сахарный диабет представляет собой сахарный диабет 2 типа.

14. Способ по п. 1, в котором липидное заболевание или нарушение представляет

собой дислипидемию.

15. Способ по п. 2, в котором фиброзное заболевание печени представляет собой фиброзное заболевание печени, возникающее в результате неалкогольного стеатогепатита (NASH), алкогольного стеатогепатита (ASH), неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), первичного билиарного холангита (PBC), первичного склерозирующего холангита (PSC), вируса гепатита С (HCV), цирроза, болезни Вильсона, ВИЧ-ассоциированного стеатогепатита, ВИЧ-ассоциированного цирроза или врожденного фиброза печени.

16. Способ по п. 2, в котором воспаление печени представляет собой острый гепатит, хронический гепатит, молниеносный гепатит, вирусный гепатит, бактериальный гепатит, паразитарный гепатит, гепатит, индуцированный токсическими или лекарственными средствами, алкогольный гепатит, аутоиммунный гепатит, неалкогольный стеатогепатит (NASH), неонатальный гепатит или ишемический гепатит.

17. Способ по п. 2, в котором гепатит представляет собой аутоиммунный гепатит.

18. Способ по п. 2, в котором заболевание или состояние печени представляет собой синдром Алажиля.

19. Способ по п. 2, в котором заболевание или состояние печени представляет собой атрезию желчных протоков.

20. Способ по п. 2, в котором заболевание или состояние печени представляет собой гепатоцеллюлярную карциному.

21. Способ по п. 2, в котором заболевание или состояние печени представляет собой холангиокарциному.

22. Способ по любому из пп. 1-21, в котором лечение заболевания или состояния печени, заболевания или нарушения липидного обмена, заболевания или нарушения, опосредованного метаболическим воспалением, или их комбинации включает повышение уровней FGF-19 в сыворотке, снижение уровень 7α -гидрокси-4-холестен-3-она (С4) в сыворотке, снижение уровня желчных кислот в сыворотке или их комбинацию.

23. Способ лечения или профилактики жировой болезни печени у субъекта, включающий введение субъекту с жировой болезнью печени соединения, которое представляет собой 4-((4-(1-(*трет*-бутил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил 3-гидроксиазетидин-*транс*-1-карбоксилат (Соединение 1) или его фармацевтически приемлемую соль.

24. Способ по п. 23, в котором жировая болезнь печени представляет собой неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD), неалкогольный стеатогепатит (NASH) или алкогольный стеатогепатит (ASH).

25. Способ по п. 23 или п. 24, в котором лечение жировой болезни печени включает уменьшение содержания жира в печени, улучшение гистологического строения печени, улучшение печеночных анализов крови, улучшение при холестатическом зуде или их комбинацию.

26. Способ по любому из пп. 23-25, в котором лечение жировой болезни печени включает повышение уровней FGF-19 в сыворотке, снижение уровней 7 α -гидрокси-4-холестен-3-она (С4) в сыворотке, снижение уровня желчных кислот или их комбинацию.

27. Способ по любому из пп. 23-26, в котором субъект страдает сахарным диабетом.

28. Способ по п. 27, в котором сахарный диабет представляет собой сахарный диабет 2 типа.

29. Способ лечения или профилактики желудочно-кишечного заболевания или состояния, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения, которое представляет собой 4-((4-(1-(*трет*-бутил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил 3-гидроксиазетидин-*транс*-1-карбоксилат (Соединение 1) или его фармацевтически приемлемую соль.

30. Способ по п. 29, в котором желудочно-кишечное заболевание или состояние представляет собой некротизирующий энтероколит, воспалительное заболевание кишечника (IBD), синдром раздраженного кишечника (IBS), гастроэнтерит, энтерит, индуцированный радиацией, псевдомембранозный колит, энтерит, целиакию, послеоперационное воспаление кишечника, болезнь «трансплантат против хозяина», рефлюкс желчных кислот или колоректальный рак.

31. Способ по п. 29, в котором желудочно-кишечное заболевание или состояние представляет собой воспалительное заболевание кишечника (IBD).

32. Способ по п. 31, в котором воспалительное заболевание кишечника (IBD) представляет собой болезнь Крона или язвенный колит.

33. Способ по п. 30, в котором синдром раздраженного кишечника (IBS) представляет собой синдром раздраженного кишечника с диареей (IBS-D), синдром раздраженного кишечника с запором (IBS-C), смешанный IBS (IBS-M), не субтипированный IBS (IBS-U) или хологенную диарею (BAD).

34. Способ по п. 33, в котором IBS-D обусловлен мальабсорбцией желчных кислот.

35. Способ по п. 29, в котором желудочно-кишечное заболевание или состояние представляет собой язвенный колит, микроскопический колит или псевдомембранозный колит.

36. Способ по п. 30, в котором энтерит представляет собой энтерит, индуцированный облучением, или энтерит, индуцированный химиотерапией.

37. Способ по п. 30, в котором гастроэнтерит представляет собой идиопатический гастроэнтерит.

38. Способ по п. 29, в котором желудочно-кишечное заболевание или состояние представляет собой рефлюкс желчных кислот, который сопровождается гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (GERD).

39. Способ по п. 29, в котором желудочно-кишечное заболевание или состояние представляет собой рефлюкс желчных кислот без GERD.

40. Способ по любому из пп. 29-39, в котором лечение желудочно-кишечного заболевания или состояния включает повышение уровней FGF-19 в сыворотке, снижение уровней 7 α -гидрокси-4-холестен-3-она (С4) в сыворотке, снижение уровней желчных кислот в сыворотке или их комбинацию.

41. Способ лечения или профилактики заболевания или состояния почек, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения, которое представляет собой 4-((4-(1-(*трет*-бутил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил 3-гидроксиазетидин-*транс*-1-карбоксилат (Соединение 1) или его фармацевтически приемлемую соль.

42. Способ по п. 41, в котором заболевание или состояние почек представляет собой фиброз почек, острое повреждение почек, хроническое повреждение почек, ишемическую нефропатию, диабетическую нефропатию, тубулоинтерстициальный нефрит/нефропатию, гломерулонефрит/нефропатию или их комбинации.

43. Способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения, которое представляет собой 4-((4-(1-(*трет*-бутил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил 3-гидроксиазетидин-*транс*-1-карбоксилат (Соединение 1) или его фармацевтически приемлемую соль.

44. Способ по п. 43, в котором рак представляет собой рак предстательной железы, колоректальный рак, холангиокарциному или гепатоцеллюлярную карциному.

45. Способ по любому из пп. 1-44, в котором Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят млекопитающему в дозе от примерно 1 мг до примерно 300 мг Соединения 1.

46. Способ по любому из пп. 1-44, в котором Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят млекопитающему в дозе от примерно 1 мг до примерно 30 мг Соединения 1.

47. Способ по любому из пп. 1-44, в котором Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят млекопитающему в дозе примерно 1 мг, примерно 2 мг, примерно 3 мг, примерно 4 мг, примерно 5 мг, примерно 6 мг, примерно 7 мг, примерно 8 мг, примерно 9 мг, примерно 10 мг, примерно 12 мг, примерно 15 мг, примерно 20 мг или примерно 25 мг.

48. Способ по любому из пп. 1-44, в котором Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят млекопитающему в дозе примерно 3 мг или примерно 6 мг.

49. Способ по любому из пп. 1-48, в котором Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту системно.

50. Способ по любому из пп. 1-48, в котором Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту перорально.

51. Способ по п. 50, в котором Соединение 1 или его фармацевтически

приемлемую соль вводят млекопитающему в форме раствора для приема внутрь, суспензии для приема внутрь, порошка, пилюли, таблетки или капсулы.

52. Способ по любому из пп. 29-40, в котором Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту не системно.

53. Способ по любому из пп. 1-52, в котором Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят млекопитающему ежедневно.

54. Способ по любому из пп. 1-53, в котором Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят млекопитающему один раз в день.

55. Способ по любому из пп. 1-54, в котором Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль перорально вводят млекопитающему по схеме титрования.

56. Способ по п. 55, в котором схема титрования включает ежедневное введение начальной дозы Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли в течение начального периода времени с последующим ежедневным введением дозы Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, которая выше, чем начальная доза.

57. Способ по п. 56, в котором начальный период времени включает один день, примерно одну неделю, примерно две недели, примерно три недели, примерно четыре недели, примерно пять недель, примерно шесть недель, примерно семь недель, примерно восемь недель, примерно девять недель, примерно десять недель, примерно одиннадцать недель или примерно 12 недель.

58. Способ по п. 55, в котором схема титрования включает повышающее или понижающее титрование с последующим необязательным повторным повышающим титрованием Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

59. Способ по п. 55, в котором схема титрования включает введение Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли в начальной дозе в течение примерно одной недели и, при условии, что пациент переносит начальную дозу, увеличение дозы на величину, равную первому приращению, или при условии, что пациент не переносит начальную дозу, уменьшение дозы на величину, равную первому приращению.

60. Способ по п. 59, в котором схема титрования дополнительно включает: введение Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли в увеличенной дозе в течение примерно одной недели, и при условии, что пациент переносит повышенную дозу, дальнейшее увеличение дозы на величину, равную второму приращению; или введение Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли в уменьшенной дозе в течение примерно одной недели и, при условии, что пациент переносит уменьшенную дозу, необязательное увеличение дозы на величину, равную второму приращению.

61. Способ по любому из пп. 58-60, в котором схему титрования повторяют до тех пор, пока не будет получена оптимизированная доза.

62. Способ по любому из пп. 1-61, дополнительно включающий введение субъекту по меньшей мере, одного дополнительного терапевтического агента в дополнение к Соединению 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

63. Способ по п. 62, в котором по меньшей мере, один дополнительный терапевтический агент представляет собой агонист рецептора ангиотензина типа 2, ингибитор кето-гексокиназы (КНК), митохондриальный разобщитель или протонифор, ингибитор натрий-глюкозного транспортного белка 2 (SGLT2), коингибитор натрий-глюкозного транспортного белка 1/2 (SGLT1/2), ингибитор дигидроцерамиддесатуразы 1 (DES-1), ингибитор интегрина α Vb1, ингибитор интегрина α Vb6, ингибитор NOD-подобного рецепторного белка 3 (NLRP3), ингибитор циклофилина, агонист глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1), ингибитор 17-бета-гидроксистероидной дегидрогеназы типа 13 (17 β -HSD типа 13), агониста рецептора гормона щитовидной железы бета (THR-бета) или их комбинации.

64. Способ по п. 62, в котором по меньшей мере, один дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор натрий-глюкозного транспортного белка 2 (SGLT2), коингибитор натрий-глюкозного транспортного белка 1/2 (SGLT1/2), агонист глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) или их комбинации.

65. Способ оценки клинического ответа на лечение 4-((4-(1-(*трет*-бутил)-1*H*-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил 3-гидроксиазетидин-*транс*-1-карбоксилатом (Соединение 1) или его фармацевтически приемлемой солью у субъекта с жировой болезнью печени, включающий:

(a) оценку содержания жира в печени (LFC) субъекта с жировой болезнью печени до начала лечения Соединением 1;

(b) введение Соединения 1 в начальной ежедневной дозе субъекту с жировой болезнью печени в течение начального периода времени;

(c) повторную оценку содержания жира в печени (LFC) субъекта с жировой болезнью печени; и

(d) продолжение ежедневного введения Соединения 1, если LFC на стадии (a) выше, чем LFC на стадии (b), или прекращение лечения ежедневными введениями агониста FXR, если LFC на стадии (b) по существу аналогично LFC на стадии (a).

66. Способ по п. 65, в котором начальный период времени составляет примерно две недели, примерно три недели или примерно четыре недели.

67. Способ по п. 65, в котором начальный период времени составляет примерно четыре недели.

68. Способ по любому из пп. 65-67, в котором Соединение 1 вводят субъекту в соответствии со схемой титрования.

69. Способ по п. 68, в котором схема титрования включает один или несколько циклов: введение Соединения 1 в первом ежедневном количестве в течение примерно недели с последующим введением Соединения 1 в увеличенном ежедневном количестве или введение Соединения 1 в уменьшенном ежедневном количестве, необязательно с последующим увеличением ежедневного количества вводимого Соединения 1.

70. Способ по п. 69, в котором первое ежедневное количество меньше, чем

начальное ежедневное количество на стадии (b).

71. Способ по п. 69 или п. 70, в котором цикл введения повторяют.

72. Способ по любому из пп. 65-71, в котором способ дополнительно включает:

(i) оценку содержания жира в печени (LFC) субъекта с жировой болезнью печени примерно через 12 недель лечения Соединением 1;

(ii) корректировку ежедневного дозированного количества Соединения 1, если относительное изменение LFC между стадией (c) и стадией (i) составляет менее примерно 10%.

73. Способ по п. 72, в котором корректировка ежедневного дозированного количества Соединения 1 включает увеличение ежедневного дозированного количества Соединения 1.

74. Способ по п. 72, в котором корректировка ежедневного дозированного количества Соединения 1 включает уменьшение ежедневного дозированного количества Соединения 1.

75. Способ по п. 72, в котором корректировка ежедневного дозированного количества Соединения 1 включает увеличение ежедневного дозированного количества агониста Соединения 1, если относительное изменение LFC между стадией (c) и стадией (i) составляет менее 10%.

76. Способ по п. 72, в котором корректировка ежедневного дозированного количества Соединения 1 включает увеличение ежедневного дозированного количества Соединения 1, если относительное изменение LFC между стадией (c) и стадией (i) составляет менее 20%.

77. Способ по п. 72, в котором корректировка ежедневного дозированного количества Соединения 1 включает увеличение ежедневного дозированного количества по схеме титрования.

78. Способ по любому из пп. 61-77, в котором начальное ежедневное дозированное количество Соединения 1 на стадии (b) составляет от примерно 1 мг до примерно 3 мг.

79. Способ по любому из пп. 65-77, в котором корректировка ежедневного дозированного количества агониста FXR включает увеличение ежедневного дозированного количества Соединения 1 от примерно 1 мг до примерно 3 мг, до примерно 3 мг, до примерно 12 мг, если относительное изменение в LFC между стадией (c) и стадией (i) составляет менее 10%.

80. Способ по любому из пп. 65-77, в котором начальное ежедневное дозированное количество Соединения 1 на стадии (b) составляет от примерно 1 мг до примерно 6 мг.

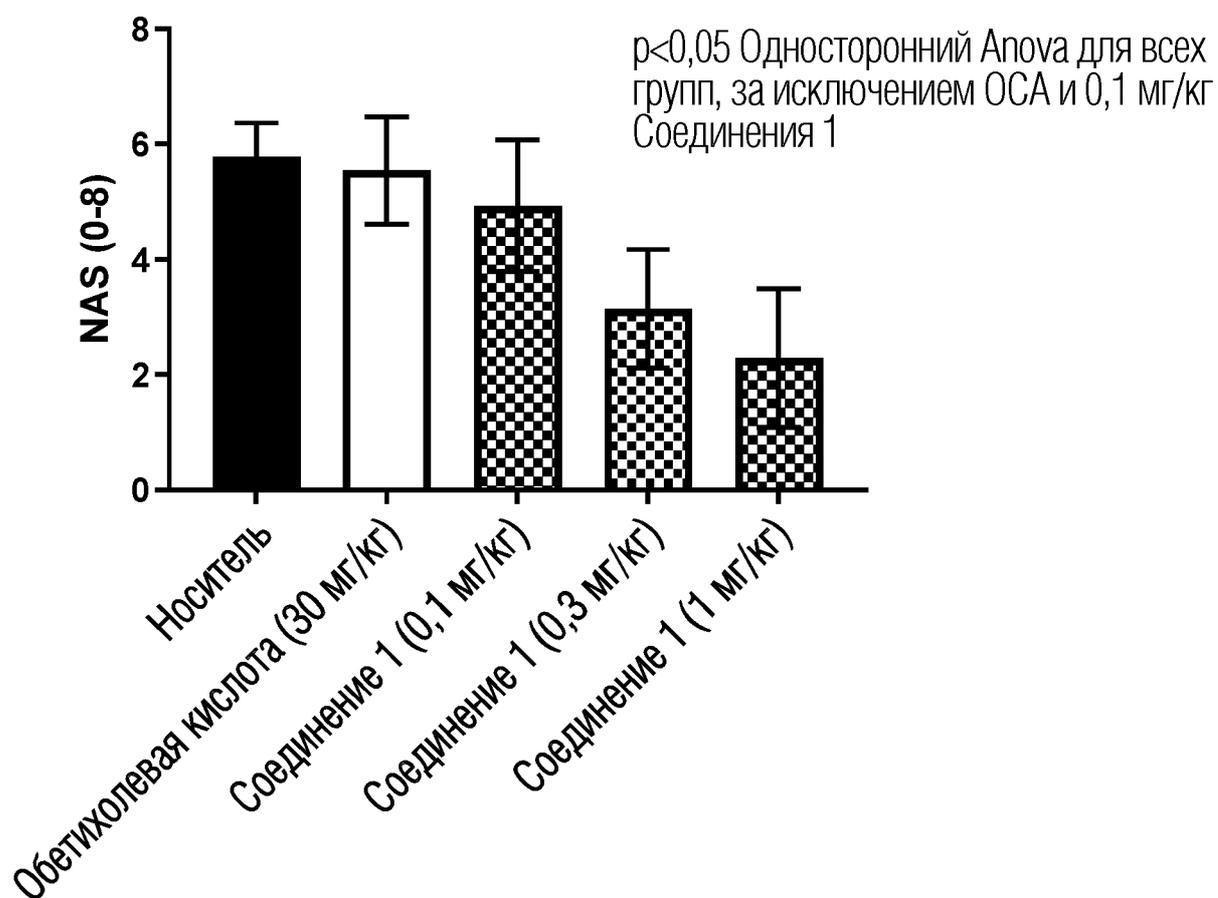
81. Способ по любому из пп. 65-77, в котором корректировка ежедневного дозированного количества агониста FXR включает увеличение ежедневного дозированного количества Соединения 1 от примерно 1 мг до примерно 6 мг, до примерно 3 мг, до примерно 12 мг, если относительное изменение в LFC между стадией (c) и стадией (i) составляет менее 10%.

82. Способ по любому из пп. 65-81, в котором LFC оценивают с помощью

магнитно-резонансной томографии - протонной плотности жировой фракции (MRI-PDF).

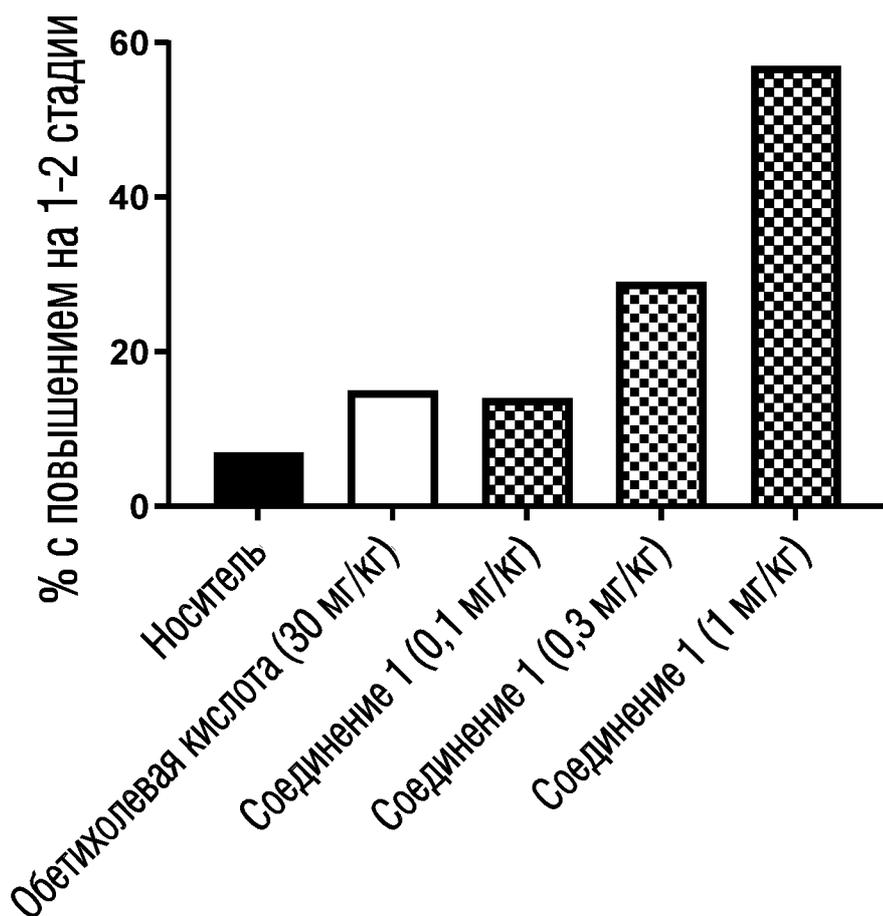
ФИГ. 1

Оценка активности NAFLD после биопсии



ФИГ. 2

% животных, демонстрирующих улучшение фиброза



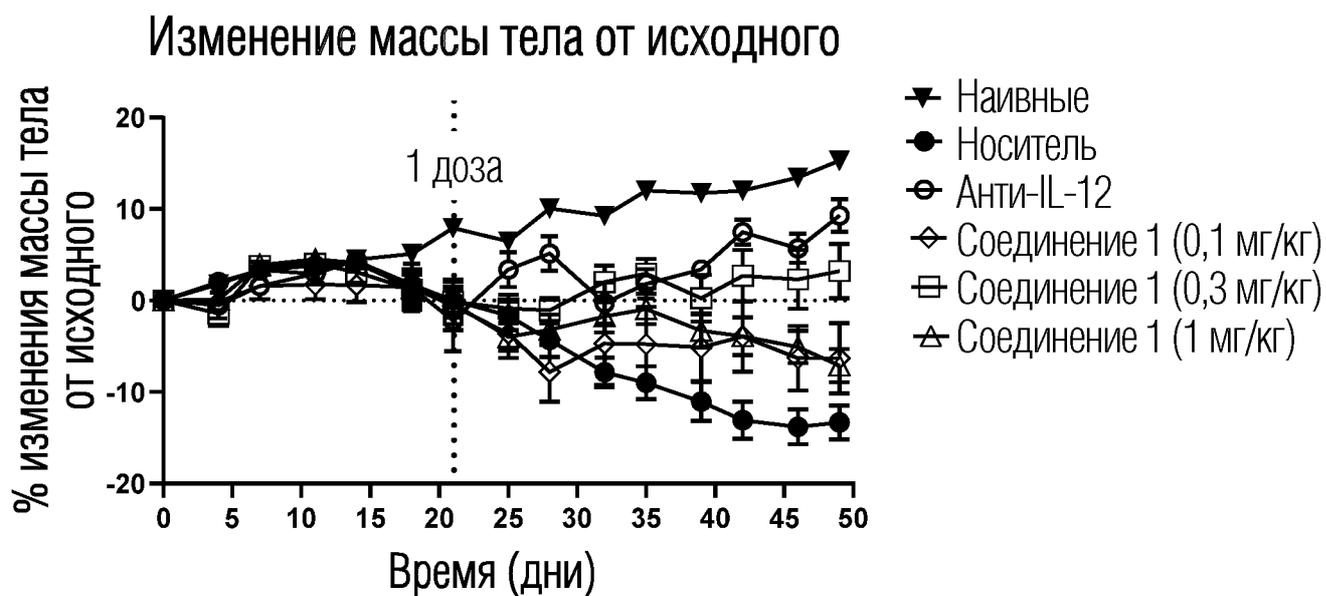
ФИГ. 3А



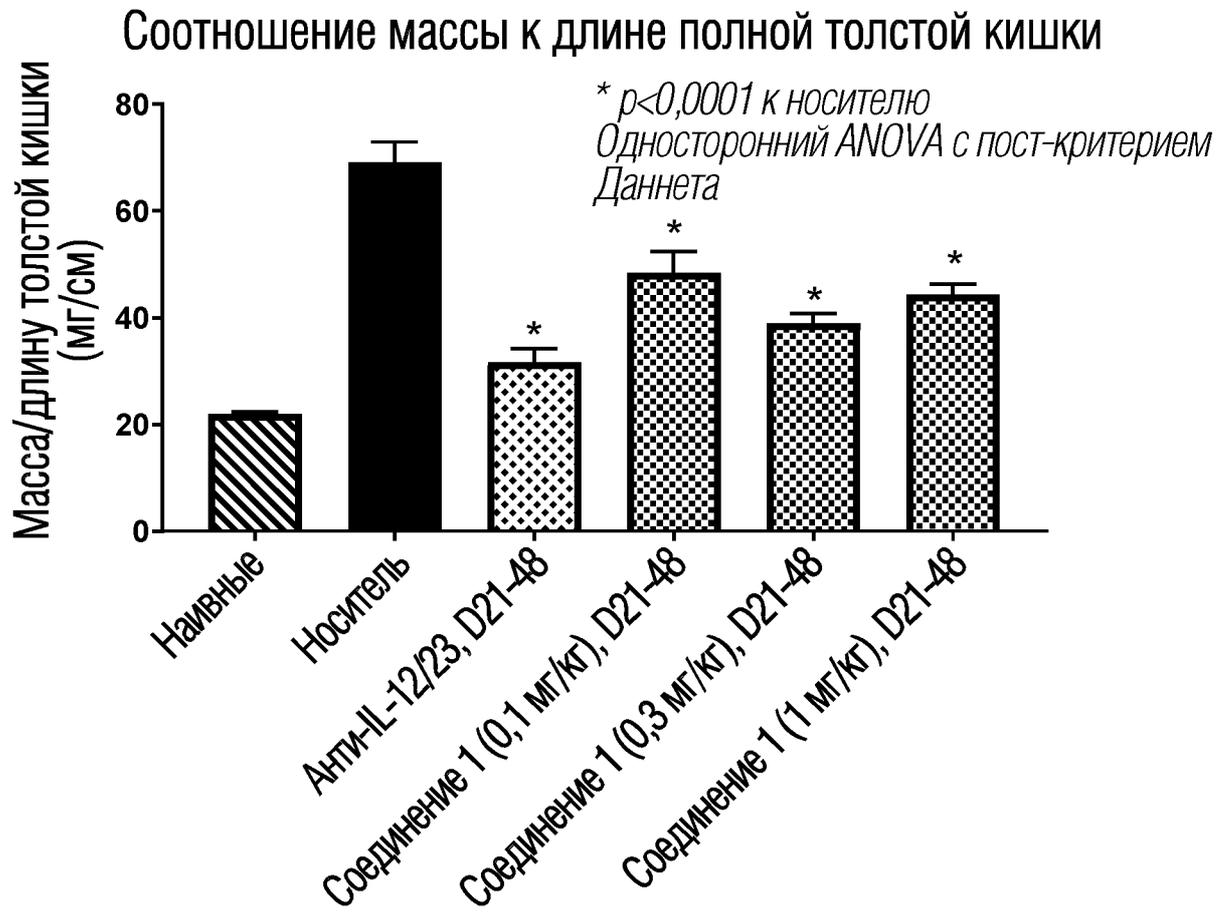
ФИГ. 3В



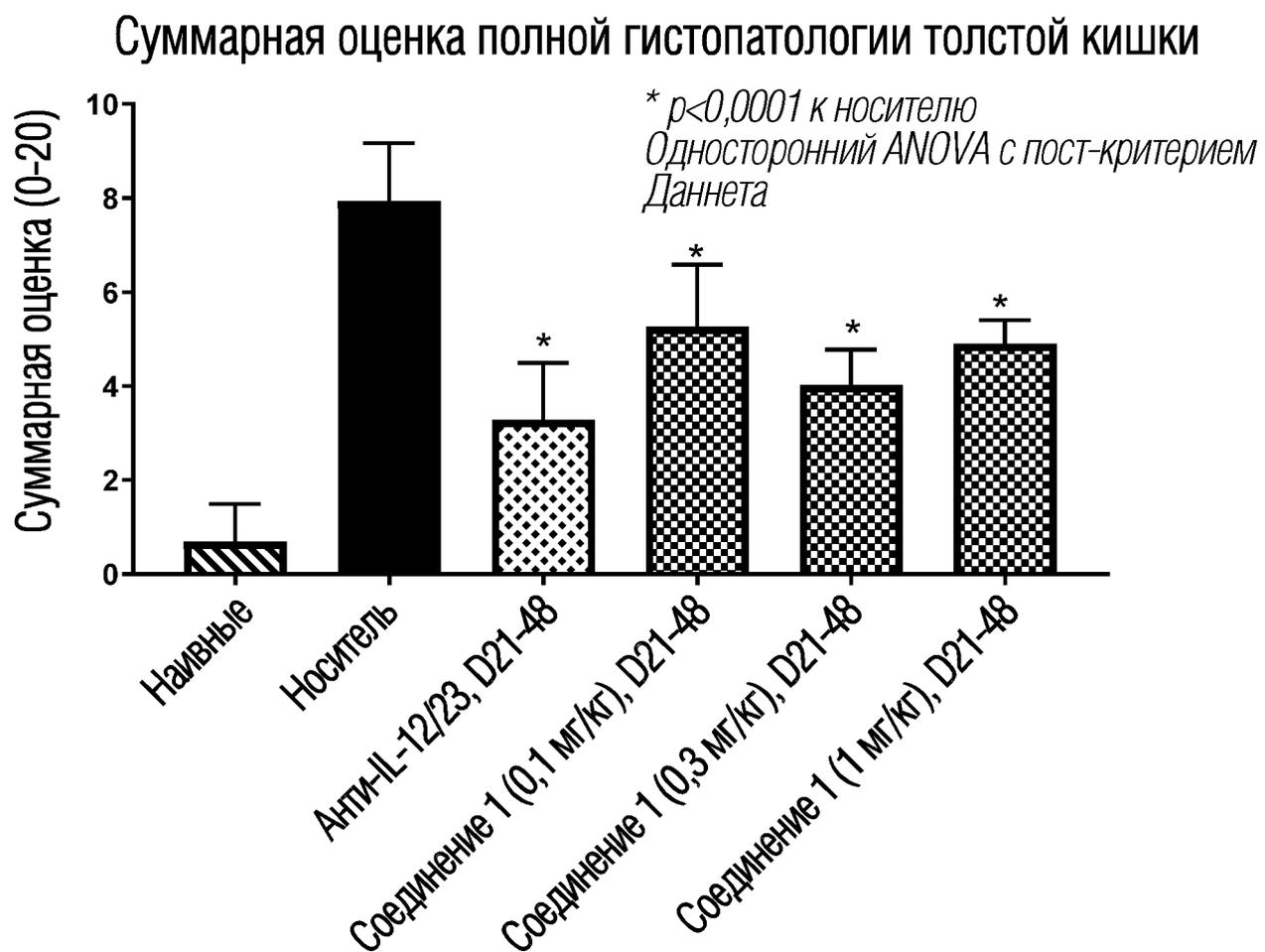
ФИГ. 4



ФИГ. 5

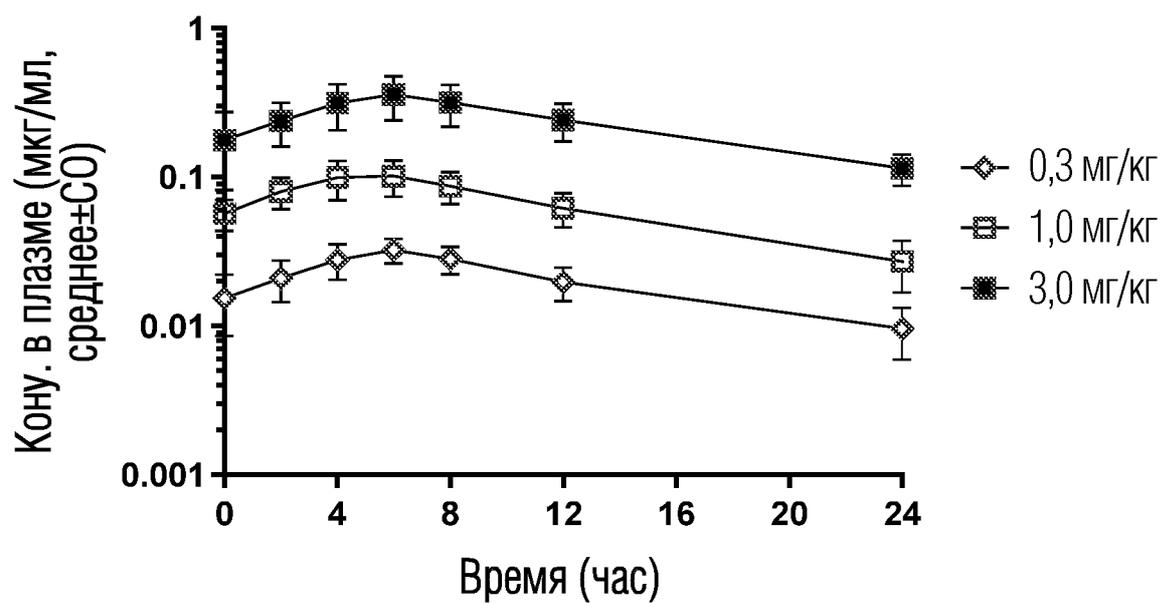


ФИГ. 6

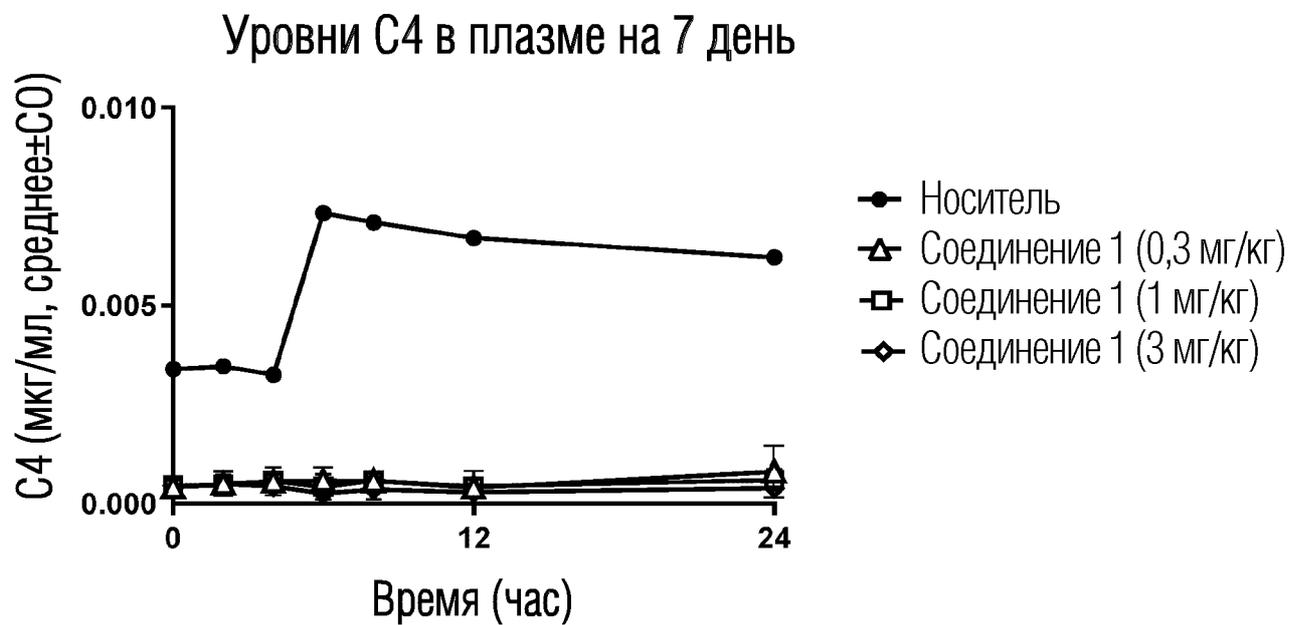


ФИГ. 7

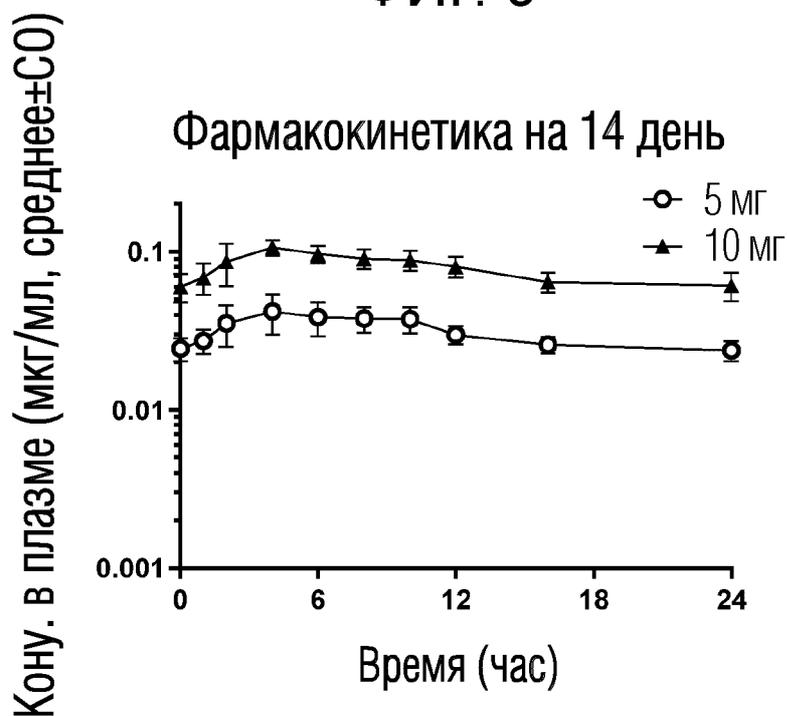
Уровни лекарственного средства Соединения 1 в плазме (7 день)



ФИГ. 8



ФИГ. 9



ФИГ. 10



ФИГ. 11

