

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202293294** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.03.15

(22) Дата подачи заявки
2021.05.12

(51) Int. Cl. *A61K 31/185* (2006.01)
A61K 31/19 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
C07J 9/00 (2006.01)

(54) КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАССТРОЙСТВ ПЕЧЕНИ

(31) 63/024,360

(32) 2020.05.13

(33) US

(86) PCT/US2021/032085

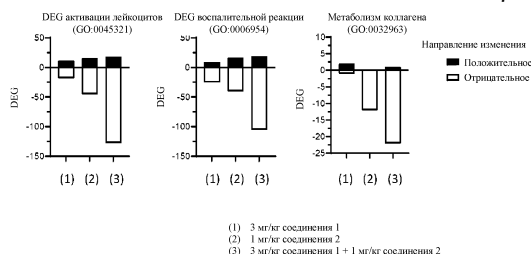
(87) WO 2021/231646 2021.11.18

(71) Заявитель:
ТЕРНС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:
Фено Мартейн, Клачер Кевин, Джоунс
Кристофер Т., Киршберг Торстен А.
(US)

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

(57) В изобретении предложены способы лечения расстройств печени, включая неалкогольный стеатогепатит, а также его симптомы и проявления, у пациента, в которых применяют, среди прочего, комбинированное лечение агонистом FXR и агонистом THR β .



A1

202293294

202293294

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-576567EA/023

КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАССТРОЙСТВ ПЕЧЕНИ

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

В этой заявке испрашивается приоритет по предварительной заявке США № 63/024360, поданной 13 мая 2020 г., которая полностью включена в данный документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Данное изобретение относится к способам и композициям для лечения расстройства печени у пациента.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Жировая болезнь печени (ЖБП) охватывает спектр болезненных состояний, характеризующихся чрезмерным накоплением жира в печени, часто сопровождающимся воспалением. ЖБП может привести к неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), которая может характеризоваться инсулинорезистентностью. При отсутствии лечения НАЖБП может прогрессировать до стойкой воспалительной реакции или неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), прогрессирующего фиброза печени и в конечном итоге до цирроза. В Европе и США НАЖБП является второй наиболее частой причиной трансплантации печени. Соответственно, существует острая потребность в лечении, однако из-за отсутствия явных симптомов у пациента у пациентов может отсутствовать мотивация придерживаться режимов лечения, в частности, обременительных режимов лечения, таких как вводимые посредством инъекции лекарственные препараты, лекарственные препараты, которые вводятся много раз в день или вызывают опасные или раздражающие побочные эффекты. В настоящее время не существует одобренного лечения НАСГ.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЯ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В данном документе предложены способы и композиции для лечения расстройства печени у пациента, нуждающегося в этом. Способы включают введение пациенту агониста фарнезоидного X-рецептора (Farnesoid X Receptor - FXR) и агониста рецептора тиреоидных гормонов бета (thyroid hormone receptor beta - THR β).

В одном аспекте в изобретении предложены способы уменьшения воспаления печени у пациента, нуждающегося в этом, включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества агониста FXR и терапевтически эффективного количества агониста THR β . Введение комбинации агониста FXR и агониста THR β уменьшает воспаление печени у пациента, нуждающегося в этом, в значительно большей степени, чем введение любого из агонистов самого по себе. Уменьшение воспаления печени характеризуется сниженной экспрессией воспалительных генов и маркеров активации лейкоцитов в печени. В некоторых вариантах осуществления воспаление печени уменьшается без повышения уровней холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) в крови пациента.

В другом аспекте в изобретении предложены способы лечения заболевания или патологического состояния, характеризующегося фиброзом печени, включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества агониста FXR и терапевтически эффективного количества агониста THR β . Введение комбинации агониста FXR и агониста THR β уменьшает фиброз у пациента, нуждающегося в этом, в значительно большей степени, чем введение любого из агонистов по отдельности. Уменьшение фиброза характеризуется гистологическим улучшением и снижением экспрессии профиброзных генов в печени. В некоторых вариантах осуществления фиброз печени уменьшается без повышения уровней холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) в крови пациента. В некоторых вариантах осуществления введение агониста FXR и агониста THR β приводит к уменьшению фиброза печени и воспаления печени.

Как указано в данном документе, синергизм, наблюдаемый при введении комбинации агониста FXR и агониста THR β пациентам, нуждающимся в этом, позволяет уменьшить дозу одного или обоих из агониста FXR и агониста THR β по сравнению с введением любого из агонистов в виде монотерапии. Более низкие дозы агониста FXR и агониста THR β приводят к улучшению терапевтического индекса и уменьшению побочных эффектов, которые иногда сопровождают агонизм FXR или агонизм THR β .

В некоторых вариантах осуществления введение агониста FXR и агониста THR β не приводит к появлению у пациента зуда со степенью тяжести 2 или более. В некоторых вариантах осуществления введение агониста FXR и агониста THR β не приводит к появлению зуда со степенью тяжести 1 или более. В некоторых вариантах осуществления введение агониста FXR и агониста THR β не приводит к появлению зуда.

В другом аспекте в изобретении предложены способы лечения или предотвращения НАСГ у пациента, нуждающегося в этом, причем указанный способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества агониста FXR и терапевтически эффективного количества агониста THR β . В одном варианте осуществления пациент, нуждающийся в этом, представляет собой пациента, который страдает от жировой болезни печени, такой как НАЖБП. В другом варианте осуществления пациент, нуждающийся в этом, представляет собой пациента, который страдает от метаболического синдрома.

В некоторых вариантах осуществления агонист FXR и агонист THR β вводят одновременно. В некоторых таких вариантах осуществления агонист FXR и агонист THR β предложены в виде композиции с фиксированной дозой в одной фармацевтической композиции, как указано в данном документе. В других вариантах осуществления агонист FXR и агонист THR β вводят последовательно. В некоторых вариантах осуществления один или оба из агониста FXR и агониста THR β вводят перорально.

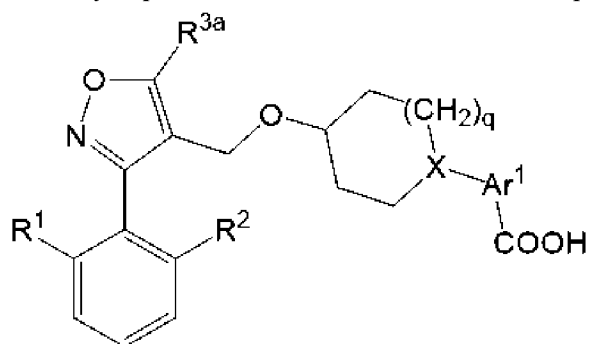
В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется расстройство печени и сахарный диабет. В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется расстройство печени и сердечно-сосудистое заболевание. В некоторых вариантах осуществления

период лечения составляет оставшуюся продолжительность жизни пациента. В некоторых вариантах осуществления способ не включает введение антигистаминного препарата, иммунодепрессанта, стероида, рифампицина, антагониста опиоидов или селективного ингибитора обратного захвата серотонина (СИОЗС).

В некоторых вариантах осуществления агонист FXR вводят один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления агонист FXR вводят два раза в сутки. В некоторых вариантах осуществления агонист THR β вводят один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления агонист THR β вводят два раза в сутки. В некоторых вариантах осуществления введение включает в себя введение агониста FXR ежедневно в течение периода лечения продолжительностью одна или большее количество недель. В некоторых вариантах осуществления введение включает в себя введение агониста THR β ежедневно в течение периода лечения продолжительностью одна или большее количество недель. В некоторых вариантах осуществления введение включает в себя введение агониста FXR ежедневно и агониста THR β ежедневно в течение периода лечения продолжительностью одна или большее количество недель.

Широкий спектр различных агонистов FXR и агонистов THR β можно использовать для достижения благоприятных эффектов, наблюдаемых при заболевании печени, как обсуждается в данном документе. Например, в некоторых вариантах осуществления агонист FXR, вводимый нуждающемуся в этом пациенту, представляет собой обетихоловую кислоту. В некоторых вариантах осуществления агонист FXR, вводимый нуждающемуся в этом пациенту, представляет собой цилофексор. В некоторых вариантах осуществления агонист FXR, вводимый нуждающемуся в этом пациенту, представляет собой тропифексор. В некоторых вариантах осуществления агонист FXR, вводимый нуждающемуся в этом пациенту, представляет собой EYP001 (вонафексор, предложенное международное непатентованное наименование). В некоторых вариантах осуществления агонист FXR, вводимый нуждающемуся в этом пациенту, представляет собой MET642 (метакрин). В некоторых вариантах осуществления агонист FXR, вводимый нуждающемуся в этом пациенту, представляет собой MET409 (метакрин). В некоторых вариантах осуществления агонист FXR представляет собой EDP-305 (от Enanta). В некоторых вариантах осуществления агонист FXR представляет собой EDP-297 (от Enanta).

В некоторых вариантах осуществления агонист FXR, вводимый нуждающемуся в этом пациенту, представляет собой соединение формулы (I):



(I),

где:

q равно 1 или 2;

R¹ представляет собой хлор, фтор или трифторметокси;

R² представляет собой водород, хлор, фтор или трифторметокси;

R^{3a} представляет собой трифторметил, циклопропил или изопропил;

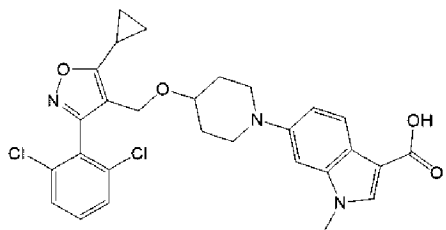
X представляет собой CH или N, при условии что когда X представляет собой CH, q равно 1; и

Ar¹ представляет собой индолил, бензотиенил, нафтил, фенил, бензоизотиазолил, индазолил или пиридинил, каждый из которых необязательно замещен метилом или фенилом,

или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления агонист FXR, вводимый нуждающемуся в этом пациенту, представляет собой соединение формулы (I), где R¹ представляет собой хлор или трифторметокси. В некоторых вариантах осуществления агонист FXR представляет собой соединение формулы (I), где R² представляет собой водород или хлор. В некоторых вариантах осуществления агонист FXR представляет собой соединение формулы (I), где R^{3a} представляет собой циклопропил или изопропил. В некоторых вариантах осуществления агонист FXR представляет собой соединение формулы (I), где Ar¹ представляет собой 5-бензотиенил, 6-бензотиенил, 5-индолил, 6-индолил или 4-фенил, каждый из которых необязательно замещен метилом. В некоторых вариантах осуществления агонист FXR представляет собой соединение формулы (I), где q равно 1, а X представляет собой N.

В некоторых вариантах осуществления агонист FXR представляет собой

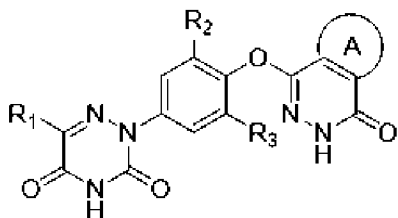


или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления агонист THRβ, вводимый нуждающемуся в этом пациенту, представляет собой ресметиром (MGL-3196). В некоторых вариантах осуществления агонист THRβ, вводимый нуждающемуся в этом пациенту, представляет собой VK2809 (от Viking Therapeutics). В некоторых вариантах осуществления агонист THRβ, вводимый нуждающемуся в этом пациенту, представляет собой собетиром. В некоторых вариантах осуществления агонист THRβ, вводимый нуждающемуся в этом пациенту, представляет собой эпротиром. В некоторых вариантах осуществления агонист THRβ, вводимый нуждающемуся в этом пациенту, представляет собой ALG-055009 (от Aligo). В некоторых вариантах осуществления агонист THRβ, вводимый нуждающемуся в этом пациенту, представляет собой CNPT-101101. В некоторых вариантах осуществления

агонист $\text{THR}\beta$, вводимый нуждающемуся в этом пациенту, представляет собой CNPT-101207. В некоторых вариантах осуществления агонист $\text{THR}\beta$, вводимый нуждающемуся в этом пациенту, представляет собой ASC41 (от Ascleitis).

В некоторых вариантах осуществления агонист $\text{THR}\beta$ представляет собой соединение формулы (II)



(II),

где:

R_1 выбран из группы, состоящей из водорода, циано, замещенного или незамещенного C_{1-6} алкила и замещенного или незамещенного C_{3-6} циклоалкила, причем заместитель выбран из группы, состоящей из атомов галогена, гидроксид и C_{1-6} алкокси;

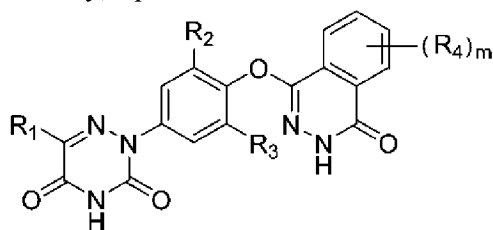
R_2 и R_3 каждый независимо выбран из группы, состоящей из атомов галогена и замещенного или незамещенного C_{1-6} алкила, причем заместитель выбран из группы, состоящей из атомов галогена, гидроксид и C_{1-6} алкокси;

кольцо A представляет собой замещенное или незамещенное насыщенное или ненасыщенное C_{5-10} алифатическое кольцо или замещенное или незамещенное C_{5-10} ароматическое кольцо, причем заместитель представляет собой одно или большее количество веществ, выбранных из группы, состоящей из водорода, атомов галогена, гидроксид, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHC}_{1-4}$ алкила, $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ алкила})_2$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHC}_{1-4}$ алкила, $-\text{CON}(\text{C}_{1-4} \text{ алкила})_2$, $-\text{NHCOC}_{1-4}$ алкила, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси или C_{3-6} циклоалкила, и когда присутствуют два заместителя, два заместителя могут образовывать кольцевую структуру вместе с атомом углерода, присоединенным к ним; и

атомы галогена выбраны из группы, состоящей из F, Cl и Br,

или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления агонист $\text{THR}\beta$, вводимый нуждающемуся в этом пациенту, представляет собой соединение формулы (IIa)



(IIa),

где:

R_1 - R_3 определены, как подробно описано в данном документе для формулы (II);

R_4 выбран из группы, состоящей из водорода, атомов галогена, гидроксигруппы, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHC}_{1-4}$ алкила, $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ алкила})_2$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHC}_{1-4}$ алкила, $-\text{CON}(\text{C}_{1-4} \text{ алкила})_2$, $-\text{NHCOC}_{1-4}$ алкила, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси и C_{3-6} циклоалкила;

m представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 4; и

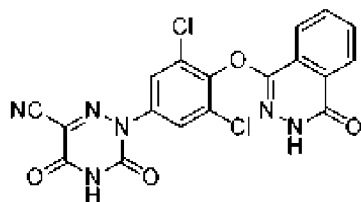
атомы галогена выбраны из группы, состоящей из F, Cl и Br.

или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления, где R_4 выбран из группы, состоящей из водорода, атомов галогена, гидроксигруппы, $-\text{OCF}_3$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси и C_{3-6} циклоалкила; а m представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 3.

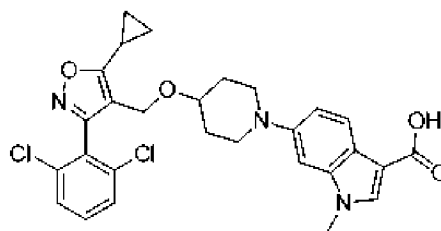
В некоторых вариантах осуществления, где R_1 выбран из группы, состоящей из водорода, циано и замещенного или незамещенного C_{1-6} алкила, причем заместитель выбран из группы, состоящей из атомов галогена, гидроксигруппы и C_{1-6} алкокси; а атомы галогена выбраны из группы, состоящей из F, Cl и Br.

В некоторых вариантах осуществления агонист $\text{THR}\beta$ представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

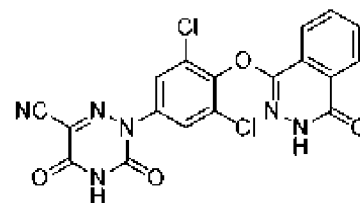
В некоторых вариантах осуществления предложены способы лечения расстройства печени у пациента, нуждающегося в этом, с помощью агониста фарнезоидного X-рецептора (FXR) и агониста рецептора тиреоидных гормонов бета ($\text{THR}\beta$), причем способы включают введение терапевтически эффективного количества агониста FXR, при



этом агонист FXR представляет собой

или его

фармацевтически приемлемую соль, и введение терапевтически эффективного количества



агониста $\text{THR}\beta$, при этом агонист $\text{THR}\beta$ представляет собой

или его фармацевтически приемлемую соль, при этом расстройство печени выбрано из воспаления печени, фиброза печени, алкогольного фиброза, стеатоза, алкогольного стеатоза, первичного склерозирующего холангита (ПСХ), первичного билиарного цирроза (ПБЦ), неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ).

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На Фиг. 1А показаны концентрации в плазме соединения 1 в различные моменты времени после внутривенного (в/в) введения крысам (1 мг/кг), собакам (1 мг/кг) и обезьянам (0,3 мг/кг).

На Фиг. 1В показаны концентрации в плазме соединения 1 в различные моменты времени после перорального введения мышам (10 мг/кг), крысам (10 мг/кг), собакам (3 мг/кг) и обезьянам (5 мг/кг).

На Фиг. 2А показано соотношение концентрации в печени и концентрации в плазме соединения 1, обетихоловой кислоты (ОХК), цилофексора или тропифексора после в/в введения 2 мг/кг крысам линии Спрег-Доули (СД).

На Фиг. 2В показано соотношение концентрации в тканях и концентрации в плазме соединения 1 для почек, легких и печени после в/в введения 2 мг/кг соединения 1 крысам линии СД с одновременным введением рифампицина или без него.

На Фиг. 3 показано распределение в тканях радиоактивно меченного соединения 1 в плазме, печени, тонком кишечнике, слепой кишке, почке, легких, сердце и коже после перорального введения 5 мг/кг соединения 1 крысам линии Лонг-Эванс.

На Фиг. 4 показана фармакодинамика введения соединения 1, измеренная с помощью 7-альфа-гидрокси-4-холестен-3-она (7АС4), после введения пероральной дозы 0,3 мг/кг, 1 мг/кг или 5 мг/кг яванским макакам.

На Фиг. 5А показана фармакокинетика введения соединения 1 после введения пероральной дозы 1 мг/кг в течение одного дня или 7 последовательных ежедневных доз яванским макакам.

На Фиг. 5В показана фармакодинамика введения соединения 1, измеренная с помощью 7-альфа-гидрокси-4-холестен-3-она (7АС4), после введения пероральной дозы 1 мг/кг в течение одного дня или 7 последовательных ежедневных доз яванским макакам.

На Фиг. 6 показаны результаты измерений кПЦР-РВ экспрессии РНК SHP1 печени, OSTb печени, SHP1 подвздошной кишки и FGF15 подвздошной кишки после введения 10 мг/кг соединения 1, 30 мг/кг ОХК или носителя в качестве контроля мышам линии C57BL/6.

На Фиг. 7А показано количество дифференциально экспрессируемых генов (по сравнению с лечением носителем: кратное изменение $> 1,5$ раза; $p < 0,05$), модулируемых введением 10 мг/кг соединения 1 (всего 500 модулированных генов) или 30 мг/кг ОХК мышам линии C57BL/6 (всего 44 модулированных гена), а также количество общих дифференциально экспрессируемых генов, которые модулируются обоими соединениями (всего 37 генов).

На Фиг. 7В показаны средние уровни экспрессии (продемонстрированные значением CPM) выбранных генов, связанных с FXR, у мышей линии C57BL/6, которым вводили 10 мг/кг соединения 1, или 30 мг/кг ОХК, или носитель в качестве контроля.

На Фиг. 7С показано количество путей, обогащенных ($p < 0,05$) введением 10 мг/кг соединения 1 (32 пути) или 30 мг/кг ОХК мышам линии C57BL/6 (6 путей), а также количество путей, обогащенных обоими соединениями (2 пути).

На Фиг. 7D показано 25 путей, наиболее статистически обогащенных при введении 10 мг/кг соединения 1 мышам линии C57BL/6, а также показано сравнение обогащения этих путей с обогащением при введении 30 мг/кг ОХК.

На Фиг. 8 показан дизайн исследования, изучающего эффективность соединения 1 на мышинной модели НАСГ.

На Фиг. 9 показана оценка активности НАЖБП (NAFLD Activity Score - NAS) у контрольных мышей и мышей, получавших лечение 10, 30 и 100 мг/кг соединения 1.

На Фиг. 10А показана оценка стеатоза у контрольных мышей и мышей с НАСГ, получавших лечение 10, 30 и 100 мг/кг соединения 1.

На Фиг. 10В показана оценка воспаления у контрольных мышей и мышей с НАСГ, получавших лечение 10, 30 и 100 мг/кг соединения 1.

На Фиг. 10С показана оценка баллонирования у контрольных мышей и мышей с НАСГ, получавших лечение 10, 30 и 100 мг/кг соединения 1.

На Фиг. 11А показан гистологический срез фиброза у контрольных мышей и мышей с НАСГ, получавших лечение 100 мг/кг соединения 1.

На Фиг. 11В показано количество фиброза у контрольных мышей и мышей с НАСГ, получавших лечение 10, 30 и 100 мг/кг соединения 1.

На Фиг. 12А показаны уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ) в сыворотке у контрольных мышей и мышей с НАСГ, получавших лечение 10, 30 и 100 мг/кг соединения 1.

На Фиг. 12В показан уровень аспартатаминотрансферазы (АСТ) у контрольных мышей и мышей с НАСГ, получавших лечение 10, 30 и 100 мг/кг соединения 1.

На Фиг. 12С показаны уровни триглицеридов в сыворотке у контрольных мышей и мышей с НАСГ, получавших лечение 10, 30 и 100 мг/кг соединения 1.

На Фиг. 12D показаны уровни общего холестерина в сыворотке у контрольных мышей и мышей с НАСГ, получавших лечение 10, 30 и 100 мг/кг соединения 1.

На Фиг. 13А показаны уровни триглицеридов в печени у контрольных мышей и мышей с НАСГ, получавших лечение 10, 30 и 100 мг/кг соединения 1.

На Фиг. 13В показана репрезентативная оценка гистологии стеатоза у контрольных мышей и мышей с НАСГ, получавших лечение 100 мг/кг соединения 1.

На Фиг. 14А показана экспрессия COL1A1 в печени у контрольных мышей и мышей с НАСГ, получавших лечение 10, 30 и 100 мг/кг соединения 1.

На Фиг. 14В показаны уровни экспрессии воспалительных генов у контрольных мышей и мышей с НАСГ, получавших лечение 30 мг/кг соединения 1.

На Фиг. 14С показана экспрессия генов фиброза у контрольных мышей и мышей с НАСГ, получавших лечение 30 мг/кг соединения 1.

На Фиг. 15А показан эффект соединения 2 на уровень холестерина в сыворотке в крысиной гиперхолестеринемической модели.

На Фиг. 15В показан эффект соединения 2 на уровень триглицеридов в сыворотке в крысиной гиперхолестеринемической модели.

На Фиг. 16 показан эффект соединения 2 на массу тела и органов в мышинной модели НАСГ.

На Фиг. 17 показан эффект соединения 2 на стеатоз, воспаление и фиброз печени в мышинной модели НАСГ.

На Фиг. 18 показан эффект соединения 2 на липиды и индикаторы повреждения печени (АЛТ) в мышинной модели НАСГ.

На Фиг. 19 показаны эффекты соединения 2 на экспрессию генов, связанных с коллагеновым внеклеточным матриксом и активацией звездчатых клеток печени.

На Фиг. 20 показан дифференциальный анализ экспрессии генов для выбранных биологических процессов в модели НАСГ у мышей, получавших лечение 3 мг/кг соединения 1 и/или 1 мг/кг соединения 2.

На Фиг. 21 показано количество и перекрытие дифференциально экспрессируемых генов (differentially expressed genes - DEG), идентифицированных в модели НАСГ у мышей, получавших лечение 3 мг/кг соединения 1, 1 мг/кг соединения 2 или 3 мг/кг соединения 1 и 1 мг/кг соединения 2, по сравнению с контрольной моделью НАСГ, получавшей носитель.

На Фиг. 22 показано количество и перекрытие биологических процессов, которые были значительно обогащены в модели НАСГ у мышей, получавших лечение 3 мг/кг соединения 1, 1 мг/кг соединения 2 или 3 мг/кг соединения 1 и 1 мг/кг соединения 2, по сравнению с контрольной моделью НАСГ, получавшей носитель.

На Фиг. 23 показан стеатоз, воспаление и фиброз печени, а также уровень триглицеридов, общий холестерин и уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) в сыворотке в модели НАСГ у мышей, получавших лечение 3 мг/кг соединения 1, 1 мг/кг соединения 2 или 3 мг/кг соединения 1 и 1 мг/кг соединения 2, по сравнению с контрольной моделью НАСГ, получавшей носитель.

На Фиг. 24 показаны уровни экспрессии генов, связанных с путями FXR и THR β , в модели НАСГ у мышей, получавших лечение 3 мг/кг соединения 1, 1 мг/кг соединения 2 или 3 мг/кг соединения 1 и 1 мг/кг соединения 2, по сравнению с контрольной моделью НАСГ, получавшей носитель.

На Фиг. 25 показаны средние уровни экспрессии (количество на миллион считываний (count per million reads - CPM)) генов, связанных с путями фиброза и воспаления, которые были определены с помощью РНК-секвенирования. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, **** $p < 0,0001$ в модели НАСГ у мышей по сравнению с контрольной моделью (НАСГ), получавшей носитель.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Определения

При использовании в данном документе применяются следующие определения, если не указано иное. Кроме того, если какой-либо термин или символ, используемый в данном документе, не определен в соответствии со сформулированными ниже определениями, он имеет свое обычное значение, используемое в данной области техники.

Термин «содержащий» предназначен для обозначения того, что композиции и способы включают в себя перечисленные элементы, но не исключают других. Термин «состоящий по существу из» при использовании для определения композиций и методов означает исключение других элементов, имеющих какое-либо существенное значение для комбинации. Например, композиция, по существу состоящая из элементов, определенных в данном документе, не будет исключать других элементов, которые не оказывают материального эффекта на основные и новые характеристики заявленного изобретения. Термин «состоящий из» означает исключение более чем следового количества, например, других ингредиентов и изложенных существенных стадий способа. Варианты осуществления, определяемые каждым из этих переходных терминов, входят в объем настоящего изобретения.

Термин «комбинированная терапия» или «комбинированное лечение» относится к использованию двух или более препаратов или агентов при лечении, например, использование соединения формулы (I) или (II), как описано в данном документе, вместе с другим агентом, пригодным для лечения расстройств печени, таких как НАЖБП, НАСГ, а также симптомов и проявлений каждого из них, является комбинированной терапией. Введение в «комбинации» относится к введению двух агентов (например, соединения формулы (I) или (II), как описано в данном документе, и другого агента) любым способом, при котором фармакологические эффекты обоих веществ будут проявляться у пациента одновременно. Таким образом, введение в комбинации не требует, чтобы одна фармацевтическая композиция, одна и та же лекарственная форма или даже один и тот же путь введения использовались для введения обоих агентов или чтобы два агента вводились точно в одно и то же время. Оба агента также могут быть составлены в виде одной фармацевтически приемлемой композиции. Неограничивающим примером такой одной композиции является пероральная композиция или пероральная лекарственная форма. Например, помимо прочего, предполагается, что соединение формулы (I) или (II) могут вводить в виде комбинированной терапии с другим агентом в соответствии с настоящим изобретением.

В контексте данного документа термин «вспомогательное вещество» означает инертное или неактивное вещество, которое может использоваться при получении лекарственного средства или фармацевтического препарата, такого как таблетка, содержащая соединение по изобретению в качестве активного ингредиента. Терминами вспомогательное вещество могут охватываться различные вещества, включая, помимо прочего, любое вещество, используемое в качестве связывающего вещества, разрыхлителя, покрытия, вспомогательного средства для прессования/инкапсулирования, крема или лосьона, смазывающего вещества, растворов для парентерального введения,

материалов для жевательных таблеток, подсластителя или ароматизатора, суспендирующего/гелеобразующего агента или агента для влажной грануляции. Связывающие вещества включают в себя, *например*, карбомеры, повидон, ксантановую камедь и т. п.; покрытия включают в себя, *например*, ацетатфталат целлюлозы, этилцеллюлозу, геллановую камедь, мальтодекстрин, кишечнорастворимые покрытия и т. п.; вспомогательные средства для прессования/инкапсулирования включают в себя, *например*, карбонат кальция, декстрозу, фруктозу пп (пп - прямого прессования), мед пп, лактозу (ангидрат или моногидрат; необязательно в комбинации с аспартамом, целлюлозой или микрокристаллической целлюлозой), крахмал пп, сахарозу и т. п.; разрыхлители включают в себя, *например*, кроскармеллозу натрия, геллановую камедь, гликолят крахмала натрия и т. п.; кремы или лосьоны включают в себя, *например*, мальтодекстрин, каррагинаны и т. п.; смазывающие вещества включают в себя, *например*, стеарат магния, стеариновую кислоту, стеарилфумарат натрия и т. п.; материалы для жевательных таблеток включают в себя, *например*, декстрозу, фруктозу пп, лактозу (моногидрат, необязательно в комбинации с аспартамом или целлюлозой) и т. п.; суспендирующие/гелеобразующие агенты включают в себя, *например*, каррагинан, гликолят крахмала натрия, ксантановую камедь и т. п.; подсластители включают в себя, *например*, аспартам, декстрозу, фруктозу пп, сорбит, сахарозу пп и т. п.; и агенты для влажной грануляции включают в себя, *например*, карбонат кальция, мальтодекстрин, микрокристаллическую целлюлозу и т. п.

Термин «пациент» относится к млекопитающим и включает в себя людей и отличных от человека млекопитающих. Примеры пациентов включают в себя, помимо прочего, мышей, крыс, хомяков, морских свинок, свиней, кроликов, кошек, собак, коз, овец, коров и людей. В некоторых вариантах осуществления пациент относится к человеку.

Термин «фармацевтически приемлемый» означает безопасный и нетоксичный, предпочтительно для *in vivo* введения, более предпочтительно для введения человеку.

«Фармацевтически приемлемая соль» относится к соли, которая является фармацевтически приемлемой. Соединение, описанное в данном документе, могут вводить в виде фармацевтически приемлемой соли.

«Соль» относится к ионному соединению, образованному между кислотой и основанием. Когда соединение, представленное в данном документе, содержит кислотную функциональную группу, такие соли включают в себя, помимо прочего, соли щелочных металлов, соли щелочноземельных металлов и аммониевые соли. В контексте данного документа аммониевые соли включают в себя соли, содержащие протонированные азотистые основания и алкилированные азотистые основания. Типичные и неограничивающие катионы, применимые в фармацевтически приемлемых солях, включают в себя Na, K, Rb, Cs, NH₄, Ca, Ba, имидазолиевые и аммониевые катионы на основе встречающихся в природе аминокислот. Когда соединения, используемые в данном документе, содержат основную функциональную группу, такие соли включают в

себя, помимо прочего, соли органических кислот, таких как карбоновые кислоты и сульфоновые кислоты, и соли минеральных кислот, таких как галогениды водорода, серная кислота, фосфорная кислота и т. п. Типичные и неограничивающие анионы, применимые в фармацевтически приемлемых солях, включают в себя оксалат, малеат, ацетат, пропионат, сукцинат, тартрат, хлорид, сульфат, бисульфат, одно-, двух- и трехосновный фосфат, мезилат, тозилат и т. п.

«Терапевтически эффективное количество» или доза соединения или композиции относится к такому количеству соединения или композиции, которое приводит к уменьшению или ингибированию симптомов или продлению выживаемости у пациента. Результаты могут потребовать нескольких доз соединения или композиции.

Термин «лечение» или «лечить» относится к подходу для получения благоприятных или желаемых результатов, включая клинические результаты. Для целей данного изобретения полезные или желаемые результаты включают в себя, помимо прочего, один или большее количество из следующих эффектов: уменьшение одного или большего количества симптомов, вызванных заболеванием или расстройством; уменьшение степени заболевания или расстройства; стабилизация заболевания или расстройства (*например*, предотвращение или задержка ухудшения заболевания или расстройства); отсрочка возникновения или рецидива заболевания или расстройства; отсрочка или замедление прогрессирования заболевания или расстройства; улучшение состояния при заболевании или расстройстве; обеспечение ремиссии (частичной или полной) заболевания или расстройства; снижение дозы одного или большего количества других лекарственных средств, необходимых для лечения заболевания или расстройства; усиление эффекта другого лекарственного средства, применяемого для лечения заболевания или расстройства; отсрочка прогрессирования заболевания или расстройства; повышение качества жизни и/или продление выживаемости пациента. Также под «лечением» понимается уменьшение патологических последствий заболевания или расстройства. Способы по настоящему изобретению предусматривают любой один или большее количество из этих аспектов лечения.

В контексте данного документа «отсрочка» развития заболевания означает отложить, препятствовать, замедлить, затормозить, стабилизировать и/или задержать развитие заболевания, и/или замедлить прогрессирование или изменить процесс и/или курс основного заболевания, как только оно возникло. Эта задержка может быть различной продолжительности в зависимости от истории болезни и/или индивидуума, который подлежит лечению. Как будет очевидно специалисту в данной области техники, достаточная или значительная задержка может по существу охватывать предотвращение, так что у индивидуума не будут развиваться клинические симптомы, связанные с заболеванием. Способ, который «задерживает» развитие заболевания, представляет собой способ, который снижает вероятность развития заболевания в течение заданного периода времени и/или уменьшает степень заболевания в течение заданного периода времени при

сравнении с неиспользованием этого способа, включая стабилизацию одного или большего количества симптомов, возникающих в результате заболевания.

Индивидуум, который «подвержен риску» развития заболевания, может иметь или не иметь выявляемое заболевание, а также может проявлять или не проявлять выявляемое заболевание до применения способов лечения, описанных в данном документе. Термин «подвержен риску» означает, что у индивидуума имеется один или большее количество так называемых факторов риска, которые представляют собой измеряемые параметры, которые коррелируют с развитием заболевания. Индивидуум, у которого присутствует один или большее количество этих факторов риска, имеет более высокую вероятность развития заболевания, чем индивидуум, у которого эти факторы риска отсутствуют. Такие факторы риска включают в себя, помимо прочего, возраст, пол, расовую принадлежность, рацион, наличие в анамнезе предшествующего заболевания, наличие заболевания-предвестника и генетические (*т. е.* наследственные) факторы. Соединения в некоторых вариантах осуществления могут вводиться субъекту (включая человека), который подвержен риску развития заболевания или патологического состояния или в семейном анамнезе которого имеется это заболевание или патологическое состояние.

Термин «стереоизомер» или «стереоизомеры» относится к соединениям, которые отличаются по стереогенности составляющих атомов, например, помимо прочего, по хиральности одного или более стереоцентров или в отношении цис- или транс-конфигурации углерод-углеродной или углерод-азотной двойной связи. Стереоизомеры включают в себя энантиомеры и диастереомеры.

«Алкил» относится к одновалентным насыщенным алифатическим гидрокарбильным группам, имеющим от 1 до 12 атомов углерода, предпочтительно от 1 до 10 атомов углерода и более предпочтительно от 1 до 6 атомов углерода. Данный термин включает в себя, например, линейные и разветвленные гидрокарбильные группы, такие как метил (CH_3 -), этил (CH_3CH_2 -), *n*-пропил ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ -), изопропил ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ -), *n*-бутил ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -), изобутил ($(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$ -), *втор*-бутил ($(\text{CH}_3)(\text{CH}_3\text{CH}_2)\text{CH}$ -), *трет*-бутил ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$ -), *n*-пентил ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -) и неопентил ($(\text{CH}_3)_3\text{CCCH}_2$ -). C_x алкил относится к алкильной группе, имеющей *x* атомов углерода.

«Алкилен» относится к двухвалентным насыщенным алифатическим гидрокарбильным группам, имеющим от 1 до 12 атомов углерода, предпочтительно от 1 до 10 атомов углерода и более предпочтительно от 1 до 6 атомов углерода. Данный термин включает в себя, например, линейные и разветвленные гидрокарбильные группы, такие как метилен ($-\text{CH}_2-$), этилен ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}(\text{Me})-$), пропилен ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, или $-\text{CH}(\text{Me})\text{CH}_2-$, или $-\text{CH}(\text{Et})-$) и т. п.

«Алкенил» относится к неразветвленным или разветвленным одновалентным гидрокарбильным группам, имеющим от 2 до 6 атомов углерода и предпочтительно от 2 до 4 атомов углерода и имеющим по меньшей мере 1, а предпочтительно от 1 до 2 участков виниловой ($>\text{C}=\text{C}<$) ненасыщенности. Такие группы представлены, например, винилом, аллилом и бут-3-ен-1-илом. В данный термин включены *цис*- и *транс*-изомеры

или смеси этих изомеров. C_x алкенил относится к алкенильной группе, имеющей x атомов углерода.

«Алкинил» относится к неразветвленным или разветвленным одновалентным гидрокарбильным группам, имеющим от 2 до 6 атомов углерода и предпочтительно от 2 до 3 атомов углерода и имеющим по меньшей мере 1, а предпочтительно от 1 до 2 участков ацетиленовой ($-C\equiv C-$) ненасыщенности. Примеры таких алкинильных групп включают в себя ацетиленил ($-C\equiv CH$) и пропаргил ($-CH_2C\equiv CH$). C_x алкинил относится к алкинильной группе, имеющей x атомов углерода.

«Алкокси» относится к группе $-O$ -алкил, где алкил определен в данном документе. Алкокси включает в себя, например, метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси, *n*-бутокси, *трет*-бутокси, *втор*-бутокси *n*-пентокси.

«Арил» относится к одновалентной ароматической карбоциклической группе из 6-14 атомов углерода, имеющей одно кольцо (*например*, фенил (Ph)) или несколько конденсированных колец (*например*, нафтил или антрил), причем конденсированные кольца могут быть или не быть ароматическими (*например*, 2-бензоксазолинон, 2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он-7-ил и т. п.), при условии что точка присоединения находится в ароматическом атоме углерода. Предпочтительные арильные группы включают в себя фенил и нафтил.

«Циано» относится к группе $-C\equiv N$.

«Циклоалкил» относится к насыщенным или ненасыщенным, но неароматическим циклическим алкильным группам из 3-10 атомов углерода, предпочтительно из 3-8 атомов углерода и более предпочтительно из 3-6 атомов углерода, имеющим одно или несколько циклических колец, включая конденсированные, мостиковые и спиро-кольцевые системы. C_x циклоалкил относится к циклоалкильной группе, имеющей x кольцевых атомов углерода. Примеры подходящих циклоалкильных групп включают в себя, например, адамантил, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклооктил. Одно или большее количество колец могут представлять собой арильное, гетероарильное или гетероциклическое, при условии что точка присоединения находится на неароматическом, негетероциклическом кольце, насыщенном карбоциклическом кольце. «Замещенный циклоалкил» относится к циклоалкильной группе, имеющей от 1 до 5 или предпочтительно от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, тиона, алкила, замещенного алкила, алкенила, замещенного алкенила, алкинила, замещенного алкинила, алкокси, замещенного алкокси, ацила, ациламино, ацилокси, амина, замещенного амина, аминокарбонила, аминотиокарбонила, аминокарбониламино, аминотиокарбониламино, аминокарбонилокси, аминосульфонила, аминосульфонокси, аминосульфоиламино, амидино, арила, замещенного арила, арилокси, замещенного арилокси, арилтио, замещенного арилтио, карбоксила, сложного эфира карбоновой кислоты, (сложный эфир карбоновой кислоты)амино, (сложный эфир карбоновой кислоты)окси, циано, циклоалкила, замещенного циклоалкила, циклоалкилокси, замещенного циклоалкилокси, циклоалкилтио, замещенного циклоалкилтио, гуанидино,

замещенного гуанидино, галогена, гидроксид, гетероарила, замещенного гетероарила, гетероарилокси, замещенного гетероарилокси, гетероарилтио, замещенного гетероарилтио, гетероцикла, замещенного гетероцикла, гетероциклилокси, замещенного гетероциклилокси, гетероциклилтио, замещенного гетероциклилтио, нитро, SO_3H , замещенного сульфонила, сульфонилокси, тиоацета, тиола, алкилтио и замещенного алкилтио, где указанные заместители определены в данном документе.

«Гало» или «галоген» относится к фтору, хлору, бром и йоду, а предпочтительно - к фтору или хлору.

«Гидроксид» или «гидроксил» относится к группе $-\text{OH}$.

«Гетероарил» относится к ароматической группе из 1-10 атомов углерода и 1-4 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы в кольце. Такие гетероарильные группы могут иметь одно кольцо (*например*, пиридинил или фурил) или несколько конденсированных колец (*например*, индолизинил или бензотиенил), причем конденсированные кольца могут или не могут быть ароматическими и/или содержать гетероатом, при условии что точка присоединения находится на атоме ароматической гетероарильной группы. В одном варианте осуществления кольцевые атомы азота и/или серы гетероарильной группы необязательно окислены для получения N-оксидных ($\text{N} \rightarrow \text{O}$), сульфинильных или сульфонильных фрагментов. Предпочтительные гетероарилы включают в себя 5- или 6-членные гетероарилы, такие как пиридинил, пирролил, тиофенил и фуранил. Другие предпочтительные гетероарилы включают в себя 9- или 10-членные гетероарилы, такие как индолил, хинолинил, хинолонил, изохинолинил и изохинолонил.

«Гетероцикл», или «гетероциклический», или «гетероциклоалкил», или «гетероциклил» относится к насыщенной или частично насыщенной, но неароматической группе, имеющей от 1 до 10 кольцевых атомов углерода, предпочтительно от 1 до 8 атомов углерода и более предпочтительно от 1 до 6 атомов углерода, и от 1 до 4 кольцевых гетероатомов, предпочтительно от 1 до 3 гетероатомов и более предпочтительно от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, серы или кислорода. C_x гетероциклоалкил относится к гетероциклоалкильной группе, имеющей x кольцевых атомов, включая кольцевые гетероатомы. Гетероцикл охватывает одно кольцо или несколько конденсированных колец, включая конденсированные, мостиковые и спиро-кольцевые системы. В конденсированных кольцевых системах одно или большее количество колец могут представлять собой циклоалкил, арил или гетероарил, при условии что точка присоединения находится на неароматическом кольце. В одном варианте осуществления атомы азота и/или серы гетероциклической группы необязательно окислены для получения N-оксидных, сульфинильных, сульфонильных фрагментов.

Примеры гетероциклила и гетероарила включают в себя, помимо прочего, азетидинил, пирролил, имидазолил, пиразолил, пиридил, пиразил, пиримидил, пиридазил, индолизинил, изоиндолил, индолил, дигидроиндолил, индазолил, пуринил, хинолизинил,

изохинолинил, хинолинил, фталазинил, нафтилпиридинил, хиноксалинил, хиназолинил, циннолинил, птеридинил, карбазолил, карболинил, фенантридинил, акридинил, фенантролинил, изотиазолил, феназинил, изоксазолил, феноксазинил, фенотиазинил, имидазолидинил, имидазолинил, пиперидинил, пиперазинил, индолинил, фталимидил, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил, 4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофенил, тиазолил, тиазолидинил, тиофенил, бензо[b]тиофенил, морфолинил, тиоморфолинил (также называемый тиаморфолинил), 1,1-диоксотiomорфолинил, пиперидинил, пирролидинил и тетрагидрофуранил.

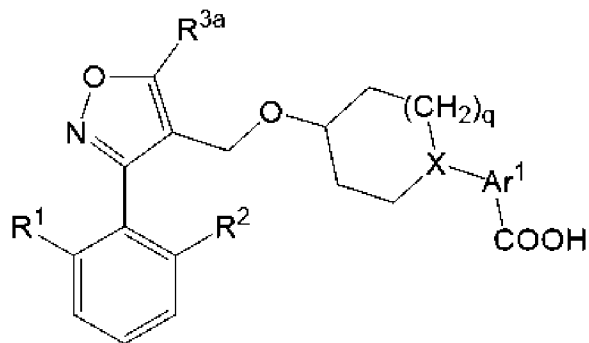
«Окс» относится к атому (=O) или (O).

Термин «необязательный» или «необязательно», используемый на всем протяжении в описании, означает, что описанное после него событие или обстоятельство может произойти, а может не произойти, и что описание включает в себя случаи, когда данное событие или обстоятельство происходит, и случаи, когда оно не происходит. Например, фраза «атом азота необязательно окислен для получения N-оксидных ($N \rightarrow O$) фрагментов» означает, что атом азота может быть окислен, а может и не быть окислен, и что описание включает в себя ситуации, когда атом азота не окислен, и ситуации, когда атом азота окислен.

Агонисты FXR

Подходящие агонисты FXR, которые могут использоваться в соответствии со способами, описанными в данном документе, включают в себя, помимо прочего, обетихолевую кислоту, циклофексор, тропифексор, EYP001 (вонафексор, предложенное международное непатентованное наименование), MET409 (метакрин), MET642 (метакрин), EDP-305 (от Enanta), EDP-297 (Enanta) и соединение формулы (I) или фармацевтически приемлемую соль. Соединение формулы (I) описано в US2010/0152166, содержание которой полностью включено посредством ссылки, и конкретно в отношении соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или энантиомера, а также способов получения и применения вышеперечисленных соединений.

В некоторых вариантах осуществления агонист FXR представляет собой соединение формулы (I)



(I),

где:

q равно 1 или 2;

R^1 представляет собой хлор, фтор или трифторметокси;

R^2 представляет собой водород, хлор, фтор или трифторметокси;

R^{3a} представляет собой трифторметил, циклопропил или изопропил;

X представляет собой CH или N, при условии что когда X представляет собой CH, q равно 1; и

Ar^1 представляет собой индолил, бензотиенил, нафтил, фенил, бензоизотиазолил, индазолил или пиридилил, каждый из которых необязательно замещен метилом или фенилом,

или его фармацевтически приемлемую соль.

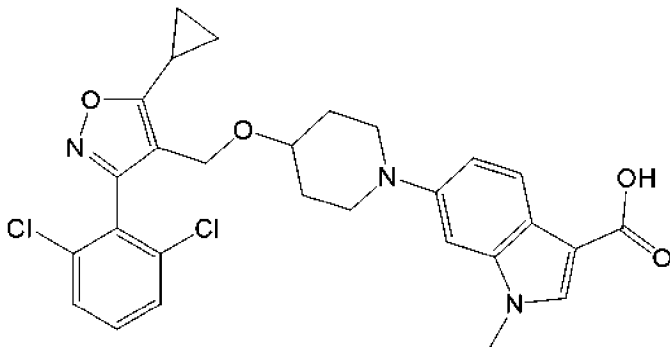
В некоторых вариантах осуществления агонист FXR представляет собой соединение формулы (I), где R^1 представляет собой хлор или трифторметокси; а R^2 представляет собой водород или хлор.

В некоторых вариантах осуществления агонист FXR представляет собой соединение формулы (I), где R^{3a} представляет собой циклопропил или изопропил.

В некоторых вариантах осуществления агонист FXR представляет собой соединение формулы (I), где Ar^1 представляет собой 5-бензотиенил, 6-бензотиенил, 5-индолил, 6-индолил или 4-фенил, каждый из которых необязательно замещен метилом.

В некоторых вариантах осуществления агонист FXR представляет собой соединение формулы (I), где q равно 1, а X представляет собой N.

В некоторых вариантах осуществления агонист FXR представляет собой соединение формулы 1:



или его фармацевтически приемлемую соль. «Соединение 1» относится к соединению формулы 1.

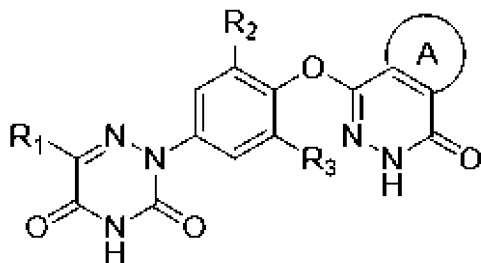
Агонисты $THR\beta$

[001] Подходящие агонисты $THR\beta$, которые могут использоваться в соответствии со способами, описанными в данном документе, включают в себя, помимо прочего, ресметиром (MGL-3196), VK2809 (от Viking Therapeutics), собетиром, эпротиром, ALG-055009 (от Aligo), CNPT-101101 (от FronThera Pharmaceuticals), CNPT-101207 (от FronThera Pharmaceuticals), ASC41 (Ascletis) и соединение формулы (II) или фармацевтически приемлемую соль.

[002] Соединения формулы (II) описаны в публикации заявки США № 20200190064, содержание которой полностью включено посредством ссылки, и конкретно

в отношении соединений формулы (II), таких как соединение 2, или их фармацевтически приемлемой соли или энантиомера, а также способов получения и применения вышеперечисленных соединений.

[003] В некоторых вариантах осуществления агонист $\text{THR}\beta$ представляет собой соединение формулы (II)



(II),

где:

R_1 выбран из группы, состоящей из водорода, циано, замещенного или незамещенного C_{1-6} алкила и замещенного или незамещенного C_{3-6} циклоалкила, причем заместитель выбран из группы, состоящей из атомов галогена, гидроксид и C_{1-6} алкокси;

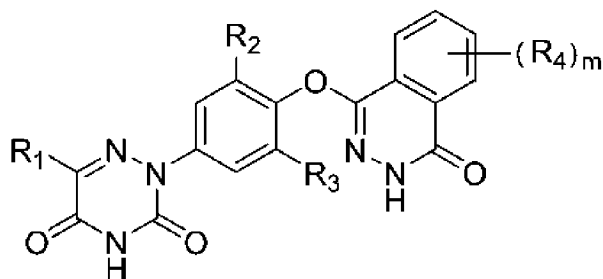
R_2 и R_3 каждый независимо выбран из группы, состоящей из атомов галогена и замещенного или незамещенного C_{1-6} алкила, причем заместитель выбран из группы, состоящей из атомов галогена, гидроксид и C_{1-6} алкокси;

кольцо A представляет собой замещенное или незамещенное насыщенное или ненасыщенное C_{5-10} алифатическое кольцо или замещенное или незамещенное C_{5-10} ароматическое кольцо, причем заместитель представляет собой одно или большее количество веществ, выбранных из группы, состоящей из водорода, атомов галогена, гидроксид, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHC}_{1-4}$ алкила, $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ алкила})_2$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHC}_{1-4}$ алкила, $-\text{CON}(\text{C}_{1-4} \text{ алкила})_2$, $-\text{NHCOC}_{1-4}$ алкила, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси и C_{3-6} циклоалкила, и когда присутствуют два заместителя, два заместителя могут образовывать кольцевую структуру вместе с атомом углерода, присоединенным к ним; и

атомы галогена выбраны из группы, состоящей из F, Cl и Br,

или его фармацевтически приемлемую соль.

[004] В некоторых вариантах осуществления агонист $\text{THR}\beta$ представляет собой соединение формулы (IIa)



(IIa),

где:

R_1 - R_3 определены, как подробно описано в данном документе для формулы (II);

R_4 выбран из группы, состоящей из водорода, атомов галогена, гидроксигруппы, $-OCF_3$, $-NH_2$, $-NHC_{1-4}$ алкила, $-N(C_{1-4} \text{ алкила})_2$, $-CONH_2$, $-CONHC_{1-4}$ алкила, $-CON(C_{1-4} \text{ алкила})_2$, $-NHCOC_{1-4}$ алкила, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси и C_{3-6} циклоалкила;

m представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 4; и

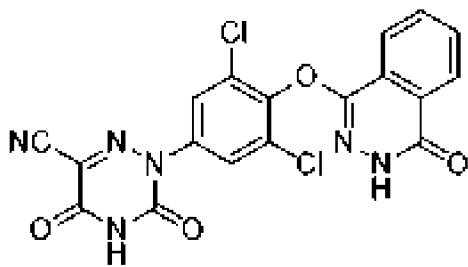
атомы галогена выбраны из группы, состоящей из F, Cl и Br.

или его фармацевтически приемлемую соль.

[005] В некоторых вариантах осуществления, где R_4 выбран из группы, состоящей из водорода, атомов галогена, гидроксигруппы, $-OCF_3$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси и C_{3-6} циклоалкила; а m представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 3.

[006] В некоторых вариантах осуществления, где R_1 выбран из группы, состоящей из водорода, циано и замещенного или незамещенного C_{1-6} алкила, причем заместитель выбран из группы, состоящей из атомов галогена, гидроксигруппы и C_{1-6} алкокси; а атомы галогена выбраны из группы, состоящей из F, Cl и Br.

[007] В некоторых вариантах осуществления агонист $THR\beta$ представляет собой соединение формулы 2:



или его фармацевтически приемлемую соль. «Соединение 2» относится к соединению формулы 2.

Фармацевтически приемлемые композиции и составы

[008] Фармацевтически приемлемые композиции или просто «фармацевтические композиции» любого из соединений, подробно описанных в данном документе, охватываются настоящим изобретением. Таким образом, изобретение включает в себя фармацевтические композиции, содержащие агонист FXR (такой как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль), агонист $THR\beta$ (такой как соединения формулы (II) или их фармацевтически приемлемая соль) и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль присоединения кислоты, такую как соль, образованная с неорганической или органической кислотой. Фармацевтические композиции в соответствии с изобретением могут иметь форму, пригодную для перорального, буккального, парентерального, назального, местного или ректального введения, или форму, пригодную для введения путем ингаляции.

[009] Соединение, подробно описанное в данном документе, может в одном аспекте находиться в очищенной форме, а композиции, содержащие соединение в очищенных формах, подробно описаны в данном документе. Предложены композиции, содержащие соединение, подробно описанное в данном документе, или его соль, такие как

композиции из по существу чистых соединений. В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая соединение, подробно описанное в данном документе, или его соль, находится в по существу чистой форме. В одном варианте «по существу чистый» подразумевает композицию, которая содержит не более чем 35% примеси, причем примесь обозначает соединение, отличное от соединения, составляющего большую часть композиции, или его соли. Например, композиция по существу чистого соединения подразумевает композицию, которая содержит не более чем 35% примеси, причем примесь обозначает соединение, отличное от этого соединения или его соли. В одном варианте предложена композиция по существу чистого соединения или его соли, причем композиция содержит не более чем 25% примеси. В другом варианте предложена композиция по существу чистого соединения или его соли, причем композиция содержит не более чем 20% примеси. В еще одном варианте предложена композиция по существу чистого соединения или его соли, причем композиция содержит не более чем 10% примеси. В дополнительном варианте предложена композиция по существу чистого соединения или его соли, причем композиция содержит не более чем 5% примеси. В другом варианте предложена композиция по существу чистого соединения или его соли, причем композиция содержит не более чем 3% примеси. В еще одном варианте предложена композиция по существу чистого соединения или его соли, причем композиция содержит не более чем 1% примеси. В дополнительном варианте предложена композиция по существу чистого соединения или его соли, причем композиция содержит не более чем 0,5% примеси. В еще других вариантах композиция по существу чистого соединения означает, что композиция содержит не более чем 15%, или предпочтительно не более чем 10%, или более предпочтительно не более чем 5%, или даже более предпочтительно не более чем 3%, и наиболее предпочтительно не более чем 1% примеси, причем примесь может представлять собой соединение в другой стереохимической форме.

[010] В одном варианте соединения в данном документе представляют собой синтетические соединения, приготовленные для введения индивидууму, такому как человек. В другом варианте предложены композиции, содержащие соединение в по существу чистой форме. В другом варианте изобретение охватывает фармацевтические композиции, содержащие соединение, подробно описанное в данном документе, и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество. В другом варианте предложены способы введения соединения. Очищенные формы, фармацевтические композиции и способы введения соединений пригодны для любого соединения или его формы, подробно описанных в данном документе.

[011] Соединения могут быть составлены для любого доступного способа доставки, включая пероральную, мукозальную (*например*, назальную, сублингвальную, вагинальную, буккальную или ректальную), парентеральную (*например*, внутримышечную, подкожную или внутривенную), местную или трансдермальную доставку. Соединение может быть составлено с подходящими носителями для

обеспечения форм доставки, которые включают в себя, помимо прочего, таблетки, капли, капсулы (такие как твердые желатиновые капсулы или мягкие эластичные желатиновые капсулы), облатки, пастилки, таблетки для рассасывания, жевательные резинки, дисперсии, суппозитории, мази, катаплазмы (припарки), пасты, порошки, повязки, кремы, растворы, пластыри, аэрозоли (*например*, назальные спреи или ингаляторы), гели, суспензии (*например*, водные или неводные жидкие суспензии, эмульсии масло-в-воде или жидкие эмульсии вода-в-масле), растворы и эликсиры.

[012] Соединения, описанные в данном документе, можно использовать для получения состава, такого как фармацевтический состав, путем объединения соединений в качестве активных ингредиентов с фармацевтически приемлемым носителем, таким как упомянутые выше. В зависимости от терапевтической формы системы (*например*, трансдермальный пластырь в сравнении с пероральной таблеткой) носитель может находиться в различных формах. Кроме того, фармацевтические составы могут содержать консерванты, солюбилизаторы, стабилизаторы, повторно смачивающие агенты, эмульгаторы, подсластители, красители, регуляторы и соли для регулировки осмотического давления, буферы, покрывающие агенты или антиоксиданты. Составы, содержащие соединение, также могут содержать другие вещества, которые обладают ценными терапевтическими свойствами. Фармацевтические составы могут быть получены с помощью известных фармацевтических способов. Подходящие составы можно найти, *например*, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott Williams & Wilkins, 21st ed. (2005), которая включена в данный документ посредством ссылки.

[013] Соединения, описанные в данном документе, можно вводить индивидуумам (*например*, человеку) в форме общепринятых пероральных композиций, таких как таблетки, таблетки, покрытые оболочкой, и гелевые капсулы с твердой или мягкой оболочкой, эмульсии или суспензии. Примерами носителей, которые могут использоваться для получения таких композиций, является лактоза, кукурузный крахмал или его производные, тальк, стеарат или его соли и *т. п.* Приемлемыми носителями для гелевых капсул с мягкой оболочкой являются, например, растительные масла, воск, жиры, полутвердые и жидкие полиолы и *т. д.* Кроме того, фармацевтические составы могут содержать консерванты, солюбилизаторы, стабилизаторы, повторно смачивающие агенты, эмульгаторы, подсластители, красители, регуляторы и соли для регулировки осмотического давления, буферы, покрывающие агенты или антиоксиданты.

[014] Описаны композиции, содержащие два соединения, используемых в данном документе. Любое из соединений, описанных в данном документе, можно получить в виде таблетки в любой лекарственной форме, описанной в данном документе.

[015] Настоящее изобретение дополнительно охватывает наборы (*например*, упаковки лекарственных средств). Предложенный набор может содержать фармацевтические композиции или соединения, описанные в данном документе, и контейнеры (*например*, флаконы с лекарственными средствами, ампулы, бутылки, шприцы и/или подупаковки, или другие подходящие контейнеры). В некоторых вариантах

осуществления набор включает в себя контейнер, содержащий агонист FXR (такой как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль) и агонист THR β (такой как соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль). В других вариантах осуществления набор включает в себя первый контейнер, содержащий агонист FXR (такой как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль), и второй контейнер, содержащий агонист THR β (такой как соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль).

[016] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит агонист FXR и агонист THR β , описанные в данном документе. В некоторых вариантах осуществления такая композиция включает в себя соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемую соль, и соединение формулы (II), или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложена лекарственная форма, содержащая терапевтически эффективное количество соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли, и терапевтически эффективное количество соединения формулы (II), или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль, представляет собой соединение 1, а соединение формулы (II), или его фармацевтически приемлемая соль, представляет собой соединение 2, как описано в данном документе.

Способы применения и применения

[017] Соединения и композиции, описанные в данном документе, могут в некоторых аспектах использоваться для лечения или предотвращения расстройств печени. В некоторых вариантах осуществления способ лечения или предотвращения расстройства печени у пациента, нуждающегося в этом, включает введение пациенту агониста фарнезоидного X-рецептора (FXR) и агониста рецептора тиреоидных гормонов бета (THR β). В некоторых вариантах осуществления агонист FXR представляет собой соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемую соль, а агонист THR β представляет собой соединение формулы (II), или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль, представляет собой соединение 1, а соединение формулы (II), или его фармацевтически приемлемая соль, представляет собой соединение 2, как описано в данном документе. Не ограничиваясь какой-либо теорией, считается, что комбинация агониста FXR и агониста THR β в соответствии со способами, описанными в данном документе, может эффективно обеспечивать лечение по сравнению с монотерапией и тем самым уменьшать дозозависимые нежелательные эффекты, которые могут сопровождать лечение монотерапией.

[018] Расстройства печени включают в себя, помимо прочего, воспаление, фиброз и стеатогепатит печени. В некоторых вариантах осуществления расстройство печени выбрано из воспаления печени, фиброза печени, алкогольного фиброза, стеатоза, алкогольного стеатоза, первичного склерозирующего холангита (ПСХ), первичного

билиарного цирроза (ПБЦ), неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ). В определенных вариантах осуществления расстройство печени выбрано из: фиброза печени, алкогольного фиброза, стеатоза, алкогольного стеатоза, НАЖБП и НАСГ. В одном варианте осуществления расстройство печени представляет собой НАСГ. В другом варианте осуществления расстройство печени представляет собой воспаление печени. В другом варианте осуществления расстройство печени представляет собой фиброз печени. В другом варианте осуществления расстройство печени представляет собой алкогольный фиброз. В другом варианте осуществления расстройство печени представляет собой стеатоз. В другом варианте осуществления расстройство печени представляет собой алкогольный стеатоз. В другом варианте осуществления расстройство печени представляет собой НАЖБП. В одном варианте осуществления способы лечения, предложенные в данном документе, препятствуют или замедляют прогрессирование НАЖБП до НАСГ. В одном варианте осуществления способы лечения, предложенные в данном документе, препятствуют или замедляют прогрессирование НАСГ. НАСГ может прогрессировать, например, до одного или большего количества из цирроза печени, рака печени и т. д. В некоторых вариантах осуществления расстройство печени представляет собой НАСГ. В некоторых вариантах осуществления пациенту была проведена биопсия печени. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает получение результатов биопсии печени.

[019] В некоторых вариантах осуществления способ лечения расстройства печени у пациента, нуждающегося в этом, причем расстройство печени выбрано из группы, состоящей из воспаления печени, фиброза печени, алкогольного фиброза, стеатоза, алкогольного стеатоза, первичного склерозирующего холангита (ПСХ), первичного билиарного цирроза (ПБЦ), неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ).

[020] В данном документе предложены способы лечения или предотвращения расстройства печени у пациента (например, пациента-человека), нуждающегося в этом, с помощью агониста FXR и агониста THR β , причем способы включают введение терапевтически эффективного количества агониста FXR и терапевтически эффективного количества агониста THR β , при этом расстройство печени выбрано из воспаления печени, фиброза печени, алкогольного фиброза, стеатоза, алкогольного стеатоза, первичного склерозирующего холангита (ПСХ), первичного билиарного цирроза (ПБЦ), неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ). В некоторых вариантах осуществления агонист FXR представляет собой соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, а агонист THR β представляет собой соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль, представляет собой соединение 1, а соединение формулы (II), или его фармацевтически приемлемая соль, представляет собой соединение 2, как описано в данном документе.

[021] Также в данном документе предложены способы предотвращения или замедления прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) до неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) у пациента (например, пациента-человека), нуждающегося в этом, причем способы включают введение агониста FXR (такого как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль) и агониста THR β (такого как соединения формулы (II) или их фармацевтически приемлемая соль). В некоторых вариантах осуществления способы включают введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли, и терапевтически эффективного количества соединения формулы (II), или его фармацевтически приемлемой соли. Также в данном документе предложены способы предотвращения или замедления прогрессирования НАСГ у пациента (например, пациента-человека), нуждающегося в этом, причем способы включают введение агониста FXR (такого как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль) и агониста THR β (такого как соединения формулы (II) или их фармацевтически приемлемая соль). В некоторых вариантах осуществления способы включают введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли, и терапевтически эффективного количества соединения формулы (II), или его фармацевтически приемлемой соли.

[022] Кроме того, зуд является хорошо задокументированным нежелательным эффектом нескольких агонистов FXR и может вызвать дискомфорт у пациента, привести к снижению качества жизни пациента и повышению вероятности прекращения лечения. Зуд является особенно обременительным при показаниях, таких как описанные в данном документе, включая НАСГ, для которых вероятно хроническое введение лекарственных средств. Тканевая специфичность соединения формулы (I), в частности, предпочтение ткани печени вместо кожной ткани, является поразительным и непредсказуемым наблюдением, которое повышает вероятность того, что соединение не вызовет зуд кожи, - теория, которая к настоящему времени была подтверждена исследованиями с участием людей.

[023] Соответственно, в данном документе предложены способы лечения расстройства печени у пациента, нуждающегося в этом (например, пациента-человека), с помощью агониста FXR и агониста THR β , причем FXR представляет собой соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, которые предпочтительно распределяются в ткани печени вместо одного или большего количества из почек, легких, сердца и кожи.

[024] В некоторых вариантах осуществления введение приводит к соотношению концентрации в печени к концентрации в плазме соединения формулы (I), равному 10 или более, например, 11 или более, 12 или более, 13 или более, 14 или более или 15 или более.

[025] В некоторых вариантах осуществления введение не вызывает зуд у пациента со степенью тяжести более 2. В некоторых вариантах осуществления введение не вызывает зуд у пациента со степенью тяжести более 1. В некоторых вариантах

осуществления введение не вызывает зуд у пациента. Степени тяжести нежелательных эффектов являются известными. В соответствии с версией 5 Общих терминологических критериев нежелательных явлений (опубликованных 27 ноября 2017 г.) зуд степени 1 характеризуется как «легкий или локальный; показано местное лечение». Зуд степени 2 характеризуется как «распространенный и периодический; кожа изменяется от расчесов (например, отек, образование папул, эскориации, лихенификация, просачивание/коркообразование); показано пероральное лечение; ограничение инструментальной повседневной деятельности». Зуд степени 3 характеризуется как «распространенный и постоянный; ограничение самообслуживающей повседневной деятельности или сна; показано лечение системными кортикостероидами или иммунодепрессантами». Повседневная деятельность (ПД) делится на две категории: «инструментальная ПД относится к приготовлению пищи, покупке продуктов или одежды, использованию телефона, распоряжению деньгами и т. д.», а «самообслуживающая ПД относится к купанию, одеванию и раздеванию, самостоятельному приему пищи, пользованию туалетом, приему медицинских препаратов, без прикованности к постели». Соответственно, в данном документе предложены способы лечения расстройства печени у пациента (например, пациента-человека), нуждающегося в этом, с помощью агониста FXR, который не вызывает обнаруживаемого зуда у пациента, нуждающегося в этом.

[026] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложены способы лечения расстройства печени у пациента, нуждающегося в этом, с помощью агониста FXR (такого как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль) и агониста THR β (такого как соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль), причем агонист FXR не активирует передачу сигналов TGR5. В некоторых вариантах осуществления уровень регулируемых FXR генов повышается. В некоторых вариантах осуществления уровень малого гетеродимерного партнера (small heterodimer partner - SHP), насоса экспорта желчных солей (bile salt export pump - BSEP) и фактора роста фибробластов 19 (fibroblast growth factor 19 - FGF19) повышается.

[027] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложен способ уменьшения повреждения печени, включающий введение агониста FXR (такого как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль) и агониста THR β (такого как соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль) индивидууму, нуждающемуся в этом, причем фиброз уменьшается. В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии одного или более маркеров фиброза снижается. В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии Ccr2, Colla1, Colla2, Colla3, Cxcr3, Dcn, Hgf, Il1a, Inhbe, Lox, Loxl1, Loxl2, Loxl3, Mmp2, Pdgb, Plau, Serpine1, Perpnh1, Snai, Tgfb1, Tgfb3, Thbs1, Thbs2, Timp2 и/или Timp3 снижается. В некоторых вариантах осуществления уровень коллагена снижается. В некоторых вариантах осуществления уровень фрагментов коллагена снижается. В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии маркера фиброза снижается в по меньшей

мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4 или по меньшей мере 5 раз. В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии маркера фиброза снижается в по меньшей мере около 2 раза, по меньшей мере около 3 раза, по меньшей мере около 4 раза или по меньшей мере около 5 раз.

[028] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложен способ уменьшения повреждения печени, включающий введение агониста FXR (такого как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль) и агониста THR β (такого как соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль) индивидууму, нуждающемуся в этом, причем воспаление уменьшается. В некоторых вариантах осуществления один или большее количество маркеров воспаления уменьшаются. В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии Adgre1, Ccr2, Ccr5, Il1A и/или Tlr4 снижается. В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии маркера воспаления снижается в по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4 или по меньшей мере 5 раз. В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии маркера фиброза снижается в по меньшей мере около 2 раза, по меньшей мере около 3 раза, по меньшей мере около 4 раза или по меньшей мере около 5 раз.

[029] У пациента уровни щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы (GGT), аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспартатаминотрансферазы (АСТ) могут быть повышены. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложен способ уменьшения повреждения печени, включающий введение агониста FXR (такого как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль) и агониста THR β (такого как соединения формулы (II) или их фармацевтически приемлемая соль), причем уровни GGT, АЛТ и/или АСТ являются повышенными до лечения агонистом FXR. В некоторых вариантах осуществления агонист FXR представляет собой соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления уровень АЛТ у пациента в около 2-4 раза выше, чем верхняя граница нормы. В некоторых вариантах осуществления уровень АСТ у пациента в около 2-4 раза выше, чем верхняя граница нормы. В некоторых вариантах осуществления уровень GGT у пациента в около 1,5-3 раза выше, чем верхняя граница нормы. В некоторых вариантах осуществления уровень щелочной фосфатазы у пациента в около 1,5-3 раза выше, чем верхняя граница нормы. Способы определения уровней этих молекул хорошо известны. Нормальные уровни АЛТ в крови варьируются в диапазоне около 7-56 единиц/литр. Нормальные уровни АСТ в крови варьируются в диапазоне около 10-40 единиц/литр. Нормальные уровни GGT в крови варьируются в диапазоне около 9-48 единиц/литр. Нормальные уровни щелочной фосфатазы в крови варьируются в диапазоне около 53-128 единиц/литр у мужчин в возрасте 20-50 лет и около 42-98 единиц/литр у женщин в возрасте 20-50 лет.

[030] Соответственно, в некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль, снижает уровень АСТ, АЛТ и/или GGT у

индивидуума, имеющего повышенные уровни АСТ, АЛТ и/или GGT. В некоторых вариантах осуществления уровень АЛТ снижается в по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4 или по меньшей мере 5 раз. В некоторых вариантах осуществления уровень АЛТ снижается в около 2-5 раз. В некоторых вариантах осуществления уровень АСТ снижается в по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4 или по меньшей мере 5 раз. В некоторых вариантах осуществления уровень АСТ снижается в около 1,5-3 раза. В некоторых вариантах осуществления уровень GGT снижается в по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4 или по меньшей мере 5 раз. В некоторых вариантах осуществления уровень GGT снижается в около 1,5-3 раза.

[031] В некоторых вариантах осуществления пациент является человеком. Ожирение тесно связано с НАЖБП и НАСГ, однако худые люди также могут страдать от НАЖБП и НАСГ. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления пациент страдает ожирением. В некоторых вариантах осуществления пациент не страдает ожирением. Ожирение также может быть связано или вызывать другие заболевания, такие как сахарный диабет или сердечно-сосудистые заболевания. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления у пациента также имеется сахарный диабет и/или сердечно-сосудистое заболевание. Не ограничиваясь какой-либо теорией, считается, что сопутствующие заболевания, такие как ожирение, сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания, могут усложнить лечение НАЖБП и НАСГ. И наоборот, единственным признанным в настоящее время способом лечения НАЖБП и НАСГ является потеря веса, которая, вероятно, не будет иметь практически никакого эффекта для худых людей.

[032] Риск развития НАЖБП и НАСГ повышается с возрастом, однако дети также могут страдать от НАЖБП и НАСГ, причем в литературе приводятся данные по детям в возрасте всего 2 года (Schwimmer, et al., Pediatrics, 2006, 118:1388-1393). В некоторых вариантах осуществления возраст пациента составляет 2-17 лет, например, 2-10, 2-6, 2-4, 4-15, 4-8, 6-15, 6-10, 8-17, 8-15, 8-12, 10-17 или 13-17 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст пациента составляет 18-64 года, например, 18-55, 18-40, 18-30, 18-26, 18-21, 21-64, 21-55, 21-40, 21-30, 21-26, 26-64, 26-55, 26-40, 26-30, 30-64, 30-55, 30-40, 40-64, 40-55 или 55-64 года. В некоторых вариантах осуществления возраст пациента составляет 65 лет или более, например, 70 лет или более, 80 лет или более или 90 лет или более.

[033] НАЖБП и НАСГ являются распространенными причинами трансплантации печени, однако у пациентов, уже получивших один трансплантат печени, НАЖБП и/или НАСГ часто развиваются снова. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления пациент перенес трансплантацию печени.

[034] В некоторых вариантах осуществления лечение в соответствии со способами, предложенными в данном документе, приводит к снижению оценки активности НАЖБП (NAS) у пациента. Например, в некоторых вариантах осуществления стеатоз, воспаление и/или баллонирование уменьшаются при лечении. В некоторых вариантах осуществления

способы лечения, предложенные в данном документе, уменьшают фиброз печени. В некоторых вариантах осуществления способы снижают уровень триглицеридов в сыворотке. В некоторых вариантах осуществления способы снижают уровень триглицеридов в печени.

[035] В некоторых вариантах осуществления пациент подвержен риску развития нежелательного явления до введения в соответствии со способами, предложенными в данном документе. В некоторых вариантах осуществления нежелательный эффект представляет собой нежелательный эффект, который влияет на почки, легкие, сердце и/или кожу. В некоторых вариантах осуществления нежелательный эффект представляет собой зуд.

[036] В некоторых вариантах осуществления пациент ранее получал один или большее количество видов терапии. В некоторых вариантах осуществления расстройство печени прогрессировало в ходе терапии. В некоторых вариантах осуществления пациент страдал от зуда в ходе по меньшей мере одного или большего количества видов предшествующей терапии.

[037] В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в данном документе, не включают лечение зуда у пациента. В некоторых вариантах осуществления способы не включают введение антигистаминного препарата, иммунодепрессанта, стероида (такого как кортикостероид), рифампицина, антагониста опиоидов или селективного ингибитора обратного захвата серотонина (СИОЗС).

[038] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективные количества агониста FXR или агониста THR β либо и того, и другого находятся ниже уровня, вызывающего появление нежелательного эффекта у пациента, например, ниже уровня, вызывающего появление зуда, например, зуда степени 2 или степени 3.

[039] В некоторых вариантах осуществления агонист FXR и агонист THR β вводят одновременно. В некоторых таких вариантах осуществления агонист FXR и агонист THR β могут быть предложены в одной фармацевтической композиции. В других вариантах осуществления агонист FXR и агонист THR β вводят последовательно.

[040] Также в данном документе предложены режимы дозирования для введения агониста FXR (такого как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль) и агониста THR β (такого как соединения формулы (II) или их фармацевтически приемлемая соль) индивидууму, нуждающемуся в этом. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективные количества агониста FXR (такого как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль) и агониста THR β (такого как соединения формулы (II) или их фармацевтически приемлемая соль) независимо составляют 500 мкг/сутки - 600 мг/сутки. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективные количества независимо составляют 500 мкг/сутки - 300 мг/сутки. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективные количества независимо составляют 500 мкг/сутки - 150 мг/сутки. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективные количества независимо

[illegible]

осуществления около 1 мг соединения вводят индивидууму. В некоторых вариантах осуществления около 2 мг соединения вводят индивидууму. В некоторых вариантах осуществления около 3 мг соединения вводят индивидууму. В некоторых вариантах осуществления около 4 мг соединения вводят индивидууму. В некоторых вариантах осуществления около 5 мг соединения вводят индивидууму. В некоторых вариантах осуществления около 6 мг соединения вводят индивидууму. В некоторых вариантах осуществления около 7 мг соединения вводят индивидууму. В некоторых вариантах осуществления около 8 мг соединения вводят индивидууму. В некоторых вариантах осуществления около 9 мг соединения вводят индивидууму. В некоторых вариантах осуществления около 10 мг соединения вводят индивидууму. В некоторых вариантах осуществления около 15 мг соединения вводят индивидууму. В некоторых вариантах осуществления около 20 мг соединения вводят индивидууму. В некоторых вариантах осуществления около 25 мг соединения вводят индивидууму. В некоторых вариантах осуществления около 30 мг соединения вводят индивидууму. В одном варианте осуществления соединение представляет собой соединение 2, описанное в данном документе.

[043] Период лечения обычно составляет одну или большее количество недель. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет по меньшей мере 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 1 месяц, 2 месяца, 3 месяца, 4 месяца, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 12 месяцев, 1 год, 2 года, 3 года, 4 года или более. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет от около недели до около месяца, от около месяца до около года, от около года до около нескольких лет. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет по меньшей мере любой из около 1 недели, 2 недель, 3 недель, 4 недель, 5 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, 1 года, 2 лет, 3 лет, 4 лет или более. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет оставшуюся продолжительность жизни пациента.

[044] Введение агониста FXR (такого как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль) и агониста THR β (такого как соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль) может независимо происходить один раз в сутки, два раза в сутки или каждые два дня в течение периода лечения продолжительностью одна или большее количество недель. В некоторых вариантах осуществления введение включает в себя введение обоих соединений ежедневно в течение периода лечения продолжительностью одна или большее количество недель. В некоторых вариантах осуществления введение включает в себя введение обоих соединений два раза в сутки в течение периода лечения продолжительностью одна или большее количество недель. В некоторых вариантах осуществления введение включает в себя введение обоих соединений каждые два дня в течение периода лечения продолжительностью одна или большее количество недель.

[045] В некоторых вариантах осуществления агонист FXR (такой как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль) и агонист THR β (такой как соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль) вводят индивидууму один раз в сутки в течение по меньшей мере семи дней, причем суточные количества независимо находятся в диапазоне от около 1 мг до около 10 мг, от около 1 мг до около 5 мг или от около 1 мг до около 3 мг, или составляют любое из около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 мг. В некоторых вариантах осуществления оба соединения вводят индивидууму один раз в сутки в течение по меньшей мере 14 дней, причем суточные количества независимо находятся в диапазоне от около 1 мг до около 10 мг, от около 1 мг до около 5 мг или от около 1 мг до около 3 мг, или составляют любое из около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 мг. В некоторых вариантах осуществления оба соединения вводят индивидууму один раз в сутки в течение периода от одной до четырех недель, причем суточные количества независимо находятся в диапазоне от около 1 мг до около 10 мг, от около 1 мг до около 5 мг или от около 1 мг до около 3 мг, или составляют любое из около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 мг.

[046] При введении в комбинации с агонистом THR β агонист FXR и/или агонист THR β могут вводиться в дозах, которые обычно вводят при введении любого из агентов отдельно. Альтернативно, в результате синергизма, наблюдаемого для комбинации, агонист FXR и/или агонист THR β могут вводиться в дозах, которые ниже, чем дозы, когда любой из агентов вводится отдельно. Например, в вариантах осуществления, где агонист FXR представляет собой соединение формулы (I) (например, соединение 1) или его фармацевтически приемлемую соль, терапевтическая доза соединения формулы (I) для пациента-человека обычно составляет от около 5 мг до около 15 мг ежедневно и вводится перорально. Следовательно, в конкретных вариантах осуществления при введении в комбинации с агонистом THR β соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль могут вводить в пероральной дозе от около 5 мг до около 15 мг (например, 5 мг, 6 мг, 7 мг, 8 мг, 9 мг, 10 мг, 11 мг, 12 мг, 13 мг, 14 мг или 15 мг) или могут вводить в более низкой дозе. Например, при введении в комбинации с агонистом THR β соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль могут вводить перорально в дозе от около 1 мг до около 15 мг ежедневно, от около 1 мг до около 4,9 мг ежедневно, от около 1 мг до около 4 мг ежедневно, от около 2 мг до около 4 мг ежедневно или в любой дозе из 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 4,9, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 мг ежедневно.

[047] В вариантах осуществления, где агонист THR β представляет собой соединение формулы (II) (например, соединение 2) или его фармацевтически приемлемую соль, терапевтическая доза соединения для пациента-человека обычно составляет от около 3 мг до около 90 мг ежедневно и вводится перорально. В конкретных вариантах осуществления при введении в комбинации с агонистом FXR соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль могут вводить в пероральной дозе от около 3 мг до около 90 мг (например, 3 мг, 5 мг, 10 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 80

мг или 90 мг) или могут вводить в более низкой дозе. Например, при введении в комбинации с агонистом FXR соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль могут вводить перорально в дозе от около 0,5 мг до около 30 мг ежедневно, от около 0,5 мг до около 25 мг ежедневно, от около 0,5 мг до около 20 мг ежедневно, от около 0,5 мг до около 15 мг ежедневно, от около 0,5 мг до около 10 мг ежедневно, от около 0,5 мг до около 5 мг ежедневно, от около 0,5 мг до около 3 мг ежедневно или от около 1 мг до около 3 мг ежедневно.

[048] В конкретных вариантах осуществления, где агонист FXR представляет собой соединение формулы (I) (например, соединение 1) или его фармацевтически приемлемую соль, а агонист THR β представляет собой соединение формулы (II) (например, соединение 2) или его фармацевтически приемлемую соль, дозу каждого отдельного соединения могут вводить, как было изложено выше. Например, в некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около 1 мг до около 15 мг ежедневно в комбинации с соединением формулы (II) или его фармацевтически приемлемой солью, вводимыми в дозе от около 0,5 мг до около 90 мг ежедневно. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около 5 мг до около 15 мг ежедневно в комбинации с соединением формулы (II) или его фармацевтически приемлемой солью, вводимыми в дозе от около 0,5 мг до около 10 мг ежедневно, от около 10 мг до около 20 мг ежедневно, от около 10 мг до около 40 мг ежедневно, от около 20 мг до около 50 мг ежедневно или от около 50 мг до около 90 мг ежедневно. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около 1 мг до около 5 мг ежедневно в комбинации с соединением формулы (II) или его фармацевтически приемлемой солью, вводимыми в дозе от около 0,5 мг до около 10 мг ежедневно, от около 10 мг до около 20 мг ежедневно, от около 10 мг до около 40 мг ежедневно, от около 20 мг до около 50 мг ежедневно или от около 50 мг до около 90 мг ежедневно.

[049] В некоторых вариантах осуществления количество агониста FXR (такого как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль) и количество агониста THR β (такого как соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль), вводимых в день 1 периода лечения, превышает или равно количествам, вводимым во все последующие дни периода лечения. В некоторых вариантах осуществления количества, вводимые в день 1 периода лечения, равны количествам, вводимым во все последующие дни периода лечения.

[050] В некоторых вариантах осуществления введение модулирует одно или большее количество из следующего: метаболический путь, секреция желчи, метаболизм ретинола, метаболизм лекарственных веществ-цитохром P450, расщепление и поглощение жиров, метаболизм глицеролипидов, химический канцерогенез, метаболизм глицерофосфолипидов, никотиновая зависимость, метаболизм линолевой кислоты, ABC-переносчики, метаболизм ксенобиотиков цитохромом P450, метаболизм сфинголипидов,

метаболизм глутатиона, биосинтез фолатов, морфиновая зависимость, биосинтез гликосфинголипидов лакто- и неолакто-серий, метаболизм арахидоновой кислоты, метаболизм тирозина, сахарный диабет взрослого типа у молодых, репликация ДНК, метаболизм холестерина, метаболизм лекарственных веществ-другие ферменты и метаболизм эфирлипида. В некоторых вариантах осуществления введение модулирует одно или большее количество из следующего: метаболический путь, метаболизм ретинола, расщепление и поглощение жиров, метаболизм глицеролипидов, химический канцерогенез, метаболизм глицерофосфолипидов, АВС-переносчики, метаболизм ксенобиотиков цитохромом Р450, метаболизм сфинголипидов, метаболизм глутатиона, биосинтез фолатов и морфиновая зависимость. В некоторых вариантах осуществления введение модулирует экспрессию одного или большего количества из следующего: Abcb4, Apoa5, Cyp7a1, Cyp8b1, Nr0b2 и Sic51b.

[051] В некоторых вариантах осуществления введение в комбинации агониста FXR (такого как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль) и агониста THR β (такого как соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль) обогащает термины ГО, связанные с иммунными биологическими процессами. Способы оценки обогащения терминов ГО известны специалисту в данной области техники и могут включать обнаружение (a) повышенной экспрессии набора функционально связанных генов или (b) сниженной экспрессии набора функционально связанных генов. Например, сниженная экспрессия генов, связанных с иммунными путями, приводит к значительному обогащению иммунных терминов ГО, как описано в примерах 13-15. В некоторых вариантах осуществления введение в комбинации обогащает иммунные биологические процессы по сравнению с введением в виде монотерапии агониста FXR или агониста THR β . В некоторых вариантах осуществления введение в комбинации обогащает большее количество иммунных биологических процессов в $\geq 1,5$ раза по сравнению с введением в виде монотерапии агониста FXR или агониста THR β . В некоторых вариантах осуществления введение в комбинации уменьшает воспаление у индивидуума. В некоторых вариантах осуществления введение в комбинации уменьшает воспаление у индивидуума по сравнению с введением в виде монотерапии агониста FXR или агониста THR β . В некоторых вариантах осуществления введение в комбинации обеспечивает синергетическое уменьшение воспаления у индивидуума по сравнению с введением в виде монотерапии агониста FXR или агониста THR β . Таким образом, следует понимать, что способы лечения, подробно описанные в данном документе, в некоторых вариантах осуществления включают лечение расстройства печени, такого как воспаление печени, фиброз печени, алкогольный фиброз, стеатоз, алкогольный стеатоз, первичный склерозирующий холангит (ПСХ), первичный билиарный цирроз (ПБЦ), неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), у индивидуума, нуждающегося в этом, причем лечение включает в себя обогащение одного или более иммунных биологических процессов, снижение генной экспрессии одного или большего количества иммунных

генов и/или уменьшение воспаления. В некоторых вариантах осуществления один или большее количество иммунных биологических процессов выбраны из следующих идентификаторов терминов ГО: GO:0006955, GO:0006954, GO:0002274, GO:0002376, GO:0045321, GO:0002684, GO:0050900, GO:0050776, GO:0002682, GO:0002269, GO:0097529, GO:0030595, GO:0050778, GO:0045087, GO:0007159, GO:0070661, GO:0150076, GO:0002685, GO:0002443, GO:0002263, GO:0002366, GO:0002694, GO:0050727, GO:0002696, GO:0002250, GO:0002687, GO:0002252, GO:0050729, GO:0002757, GO:0070663, GO:0002764, GO:0070486, GO:0002703, GO:0002699, GO:1903039, GO:1903037, GO:0002275, GO:0002690, GO:0002521, GO:0002253, GO:0002444, GO:0002705, GO:0002526, GO:0043299, GO:0002688, GO:0002429, GO:0002886, GO:0002768 и GO:0070665. В некоторых вариантах осуществления один или большее количество иммунных биологических процессов выбраны из следующих идентификаторов терминов ГО: GO:0006955, GO:0006954, GO:0002274, GO:0002376, GO:0045321, GO:0002684, GO:0050900, GO:0050776, GO:0002682, GO:0002269, GO:0097529, GO:0030595, GO:0050778, GO:0045087, GO:0007159, GO:0070661.

[052] В некоторых вариантах осуществления введение в комбинации агониста FXR (такого как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль) и агониста THR β (такого как соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль) обогащает термины ГО, связанные с лейкоцит-ассоциированными биологическими процессами. Способы оценки обогащения терминов ГО известны специалисту в данной области техники и могут включать обнаружение (a) повышенной экспрессии набора функционально связанных генов или (b) сниженной экспрессии набора функционально связанных генов. Например, сниженная экспрессия генов, связанных с лейкоцит-ассоциированными биологическими процессами, приводит к значительному обогащению лейкоцит-ассоциированных терминов ГО, как описано в примерах 13-15. В некоторых вариантах осуществления введение в комбинации обогащает лейкоцит-ассоциированные биологические процессы по сравнению с введением в виде монотерапии агониста FXR или агониста THR β . В некоторых вариантах осуществления введение в комбинации обогащает лейкоцит-ассоциированные биологические процессы в $\geq 1,5$ раза по сравнению с введением в виде монотерапии агониста FXR или агониста THR β . В некоторых вариантах осуществления введение в комбинации снижает активацию лейкоцитов у индивидуума. В некоторых вариантах осуществления введение в комбинации снижает активацию лейкоцитов у индивидуума по сравнению с введением в виде монотерапии агониста FXR или агониста THR β . В некоторых вариантах осуществления введение в комбинации уменьшает количество лейкоцитов у индивидуума по сравнению с введением в виде монотерапии агониста FXR или агониста THR β . В некоторых вариантах осуществления введение в комбинации обеспечивает синергетическое снижение активации лейкоцитов у индивидуума по сравнению с введением в виде монотерапии агониста FXR или агониста THR β . Таким образом, следует понимать, что способы лечения, подробно описанные в данном документе, в некоторых

вариантах осуществления включают лечение расстройства печени, такого как воспаление печени, фиброз печени, алкогольный фиброз, стеатоз, алкогольный стеатоз, первичный склерозирующий холангит (ПСХ), первичный билиарный цирроз (ПБЦ), неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), у индивидуума, нуждающегося в этом, причем лечение включает в себя обогащение одного или более лейкоцит-ассоциированных биологических процессов, снижение генной экспрессии одного или большего количества лейкоцит-ассоциированных генов, снижение количества лейкоцитов или снижение функции лейкоцитов.

[053] В некоторых вариантах осуществления введение в комбинации агониста FXR (такого как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль) и агониста $\text{THR}\beta$ (такого как соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль) обогащает термины ГО, связанные как с иммунными биологическими процессами, так и с лейкоцит-ассоциированными биологическими процессами. В некоторых вариантах осуществления введение в комбинации обогащает иммунные биологические процессы и лейкоцит-ассоциированные биологические процессы по сравнению с введением в виде монотерапии агониста FXR или агониста $\text{THR}\beta$. В некоторых вариантах осуществления введение в комбинации обогащает иммунные биологические процессы и лейкоцит-ассоциированные биологические процессы в $\geq 1,5$ раза по сравнению с введением в виде монотерапии агониста FXR или агониста $\text{THR}\beta$. В некоторых вариантах осуществления введение в комбинации уменьшает воспаление или активацию лейкоцитов либо уменьшает привлечение лейкоцитов в печени у индивидуума по сравнению с введением в виде монотерапии агониста FXR или агониста $\text{THR}\beta$. В некоторых вариантах осуществления введение в комбинации уменьшает воспаление и активацию лейкоцитов у индивидуума по сравнению с введением в виде монотерапии агониста FXR или агониста $\text{THR}\beta$. В некоторых вариантах осуществления введение в комбинации уменьшает воспаление и уменьшает привлечение лейкоцитов в печени у индивидуума. В некоторых вариантах осуществления введение в комбинации обеспечивает синергетическое уменьшение воспаления или функции лейкоцитов либо уменьшает количество лейкоцитов у индивидуума по сравнению с введением в виде монотерапии агониста FXR или агониста $\text{THR}\beta$. Таким образом, следует понимать, что способы лечения, подробно описанные в данном документе, в некоторых вариантах осуществления включают лечение расстройства печени, такого как воспаление печени, фиброз печени, алкогольный фиброз, стеатоз, алкогольный стеатоз, первичный склерозирующий холангит (ПСХ), первичный билиарный цирроз (ПБЦ), неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), у индивидуума, нуждающегося в этом, причем лечение включает в себя: (1) обогащение одного или большего количества иммунных биологических процессов, снижение генной экспрессии одного или большего количества иммунных генов или уменьшение воспаления; и (2) обогащение одного или большего количества лейкоцит-ассоциированных биологических процессов, снижение генной экспрессии одного или

большого количества лейкоцит-ассоциированных генов, уменьшение привлечения лейкоцитов в печени или снижение функции лейкоцитов.

[054] В некоторых вариантах осуществления введение в комбинации агониста FXR (такого как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль) и агониста THR β (такого как соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль) приводит к дифференциальной экспрессии генов. В некоторых вариантах осуществления введение в комбинации приводит к дифференциальной экспрессии генов по сравнению с введением в виде монотерапии агониста FXR или агониста THR β . В некоторых вариантах осуществления введение в комбинации приводит к дифференциальной экспрессии иммунных генов. В некоторых вариантах осуществления введение в комбинации приводит к дифференциальной экспрессии иммунных генов по сравнению с введением в виде монотерапии агониста FXR или агониста THR β . В некоторых вариантах осуществления введение в комбинации приводит к дифференциальной экспрессии иммунных генов $\geq$ в 1,5 раза по сравнению с введением в виде монотерапии агониста FXR или агониста THR β . В некоторых вариантах осуществления введение в комбинации приводит к дифференциальной экспрессии лейкоцит-ассоциированных генов. В некоторых вариантах осуществления введение в комбинации приводит к дифференциальной экспрессии лейкоцит-ассоциированных генов по сравнению с введением в виде монотерапии агониста FXR или агониста THR β . В некоторых вариантах осуществления введение в комбинации приводит к дифференциальной экспрессии лейкоцит-ассоциированных генов $\geq$ в 1,5 раза по сравнению с введением в виде монотерапии агониста FXR или агониста THR β . В некоторых вариантах осуществления введение в комбинации обеспечивает синергетическое увеличение количества дифференциально экспрессируемых генов у индивидуума по сравнению с введением в виде монотерапии агониста FXR или агониста THR β . Таким образом, следует понимать, что способы лечения, подробно описанные в данном документе, в некоторых вариантах осуществления включают лечение расстройства печени, такого как воспаление печени, фиброз печени, алкогольный фиброз, стеатоз, алкогольный стеатоз, первичный склерозирующий холангит (ПСХ), первичный билиарный цирроз (ПБЦ), неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), у индивидуума, нуждающегося в этом, причем лечение включает в себя снижение генной экспрессии одного или большего количества иммунных генов и/или одного или большего количества лейкоцит-ассоциированных генов.

[055] В некоторых вариантах осуществления введение в комбинации агониста FXR (такого как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль) и агониста THR β (такого как соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль) уменьшает стеатоз у индивидуума. Способы оценки стеатоза известны специалисту в данной области техники и могут включать гистологический анализ и присвоение гистологической оценки. В некоторых вариантах осуществления введение в

комбинации уменьшает стеатоз у индивидуума по сравнению с введением в виде монотерапии агониста FXR или агониста THR β . В некоторых вариантах осуществления введение в комбинации уменьшает стеатоз у индивидуума соизмеримо с введением в виде монотерапии агониста FXR или агониста THR β . В некоторых вариантах осуществления введение в комбинации обеспечивает синергетическое уменьшение стеатоза у индивидуума по сравнению с введением в виде монотерапии агониста FXR или агониста THR β . Таким образом, следует понимать, что способы лечения, подробно описанные в данном документе, в некоторых вариантах осуществления включают лечение расстройства печени, такого как воспаление печени, фиброз печени, алкогольный фиброз, стеатоз, алкогольный стеатоз, первичный склерозирующий холангит (ПСХ), первичный билиарный цирроз (ПБЦ), неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), у индивидуума, нуждающегося в этом, причем лечение включает в себя уменьшение гистологических маркеров, связанных со стеатозом.

[056] В некоторых вариантах осуществления введение в комбинации агониста FXR (такого как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль) и агониста THR β (такого как соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль) уменьшает воспаление печени у индивидуума. Способы оценки воспаления печени известны специалисту в данной области техники и могут включать гистологический анализ и присвоение гистологической оценки лобулярного воспаления. В некоторых вариантах осуществления введение в комбинации уменьшает воспаление печени у индивидуума по сравнению с введением в виде монотерапии агониста FXR или агониста THR β . В некоторых вариантах осуществления введение в комбинации уменьшает воспаление печени у индивидуума соизмеримо с введением в виде монотерапии агониста FXR или агониста THR β . В некоторых вариантах осуществления введение в комбинации обеспечивает синергетическое уменьшение воспаления печени у индивидуума по сравнению с введением в виде монотерапии агониста FXR или агониста THR β . Таким образом, следует понимать, что способы лечения, подробно описанные в данном документе, в некоторых вариантах осуществления включают лечение расстройства печени, такого как воспаление печени, фиброз печени, алкогольный фиброз, стеатоз, алкогольный стеатоз, первичный склерозирующий холангит (ПСХ), первичный билиарный цирроз (ПБЦ), неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), у индивидуума, нуждающегося в этом, причем лечение включает в себя уменьшение лобулярного воспаления или гистологических маркеров, связанных с лобулярным воспалением.

[057] В некоторых вариантах осуществления введение в комбинации агониста FXR (такого как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль) и агониста THR β (такого как соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль) уменьшает фиброз печени у индивидуума. Способы оценки фиброза печени известны специалисту в данной области техники и могут включать гистологический анализ. В некоторых вариантах осуществления введение в комбинации

уменьшает фиброз печени у индивидуума по сравнению с введением в виде монотерапии агониста FXR или агониста THR β . В некоторых вариантах осуществления введение в комбинации уменьшает фиброз печени у индивидуума соизмеримо с введением в виде монотерапии агониста FXR или агониста THR β . В некоторых вариантах осуществления введение в комбинации обеспечивает синергетическое уменьшение фиброза печени у индивидуума по сравнению с введением в виде монотерапии агониста FXR или агониста THR β . Таким образом, следует понимать, что способы лечения, подробно описанные в данном документе, в некоторых вариантах осуществления включают лечение расстройства печени, такого как воспаление печени, фиброз печени, алкогольный фиброз, стеатоз, алкогольный стеатоз, первичный склерозирующий холангит (ПСХ), первичный билиарный цирроз (ПБЦ), неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), у индивидуума, нуждающегося в этом, причем лечение включает в себя уменьшение фиброза или гистологических маркеров, связанных с фиброзом.

[058] В некоторых вариантах осуществления введение в комбинации агониста FXR (такого как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль) и агониста THR β (такого как соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль) уменьшает по меньшей мере одно или по меньшей мере два из стеатоза, воспаления и фиброза печени у индивидуума. В некоторых вариантах осуществления введение в комбинации уменьшает по меньшей мере одно или по меньшей мере два из стеатоза, воспаления и фиброза печени у индивидуума по сравнению с введением в виде монотерапии агониста FXR или агониста THR β . В некоторых вариантах осуществления введение в комбинации уменьшает стеатоз, воспаление и фиброз печени у индивидуума. В некоторых вариантах осуществления введение в комбинации уменьшает стеатоз, воспаление и фиброз печени у индивидуума по сравнению с введением в виде монотерапии агониста FXR или агониста THR β . В некоторых вариантах осуществления введение в комбинации обеспечивает синергетическое уменьшение по меньшей мере одного или по меньшей мере двух из стеатоза, воспаления и фиброза у индивидуума по сравнению с введением в виде монотерапии агониста FXR или агониста THR β . В некоторых вариантах осуществления введение в комбинации обеспечивает синергетическое уменьшение стеатоза, воспаления и фиброза у индивидуума по сравнению с введением в виде монотерапии агониста FXR или агониста THR β . Таким образом, следует понимать, что способы лечения, подробно описанные в данном документе, в некоторых вариантах осуществления включают лечение расстройства печени, такого как воспаление печени, фиброз печени, алкогольный фиброз, стеатоз, алкогольный стеатоз, первичный склерозирующий холангит (ПСХ), первичный билиарный цирроз (ПБЦ), неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), у индивидуума, нуждающегося в этом, причем лечение включает в себя уменьшение по меньшей мере одного или по меньшей мере двух

из стеатоза, лобулярного воспаления, фиброза или гистологических маркеров любого из вышеперечисленного.

[059] В некоторых вариантах осуществления введение в комбинации агониста FXR (такого как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль) и агониста THR β (такого как соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль) снижает уровень триглицеридов в сыворотке у индивидуума. В некоторых вариантах осуществления введение в комбинации снижает уровень триглицеридов в сыворотке у индивидуума по сравнению с введением в виде монотерапии агониста FXR или агониста THR β . В некоторых вариантах осуществления введение в комбинации снижает уровень триглицеридов в сыворотке у индивидуума соизмеримо с введением в виде монотерапии агониста FXR или агониста THR β . Таким образом, следует понимать, что способы лечения, подробно описанные в данном документе, в некоторых вариантах осуществления включают лечение расстройства печени, такого как воспаление печени, фиброз печени, алкогольный фиброз, стеатоз, алкогольный стеатоз, первичный склерозирующий холангит (ПСХ), первичный билиарный цирроз (ПБЦ), неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), у индивидуума, нуждающегося в этом, причем лечение включает в себя снижение уровня триглицеридов в сыворотке.

[060] В некоторых вариантах осуществления введение в комбинации агониста FXR (такого как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль) и агониста THR β (такого как соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль) снижает уровень общего холестерина в сыворотке у индивидуума. В некоторых вариантах осуществления введение в комбинации снижает уровень общего холестерина в сыворотке у индивидуума по сравнению с введением в виде монотерапии агониста FXR или агониста THR β . В некоторых вариантах осуществления введение в комбинации снижает уровень общего холестерина в сыворотке у индивидуума соизмеримо с введением в виде монотерапии агониста FXR или агониста THR β . Таким образом, следует понимать, что способы лечения, подробно описанные в данном документе, в некоторых вариантах осуществления включают лечение расстройства печени, такого как воспаление печени, фиброз печени, алкогольный фиброз, стеатоз, алкогольный стеатоз, первичный склерозирующий холангит (ПСХ), первичный билиарный цирроз (ПБЦ), неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), у индивидуума, нуждающегося в этом, причем лечение включает в себя снижение уровня холестерина в сыворотке.

[061] В некоторых вариантах осуществления введение в комбинации агониста FXR (такого как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль) и агониста THR β (такого как соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль) снижает уровень аланинаминотрансферазы в сыворотке у индивидуума. В некоторых вариантах осуществления введение в комбинации снижает уровень аланинаминотрансферазы в сыворотке у индивидуума по сравнению с введением в виде

монотерапии агониста FXR или агониста THR β . В некоторых вариантах осуществления введение в комбинации снижает уровень аланинаминотрансферазы в сыворотке у индивидуума соизмеримо с введением в виде монотерапии агониста FXR или агониста THR β . Таким образом, следует понимать, что способы лечения, подробно описанные в данном документе, в некоторых вариантах осуществления включают лечение расстройства печени, такого как воспаление печени, фиброз печени, алкогольный фиброз, стеатоз, алкогольный стеатоз, первичный склерозирующий холангит (ПСХ), первичный билиарный цирроз (ПБЦ), неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), у индивидуума, нуждающегося в этом, причем лечение включает в себя снижение уровня аланинаминотрансферазы в сыворотке.

[062] В некоторых вариантах осуществления введение в комбинации агониста FXR (такого как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль) и агониста THR β (такого как соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль) снижает уровень по меньшей мере одного или по меньшей мере двух из триглицеридов, общего холестерина и аланинаминотрансферазы в сыворотке у индивидуума. В некоторых вариантах осуществления введение в комбинации снижает уровень по меньшей мере одного или по меньшей мере двух из триглицеридов, общего холестерина и аланинаминотрансферазы в сыворотке у индивидуума по сравнению с введением в виде монотерапии агониста FXR или агониста THR β . В некоторых вариантах осуществления введение в комбинации снижает уровень триглицеридов, общего холестерина и аланинаминотрансферазы в сыворотке у индивидуума. В некоторых вариантах осуществления введение в комбинации снижает уровень триглицеридов, общего холестерина и аланинаминотрансферазы в сыворотке у индивидуума по сравнению с введением в виде монотерапии агониста FXR или агониста THR β . Таким образом, следует понимать, что способы лечения, подробно описанные в данном документе, в некоторых вариантах осуществления включают лечение расстройства печени, такого как воспаление печени, фиброз печени, алкогольный фиброз, стеатоз, алкогольный стеатоз, первичный склерозирующий холангит (ПСХ), первичный билиарный цирроз (ПБЦ), неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), у индивидуума, нуждающегося в этом, причем лечение включает в себя снижение уровня по меньшей мере одного или по меньшей мере двух из триглицеридов, общего холестерина и аланинаминотрансферазы в сыворотке.

[063] В некоторых вариантах осуществления введение в комбинации агониста FXR (такого как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль) и агониста THR β (такого как соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль) снижает экспрессию одного или большего количества генов, ассоциированных с фиброзом и/или воспалением, у индивидуума. Гены, ассоциированные с фиброзом и/или воспалением, включают в себя, помимо прочего, Col1a1, Col3a1, Mmp2, Lgals3, Cd68 и Ccr2. Способы оценки экспрессии известны специалисту в данной области техники и могут включать в себя РНК-секвенирование. В некоторых вариантах

осуществления введение в комбинации снижает экспрессию по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5 или по меньшей мере 6 генов, ассоциированных с фиброзом и/или воспалением. В некоторых вариантах осуществления введение в комбинации снижает экспрессию по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5 генов, выбранных из *Colla1*, *Col3a1*, *Mmp2*, *Lgals3*, *Cd68* и *Ccr2*. В некоторых вариантах осуществления введение в комбинации снижает экспрессию *Colla1*, *Col3a1*, *Mmp2*, *Lgals3*, *Cd68* и *Ccr2*. В некоторых вариантах осуществления введение в комбинации снижает экспрессию генов, ассоциированных с фиброзом и/или воспалением, у индивидуума по сравнению с введением в виде монотерапии агониста FXR или агониста THR β . В некоторых вариантах осуществления введение в комбинации снижает экспрессию генов, ассоциированных с фиброзом и/или воспалением, у индивидуума соизмеримо с введением в виде монотерапии агониста FXR или агониста THR β . Таким образом, следует понимать, что способы лечения, подробно описанные в данном документе, в некоторых вариантах осуществления включают лечение расстройства печени, такого как воспаление печени, фиброз печени, алкогольный фиброз, стеатоз, алкогольный стеатоз, первичный склерозирующий холангит (ПСХ), первичный билиарный цирроз (ПБЦ), неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), у индивидуума, нуждающегося в этом, причем лечение включает в себя снижение экспрессии по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5 или по меньшей мере 6 генов, ассоциированных с фиброзом и/или воспалением, таких как *Colla1*, *Col3a1*, *Mmp2*, *Lgals3*, *Cd68* и *Ccr2*. Также в данном документе предложены комбинации агониста FXR (такого как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль) и агониста THR β (такого как соединения формулы (II) или их фармацевтически приемлемая соль) для применения при лечении расстройства печени, такого как воспаление печени, фиброз печени, алкогольный фиброз, стеатоз, алкогольный стеатоз, первичный склерозирующий холангит (ПСХ), первичный билиарный цирроз (ПБЦ), неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), у индивидуума, нуждающегося в этом, с помощью способов, описанных в данном документе.

[064] В некоторых вариантах осуществления предложены способы уменьшения воспаления печени у пациента, нуждающегося в этом, включающие введение пациенту комбинации агониста FXR (такого как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль) и агониста THR β (такого как соединения формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль). В некоторых вариантах осуществления способ не повышает уровни ХС ЛПНП у пациента. В некоторых вариантах осуществления способ снижает уровни ХС ЛПНП у пациента. В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется заболевание, характеризующееся воспалением печени. В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется фиброз печени. В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется НАСГ.

[065] В некоторых вариантах осуществления предложены способы лечения заболевания, характеризующегося фиброзом печени у пациента, нуждающегося в этом, включающие введение пациенту комбинации агониста FXR (такого как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль) и агониста THR β (такого как соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль). В некоторых вариантах осуществления заболевание связано с воспалением печени. В некоторых вариантах осуществления способ снижает экспрессию по меньшей мере одного из Col1a1, Col3a1, Mmp2, Lgals3, Cd68 или Ccr2. В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется НАСГ.

[066] В некоторых вариантах осуществления предложены способы ингибирования экспрессии генов, отвечающих за выработку коллагена во внеклеточном матриксе печени, у пациента, нуждающегося в этом, включающие введение пациенту комбинации агониста FXR (такого как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль) и агониста THR β (такого как соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль). В некоторых вариантах осуществления гены представляют собой гены фибробластов. В некоторых вариантах осуществления гены выбраны из Col1a1, Col3a1 и Lgals3. В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется фиброз печени. В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется НАСГ.

[067] Следует понимать, что упоминание любого гена, описанного в данном документе, содержит ссылку на ортологи всех видов, включая людей и грызунов.

[068] Также в данном документе предложены применения комбинаций агониста FXR (такого как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль) и агониста THR β (такого как соединения формулы (II) или их фармацевтически приемлемая соль) для производства лекарственного средства для лечения расстройства печени, такого как воспаление печени, фиброз печени, алкогольный фиброз, стеатоз, алкогольный стеатоз, первичный склерозирующий холангит (ПСХ), первичный билиарный цирроз (ПБЦ), неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), у индивидуума, нуждающегося в этом, с помощью способов, описанных в данном документе.

[069] В некоторых вариантах осуществления вышеперечисленного агонист FXR (такой как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль) вводят перорально. В некоторых вариантах осуществления агонист THR β (такой как соединения формулы (II) или их фармацевтически приемлемая соль) вводят перорально.

Готовые изделия и наборы

[070] В настоящем изобретении дополнительно предложены готовые изделия, содержащие соединение, описанное в данном документе, или его соль, композицию, описанную в данном документе, или одну или большее количество единичных лекарственных форм, описанных в данном документе, в подходящей упаковке. В определенных вариантах осуществления готовое изделие предназначено для применения в любом из способов, описанных в данном документе. Подходящая упаковка (например,

контейнеры) известна в данной области техники и включает в себя, например, флаконы, сосуды, ампулы, бутылки, банки, гибкие упаковки и т. п. Готовое изделие может быть дополнительно стерилизовано и/или герметизировано.

[071] В настоящем изобретении дополнительно предложены наборы для осуществления способов по настоящему изобретению, содержащие по меньшей мере два соединения, описанных в данном документе, или их фармацевтически приемлемую соль, или композицию, содержащую соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль. В наборах могут использоваться любые соединения, описанные в данном документе, или их фармацевтически приемлемая соль. В некоторых вариантах осуществления в наборе используется агонист FXR (такой как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль) и агонист THR β (такой как соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль), описанные в данном документе. Наборы могут использоваться для любого одного или большего количества применений, описанных в данном документе, и, соответственно, могут содержать инструкции для лечения, как описано в данном документе.

[072] Наборы обычно содержат подходящую упаковку. Наборы могут содержать один или большее количество контейнеров, содержащих любое соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль. Каждый компонент может быть упакован в отдельные контейнеры или несколько компонентов могут быть объединены в одном контейнере, где это позволяет перекрестная реактивность и срок годности. В некоторых вариантах осуществления набор включает в себя контейнер, содержащий агонист FXR (такой как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль) и агонист THR β (такой как соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль). В других вариантах осуществления набор включает в себя первый контейнер, содержащий агонист FXR (такой как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль), и второй контейнер, содержащий агонист THR β (такой как соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль).

[073] Наборы могут находиться в стандартных лекарственных формах, многодозовых упаковках (*например*, многодозовых контейнерах) или в частичных дозах. Например, могут быть предложены наборы, которые содержат достаточные дозы соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, и/или дополнительное фармацевтически активное соединение, пригодное для заболевания, подробно описанного в данном документе, для обеспечения эффективного лечения индивидуума в течение продолжительного периода, такого как любой из недели, 2 недель, 3 недель, 4 недель, 6 недель, 8 недель, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев или более. Наборы также могут содержать многоразовые дозы соединений и инструкции по применению и могут быть упакованы в количествах, достаточных для хранения и применения в аптеках (*например*, аптеках при больницах и рецептурных аптеках).

[074] Наборы могут необязательно содержать набор инструкций, обычно напечатанных инструкций, хотя электронные носители данных (*например*, магнитный диск или оптический диск), содержащие инструкции, также являются приемлемыми, относительно применения компонента(-ов) способов по настоящему изобретению. Инструкции, включенные в набор, обычно содержат информацию относительно компонентов и их введения индивидууму.

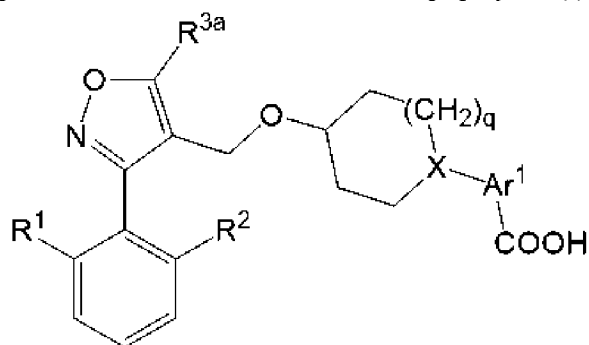
Пронумерованные варианты осуществления

Вариант осуществления 1. Способ лечения расстройства печени у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту агониста фарнезоидного X-рецептора (FXR) и агониста THR β , причем расстройство печени выбрано из группы, состоящей из воспаления печени, фиброза печени, алкогольного фиброза, стеатоза, алкогольного стеатоза, первичного склерозирующего холангита (ПСХ), первичного билиарного цирроза (ПБЦ), неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ).

Вариант осуществления 2. Способ по варианту осуществления 1, в котором агонист FXR представляет собой обетихолевую кислоту, циклофексор, тропифексор, EYP001 (вонафексор, предложенное международное непатентованное наименование), MET409 (метакрин) или EDP-305 (от Enanta).

Вариант осуществления 3. Способ по варианту осуществления 1 или 2, в котором агонист THR β представляет собой ресметиром (MGL-3196), VK2809 (от Viking Therapeutics), собетиром, эпротиром, CNPT-101101, CNPT-101207 или ALG-055009 (от Aligo).

Вариант осуществления 4. Способ по варианту осуществления 1, в котором агонист FXR представляет собой соединение формулы (I)



(I),

где:

q равно 1 или 2;

R¹ представляет собой хлор, фтор или трифторметокси;

R² представляет собой водород, хлор, фтор или трифторметокси;

R^{3a} представляет собой трифторметил, циклопропил или изопропил;

X представляет собой CH или N, при условии что когда X представляет собой CH, q равно 1; и

Ar^1 представляет собой индолил, бензотиенил, нафтил, фенил, бензоизотиазолил, индазолил или пиридилил, каждый из которых необязательно замещен метилом или фенилом,

или его фармацевтически приемлемую соль.

Вариант осуществления 5. Способ по варианту осуществления 4, в котором:

R^1 представляет собой хлор или трифторметокси; и

R^2 представляет собой водород или хлор.

Вариант осуществления 6. Способ по варианту осуществления 4 или 5, в котором:

R^{3a} представляет собой циклопропил или изопропил.

Вариант осуществления 7. Способ по любому из вариантов осуществления 4-6, в котором:

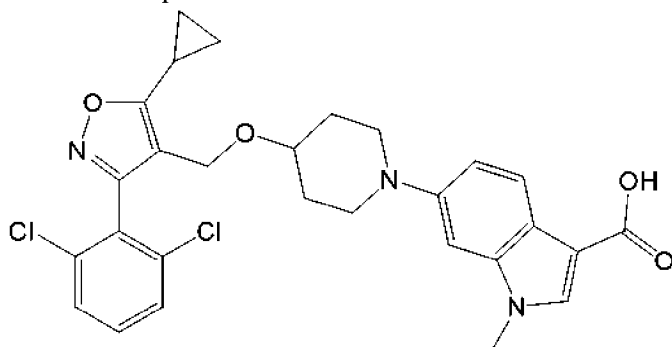
Ar^1 представляет собой 5-бензотиенил, 6-бензотиенил, 5-индолил, 6-индолил или 4-фенил, каждый из которых необязательно замещен метилом.

Вариант осуществления 8. Способ по любому из вариантов осуществления 4-7, в котором:

q равно 1; и

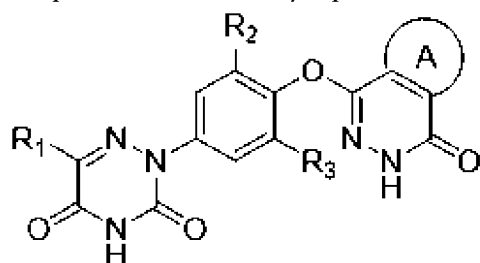
X представляет собой N .

Вариант осуществления 9. Способ по любому из вариантов осуществления 1 и 4-8, где агонист FXR представляет собой:



или его фармацевтически приемлемую соль.

Вариант осуществления 10. Способ по любому из вариантов осуществления 1, 2 и 4-9, в котором агонист THR β представляет собой соединение формулы (II)



(II),

где:

R_1 выбран из группы, состоящей из водорода, циано, замещенного или незамещенного C_{1-6} алкила и замещенного или незамещенного C_{3-6} циклоалкила, причем заместитель выбран из группы, состоящей из атомов галогена, гидроксид и C_{1-6} алкокси;

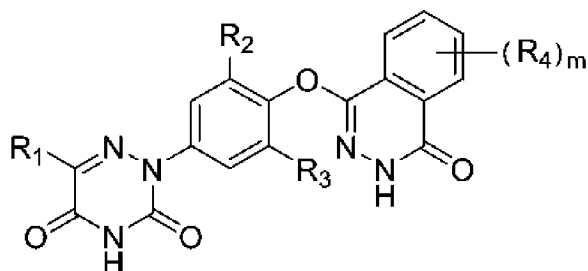
R_2 и R_3 каждый независимо выбран из группы, состоящей из атомов галогена и замещенного или незамещенного C_{1-6} алкила, причем заместитель выбран из группы, состоящей из атомов галогена, гидроксид и C_{1-6} алкокси;

кольцо А представляет собой замещенное или незамещенное насыщенное или ненасыщенное C_{5-10} алифатическое кольцо или замещенное или незамещенное C_{5-10} ароматическое кольцо, причем заместитель представляет собой одно или большее количество веществ, выбранных из группы, состоящей из водорода, атомов галогена, гидроксид, $-OCF_3$, $-NH_2$, $-NHC_{1-4}$ алкила, $-N(C_{1-4} \text{ алкила})_2$, $-CONH_2$, $-CONHC_{1-4}$ алкила, $-CON(C_{1-4} \text{ алкила})_2$, $-NHCOC_{1-4}$ алкила, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси и C_{3-6} циклоалкила, и когда присутствуют два заместителя, два заместителя могут образовывать кольцевую структуру вместе с атомом углерода, присоединенным к ним; и

атомы галогена выбраны из группы, состоящей из F, Cl и Br,

или его фармацевтически приемлемую соль.

Вариант осуществления 11. Способ по варианту осуществления 10, в котором агонист THR β представляет собой соединение формулы (IIa)



(IIa),

где:

R_1 - R_3 определены, как описано в п. 10;

R_4 выбран из группы, состоящей из водорода, атомов галогена, гидроксид, $-OCF_3$, $-NH_2$, $-NHC_{1-4}$ алкила, $-N(C_{1-4} \text{ алкила})_2$, $-CONH_2$, $-CONHC_{1-4}$ алкила, $-CON(C_{1-4} \text{ алкила})_2$, $-NHCOC_{1-4}$ алкила, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси и C_{3-6} циклоалкила;

m представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 4; и

атомы галогена выбраны из группы, состоящей из F, Cl и Br.

или его фармацевтически приемлемую соль.

Вариант осуществления 12. Способ по варианту осуществления 10 или 11, в котором R_4 выбран из группы, состоящей из водорода, атомов галогена, гидроксид, $-OCF_3$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси и C_{3-6} циклоалкила; и

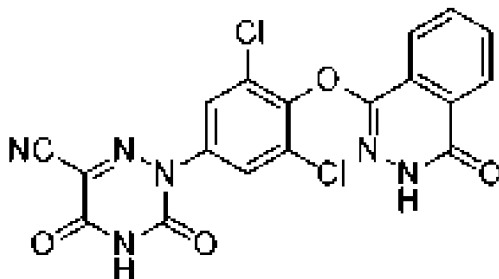
m представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 3.

Вариант осуществления 13. Способ по любому из вариантов осуществления 10-12, в котором R_1 выбран из группы, состоящей из водорода, циано и замещенного или

незамещенного C₁₋₆ алкила, причем заместитель выбран из группы, состоящей из атомов галогена, гидроксигруппы и C₁₋₆ алкокси; и

атомы галогена выбраны из группы, состоящей из F, Cl и Br.

Вариант осуществления 14. Способ по любому из вариантов осуществления 1, 2 и 4-13, в котором агонист THR β представляет собой:



или его фармацевтически приемлемую соль.

Вариант осуществления 15. Способ по любому из вариантов осуществления 1-14, в котором агонист FXR и агонист THR β вводятся одновременно.

Вариант осуществления 16. Способ по любому из вариантов осуществления 1-14, в котором агонист FXR и агонист THR β вводятся последовательно.

Вариант осуществления 17. Способ по любому из вариантов осуществления 1-16, в котором введение не приводит к появлению у пациента зуда со степенью тяжести 2 или более.

Вариант осуществления 18. Способ по любому из вариантов осуществления 1-17, в котором введение не приводит к появлению у пациента зуда со степенью тяжести 1 или более.

Вариант осуществления 19. Способ по любому из вариантов осуществления 1-18, в котором введение не приводит к появлению у пациента зуда.

Вариант осуществления 20. Способ по любому из вариантов осуществления 1-19, в котором у пациента также имеется сахарный диабет и/или сердечно-сосудистое заболевание.

Вариант осуществления 21. Способ по любому из вариантов осуществления 1-20, в котором период лечения составляет оставшуюся продолжительность жизни пациента.

Вариант осуществления 22. Способ по любому из вариантов осуществления 1-21, в котором способ не включает введение антигистаминного препарата, иммунодепрессанта, стероида, рифампицина, антагониста опиоидов или селективного ингибитора обратного захвата серотонина (СИОЗС).

Вариант осуществления 23. Способ по любому из вариантов осуществления 1-22, в котором агонист FXR вводят один раз в сутки или два раза в сутки.

Вариант осуществления 24. Способ по любому из вариантов осуществления 1-23, в котором агонист THR β вводят один раз в сутки или два раза в сутки.

Вариант осуществления 25. Способ по любому из вариантов осуществления 1-24, в котором введение включает в себя введение агониста FXR ежедневно в течение периода лечения продолжительностью одна или большее количество недель.

Вариант осуществления 26. Способ по любому из вариантов осуществления 1-25, в котором введение включает в себя введение агониста $\text{THR}\beta$ ежедневно в течение периода лечения продолжительностью одна или большее количество недель.

Вариант осуществления 27. Способ по любому из вариантов осуществления 1-26, в котором расстройство печени выбрано из группы, состоящей из неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ).

Вариант осуществления 28. Способ по любому из вариантов осуществления 1-26, в котором расстройство печени представляет собой неалкогольный стеатогепатит.

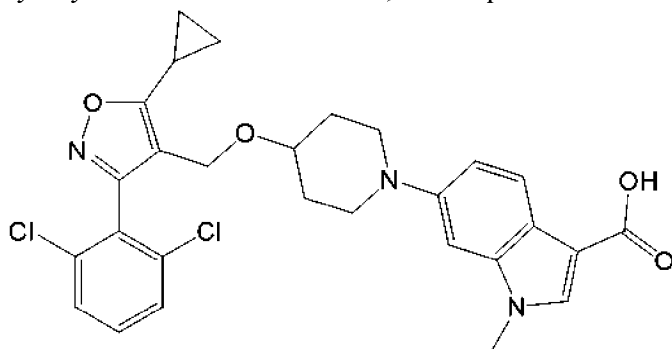
Вариант осуществления 29. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество агониста FXR, терапевтически эффективное количество агониста $\text{THR}\beta$ и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, вспомогательное вещество или комбинацию любого из вышеперечисленного.

Вариант осуществления 30. Лекарственная форма, содержащая терапевтически эффективное количество агониста FXR и терапевтически эффективное количество агониста $\text{THR}\beta$.

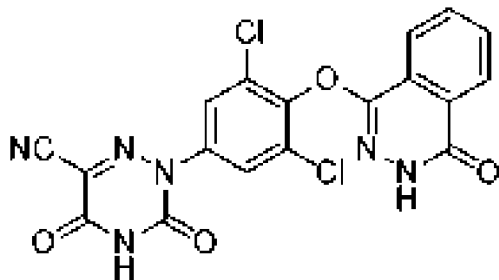
Вариант осуществления 31. Набор, содержащий контейнер, содержащий агонист FXR и агонист $\text{THR}\beta$.

Вариант осуществления 32. Набор, содержащий первый контейнер, содержащий агонист FXR, и второй контейнер, содержащий агонист $\text{THR}\beta$.

Вариант осуществления 33. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 29, лекарственная форма по варианту осуществления 30 или набор по варианту осуществления 31 или 32, в которых агонист FXR представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль, а агонист $\text{THR}\beta$ представляет собой:



или его фармацевтически приемлемую соль.

ПРИМЕРЫ

[075] Комбинированное лечение, предложенное в данном документе, может быть протестировано путем введения комбинации агентов в хорошо известную мышиную модель и оценки результатов. Способы такого тестирования можно адаптировать из хорошо известных способов. См., например, публикацию патента США № 2015/0342943, включенную в данный документ посредством ссылки.

Пример 1. Метаболическая стабильность *in vitro*

[076] Скорость печеночного метаболизма соединения 1 оценивали в криоконсервированных гепатоцитах для определения *in vitro* периода полувыведения соединения. 1 мкм соединения 1 смешивали с предварительно подготовленными гепатоцитами мыши, крысы, собаки, обезьяны или человека ($0,5 \times 10^6$ клеток/мл) и оставляли инкубироваться при 37°C в течение 2 часов, причем образцы собирали в несколько моментов времени и оценивали в отношении соединения 1. Значения периода полувыведения *in vitro* определяли и масштабировали, чтобы определить печеночный клиренс (CL_{pred}) и экстракцию печенью с помощью хорошо перемешиваемой печеночной модели без поправки на белок плазмы, как описано в Obach et al., The Prediction of Human Pharmacokinetic Parameters from Preclinical and In Vitro Metabolism Data, J. of Pharmacology and Experimental Therapeutics, vol. 283, no. 1, pp. 46-58 (1997). Результаты представлены в таблице 1, которые свидетельствуют о том, что соединение 1 умеренно метаболизировалось в гепатоцитах всех протестированных видов.

Таблица 1. Метаболическая стабильность *in vitro* соединения 1

Вид	$t_{1/2}$ (мин.)	In vitro метаболический CL_{pred} (л/ч/кг)	Экстракция печенью (%)
Мышь	$43,6 \pm 2,83$	$4,36 \pm 0,06$	$80,7 \pm 1,02$
Крыса линии Спрег-Дули	$131 \pm 4,11$	$1,57 \pm 0,03$	$47,3 \pm 0,78$
Собака породы бигль	$126 \pm 15,5$	$1,32 \pm 0,05$	$71,0 \pm 2,49$
Яванский макак	$63,4 \pm 0,78$	$1,68 \pm 0,01$	$64,4 \pm 0,28$
Человек	$84,1 \pm 6,48$	$0,83 \pm 0,22$	$67,0 \pm 1,73$

Пример 2. Анализ транспорта ОАТР *in vitro*

[077] Поляризованный монослой клеток MDCK-II, выращенных на проницаемой подложке, использовали для тестирования способности полипептида, транспортирующего органические анионы (organic-anion-transporting polypeptide - ОАТР), 1В1 или ОАТР 1В3 транспортировать соединение 1 через липидный бислой в клетки. Клетки MDCK-II

трансфицировали одним из (1) вектора для экспрессии OATP 1B1, (2) вектора для экспрессии OATP 1B3 или (3) контрольного вектора. В клетках индуцировали экспрессию, прежде чем культивировать клетки при 37°C в атмосфере 5% CO₂. После индуцирования экспрессии клетки обрабатывали 1 мкМ, 3 мкМ и 10 мкМ соединения 1 или 3 мкМ соединения 1 и 100 мкМ рифампина. Затем измеряли клеточное поглощение соединения 1. Результаты этого эксперимента продемонстрировали, что соединение 1 не является подложкой OATP 1B1 или OATP 1B3.

Пример 3. Анализ фармакокинетики

[078] Соединение 1 вводили крысам линии Спрег-Дули (СД) внутривенно в дозе 1 мг/кг (n=3) или перорально в дозе 10 мг/кг (n=3), собакам породы бигль внутривенно в дозе 1 мг/кг (n=3) или перорально в дозе 3 мг/кг (n=3), яванским макакам внутривенно в дозе 0,3 мг/кг (n=6) или перорально в дозе 5 мг/кг (n=6) и мышам перорально в дозе 5 мг/кг (n=9). Соединение 1 для перорального введения крысам линии СД было приготовлено в носителе, содержащем 10% ДМСО, 10% кремофор-ЕL и 80% водный раствор (10% 2-гидроксипропил-β-циклодекстрин). Соединение 1 для перорального введения собакам породы бигль было приготовлено с водным раствором, содержащим 1% карбоксиметилцеллюлозу, 0,25% Твин-80 и 0,05% пеногаситель. Соединение 1 для перорального введения яванским макакам было приготовлено с 10% Solutol, 20% PEG400, 0,5% Твин-80 и 69,5% деионизованной водой. Собирали серийные образцы крови и измеряли концентрации соединения 1 в плазме. Результаты представлены на Фиг. 1А (в/в введение) и Фиг. 1В (пероральное введение), а также в таблице 2. Результаты демонстрируют, что соединение 1 обладает низким или умеренным клиренсом *in vivo*. Объем распределения (V_{dss}) соединения 1 превышает общий объем воды в организме (0,70 л/кг) у крыс и собак. Меньший V_{dss} у обезьян коррелирует с более высокой степенью связывания с белками плазмы.

Таблица 2. Фармакокинетические параметры соединения 1

Вид	CL (л/ч/кг)	V_{dss} (л/кг)	В/в терминальное $t_{1/2}$ (ч)	Пероральная биодоступность (%)
Крыса линии Спрег-Дули	2,55	1,31	2,45	21
Собака породы бигль	0,54	1,92	5,67	82
Яванский макак	0,30	0,6	1,32	18

Пример 4. Распределение в тканях соединения 1

[079] Распределение в тканях соединения 1, вводимого крысам, определяли и сравнивали с распределением других агонистов фарнезоидного X-рецептора (FXR)

цилофексора, тропифексора и обетихоловой кислоты (ОХК). Тестируемые соединения вводили крысам линии СД (n=3 на каждое соединение) посредством 30-минутной внутривенной инфузии в дозе 2 мг/кг. У крыс собирали образцы тканей крови, печени, почек и легких, чтобы определить соотношение в тканях и в плазме. Соотношение в тканях печени и в плазме для соединений показано на Фиг. 2А, где продемонстрировано, что по существу большее количество соединения 1 локализуется в тканях печени по сравнению с другими тестируемыми соединениями. Совместное введение соединения 1 с 100 мкМ рифампина не приводит к значительному изменению распределения соединения 1 в печени (Фиг. 2В). Эти результаты совместно показали, что соединение 1 предпочтительно распределяется в печени и демонстрирует высокое соотношение в печени и в плазме у грызунов, приблизительно в 3-20 раз выше, чем другие агонисты FXR, изучаемые для лечения НАСГ (цилофексор, тропифексор и ОХК).

[080] Меченное радиоизотопом (^{14}C) соединение 1 также вводили крысам линии Лонг-Эванс в пероральной дозе 5 мг/кг (100 мкКи/кг). Образцы тканей плазмы, печени, тонкой кишки, слепой кишки, почек, легких, сердца и кожи собирали через 168 часов и измеряли количество радиоактивного материала в разные моменты времени. Результаты представлены на Фиг. 3. В печени, тонкой кишке и слепой кишке наблюдалось наибольшее количество радиоактивного материала.

Пример 5. Метаболизм соединения 1

[081] Меченное радиоизотопом (^{14}C) соединение 1 вводили крысам линии СД с интактными или канюлированными желчными протоками перорально в дозе 5 мг/кг или внутривенно в дозе 2 мг/кг (n=3 в каждой из четырех когорт) при общей радиоактивной дозе 100 мкКи/кг. Образцы крови, желчи, кала и мочи собирали у каждой крысы не более чем через 168 часов. Соединение 1 метаболизировалось в метаболит ацил-глюкуронид перед экскрецией с желчью, что было определено как основной путь выведения для соединения.

Пример 6. Фармакокинетический/фармакодинамический профиль

[082] Фармакокинетический/фармакодинамический (ФК/ФД) профили для яванских макак определяли путем введения пероральной дозы суспензии соединения 1 в дозах 0 (носитель), 0,3, 1 или 5 мг/кг и забора образцов крови не более чем через 24 часа. Фармакодинамику измеряли в виде функции восстановления 7-альфа-гидрокси-4-холестен-3-она (7AC4) (Фиг. 4), как количественно определено с помощью ЖХ-МС/МС. Фармакокинетические данные представлены в таблице 3 и были определены с помощью некомпартментного анализа.

Таблица 3. Фармакокинетические параметры соединения 1

Доза соединения 1	ФК параметры		
	AUC ₀₋₂₄ (нг*ч/мл)	C _{max} (нг/мл)	T _{max} (ч)

0,3 мг/кг	196 ± 64	58,8 ± 30,2	2,17 ± 1,47
1 мг/кг	1000 ± 419	257 ± 124	1,83 ± 1,17
5 мг/кг	2720 ± 1500	709 ± 458	2,25 ± 1,47

[083] Соединение 1 также вводили перорально в дозе 1 мг/кг в течение 7 последовательных дней яванским макакам (n=6) для определения ФК/ФД профиля после введения нескольких доз. Результаты этого исследования показаны на Фиг. 5А (ФК профиль) и Фиг. 5В (ФД профиль), а также в таблице 4, они демонстрируют, что экспозиция соединения 1 в плазме была сопоставима в день 1 и день 7 и что устойчивое подавление фармакодинамического биомаркера 7АС4 достигалось после повторного введения пероральных доз.

Таблица 4. Фармакокинетические параметры соединения 1

ФК параметры	C _{max} (нг/мл)	AUC ₀₋₂₄ (нг*ч/мл)	T _{max} (ч)
День 1	257 ± 124	1000 ± 419	1,83 ± 1,17
День 7	221 ± 121	858 ± 425	1,25 ± 0,61

Пример 7. Механизм действия

[084] Мышам линии C57BL/6 вводили одну пероральную дозу 10 мг/кг соединения 1 (n=6), 30 мг/кг ОХК (n=6) или носителя в качестве контроля (n=6) и собирали образцы РНК из тканей через 6 часов после введения дозы. РНК анализировали с помощью кПЦР-РВ и РНК-секвенирования.

[085] В кПЦР-РВ использовали ген-специфические праймеры для количественного определения FXR-регулируемой генной экспрессии в печени и подвздошной кишке, используя способ 2-ddCT. Результаты представлены на Фиг. 6 (данные показаны как среднее ± СОС; **** обозначает $p < 0,0001$, а * обозначает $p < 0,05$ по сравнению с носителем, причем статистические данные определяли с помощью однофакторного дисперсионного анализа с последующим тестом Тьюки). Эти данные указывают на то, что соединение 1 предпочтительно индуцирует FXR-специфические гены в печени мышей.

[086] В анализе РНК-секвенирования мРНК экстрагировали из общей печени и секвенировали с использованием стандартной подготовки библиотек Illumina и протоколов секвенирования. Дифференциально экспрессируемые гены (Differentially expressed genes - DEG) определяли с помощью программных пакетов RSEM и edgeR и анализировали с помощью программного обеспечения Advaita Bio's iPathwayGuide. Результаты представлены на Фиг. 7А-7D, которые указывают, что соединение 1 модулирует значительно большее количество генов и метаболических путей, относящихся к НАСГ, по сравнению с ОХК. На Фиг. 7А показано, что введение соединения 1

модулирует экспрессию 500 связанных с НАСГ генов, ОХК модулирует экспрессию 44 связанных с НАСГ генов, включая 37 общих связанных с НАСГ генов, которые модулируются как соединением 1, так и ОХК, по сравнению с носителем в качестве контроля (кратное изменение $\geq 1,5$; q-значение $< 0,05$). На Фиг. 7В показаны средние уровни экспрессии (продемонстрированные значением СРМ) выбранных генов, связанных с FXR, у мышей, которым вводили носитель, ОХК и соединение 1. На Фиг. 7С показано, что введение соединения 1 вызывает обогащение 32 глобальных путей и что введение ОХК вызывает обогащение 6 глобальных путей, включая 2 общих глобальных пути при введении как соединения 1, так и ОХК. На Фиг. 7D показано 25 путей, наиболее статистически обогащенных при введении соединения 1, а также показано сравнение обогащения этих путей с обогащением при введении ОХК. В целом анализ РНК-секвенирования печени мышей, которым вводили соединение 1, показал более устойчивую модуляцию связанных с FXR генов и метаболических путей, относящихся к неалкогольной жировой болезни печени, по сравнению с лечением ОХК.

Пример 8. Клиническое исследование

[087] *Первое исследование.* Здоровым людям-добровольцам ежедневно перорально вводили соединение 1 в дозе 5 мг (n=9), 75 мг (n=9), 200 мг или 400 мг (n=18) либо плацебо (n=12) в течение 14 дней. В ходе этого исследования случаев появления зуда не наблюдали.

[088] *Второе исследование.* Соединение 1 вводили людям ежедневно в течение 7 дней в виде пероральных доз 25 мг (n=11), 75 мг (n=10) или 150 мг (n=10) либо им вводили плацебо (n=5). У пациентов периодически измеряли уровни 7-альфа-гидрокси-4-холестен-3-она (7AC4), как показано в таблице 5, что указывало на то, что уровни снижались соединением 1. В отдельном исследовании, опубликованном независимой группой, агонист FXR MET409 (метакрин) по имеющимся данным вводили ежедневно здоровым людям-добровольцам в дозах 20 мг, 40 мг, 50 мг, 80 мг, 100 мг или 150 мг, а уровни 7AC4 измеряли, как показано в таблице 5. См. Chen et al., MET409, an Optimized Sustained FXR Agonist, Was Safe and Well-Tolerated in a 14-Day Phase 1 Study in Healthy Subjects, The International Liver Congress, Vienna, Austria, April 10-14, 2019. В то время как зуд наблюдали у субъектов, получавших MET409 в дозах 100 мг или выше, зуд отсутствовал у субъектов, принимавших самые высокие дозы соединения 1. Известно, что другие агонисты FXR, такие как цилофексор, тропифексор, ОХК, ED-305 (Enanta), вызывают появление зуда в более долгосрочных исследованиях.

Таблица 5. Сравнение MET409 и соединения 1

Параметры	MET409			Соединение 1		
	50 мг MET409	80 мг MET409	100 мг MET409	25 мг	75 мг	150 мг

AUC нг*ч/мл	6404	12479	16519	645	1480	2164
% снижения 7АС4 при самом низком уровне	85%	96%	99%	75%	82%	93%
Соотношение AUC/%7АС4	75	130	166	8,6	18	23
Зуд	Нет	Нет	Да	Нет	Нет	Нет

Пример 9. Мышиная модель НАСГ

[089] Эффект соединения 1 на НАСГ оценивали с использованием мышиной модели, в которой НАСГ индуцировали посредством диеты с высоким содержанием жира в комбинации с введением CCl₄.

[090] Мыши линии C57/BL6J получали пищу с высоким содержанием жира (D12492, Research Diet, жиры/белки/углеводы 60/20/20% ккал, 10w), чтобы вызвать ожирение (мышь > 36 г), прежде чем получить лечение с помощью ежедневного перорального приема соединения 1 и внутрибрюшинного введения раз в две недели четыреххлористого углерода (CCl₄) в течение четырех недель. Фиг. 8. Соединение 1 вводили в дозе 10, 30 и 100 мг/кг.

[091] Через 28 дней введения доз соединения 1 анализировали уровни липидов в сыворотке, трансаминаз в сыворотке и липидов в печени. Использовали гистологическое окрашивание тканей печени гематоксилином и эозином (H&E), а также красителем Sirius Red, чтобы количественно определить оценку активности НАЖБП (NAS), стеатоза, баллонирования, воспаления и фиброза. Уровень 7-альфа-гидрокси-4-холестен-3-она (7АС4) в плазме измеряли в качестве биомаркера активации FXR. Генную экспрессию РНК анализировали с помощью кПЦР-РВ и РНК-секвенирования.

[092] Оценка активности неалкогольной жировой болезни печени (NAS) - это комплексная оценка, используемая для оценки НАСГ. NAS рассчитывают на основе стеатоза, воспаления и баллонирования печени и определяют путем анализа гистологии тканей печени с использованием красителя H&E. В частности, оценку воспаления рассчитывали на основе окрашивания H&E: оценка 0, отсутствует; 1, < 2 очагов на 200X-поле; 2, 2-4 очага на 200X-поле; 3, > 4 очага на 200X-поле. Оценку стеатоза рассчитывали путем окрашивания H&E следующим образом: оценка 0, < 5%; 1, 5-33%; 2, > 33-66%; 3, > 66%). Гепатоцеллюлярное баллонирование представляет собой форму повреждения клеток печени, связанного с набуханием клеток, и также измеряется с помощью срезов печени, окрашенных H&E. Оценку баллонирования рассчитывают следующим образом: 0

- баллонирование гепатоцитов отсутствует; 1 - небольшое количество гепатоцитов с баллонированием; 2 - большое количество гепатоцитов с выраженным баллонированием.

[093] Как показано на Фиг. 9, у мышей, получавших лечение 10, 30 или 100 мг/кг соединения 1, оценка NAS была значительно ниже по сравнению с мышами с НАСГ, не получавшими лечение. Лечение соединением 1 также значительно уменьшало стеатоз, воспаление и баллонирование по сравнению с мышами с НАСГ, не получавшими лечение. Фиг. 10А-С.

[094] Фиброз печени количественно оценивали с помощью гистологического анализа процента Sirius Red-положительных срезов печени. На Фиг. 11А показана репрезентативная гистология для здоровых мышей, мышей с НАСГ и мышей с НАСГ, получавших лечение соединением 1 в дозе 100 мг/кг. На Фиг. 11В показано количественное определение площади фиброза у мышей, получавших лечение соединением 1. Лечение 10, 30 или 100 мг/кг соединения 1 вызвало статистически значимое уменьшение фиброза по сравнению с необработанным контролем НАСГ. Как показано на Фиг. 14А, соединение 1, вводимое в дозах 10, 30 или 100 мг/кг, вызвало уменьшение экспрессии коллагена типа 1, альфа 1 в печени по сравнению с контрольными мышами с НАСГ.

[095] После лечения сыворотку анализировали в отношении уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), триглицеридов и общего холестерина. Как показано на Фиг. 12А и Фиг. 12В, уровни АЛТ и АСТ в сыворотке были снижены у мышей, получавших лечение соединением 1. На Фиг. 12С показано статистически значимое снижение концентрации триглицеридов в сыворотке у мышей, получавших лечение 100 мг/кг соединения 1. На Фиг. 12D показано статистически значимое снижение уровня общего холестерина у мышей, получавших лечение 10, 30 и 100 мг/кг соединения 1.

[096] Уровни триглицеридов в печени измеряли в тканях печени с помощью биохимического анализатора (Hitachi-700). На Фиг. 13А показана концентрация триглицеридов в печени у контрольных мышей или мышей, получавших лечение 10, 30 и 100 мг/кг соединения 1. Мыши, получавшие лечение 100 мг/кг соединения 1, продемонстрировали статистически значимое снижение уровней триглицеридов. На Фиг. 13В показан репрезентативный гистологический срез.

[097] Эффект соединения 1 на экспрессию генов анализировали с помощью кПЦР-РВ или РНК-секвенирования образцов печени (Фиг. 14А-С и таблица 6). В таблице 6 показан эффект соединения 1 на FXR-регулируемую генную экспрессию в печени. Уровень экспрессии каждого указанного гена (как определено значением количества генов на миллион (count per million - CPM)) после лечения соединением 1 делили на уровень экспрессии этого гена у животных, получавших носитель, чтобы определить активность соединения 1 по отношению к носителю.

Таблица 6. Экспрессия генов-мишеней FXR, воспалительных генов и генов фиброза

Ген	Соединение 1 (30 мг/кг) по отношению к носителю
SHP	4,6
BSEP	5,1
OST-B	135,7
CYP7A1	0,02
CYP8B1	0,007

[098] Концентрацию EC_{50} соединения 1 для FXR определяли с помощью анализа коактивации FXR на основе флуоресценции. Полулогарифмические серийные разведения соединения 1 или ОХК (обетихоловая кислота, известный агонист FXR) (10мкМ-3нМ) инкубировали с доменом связывания лиганда FXR человека, вырабатываемым в клетках насекомых Sf9, меченным пептидом коактиватора SRC-1 и корегуляторным буфером G TR-FRET в течение 1 ч при 25°C. Активность TGR5 измеряли с помощью клеточного анализа цАМФ. См. Kawamata et al JBC 278 (11)935-440 (2003). Полулогарифмические серийные разведения соединения 1 или ОХК (10мкМ-3нМ) добавляли к клеткам яичника китайского хомячка, экспрессирующим рекомбинантный TGR5 человека. Через 30 мин при к. т. измеряли цАМФ с помощью считывания HTRF. Значения EC_{50} для FXR-регулируемой генной экспрессии определяли с помощью клеточного РНК-анализа. Полулогарифмические серийные разведения соединения 1 или ОХК (3мкМ-3нМ) добавляли к клеткам гепатомы HuH7 человека. Через 11 ч при 37°C РНК выделяли и анализировали с помощью кПЦР-РВ, используя праймеры для связанных с FXR генов: малый гетеродимерный партнер (SHP), насос экспорта желчных солей (BSEP) и фактор роста фибробластов 19 (FGF-19).

[099] Как показано в таблице 7, соединение 1 является мощным и селективным агонистом FXR.

Таблица 7. EC_{50} соединения 1

Анализ	EC_{50} соединения 1 (нМ)	EC_{50} ОХК (нМ)
Агонист FXR	57	73
Агонист TGR5	> 10 000	770
Индукция гена SHP/HuH7	50	200
Индукция гена BSEP/HuH7	40	200

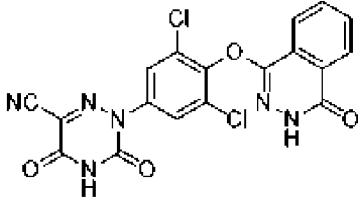
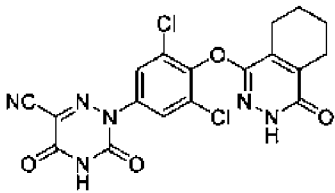
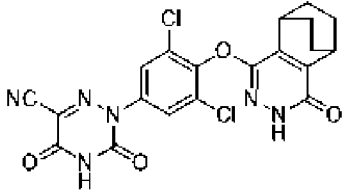
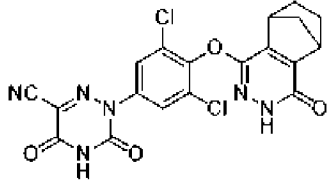
Индукция гена FGF-19/HuH7	40	130
---------------------------	----	-----

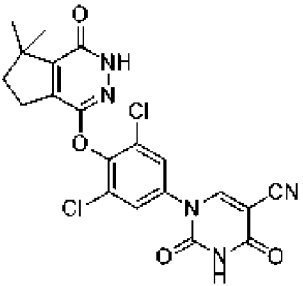
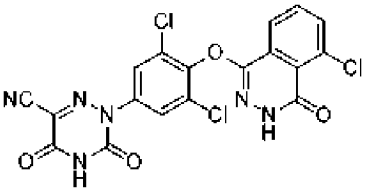
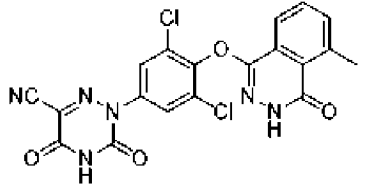
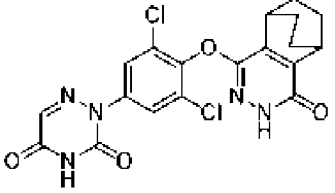
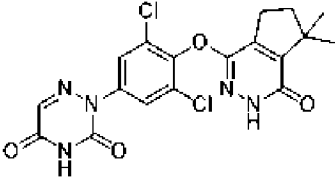
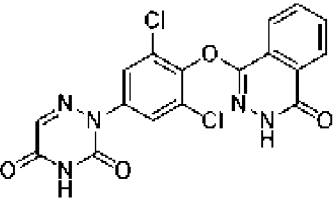
[0100] В целом, соединение 1 является мощным и селективным агонистом FXR. Соединение 1 уменьшает экспрессию воспалительных и связанных с фиброзом генов, а также сильно подавляет стеатоз, воспаление, баллонирование и фиброз печени в мышинной модели НАСГ.

Пример 10

[0101] Иллюстративные соединения формулы (II) представлены в таблице 8 ниже. Соединение 2 приведено в таблице как соединение номер 2.

Таблица 8. Иллюстративные соединения формулы (II)

Соединение	Структура
2	
3	
4	
5	

6	
7	
8	
9	
10	
11	

[0102] Соединение формулы (II) в некоторых вариантах осуществления выбрано из группы, состоящей из:

2-(3,5-дихлор-4-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагидрофталазин-1-ил)окси)фенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-нитрила;

2-(3,5-дихлор-4-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагидро-5,8-этанопфталазин-1-ил)окси)фенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-нитрила;

2-(3,5-дихлор-4-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагидро-5,8-метанофталазин-1-ил)оксо)фенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-нитрила;

1-(3,5-дихлор-4-((7,7-диметил-1-оксо-2,5,6,7-тетрагидро-1Н-циклопентан[d]пиридазин-4-ил)окси)фенил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-нитрила;

2-(3,5-дихлор-4-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)оксо)фенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-нитрила;

2-(3,5-дихлор-4-((5-хлор-4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)оксо)фенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-нитрила;

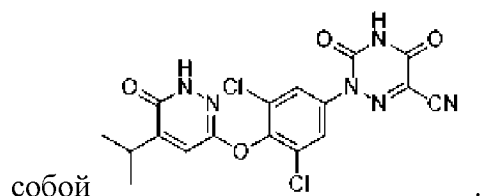
2-(3,5-дихлор-4-((5-метил-4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)оксо)фенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-нитрила;

2-(3,5-дихлор-4-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагидро-5,8-этановфталазин-1-ил)оксо)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-диона;

2-(3,5-дихлор-4-((7,7-диметил-1-оксо-2,5,6,7-тетрагидро-1Н-циклопентил[d]пиридазин-4-ил)оксо)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-диона; и

2-(3,5-дихлор-4-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)оксо)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-диона.

[0103] Соединение формулы (II) обладает хорошей агонистической активностью в отношении рецептора $\text{THR}\beta$, а также улучшенной селективностью в отношении $\text{THR}\alpha$ по сравнению с **эталонным соединением** в справочных документах (“Discovery of 2-[3,5-Dichloro-4-(5-isopropyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yloxy)phenyl]-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro[1,2,4]triazine-6-carbonitrile (MGL-3196), a Highly Selective Thyroid Hormone Receptor β Agonist in Clinical Trials for the Treatment of Dyslipidemia,” Martha et al., Journal of Medicinal Chemistry, 2014, 3912-3923). Структура эталонного соединения представляет



[0104] Данные тестов показаны в таблице 9 и таблице 10.

Таблица 9. Активность связывания соединений с рецептором тироксина бета

Соединение	IC50		Селективность $\text{THR}\alpha/\beta$ (коэффициент)
	Сила связывания с $\text{THR}\beta$ (мкМ)	Сила связывания с $\text{THR}\alpha$ (мкМ)	
2	0,17	> 10	> 58,8
3	1,23	> 10	> 8,1
4	2,33	> 10	> 4,29

5	5,2	> 10	> 1,92
6	0,36	4,3	> 11,9
7	1,47	> 10	> 6,80
8	1,78	> 10	5,61
9	0,80	0,2	0,25
10	0,17	1,22	7,17
11	0,262		
Эталонное соединение	0,26	5,0	19,2
трийодтиронин (Т3)	0,00052	0,00026	

Таблица 10. Агонистическая активность соединений в отношении рецептора тироксина бета

Соединение	EC ₅₀	
	Агонистическая активность в отношении THR β (мкМ)	Агонистическая активность в отношении THR α (мкМ)
2	1,75	3,98
6	2,45	4,25
9	0,79	1,08
10	0,097	0,123
Эталонное соединение	2,48	4,57
трийодтиронин (Т3)	0,001	0,0005

[0105] По сравнению с эталонными соединениями иллюстративные соединения формулы (II) продемонстрировали более высокую активность THR β (< 0,2 мкМ) и/или более высокую селективность в отношении THR α . Данные также позволяют предположить, что соединение формулы (II) может активировать последующий сигнал рецептора тиреоидных гормонов бета.

[0106] Фармакокинетическая оценка. Шесть здоровых самцов крыс линии СД, коммерчески доступных от Shanghai Sippr-Bk Laboratory Animal Co., Ltd., лицензия на животноводство № SCXK(Шанхай) 2008-0016, разделили на 2 группы по 3 особи в каждой группе.

[0107] Получение лекарственного средства. Взяли определенное количество лекарственного средства и добавили в водный раствор 2% Klucel LF+0,1% Твин-80, чтобы получить прозрачный раствор или однородную суспензию.

[0108] Доза. Крыс линии СД не кормили в течение ночи и каждому животному вводили лекарственное средство посредством внутрижелудочной инфузии в вводимой дозе 2 мг/кг и вводимом объеме 10 мг/кг.

[0109] Операция. Крысам вводили соединения посредством внутрижелудочной инфузии. Собирали по меньшей мере 0,2 мл крови из хвостовой вены через 15 мин, 30 мин, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 6 ч, 10 ч и 24 ч до и после введения дозы; кровь затем помещали в гепаринизированные пробирки для образцов, центрифугировали при 4°C со скоростью 3500 об./мин в течение 10 мин для отделения плазмы. Гепаринизированные пробирки для образцов затем хранили при -20°C, а крыс кормили через 2 ч после введения дозы.

[0110] Определение содержания соединений, подлежащих тестированию, в плазме крыс после внутрижелудочной инфузии лекарственных средств в различных концентрациях. Образцы плазмы размораживали при комнатной температуре, брали 50 мкл каждого образца, добавляли в 130 мкл внутреннего стандартного рабочего раствора (1000 нг/мл, ацетонитрил, толбутамид) и смесь перемешивали с помощью вихревой мешалки в течение около 1 мин, а затем центрифугировали при 4°C со скоростью 13 000 об./мин в течение 10 мин. Брали 50 мкл супернатанта и смешивали со 100 мкл 50% ацетонитрила в воде, а затем вводили для анализа ЖХ/МС/МС.

[0111] Результаты фармакокинетических параметров представлены в таблице 11.

Таблица 11. Фармацевтические данные о метаболизме у крыс

Соединение	Доза	Время до пика	Пиковая концентрация лекарственного средства в крови	Площадь под кривой	Период полувыведения
	(мг/кг)	(ч)	(нг/мл)	(нг·ч/мл)	(ч)
2	2,0	4,67 ± 1,15	2007 ± 106	24790 ± 3704	4,56 ± 0,42
6	2,0	5,33 ± 1,15	727 ± 183	9242 ± 1245	5,14 ± 0,83
Эталонное соединение	2,0	5,3 ± 1,15	1163 ± 97,1	12854 ± 961	3,53 ± 0,42

[0112] Данные показали, что иллюстративные соединения продемонстрировали хорошую фармакокинетическую абсорбцию и значительные фармакокинетические преимущества. По сравнению с эталонным соединением иллюстративные соединения

продемонстрировали более высокие значения C_{max} и большее воздействие при одинаковой дозе и получении.

Пример 11. Эффекты на уровне холестерина и триглицеридов в сыворотке

[0113] Крыс линии СД кормили пищей с высоким содержанием холестерина в течение 2 недель, повышая уровни холестерина в сыворотке в ~4 раза за этот период. Однократные дозы соединения 2 от 0,3 до 30 мг/кг или однократную дозу 30 мг/кг MGL-3196 инъецировали в/б и анализировали сыворотку в отношении уровней общего холестерина и триглицеридов в сыворотке через 24 ч после инъекции. Уровень общего холестерина в сыворотке был значительно снижен с 30-70% с помощью соединения 2 (Фиг. 15А). Соединение 2 значительно снизило уровень триглицеридов в сыворотке с 30-80% с 0 момента времени (Фиг. 15В).

Пример 12. Эффекты в мышинной модели НАСГ

[0114] Мышей линии C57BL/6J кормили пищей с высоким содержанием жира в течение 10 недель, чтобы индуцировать ожирение (масса тела > 38 г). Мышам с ожирением инъецировали внутривентриально (в/б) дважды в неделю в течение четырех недель 0,5 мкл/г 25% CCl_4 (составленного в оливковом масле), чтобы индуцировать фиброз, а одной группе мышей с нормальной массой тела инъецировали в/б дважды в неделю в течение четырех недель оливковое масло в качестве здорового контроля. В течение одного и того же периода дозирования мышам с ожирением давали перорально один раз в сутки в течение 28 дней носитель или различные дозы соединения 2. В дни введения CCl_4 , CCl_4 вводили через 4 часа после введения соединения или носителя. На 27 день всех животных не кормили в течение около 16 часов перед терминальной эвтаназией. На 28 день всех животных умерщвляли и анализировали различные биологические параметры. Измеряли общую массу тела, массу печени, сердца и головного мозга, а изменения массы печени и сердца нормализовали с помощью массы головного мозга. Соединение 2 значительно уменьшило массу печени/головного мозга, не оказав влияния на общую массу тела или массу сердца/головного мозга (Фиг. 16). Гистологию тканей печени анализировали на предмет наличия эффектов соединения 2 на стеатоз, воспаление и фиброз. Соединение 2 значительно уменьшило стеатоз при всех протестированных дозах, продемонстрировало тенденцию к уменьшению воспаления и значительно уменьшило фиброз печени при дозах 3 и 10 мг/кг (Фиг. 17). Соединение 2 также значительно снизило уровни общего холестерина, триглицеридов и АЛТ в сыворотке при всех протестированных дозах (Фиг. 18). Образцы печени собирали для анализа всего транскриптома с помощью РНК-секвенирования. Подготовку библиотек (n=5 на группу) РНК-секвенирования и секвенирование выполняли с помощью стандартных протоколов Illumina. Выравнивание считываний секвенирования выполняли с помощью программного обеспечения для выравнивания STAR, а число считываний оценивали с помощью RSEM. Дифференциально экспрессируемые гены (по сравнению с получавшими носитель контрольными мышами с НАСГ) определяли с помощью программного обеспечения EdgeR. Анализ генной онтологии выполняли с помощью программного обеспечения

Advaita с порогами кратного изменения и скорректированного р-значения $> 1,5$ и $< 0,05$, соответственно. Генные онтологии получали из базы данных Gene Ontology Consortium (2019-Apr26) (Ashburner et al., Gene ontology: Tool for the unification of biology. Nature Genetics 25(1): 25-9 (2000); Gene Ontology Consortium, Creating the Gene Ontology Resource: Design and Implementation. Genome Research 11: 1425-1433 (2001)). Соединение 2 оказало значительный эффект на экспрессию генов, связанных с коллагеновым внеклеточным матриксом и активацией звездчатых клеток печени, в основном за счет снижения уровней их экспрессии относительно контрольных мышей с НАСГ (Фиг. 19).

Пример 13. Дифференциально экспрессируемые гены (DEG)

[0115] Мышей линии C57BL/6J кормили пищей с высоким содержанием жира в течение 10 недель, чтобы индуцировать ожирение (масса тела > 38 г). Мышам с ожирением инъектировали внутривенно (в/б) дважды в неделю в течение четырех недель 0,5 мл/г 25% CCl_4 (составленного в оливковом масле), чтобы индуцировать фиброз, а одной группе мышей с нормальной массой тела инъектировали в/б дважды в неделю в течение четырех недель оливковое масло в качестве здорового контроля. В течение аналогичного периода дозирования мышам с ожирением перорально давали один раз в сутки в течение 28 дней носитель, соединение 1 или соединение 2 в виде отдельных агентов или в комбинации. В дни введения CCl_4 , CCl_4 вводили через 4 часа после введения дозы соединения или носителя. На 27 день всех животных не кормили в течение около 16 часов перед терминальной эвтаназией. На 28 день всех животных умерщвляли и образцы печени собирали для анализа всего транскриптома с помощью РНК-секвенирования. Подготовку библиотек ($n=5$ на группу) РНК-секвенирования и секвенирование выполняли с помощью стандартных протоколов Illumina. Выравнивание считываний секвенирования выполняли с помощью программного обеспечения для выравнивания STAR, а число считываний оценивали с помощью RSEM. Дифференциально экспрессируемые гены (по сравнению с получавшими носитель контрольными мышами с НАСГ) определяли с помощью программного обеспечения EdgeR. Анализ генной онтологии выполняли с помощью программного обеспечения Advaita с порогами кратного изменения и скорректированного р-значения $> 1,5$ и $< 0,05$, соответственно. Генные онтологии получали из базы данных Gene Ontology Consortium (2019-Apr26) (Ashburner et al., Gene ontology: Tool for the unification of biology. Nature Genetics 25(1): 25-9 (2000); Gene Ontology Consortium, Creating the Gene Ontology Resource: Design and Implementation. Genome Research 11: 1425-1433 (2001)).

[0116] Направление изменения (т. е. положительное или отрицательное) и общее число дифференциально экспрессируемых генов (DEG), идентифицированных между получавшими носитель контрольными мышами с НАСГ и мышами, получавшими лечение соединением 1 (3 мг/кг), соединением 2 (1 мг/кг) или комбинацией соединения 1 (3 мг/кг) и соединения 2 (1 мг/кг), показано в таблице 12. Используя абсолютное пороговое значение кратного изменения $> 1,5$ раза и скорректированное р-значение $< 0,05$, 617 DEG идентифицировали у получавших соединение 1 мышей, 1113 DEG идентифицировали у

получавших соединение 2 мышей и 1871 DEG идентифицировали у мышей, получавших лечение комбинацией соединения 1 и соединения 2. Эти результаты свидетельствуют о том, что комбинированное лечение привело к по меньшей мере аддитивному эффекту на общее число DEG по отношению к арифметической сумме DEG, идентифицированных в каждой группе монотерапии. Число DEG со сниженной экспрессией было выше в группе комбинированного лечения по сравнению с арифметической суммой DEG со сниженной экспрессией в каждой группе монотерапии. Эти результаты указывают, что комбинация соединения 1 и соединения 2 привела к большему числу DEG, чем ожидалось, по сравнению с монотерапией, и такой эффект стал результатом большего числа DEG со сниженной экспрессией, чем ожидалось.

Таблица 12. Дифференциально экспрессируемые гены (DEG)

Группа лечения	DEG со сниженной экспрессией	DEG с повышенной экспрессией	Общее число DEG
Соединение 1 (3 мг/кг)	271	346	617
Соединение 2 (1 мг/кг)	635	478	1113
Соединение 1 (3 мг/кг) + соединение 2 (1 мг/кг)	1182	689	1871

Число DEG, идентифицированных (контрольная группа НАСГ с носителем по сравнению с группой лечения) для каждой группы лечения. Скорректированное р-значение $< 0,05$ и кратное изменение $> 1,5$ раза

Пример 14. Анализ обогащения геной онтологии (ГО)

[0117] Анализ обогащения геной онтологии (ГО) использовали для понимания потенциальных биологических последствий результатов из таблицы 12. Для выполнения анализа обогащения терминов ГО число (т. е. обогащение) DEG, аннотированных для конкретного термина (т. е. биологического процесса), сравнивали с числом DEG, ожидаемых исключительно случайно. Подход сверхрепрезентативности использовали для подсчета статистической значимости (р-значение) установления по меньшей мере заданного числа DEG; р-значения, приведенные в таблице 6, были скорректированы с учетом множественных сравнений.

[0118] Воспаление печени является определяющей характеристикой и ключевым фактором развития НАСГ и в значительной степени опосредовано гиперактивацией и инфильтрацией лейкоцитов в печень. Виды терапии, нацеленные на воспалительные процессы прямо за счет противовоспалительных механизмов или косвенно, например, за счет уменьшения окислительного стресса путем нормализации метаболической функции и уменьшения стеатоза печени, потенциально могут оказать эффект на заболевание НАСГ. В таблице 13 показан анализ обогащения терминов ГО для DEG, связанных с лейкоцит-ассоциированными биологическими процессами. Как показано в таблице 13, только комбинация соединения 1 и соединения 2 продемонстрировала статистически значимое

обогащение DEG, связанных с лейкоцит-ассоциированными биологическими процессами. Эти результаты свидетельствуют о том, что комбинация соединения 1 и соединения 2 оказала намного более глубокое воздействие на лейкоцит-ассоциированные биологические процессы, чем любой из видов монотерапии по отдельности.

Таблица 13. Анализ обогащения терминов ГО для лейкоцит-ассоциированных биологических процессов

Биологический процесс	ID ГО	Соединение 1 (3 мг/кг)	Соединение 2 (1 мг/кг)	Соединение 1 + соединение 2
Активация миелоидных лейкоцитов	GO:0002274	0,52	0,36	1,6E-08
Активация лейкоцитов	GO:0045321	0,73	0,45	5,8E-08
Миграция лейкоцитов	GO:0050900	0,47	0,36	2,3E-07
Активация лейкоцитов, участвующих в воспалительной реакции	GO:0002269	0,38	0,1	5,1E-06
Миграция миелоидных лейкоцитов	GO:0097529	0,74	0,52	1,1E-05
Хемотаксис лейкоцитов	GO:0030595	0,65	0,45	2,6E-05
Межклеточная адгезия лейкоцитов	GO:0007159	0,58	0,36	6,9E-05
Пролиферация лейкоцитов	GO:0070661	0,79	0,62	9,4E-05
Регуляция миграции лейкоцитов	GO:0002685	0,49	0,25	0,00017
Опосредованный лейкоцитами иммунитет	GO:0002443	0,71	0,84	0,00018

Скорректированные р-значения показаны для каждой группы лечения. Показаны десять основных лейкоцит-ассоциированных биологических процессов, обогащенных в группе лечения комбинацией соединения 1 и соединения 2.

В таблице 14 показан анализ обогащения терминов ГО для DEG, связанных с иммунными и лейкоцит-ассоциированными биологическими процессами, которые были уникально обогащены путем комбинированного лечения, как описано в примере 13.

Таблица 14. Анализ обогащения терминов ГО иммунных биологических путей, уникально обогащенных путем комбинированного лечения

Биологический процесс	ID термина ГО	Число DEG (n)	Общее число генов (n)	Скорректированн ое р-значение
Иммунный ответ	GO:0006955	216	941	1,21E-10
Воспалительная реакция	GO:0006954	124	467	1,12E-09
Активация миелоидных лейкоцитов	GO:0002274	55	156	1,59E-08
Процесс иммунной системы	GO:0002376	327	1674	3,94E-08
Активация лейкоцитов	GO:0045321	145	615	5,79E-08
Положительная регуляция процесса иммунной системы	GO:0002684	156	687	1,86E-07
Миграция лейкоцитов	GO:0050900	69	233	2,33E-07
Регуляция иммунного ответа	GO:0050776	132	567	5,75E-07
Регуляция процесса иммунной системы	GO:0002682	202	972	9,68E-07
Активация лейкоцитов, участвующих в воспалительной реакции	GO:0002269	18	32	5,1E-06
Миграция миелоидных лейкоцитов	GO:0097529	45	142	1,09E-05
Хемотаксис лейкоцитов	GO:0030595	44	142	2,6E-05
Положительная регуляция иммунного ответа	GO:0050778	104	455	3,94E-05
Врожденный иммунный ответ	GO:0045087	113	508	5,06E-05
Межклеточная адгезия лейкоцитов	GO:0007159	61	231	6,9E-05
Пролиферация лейкоцитов	GO:0070661	59	223	9,41E-05

Нейровоспалительный ответ	GO:0150076	20	47	0,000173
Регуляция миграции лейкоцитов	GO:0002685	43	148	0,000173
Опосредованный лейкоцитами иммунитет	GO:0002443	66	265	0,000185
Активация клеток, участвующих в иммунном ответе	GO:0002263	51	192	0,000323
Активация лейкоцитов, участвующих в иммунном ответе	GO:0002366	50	188	0,000373
Регуляция активации лейкоцитов	GO:0002694	87	386	0,000383
Регуляция воспалительной реакции	GO:0050727	63	256	0,000397
Положительная регуляция активации лейкоцитов	GO:0002696	58	230	0,000406
Адаптивный иммунный ответ	GO:0002250	69	293	0,000639
Положительная регуляция миграции лейкоцитов	GO:0002687	32	106	0,000913
Иммунный эффекторный процесс	GO:0002252	114	554	0,001036
Положительная регуляция воспалительной реакции	GO:0050729	29	93	0,001062
Активация нейтрофилов, участвующих в иммунном ответе		9	14	0,001102
Передача сигналов,	GO:0002757	59	246	0,001269

активирующих иммунный ответ				
Регуляция пролиферации лейкоцитов	GO:0070663	44	168	0,001381
Сигнальный путь, регулирующий иммунный ответ	GO:0002764	60	255	0,001816
Агрегация лейкоцитов	GO:0070486	8	12	0,001944
Регуляция опосредованного лейкоцитами иммунитета	GO:0002703	42	164	0,003108
Положительная регуляция иммунного эффекторного процесса	GO:0002699	43	170	0,003403
Положительная регуляция межклеточной адгезии лейкоцитов	GO:1903039	38	145	0,003827
Регуляция межклеточной адгезии лейкоцитов	GO:1903037	50	208	0,003827
Активация миелоидных клеток, участвующих в иммунном ответе	GO:0002275	21	64	0,004329
Положительная регуляция хемотаксиса лейкоцитов	GO:0002690	21	64	0,004329
Дифференцировка лейкоцитов	GO:0002521	86	413	0,004907
Активация иммунного ответа	GO:0002253	68	312	0,005594
Опосредованный миелоидными лейкоцитами иммунитет	GO:0002444	22	70	0,005847

Положительная регуляция опосредованного лейкоцитами иммунитета	GO:0002705	29	104	0,006575
Острая воспалительная реакция	GO:0002526	24	81	0,007746
Дегрануляция лейкоцитов	GO:0043299	17	50	0,00959
Регуляция хемотаксиса лейкоцитов	GO:0002688	23	78	0,010243
Сигнальный путь рецепторов клеточной поверхности, активирующий иммунный ответ	GO:0002429	35	140	0,012131
Регуляция опосредованного миелоидными лейкоцитами иммунитета	GO:0002886	16	47	0,012275
Сигнальный путь рецепторов клеточной поверхности, регулирующий иммунный ответ	GO:0002768	36	147	0,014639
Положительная регуляция пролиферации лейкоцитов	GO:0070665	26	99	0,023913

50 основных иммунных биологических процессов, которые были уникально обогащены комбинированным лечением соединением 1 (3 мг/кг) и соединением 2 (1 мг/кг). Показано число обогащенных DEG, общее число генов, содержащих биологические процессы, и скорректированные р-значения.

Пример 15. Дифференциальный анализ экспрессии генов выбранных биологических процессов

[0119] Другие биологические процессы, которые относятся к заболеванию НАСГ, также были изучены. На Фиг. 20 показано число DEG с повышенной и сниженной экспрессией (контрольная группа НАСГ с носителем по сравнению с группой лечения), связанных с различными биологическими процессами, относящимися к НАСГ и фиброзу, включая: активацию лейкоцитов (GO:0045321); воспалительную реакцию (GO:0006954) и процесс метаболизма коллагена (GO:0032963). Для каждого изученного биологического процесса комбинация соединения 1 и соединения 2 постоянно демонстрировала большее число DEG, чем ожидалось, по сравнению с группами монотерапии. Кроме того, комбинация соединения 1 и соединения 2 демонстрировала большее число DEG со сниженной экспрессией, чем ожидалось на основе результатов монотерапии.

[0120] На Фиг. 21 показано число и перекрытие DEG (по сравнению с контрольной группой НАСГ с носителем), идентифицированных в каждой группе лечения, используя абсолютные пороговые значения кратного изменения и скорректированного р-значения $\geq 1,5$ и $< 0,05$, соответственно. Общее число дифференциально экспрессируемых генов было больше, чем ожидалось, для комбинации соединения 1 и соединения 2, причем > 800 генов были уникальными для комбинации, и это в значительной степени обеспечивалось большим числом DEG со сниженной экспрессией. На Фиг. 22 показано число и перекрытие биологических процессов, которые были значительно обогащены в группах лечения по отношению к контрольной группе НАСГ. Скорректированное по FDR р-значение $< 0,05$ использовали в качестве порога для статистической значимости.

Пример 16. Дополнительные эффекты в мышинной модели НАСГ

[0121] На 28 день лечения, как описано в примере 13, животных подвергали эвтаназии для сбора образцов. Выполняли анализ на холестерин, триглицериды и АЛТ с помощью биохимического анализатора Hitachi 7180. Образцы печени обрабатывали для количественного определения липидов (колориметрические анализы, SpectraMax 340PC384), гистологии и РНК-анализа. Подготовку библиотек РНК-секвенирования ($n=5$ на группу) и секвенирование выполняли с помощью стандартных протоколов Illumina. Выравнивание считываний секвенирования выполняли с помощью программного обеспечения для выравнивания STAR, а число считываний оценивали с помощью RSEM. Дифференциально экспрессируемые гены (dEG) по отношению к контрольной группе НАСГ определяли с помощью EdgeR. Анализ генной онтологии выполняли с помощью программного обеспечения Advaita.

[0122] На Фиг. 23 показан стеатоз, воспаление и фиброз печени, количественно определенные путем гистологического анализа в отношении степени стеатоза, лобулярного воспаления и фиброза. Сыворотку собирали на момент прекращения и анализировали в отношении триглицеридов (TG), общего холестерина (TC) и биомаркера повреждения печени аланинаминотрансферазы (АЛТ). Представлены данные для отдельных животных (точки) и среднее значение (пунктирная линия); ** $p < 0,01$, *** $p <$

0,001, **** $p < 0,0001$ по сравнению с контрольной группой НАСГ с носителем (НАСГ). Статистические данные определяли с помощью однофакторного дисперсионного анализа с последующим тестом Тьюки. Комбинированное лечение соединением 1 и соединением 2 значительно улучшило несколько составляющих НАСГ, включая стеатоз, фиброз, уровень триглицеридов в сыворотке, общий холестерин и повреждение печени, измеренное с помощью АЛТ.

[0123] На Фиг. 24 показано средние уровни экспрессии генов, связанных с активацией путей FXR и THR β . Гены путей FXR и THR β модулировались в обеих группах: группе монотерапии и группе комбинированного лечения.

[0124] На Фиг. 25 показаны средние уровни экспрессии (количество на миллион считываний (CPM)) генов, связанных с путями коллагена/фиброза и воспаления, которые были определены с помощью РНК-секвенирования. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, **** $p < 0,0001$ по сравнению с контрольной группой (НАСГ) с носителем. Полосы погрешностей представляют собой стандартное отклонение ($n=5$). Комбинированное лечение соединением 1 и соединением 2 значительно снизило экспрессию генов коллагена/фиброза и воспалительных генов, таких как Col1a1, Col3a1, Mmp2, Lgals3, Cd68 и Csg2.

Выводы

[0125] Лечение соединением 1 и соединением 2 в комбинации привело к изменениям экспрессии генов, которые соответствовали целевому агонизму FXR и THR β , соответственно. Комбинированное лечение соединением 1 и соединением 2 значительно снизило экспрессию генов фиброза и воспалительных генов.

[0126] Анализ обогащения генной онтологии дал непредсказуемый результат, что почти 500 биологических процессов были уникально обогащены в результате комбинированного лечения соединением 1 и соединением 2, включая уменьшение процессов, связанных с иммунными процессами (воспаление), функцией лейкоцитов и коллагеном (включая выработку коллагена) (см. Фиг. 20, Фиг. 25). В совокупности эти данные подтверждают концепцию о том, что комбинация соединения 1 и соединения 2 может обеспечить дополнительное преимущество при НАСГ по сравнению с видами монотерапии, например, снизить воспалительную составляющую или фибротическую составляющую НАСГ в более значительной степени, чем лечение одним агентом по отдельности. Ожидается, что такие эффекты уменьшат тяжесть заболевания, а также прогрессирование заболевания.

Пример 17. Безопасность, переносимость, эффективность комбинированной терапии у пациентов с НАСГ

[0127] Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование проводится для оценки безопасности и эффективности комбинированного лечения, например, соединением 1 и соединением 2. Субъекты с НАСГ получают лечение один раз в сутки комбинацией агониста FXR и агониста THR β в течение 12 или 48 недель. Содержание жира в печени контролируют с помощью MPT-PDFF и измеряют

сывороточные неинвазивные маркеры фиброза или НАСГ, такие как СЗ, TIMP-1, PIIINP, СК-18 и АЛТ. Также отслеживают побочные эффекты, такие как зуд и уровни холестерина ЛПНП.

[0128] Все публикации, в том числе патенты, патентные заявки и научные статьи, упомянутые в данном описании, полностью включены в настоящий документ посредством ссылки для всех целей в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, включая патент, патентную заявку или научную статью, о чем было бы специально и отдельно указано, были включены в настоящий документ посредством ссылки.

[0129] Несмотря на то, что вышеизложенное изобретение было описано довольно подробно посредством иллюстрации и примера для целей ясности понимания, специалистам в данной области техники будет очевидно, что некоторые незначительные изменения и модификации могут быть реализованы в свете вышеизложенного. Следовательно, описание и примеры не следует рассматривать как ограничивающие объем изобретения.

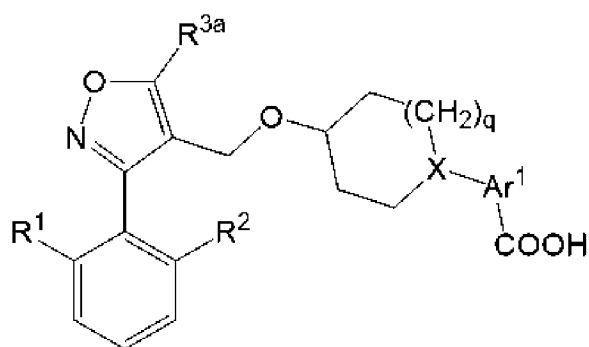
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения расстройства печени у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту агониста фарнезоидного X-рецептора (FXR) и агониста THR β , причем расстройство печени выбрано из группы, состоящей из воспаления печени, фиброза печени, алкогольного фиброза, стеатоза, алкогольного стеатоза, первичного склерозирующего холангита (ПСХ), первичного билиарного цирроза (ПБЦ), неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ).

2. Способ по п. 1, в котором агонист FXR представляет собой обетихолевую кислоту, цилофексор, тропифексор, EYP001 (вонафексор, предложенное международное непатентованное наименование), MET409 (метакрин) или EDP-305 (от Enanta).

3. Способ по п. 1 или п. 2, в котором агонист THR β представляет собой ресметиром (MGL-3196), VK2809 (от Viking Therapeutics), собетиром, эпротиром, CNPT-101101, CNPT-101207 или ALG-055009 (от Aligo).

4. Способ по п. 1, в котором агонист FXR представляет собой соединение формулы (I)



(I),

где:

q равно 1 или 2;

R¹ представляет собой хлор, фтор или трифторметокси;

R² представляет собой водород, хлор, фтор или трифторметокси;

R^{3a} представляет собой трифторметил, циклопропил или изопропил;

X представляет собой CH или N, при условии что когда X представляет собой CH, q равно 1; и

Ar¹ представляет собой индолил, бензотиенил, нафтил, фенил, бензоизотиазолил, индазолил или пиридинил, каждый из которых необязательно замещен метилом или фенилом,

или его фармацевтически приемлемую соль.

5. Способ по п. 4, где:

R¹ представляет собой хлор или трифторметокси; и

R² представляет собой водород или хлор.

6. Способ по п. 4 или п. 5, где:

R^{3a} представляет собой циклопропил или изопропил.

7. Способ по любому из пп. 4-6, где:

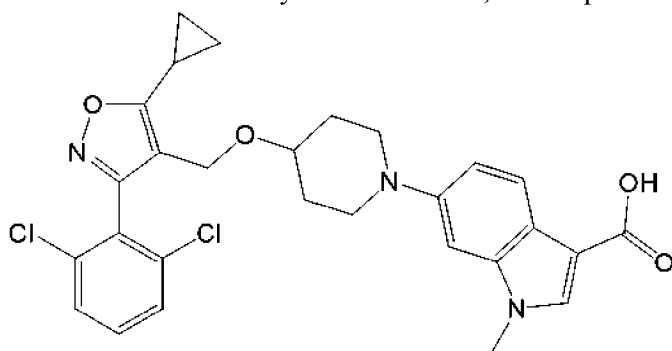
Ar^1 представляет собой 5-бензотиенил, 6-бензотиенил, 5-индолил, 6-индолил или 4-фенил, каждый из которых необязательно замещен метилом.

8. Способ по любому из пп. 4-7, где:

q равно 1; и

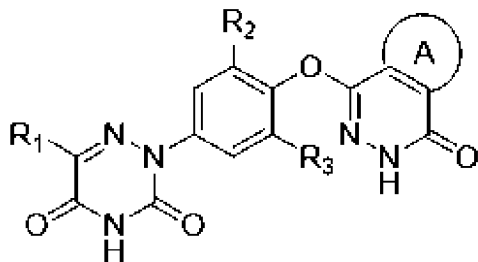
X представляет собой N .

9. Способ по любому из пп. 1 и 4-8, в котором агонист FXR представляет собой:



или его фармацевтически приемлемую соль.

10. Способ по любому из пп. 1, 2 и 4-9, в котором агонист $THR\beta$ представляет собой соединение формулы (II)



(II),

где:

R_1 выбран из группы, состоящей из водорода, циано, замещенного или незамещенного C_{1-6} алкила и замещенного или незамещенного C_{3-6} циклоалкила, причем заместитель выбран из группы, состоящей из атомов галогена, гидроксид и C_{1-6} алкокси;

R_2 и R_3 каждый независимо выбран из группы, состоящей из атомов галогена и замещенного или незамещенного C_{1-6} алкила, причем заместитель выбран из группы, состоящей из атомов галогена, гидроксид и C_{1-6} алкокси;

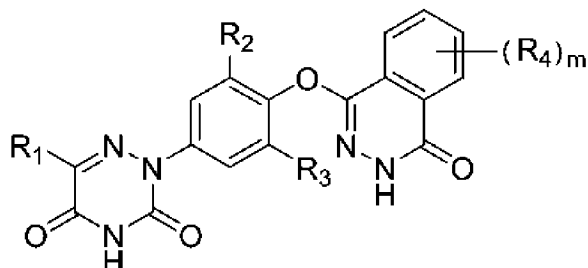
кольцо A представляет собой замещенное или незамещенное насыщенное или ненасыщенное C_{5-10} алифатическое кольцо или замещенное или незамещенное C_{5-10} ароматическое кольцо, причем заместитель представляет собой одно или большее количество веществ, выбранных из группы, состоящей из водорода, атомов галогена, гидроксид, $-OCF_3$, $-NH_2$, $-NHC_{1-4}$ алкила, $-N(C_{1-4}$ алкила) $_2$, $-CONH_2$, $-CONHC_{1-4}$ алкила, $-CON(C_{1-4}$ алкила) $_2$, $-NHCOC_{1-4}$ алкила, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси и C_{3-6} циклоалкила, и

когда присутствуют два заместителя, два заместителя могут образовывать кольцевую структуру вместе с атомом углерода, присоединенным к ним; и

атомы галогена выбраны из группы, состоящей из F, Cl и Br,

или его фармацевтически приемлемую соль.

11. Способ по п. 10, в котором агонист THR β представляет собой соединение формулы (IIa)



(IIa),

где:

R₁-R₃ определены, как описано в п. 10;

R₄ выбран из группы, состоящей из водорода, атомов галогена, гидроксигруппы, -OCF₃, -NH₂, -NHC₁₋₄ алкила, -N(C₁₋₄ алкила)₂, -CONH₂, -CONHC₁₋₄ алкила, -CON(C₁₋₄ алкила)₂, -NHCOC₁₋₄ алкила, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси и C₃₋₆ циклоалкила;

m представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 4; и

атомы галогена выбраны из группы, состоящей из F, Cl и Br.

или его фармацевтически приемлемую соль.

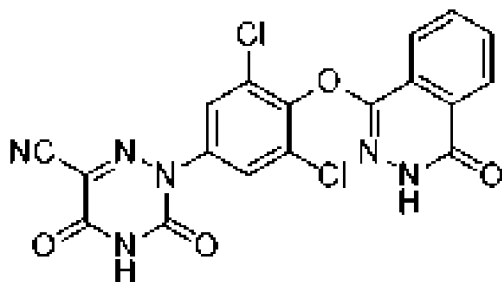
12. Способ по п. 10 или п. 11, где R₄ выбран из группы, состоящей из водорода, атомов галогена, гидроксигруппы, -OCF₃, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси и C₃₋₆ циклоалкила; и

m представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 3.

13. Способ по любому из пп. 10-12, в котором R₁ выбран из группы, состоящей из водорода, циано и замещенного или незамещенного C₁₋₆ алкила, причем заместитель выбран из группы, состоящей из атомов галогена, гидроксигруппы и C₁₋₆ алкокси; и

атомы галогена выбраны из группы, состоящей из F, Cl и Br.

14. Способ по любому из пп. 1, 2 и 4-13, в котором агонист THR β представляет собой:



или его фармацевтически приемлемую соль.

15. Способ по любому из пп. 1-14, в котором агонист FXR и агонист THR β вводят одновременно.

16. Способ по любому из пп. 1-14, в котором агонист FXR и агонист THR β вводят последовательно.

17. Способ по любому из пп. 1-16, в котором введение не приводит к появлению у пациента зуда со степенью тяжести 2 или более.

18. Способ по любому из пп. 1-17, в котором введение не приводит к появлению у пациента зуда со степенью тяжести 1 или более.

19. Способ по любому из пп. 1-18, в котором введение не приводит к появлению у пациента зуда.

20. Способ по любому из пп. 1-19, в котором у пациента также имеется сахарный диабет и/или сердечно-сосудистое заболевание.

21. Способ по любому из пп. 1-20, в котором период лечения составляет оставшуюся продолжительность жизни пациента.

22. Способ по любому из пп. 1-21, в котором способ не включает введение антигистаминного препарата, иммунодепрессанта, стероида, рифампицина, антагониста опиоидов или селективного ингибитора обратного захвата серотонина (СИОЗС).

23. Способ по любому из пп. 1-22, в котором агонист FXR вводят один раз в сутки или два раза в сутки.

24. Способ по любому из пп. 1-23, в котором агонист THR β вводят один раз в сутки или два раза в сутки.

25. Способ по любому из пп. 1-24, в котором введение включает введение агониста FXR ежедневно в течение периода лечения продолжительностью одна или большее количество недель.

26. Способ по любому из пп. 1-25, в котором введение включает введение агониста THR β ежедневно в течение периода лечения продолжительностью одна или большее количество недель.

27. Способ по любому из пп. 1-26, в котором расстройство печени выбрано из группы, состоящей из неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ).

28. Способ по любому из пп. 1-26, в котором расстройство печени представляет собой неалкогольный стеатогепатит.

29. Способ по любому из пп. 1-28, в котором введение приводит к дифференциальной экспрессии иммунных генов или лейкоцит-ассоциированных генов по сравнению с введением в виде монотерапии агониста FXR или агониста THR β .

30. Способ по п. 29, в котором введение приводит к дифференциальной экспрессии иммунных генов по сравнению с введением в виде монотерапии агониста FXR или агониста THR β .

31. Способ по п. 29, в котором введение приводит к дифференциальной экспрессии лейкоцит-ассоциированных генов по сравнению с введением в виде монотерапии агониста FXR или агониста THR β .

32. Способ по любому из пп. 1-31, в котором введение уменьшает по меньшей мере одно из стеатоза, воспаления печени или фиброза печени по сравнению с введением в виде монотерапии агониста FXR или агониста THR β .

33. Способ по п. 32, в котором введение уменьшает стеатоз по сравнению с введением в виде монотерапии агониста FXR или агониста THR β .

34. Способ по п. 32, в котором введение уменьшает воспаление печени по сравнению с введением в виде монотерапии агониста FXR или агониста THR β .

35. Способ по п. 32, в котором введение уменьшает фиброз печени по сравнению с введением в виде монотерапии агониста FXR или агониста THR β .

36. Способ по любому из пп. 1-35, в котором введение снижает экспрессию по меньшей мере одного из Col1a1, Col3a1, Mmp2, Lgals3, Cd68 или Ccr2 по сравнению с введением в виде монотерапии агониста FXR или агониста THR β .

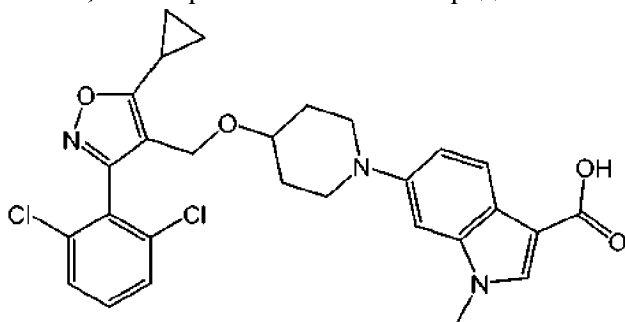
37. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество агониста FXR, терапевтически эффективное количество агониста THR β и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, вспомогательное вещество или комбинацию любого из вышеперечисленного.

38. Лекарственная форма, содержащая терапевтически эффективное количество агониста FXR и терапевтически эффективное количество агониста THR β .

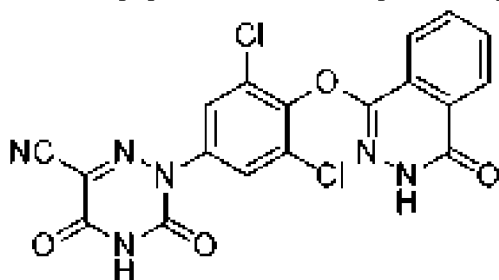
39. Набор, содержащий контейнер, содержащий агонист FXR и агонист THR β .

40. Набор, содержащий первый контейнер, содержащий агонист FXR, и второй контейнер, содержащий агонист THR β .

41. Фармацевтическая композиция по п. 37, лекарственная форма по п. 38, набор по п. 39 или п. 40, в которых агонист FXR представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль, а агонист THR β представляет собой:



или его фармацевтически приемлемую соль.

42. Способ уменьшения воспаления печени у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества агониста FXR и терапевтически эффективного количества агониста THR β .

43. Способ уменьшения воспаления печени у пациента, нуждающегося в этом, без повышения уровней ХС ЛПНП у пациента, причем указанный способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества агониста FXR и терапевтически эффективного количества агониста THR β .

44. Способ уменьшения активации лейкоцитов у пациента с расстройством, характеризующимся высокими уровнями лейкоцитов в печени, причем указанный способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества агониста FXR и терапевтически эффективного количества агониста THR β .

45. Способ по любому из пп. 42-44, в котором агонист FXR вводят перорально.

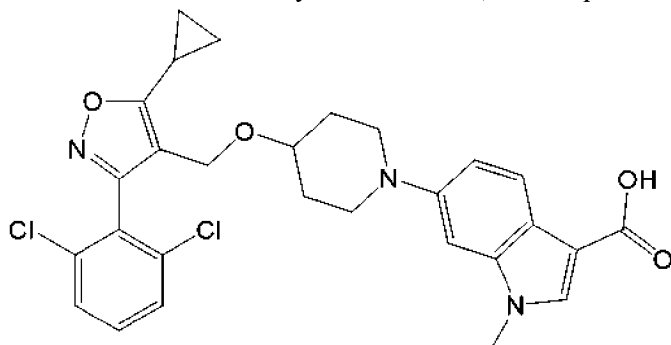
46. Способ по любому из пп. 42-45, в котором агонист THR β вводят перорально.

47. Способ по любому из пп. 42-46, в котором у пациента имеется НАСГ.

48. Способ по любому из пп. 42-47, в котором у пациента имеется фиброз печени.

49. Способ по любому из пп. 42-48, в котором агонист FXR представляет собой обетихолевую кислоту, циклофексор, тропифексор, EYP001 (вонафексор, предложенное международное непатентованное наименование), MET409 (метакрин) или EDP-305 (от Enanta).

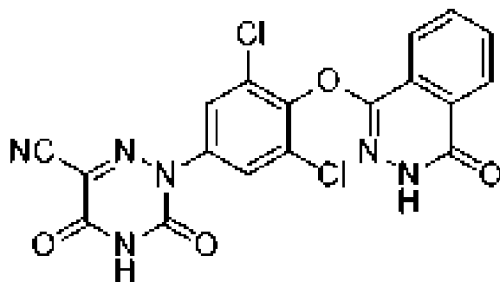
50. Способ по любому из пп. 42-48, в котором агонист FXR представляет собой:



или его фармацевтически приемлемую соль.

51. Способ по любому из пп. 42-50, в котором агонист THR β представляет собой ресметиром (MGL-3196), VK2809 (от Viking Therapeutics), собетиром, эпротиром, CNPT-101101, CNPT-101207, ASC41 (Ascletis) или ALG-055009 (от Aligo).

52. Способ по любому из пп. 42-50, в котором агонист THR β представляет собой:



или его фармацевтически приемлемую соль.

53. Способ лечения НАСГ у пациента, нуждающегося в этом, причем указанный способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества агониста FXR и терапевтически эффективного количества агониста THR β , при этом агонист THR β вводят в дозе, которая снижает уровни ХС ЛПНП у пациента.

54. Способ лечения НАСГ у пациента, нуждающегося в этом, причем указанный способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества агониста FXR и терапевтически эффективного количества агониста THR β , при этом агонист THR β вводят в дозе, которая предотвращает повышение уровней ХС ЛПНП у пациента.

55. Способ по п. 53 или п. 54, в котором агонист FXR вводят перорально.

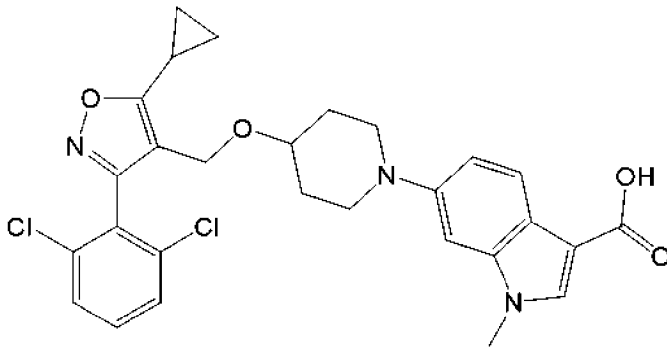
56. Способ по любому из пп. 53-55, в котором агонист THR β вводят перорально.

57. Способ по любому из пп. 53-56, в котором у пациента имеется НАСГ.

58. Способ по любому из пп. 53-57, в котором у пациента имеется фиброз печени.

59. Способ по любому из пп. 53-58, в котором агонист FXR представляет собой обетихоловую кислоту, цилофексор, тропифексор, EYP001 (вонафексор, предложенное международное непатентованное наименование), MET409 (метакрин) или EDP-305 (от Enanta).

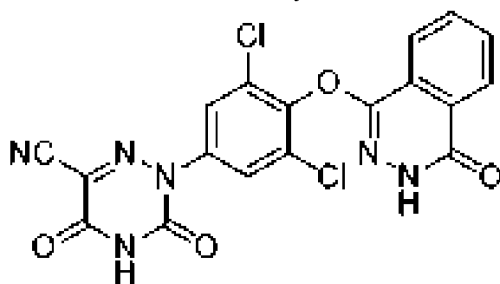
60. Способ по любому из пп. 53-58, в котором агонист FXR представляет собой:



или его фармацевтически приемлемую соль.

61. Способ по любому из пп. 53-60, в котором агонист THR β представляет собой ресметиром (MGL-3196), VK2809 (от Viking Therapeutics), собетиром, эпротиром, CNPT-101101, CNPT-101207, ASC41 (Ascletis) или ALG-055009 (от Aligo).

62. Способ по любому из пп. 53-60, в котором агонист THR β представляет собой:



или его фармацевтически приемлемую соль.

63. Способ лечения заболевания или патологического состояния, характеризующегося фиброзом печени, причем указанный способ включает введение

пациенту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества агониста FXR и терапевтически эффективного количества агониста THR β .

64. Способ по п. 63, в котором заболевание или патологическое состояние связано с воспалением печени.

65. Способ по п. 63 или п. 64, в котором введение снижает экспрессию по меньшей мере одного из Col1a1, Col3a1, Mmp2, Lgals3, Cd68 или Ccr2 по сравнению с введением в виде монотерапии агониста FXR или агониста THR β .

66. Способ по любому из пп. 63-65, в котором агонист FXR вводят перорально.

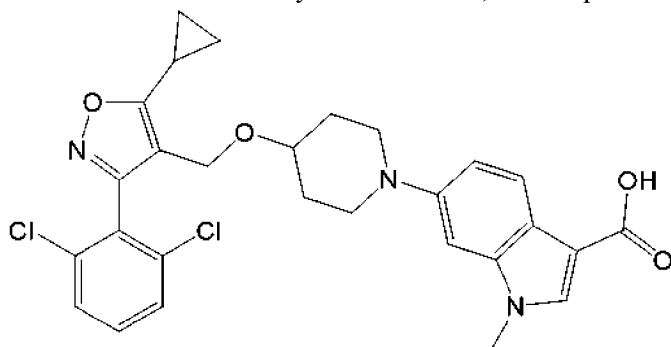
67. Способ по любому из пп. 63-66, в котором агонист THR β вводят перорально.

68. Способ по любому из пп. 63-67, в котором у пациента имеется НАСГ.

69. Способ по любому из пп. 63-68, в котором у пациента имеется фиброз печени.

70. Способ по любому из пп. 63-69, в котором агонист FXR представляет собой обетихоловую кислоту, циклофексор, тропифексор, EYP001 (вонафексор, предложенное международное непатентованное наименование), MET409 (метакрин) или EDP-305 (от Enanta).

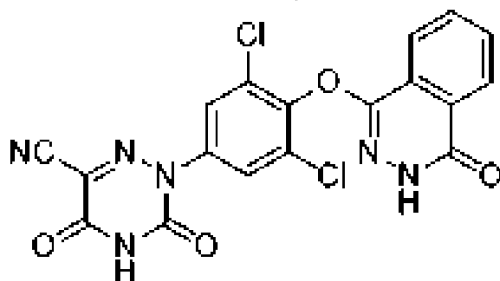
71. Способ по любому из пп. 63-69, в котором агонист FXR представляет собой:



или его фармацевтически приемлемую соль.

72. Способ по любому из пп. 63-71, в котором агонист THR β представляет собой ресметиром (MGL-3196), VK2809 (от Viking Therapeutics), собетиром, эпротиром, CNPT-101101, CNPT-101207 или ALG-055009 (от Aligo).

73. Способ по любому из пп. 63-71, в котором агонист THR β представляет собой:



или его фармацевтически приемлемую соль.

74. Способ ингибирования экспрессии генов фибробластов, отвечающих за выработку коллагена во внеклеточном матриксе печени, причем указанный способ включает введение пациенту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества агониста FXR и терапевтически эффективного количества агониста THR β .

75. Способ по п. 74, в котором гены, отвечающие за выработку коллагена, выбраны из Col1a1, Col3a1 и Lgals3.

76. Способ по любому из пп. 74-75, в котором агонист FXR вводят перорально.

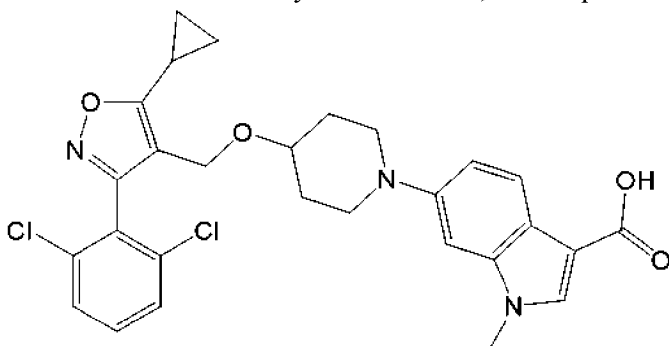
77. Способ по любому из пп. 74-76, в котором агонист THR β вводят перорально.

78. Способ по любому из пп. 74-77, в котором у пациента имеется НАСГ.

79. Способ по любому из пп. 74-78, в котором у пациента имеется фиброз печени.

80. Способ по любому из пп. 74-79, в котором агонист FXR представляет собой обетихоловую кислоту, цилофексор, тропифексор, EYP001 (вонафексор, предложенное международное непатентованное наименование), MET409 (метакрин) или EDP-305 (от Enanta).

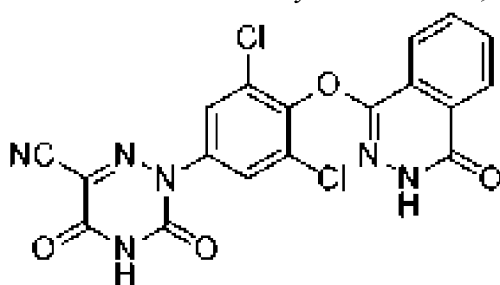
81. Способ по любому из пп. 74-79, в котором агонист FXR представляет собой:



или его фармацевтически приемлемую соль.

82. Способ по любому из пп. 74-81, в котором агонист THR β представляет собой ресметиром (MGL-3196), VK2809 (от Viking Therapeutics), собетиром, эпротиром, CNPT-101101, CNPT-101207, ASC41 (Ascletis), ALG-055009 (от Aligo).

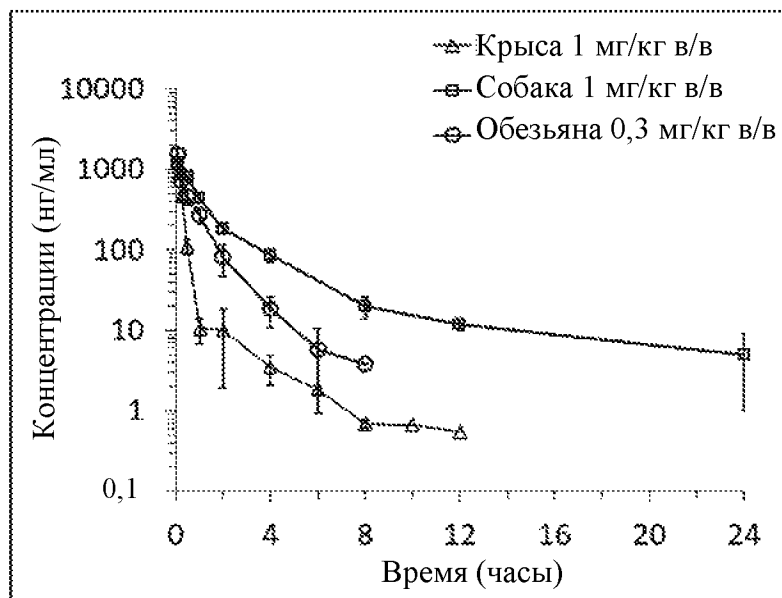
83. Способ по любому из пп. 74-81, в котором агонист THR β представляет собой:



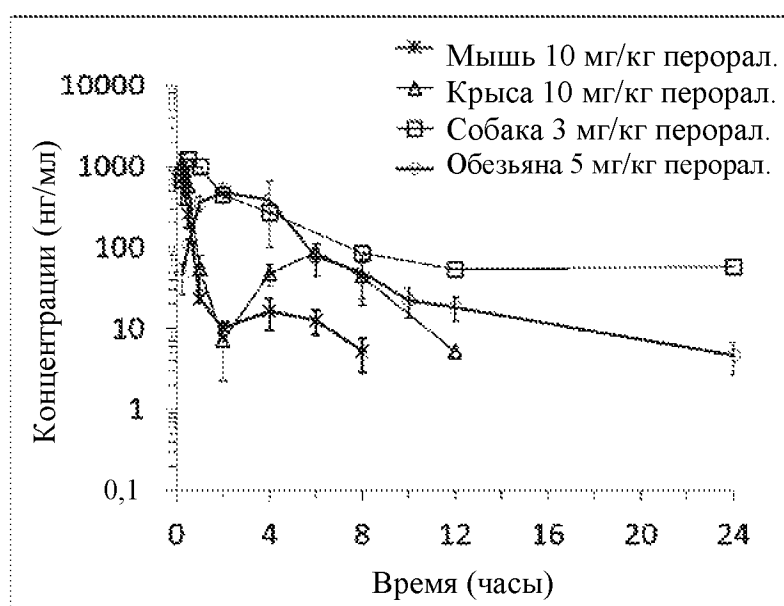
или его фармацевтически приемлемую соль.

По доверенности

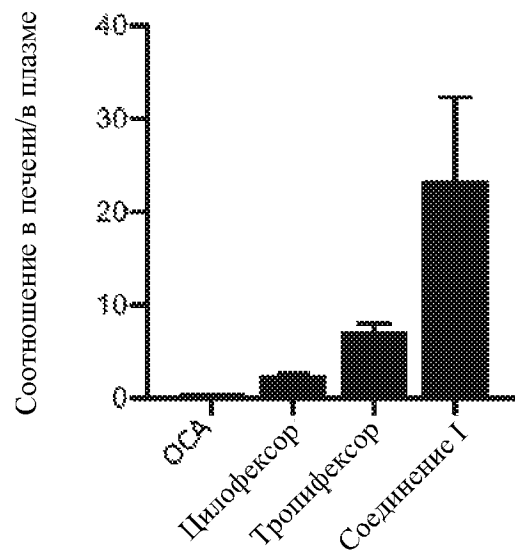
1/35



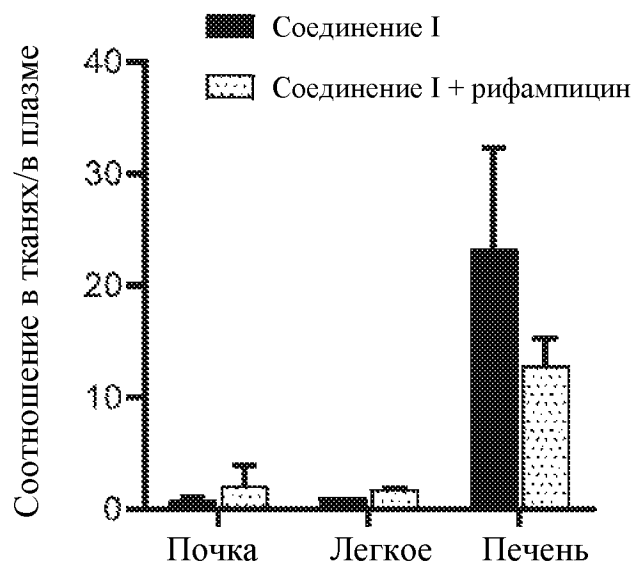
ФИГ. 1А



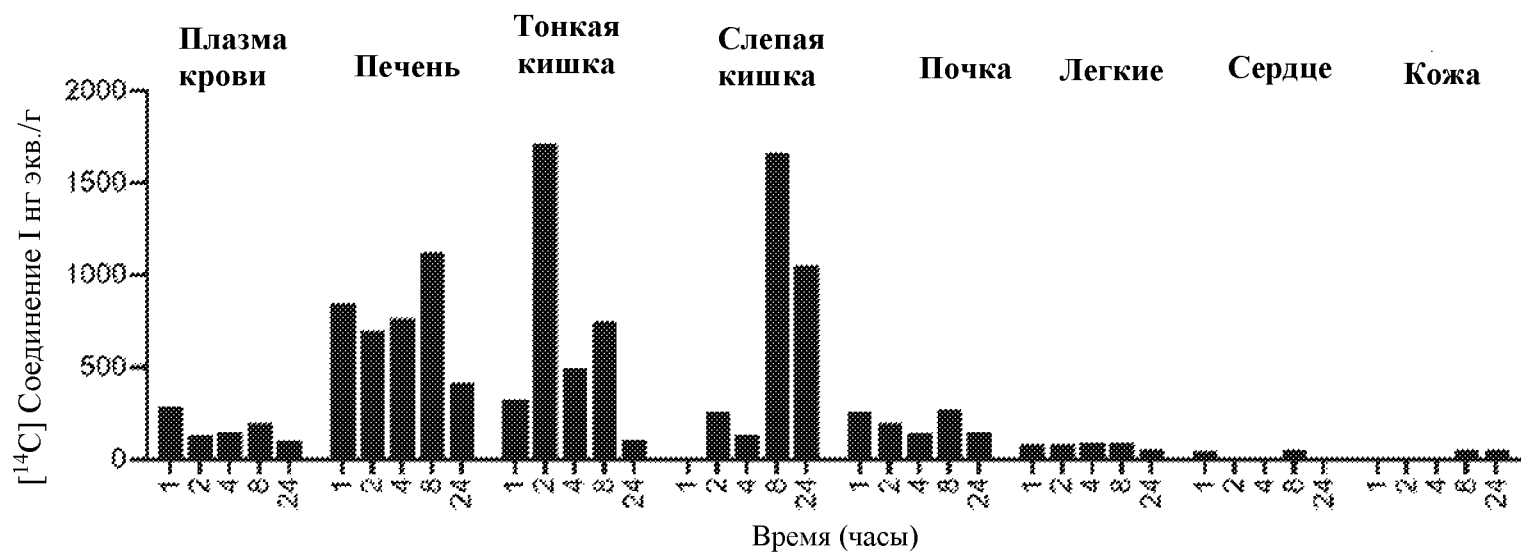
ФИГ. 1В



ФИГ. 2А

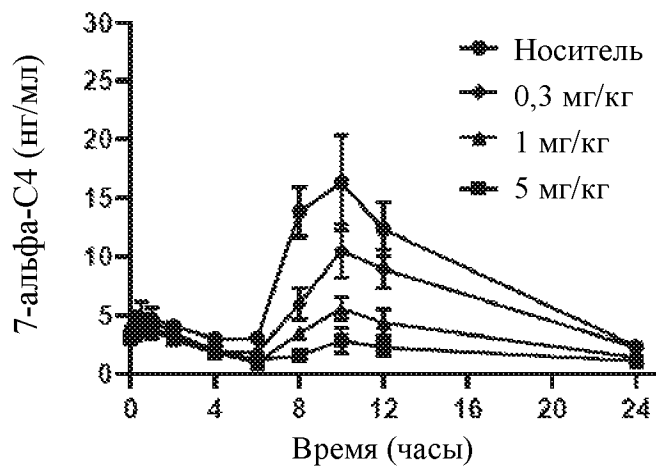


ФИГ. 2В



ФИГ. 3

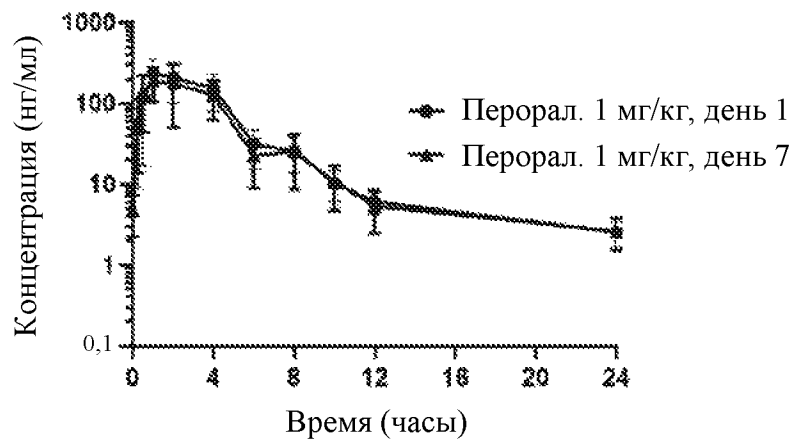
День 1 ФД у яванских макак



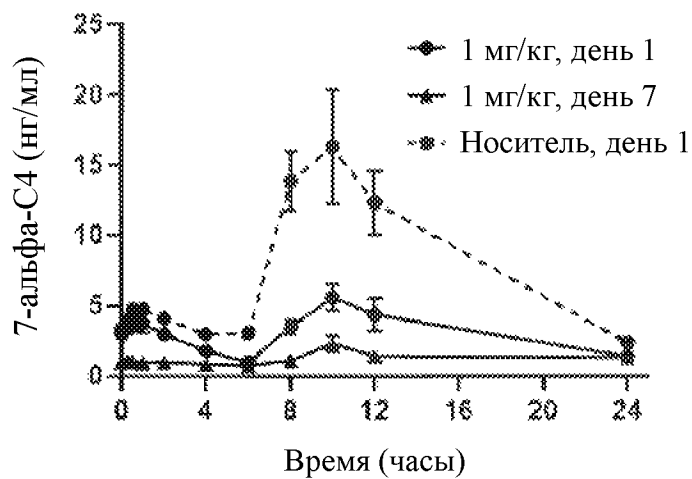
ФИГ. 4

День 1/7 ФК-профиль у яванских макак

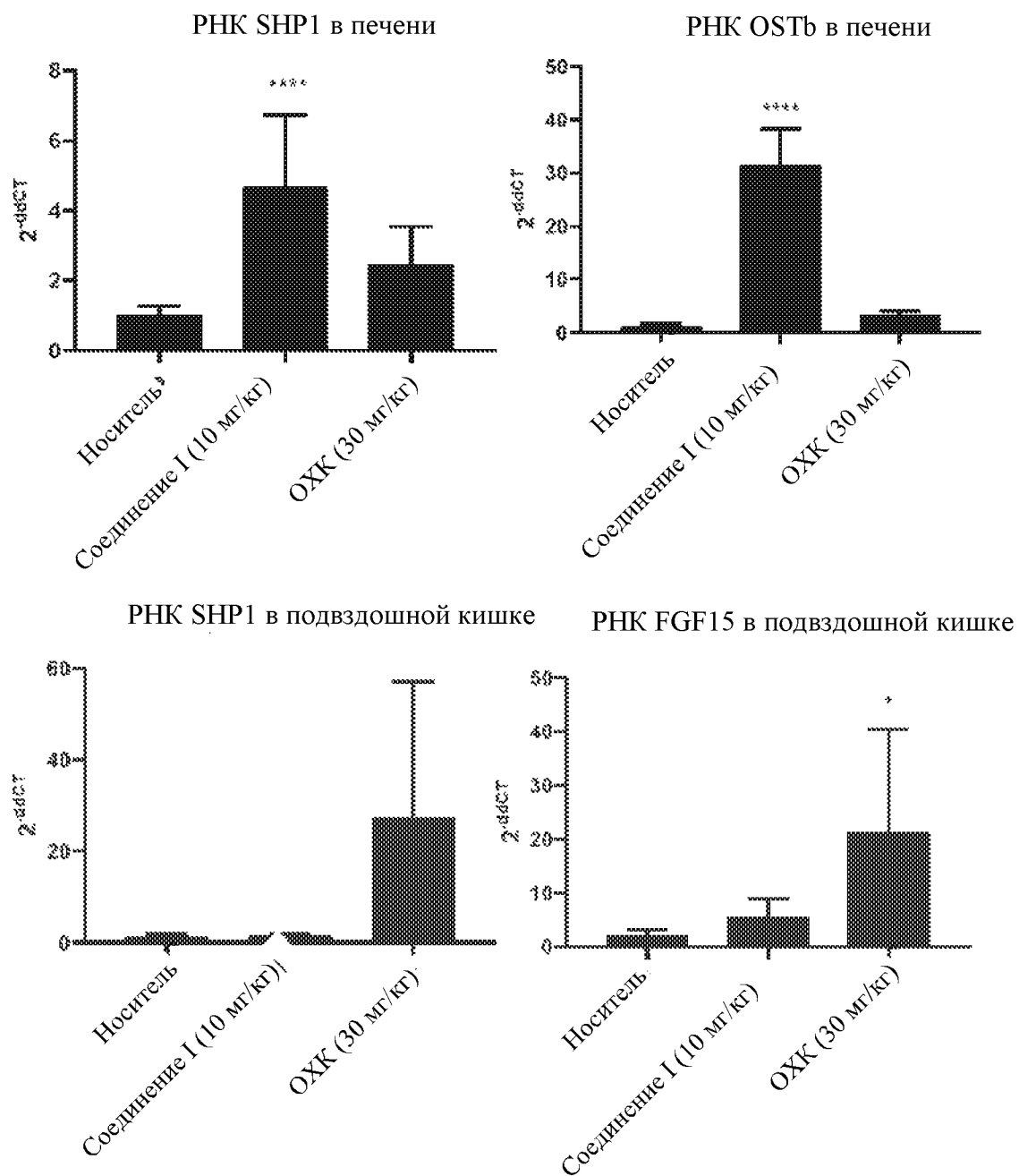
ФИГ. 5А



День 1/7 ФД у яванских макак

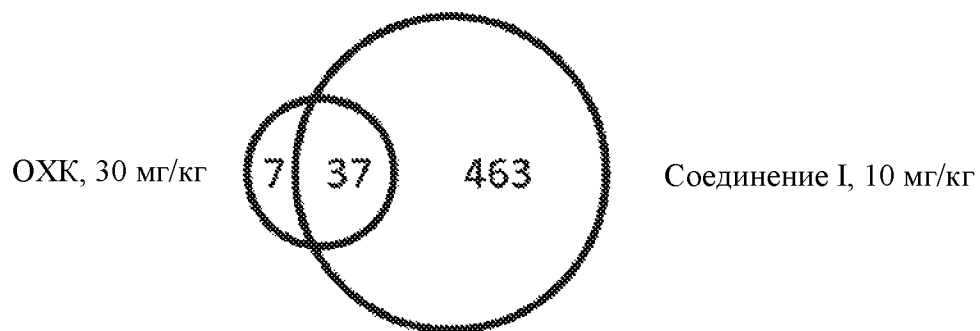


ФИГ. 5В

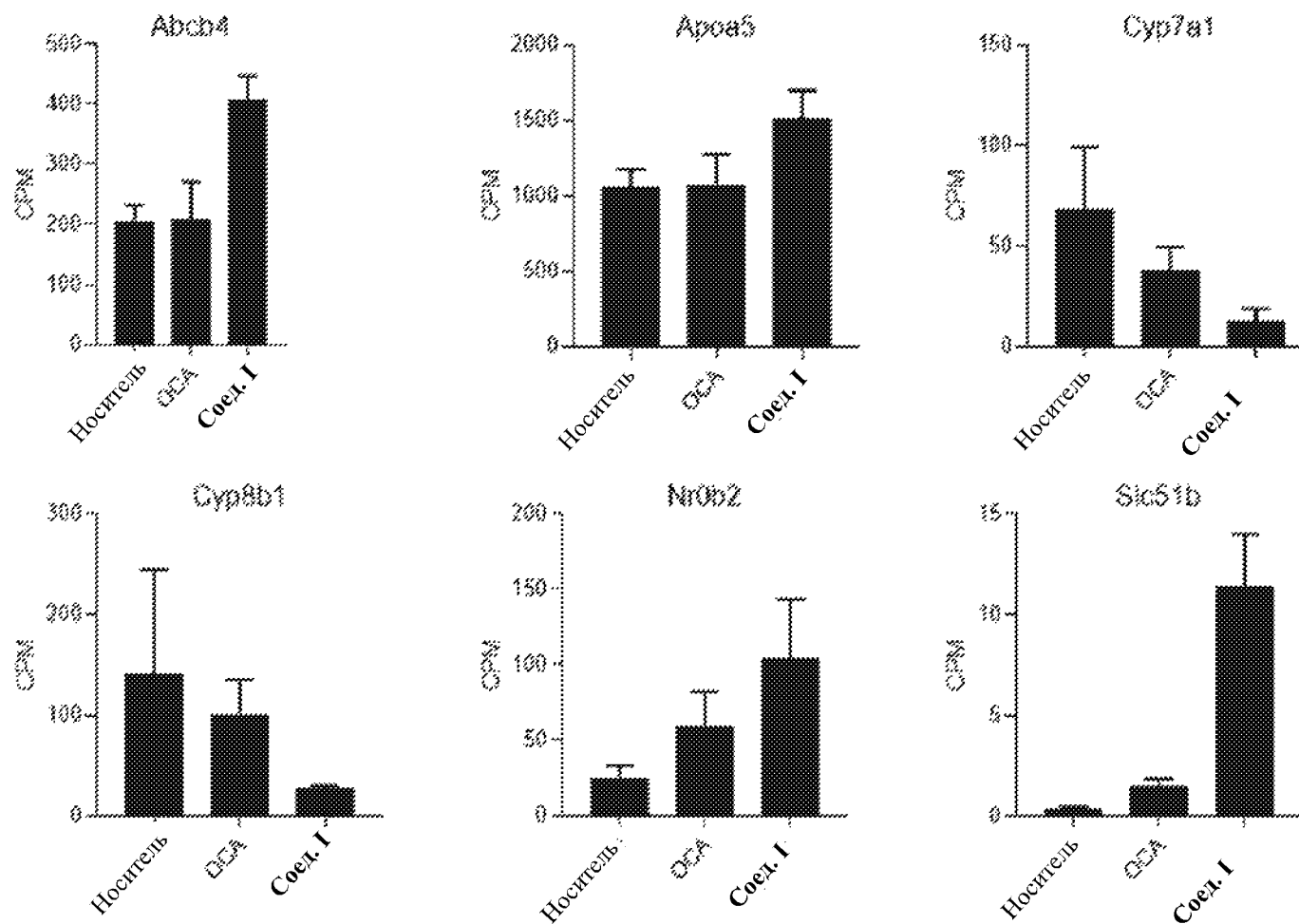


ФИГ. 6

Дифференциально экспрессируемые гены

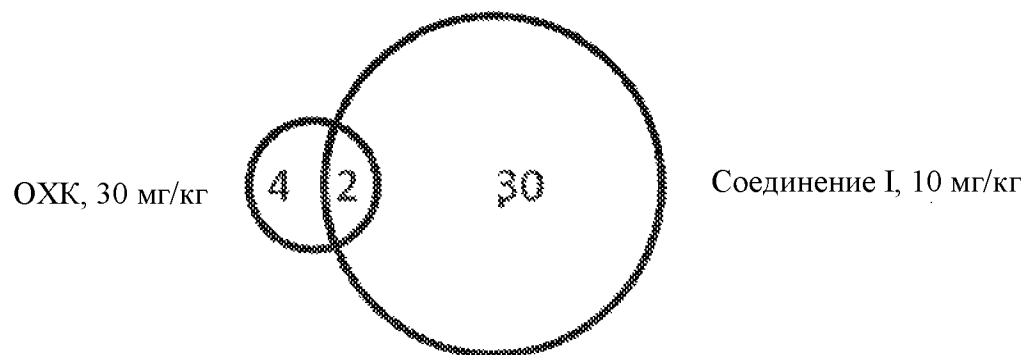


ФИГ. 7А

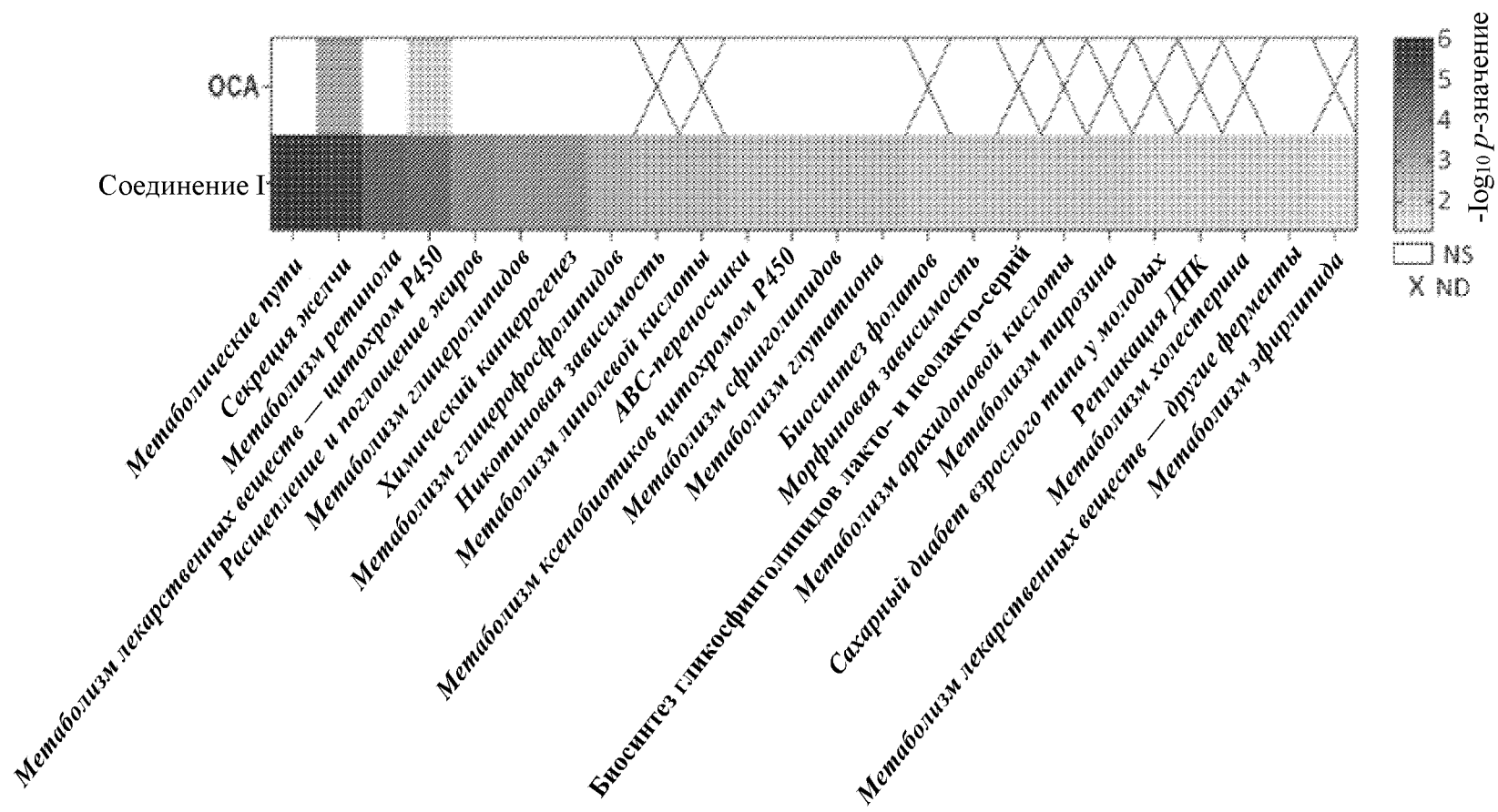


ФИГ. 7В

Обогащение глобальных путей

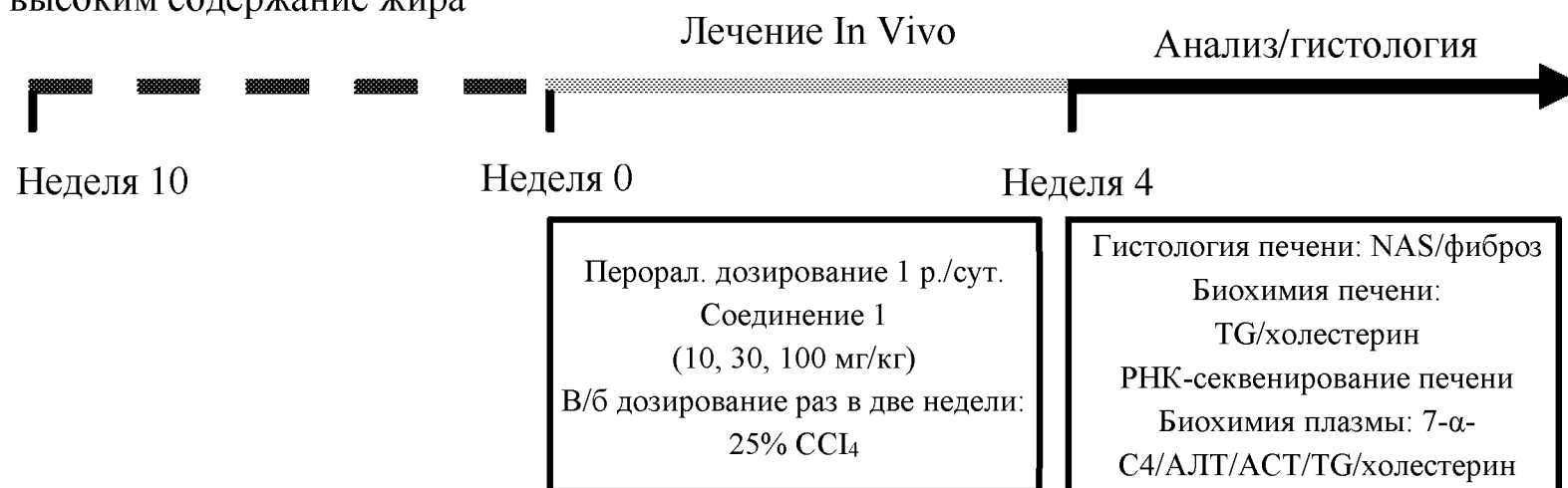


ФИГ. 7С

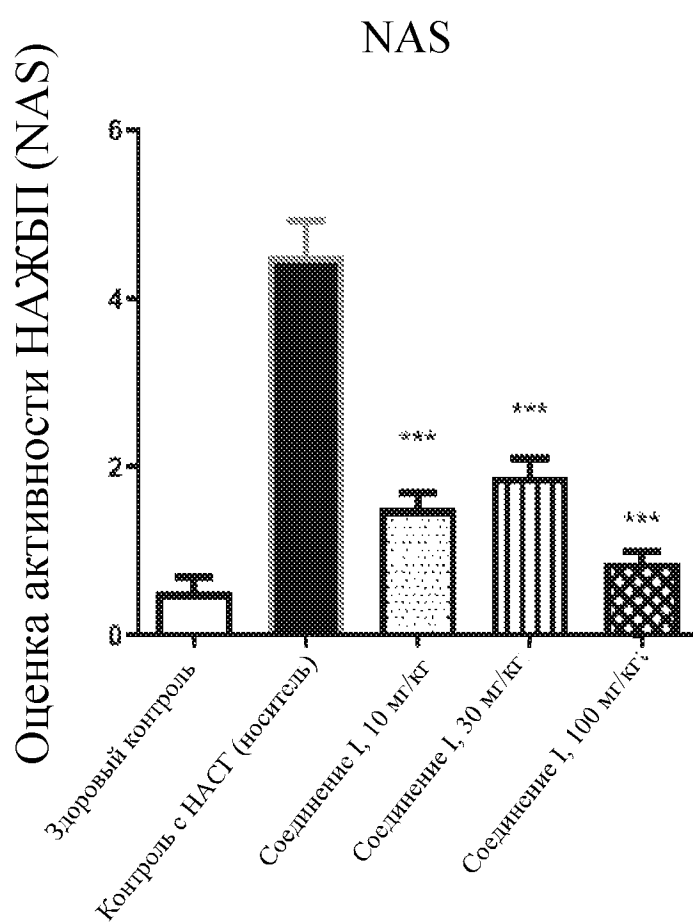


ФИГ. 7D

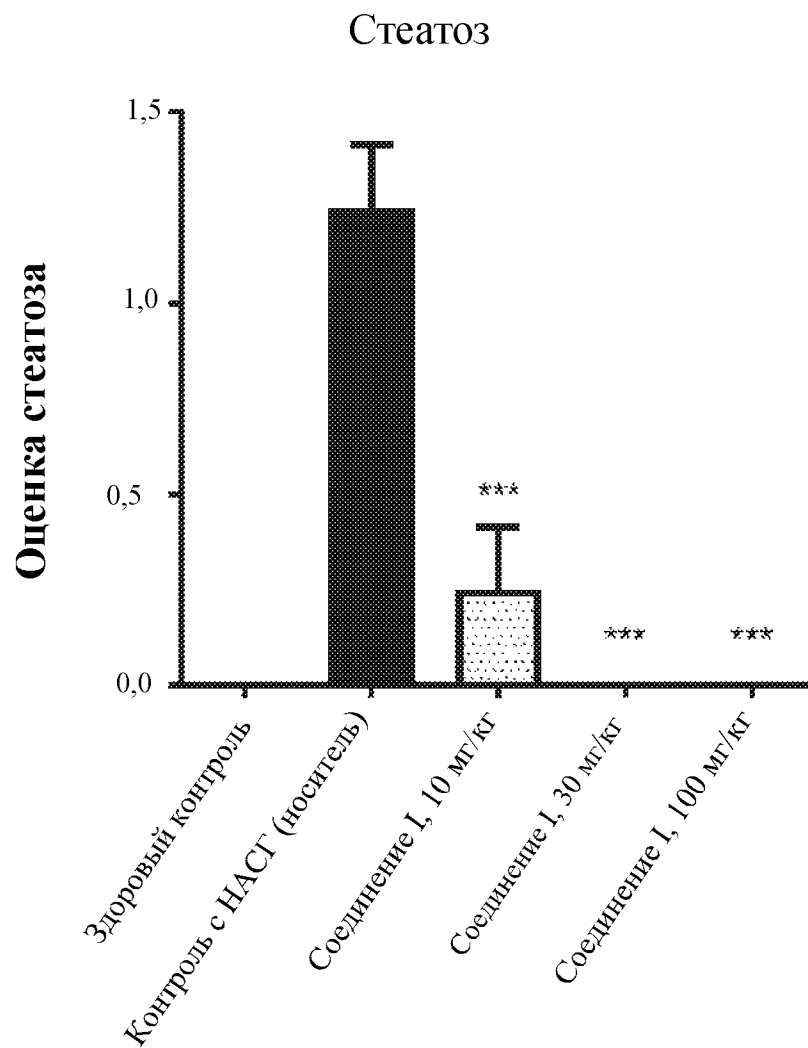
Индукция DIO: Диета с
высоким содержанием жира



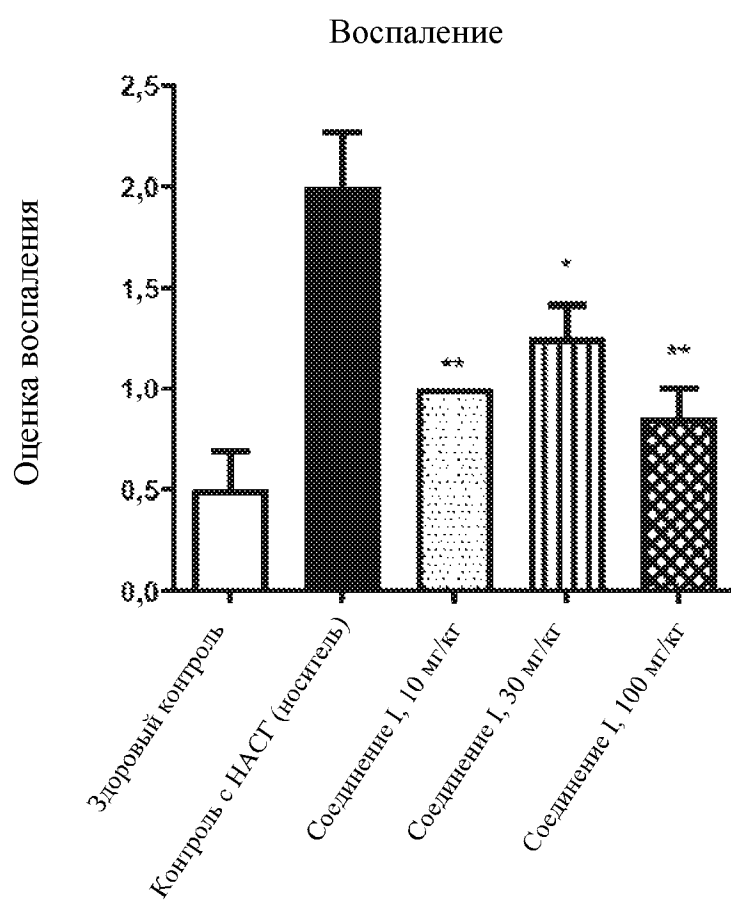
ФИГ. 8



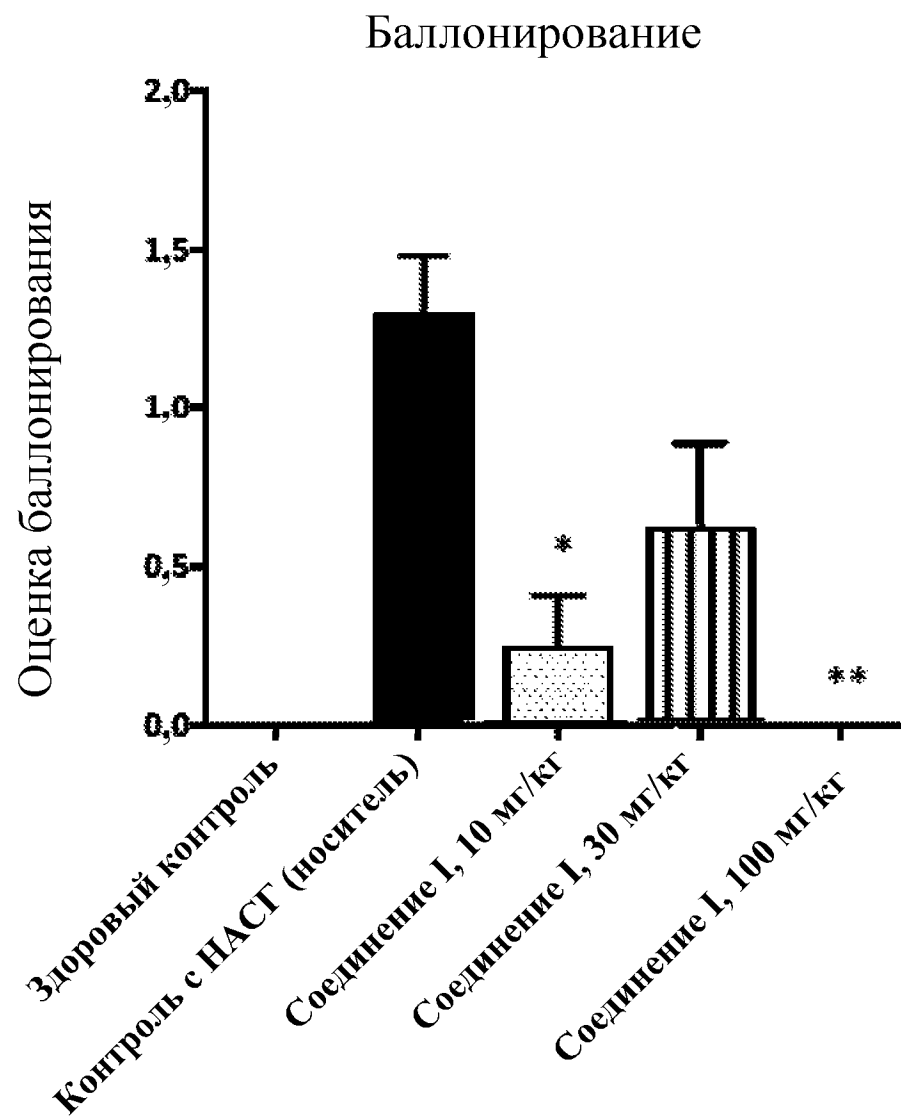
ФИГ. 9



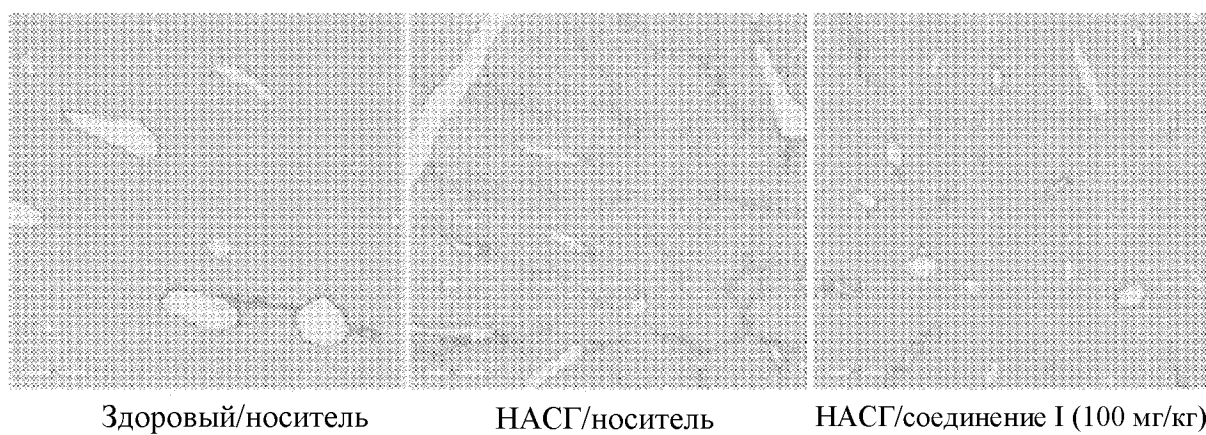
ФИГ. 10А



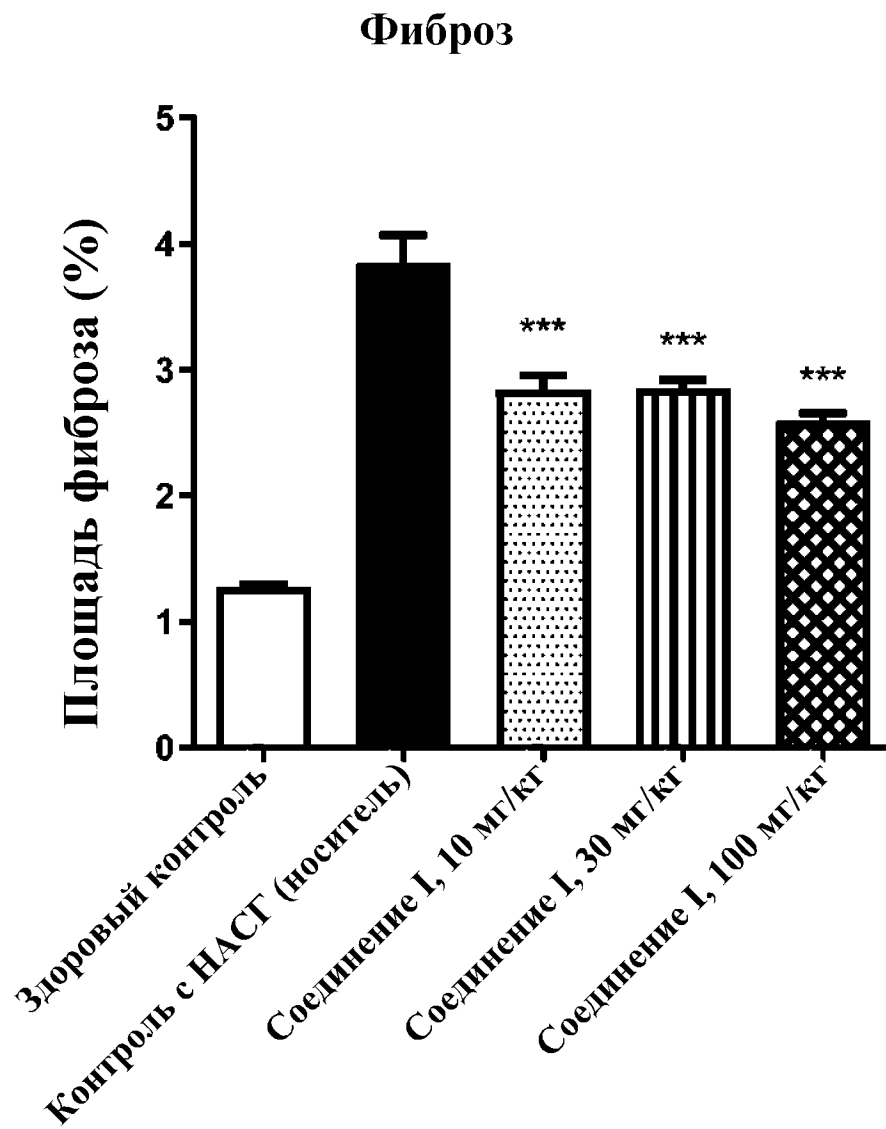
ФИГ. 10В



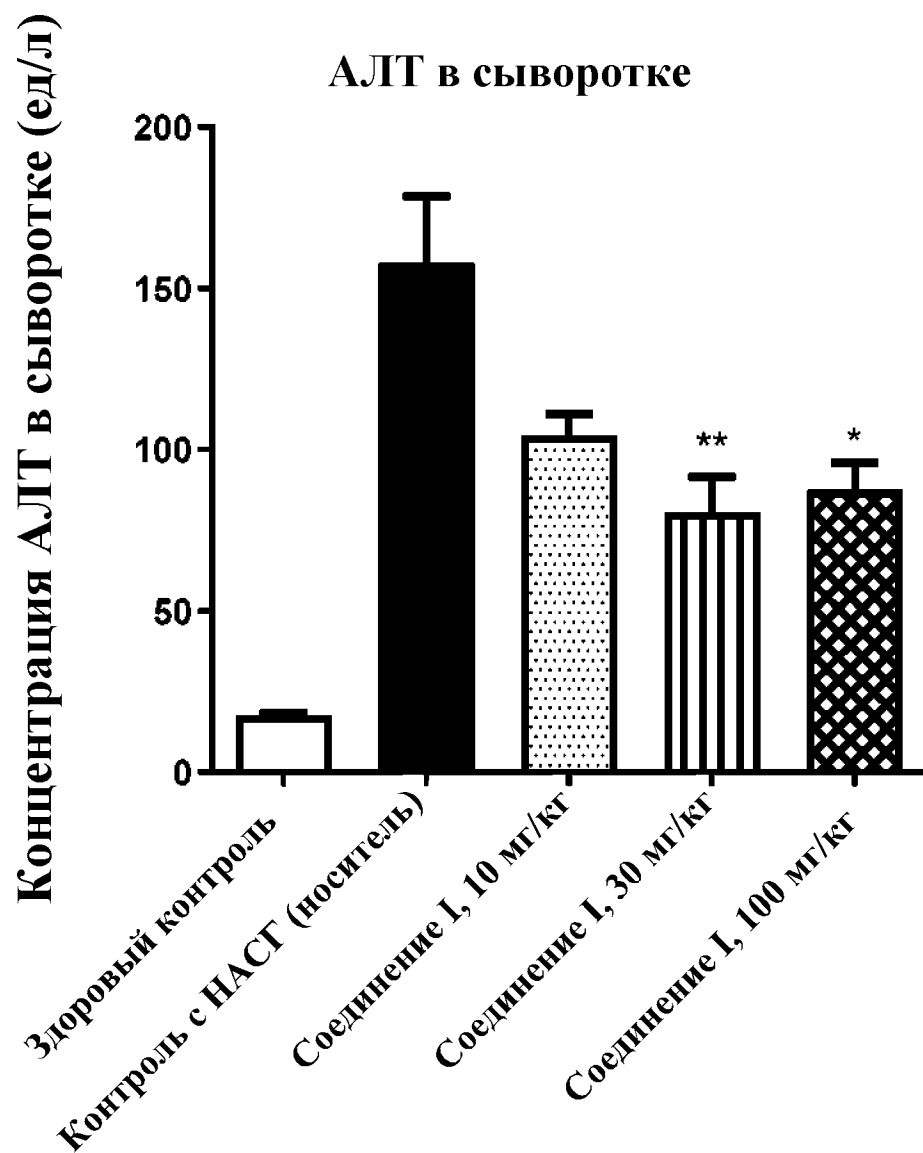
ФИГ. 10С



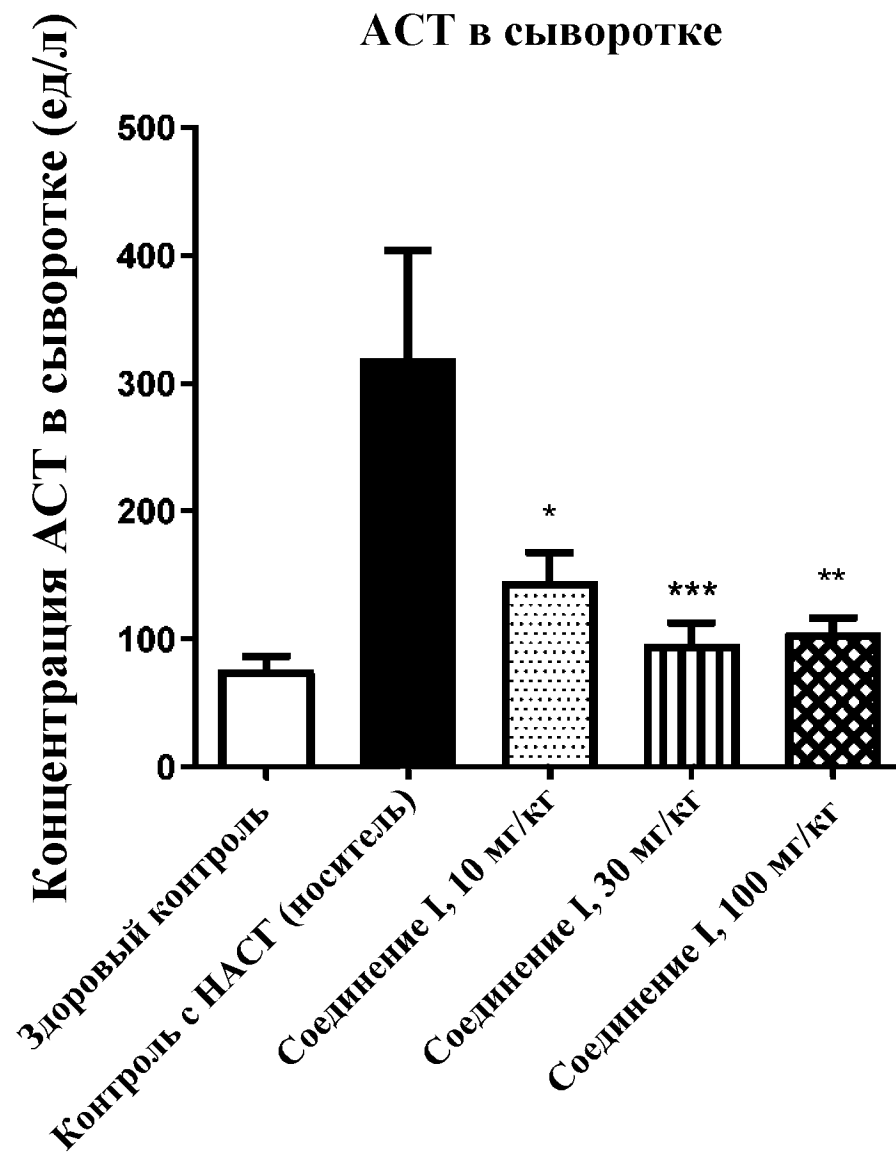
ФИГ. 11А



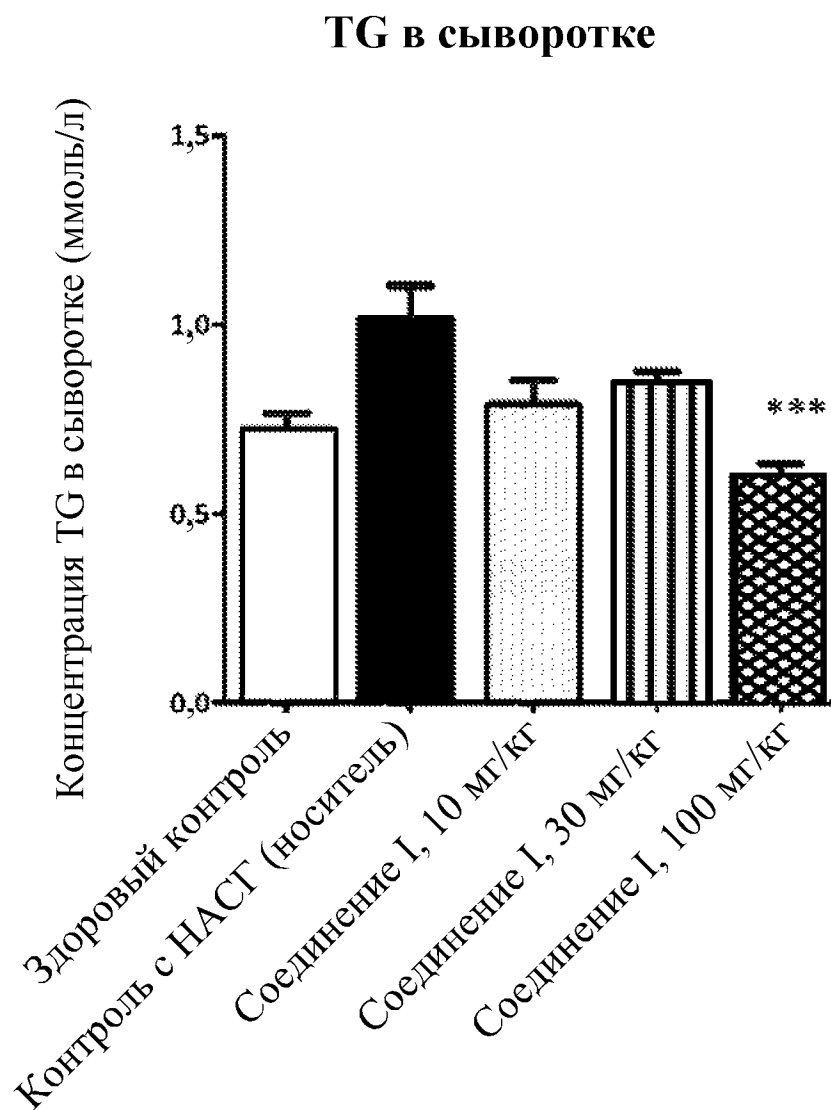
ФИГ. 11В



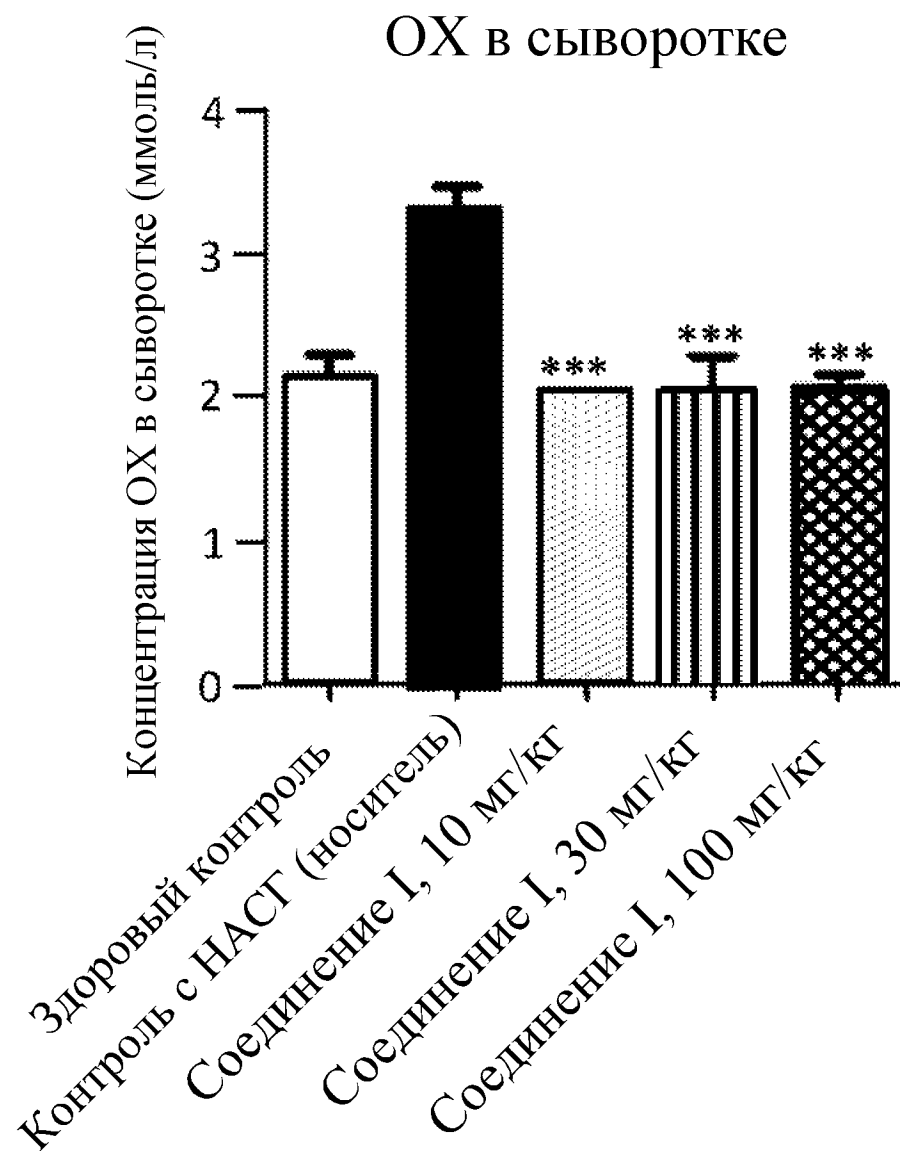
ФИГ. 12А



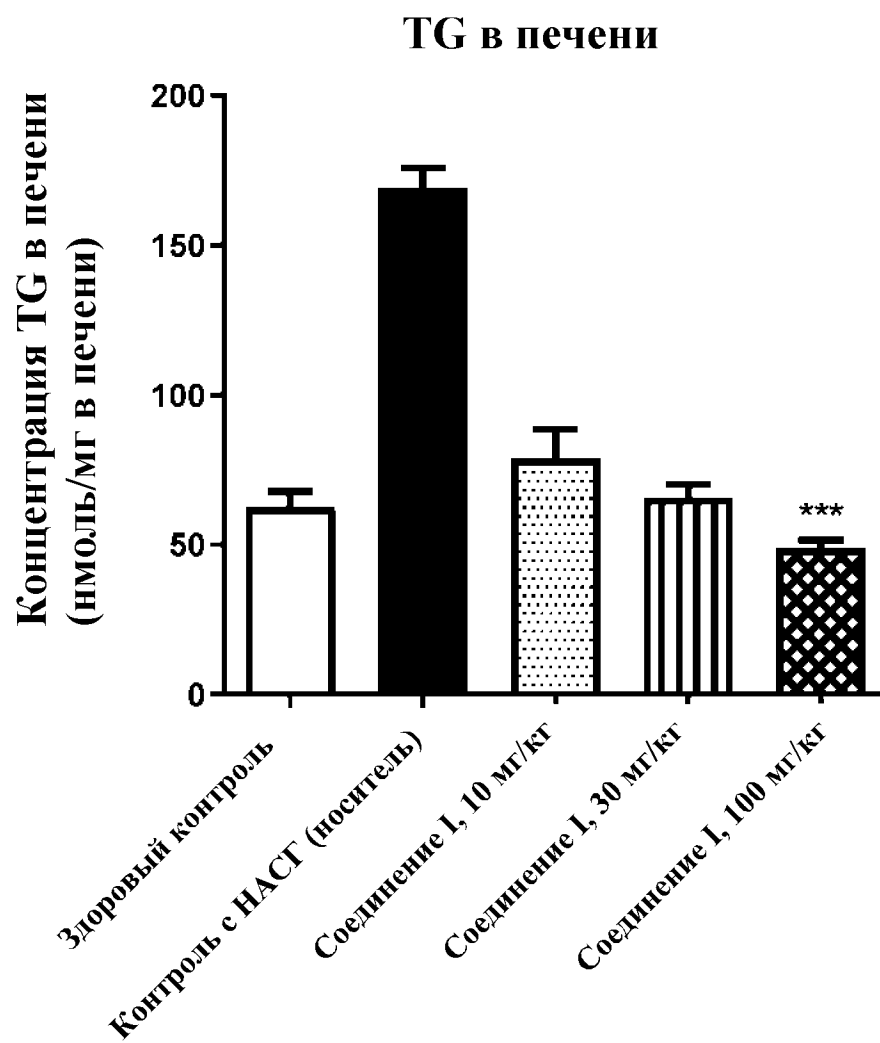
ФИГ. 12В



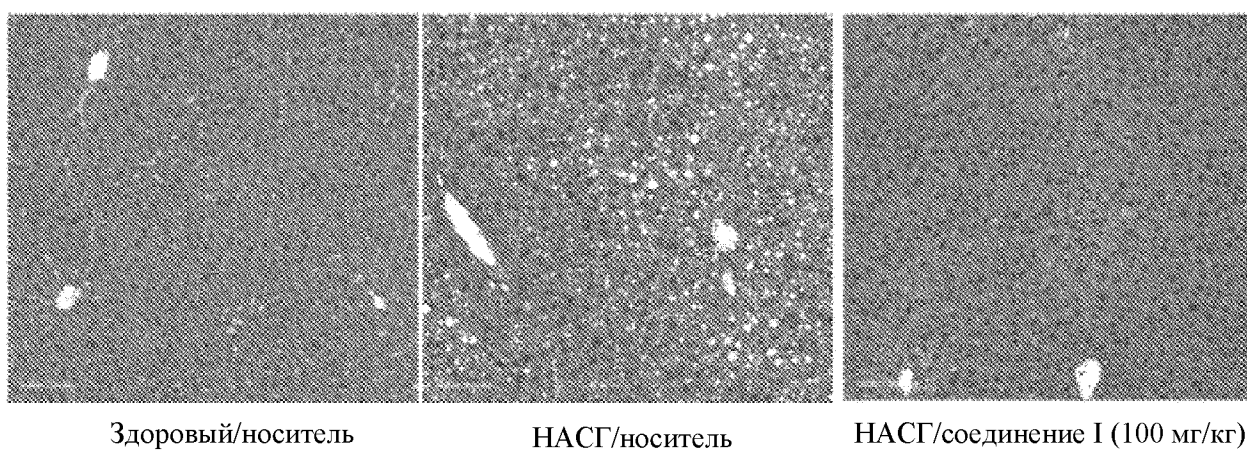
ФИГ. 12С



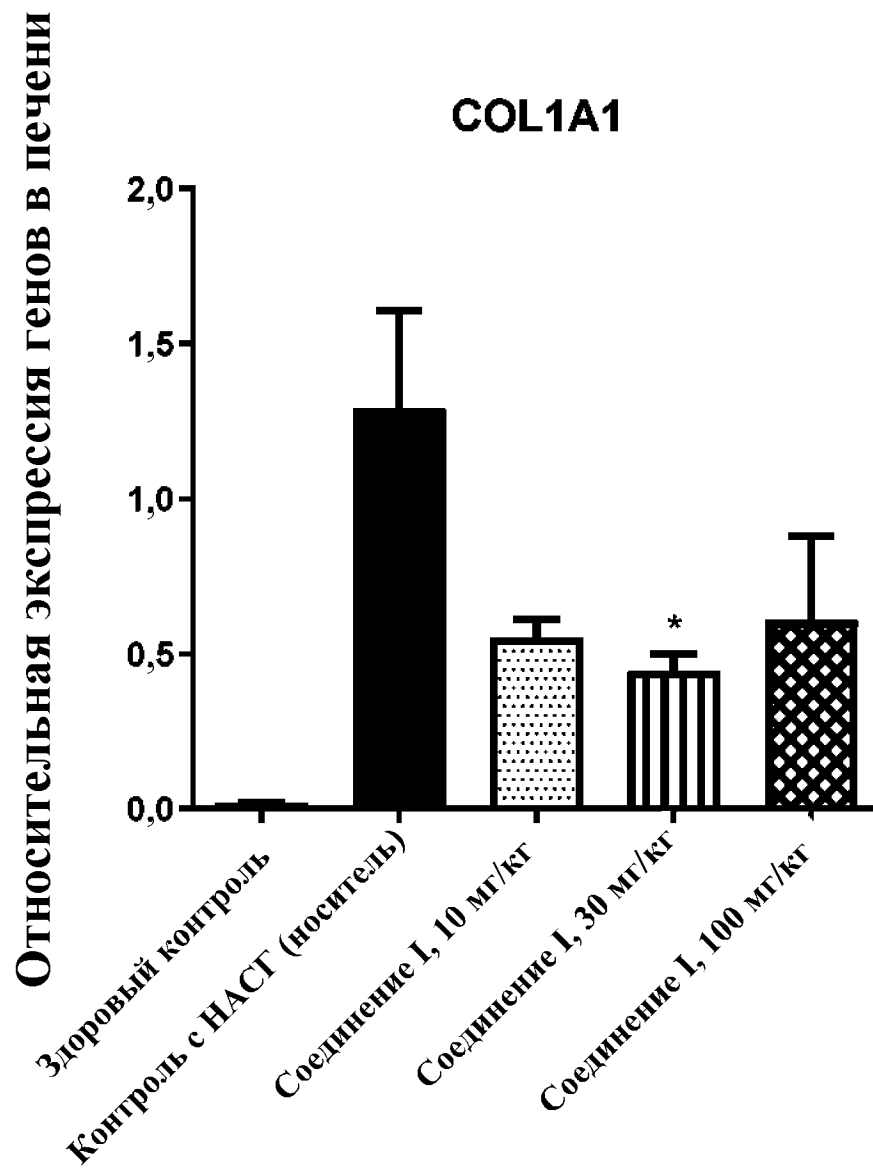
ФИГ. 12D



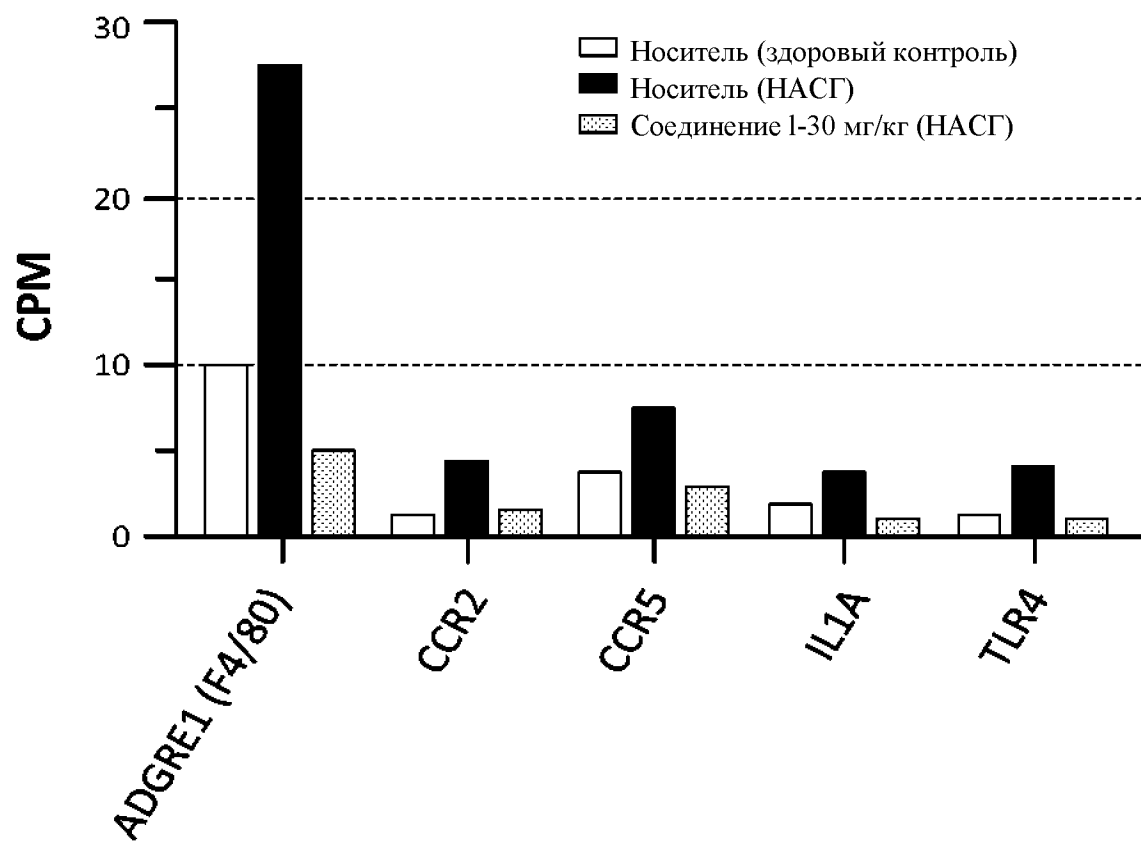
ФИГ. 13А



ФИГ. 13В

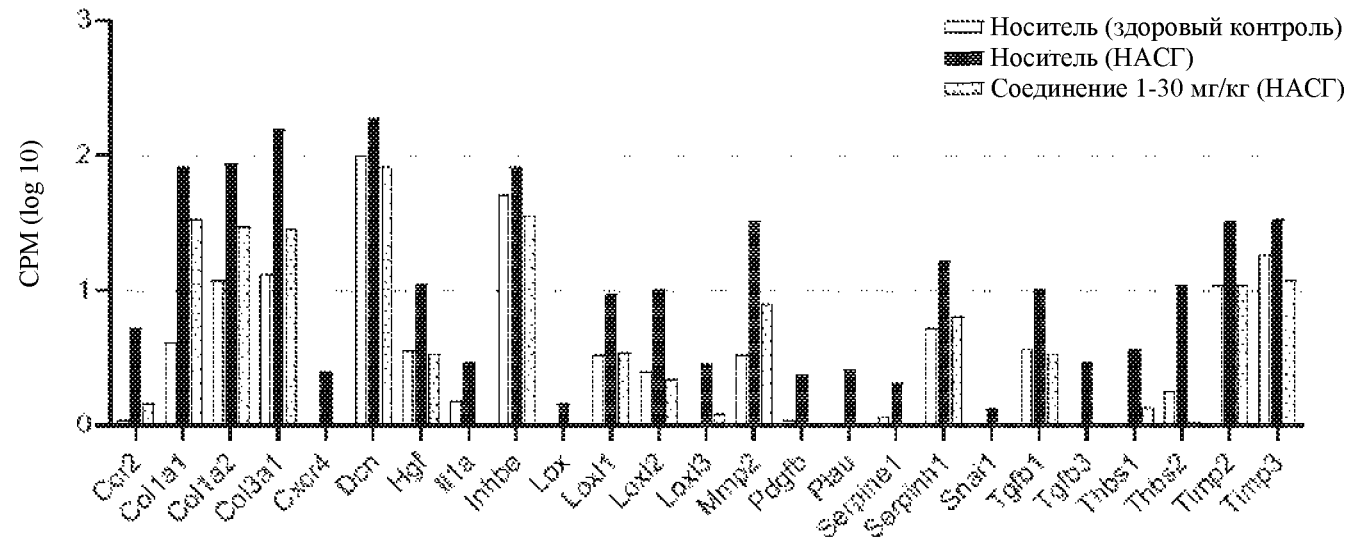


ФИГ. 14А

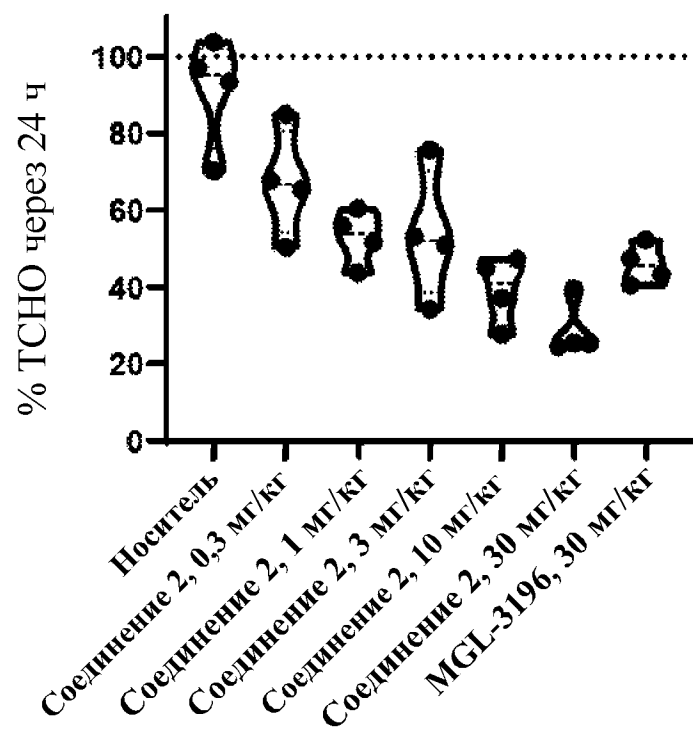
Соединение I/воспаление

ФИГ. 14В

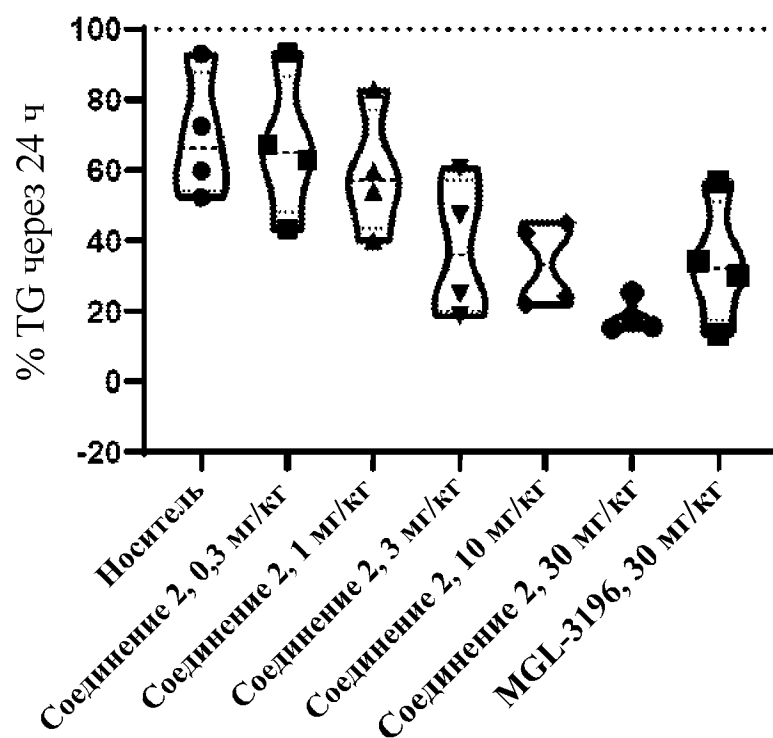
Соединение 1/фиброз



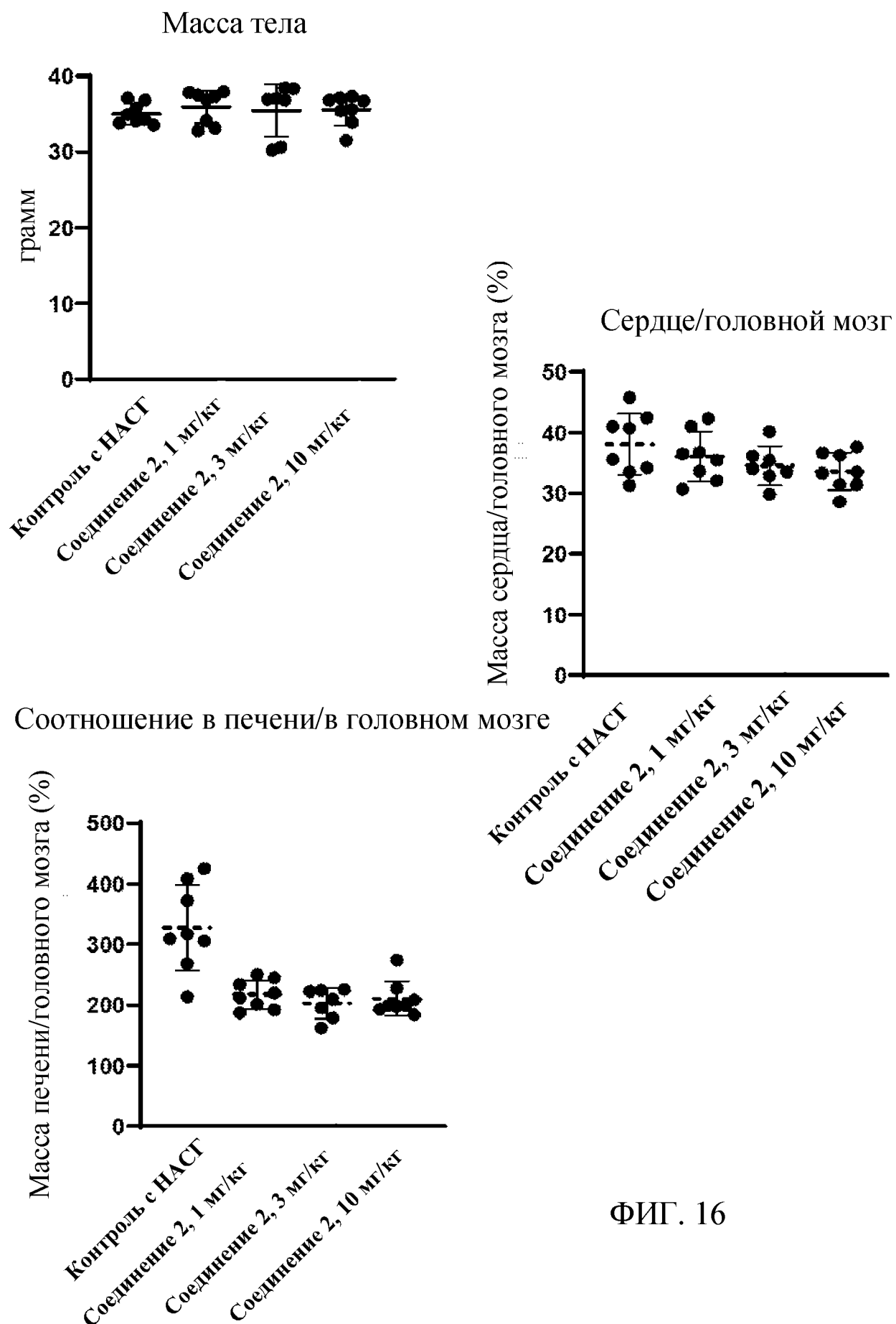
ФИГ. 14С

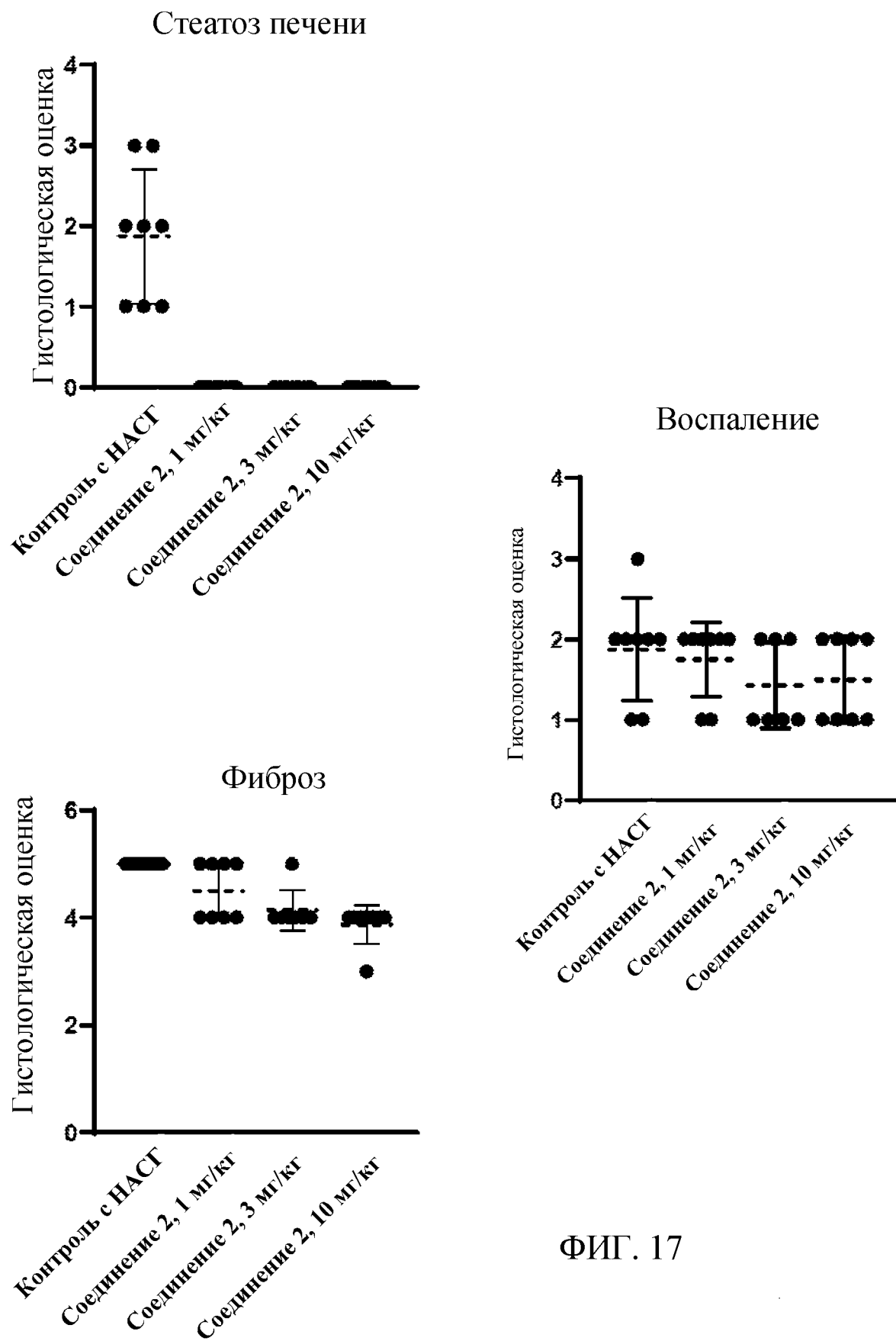


ФИГ. 15А



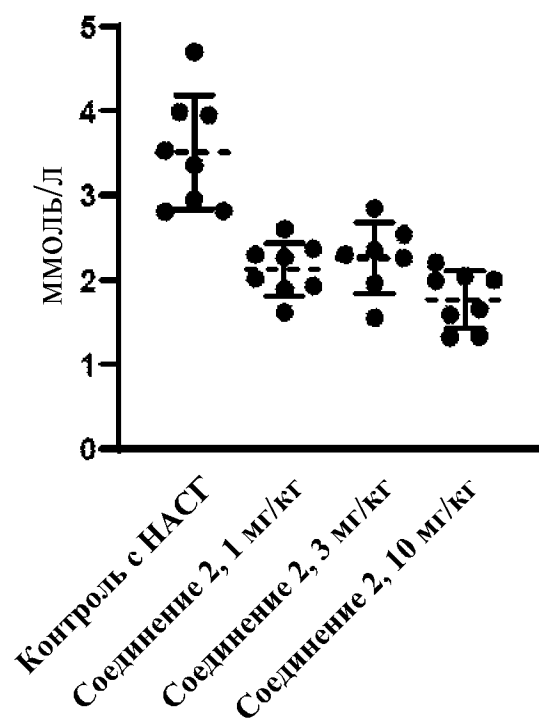
ФИГ. 15В



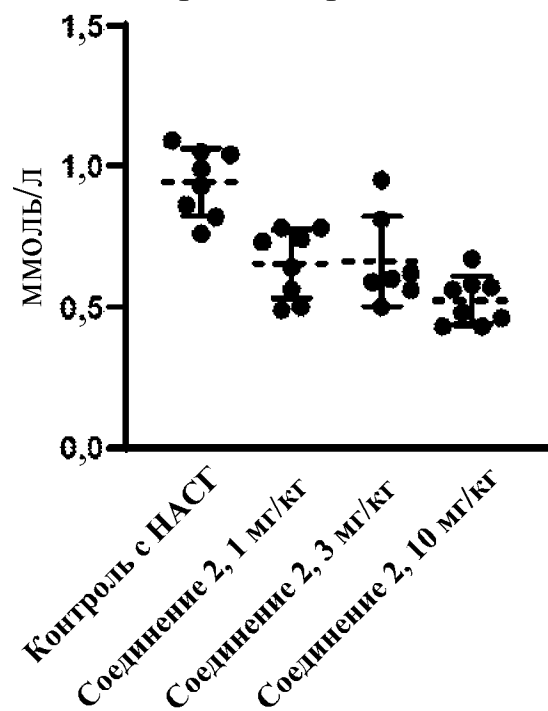


ФИГ. 17

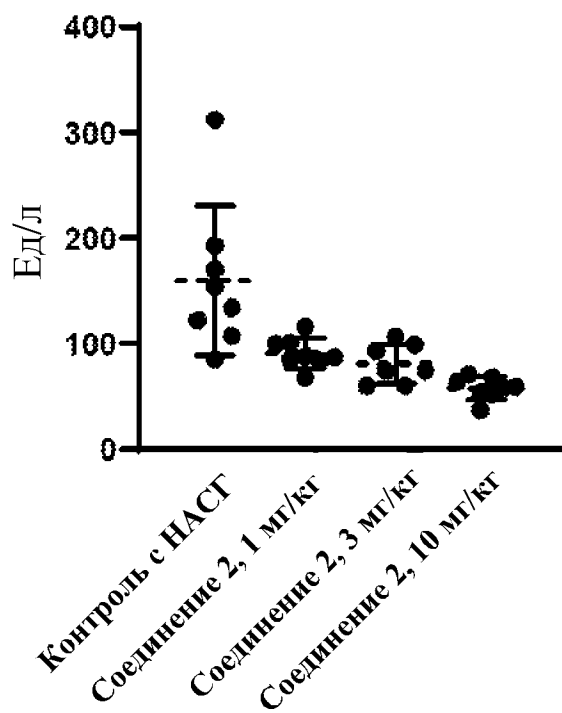
Общий холестерин в сыворотке



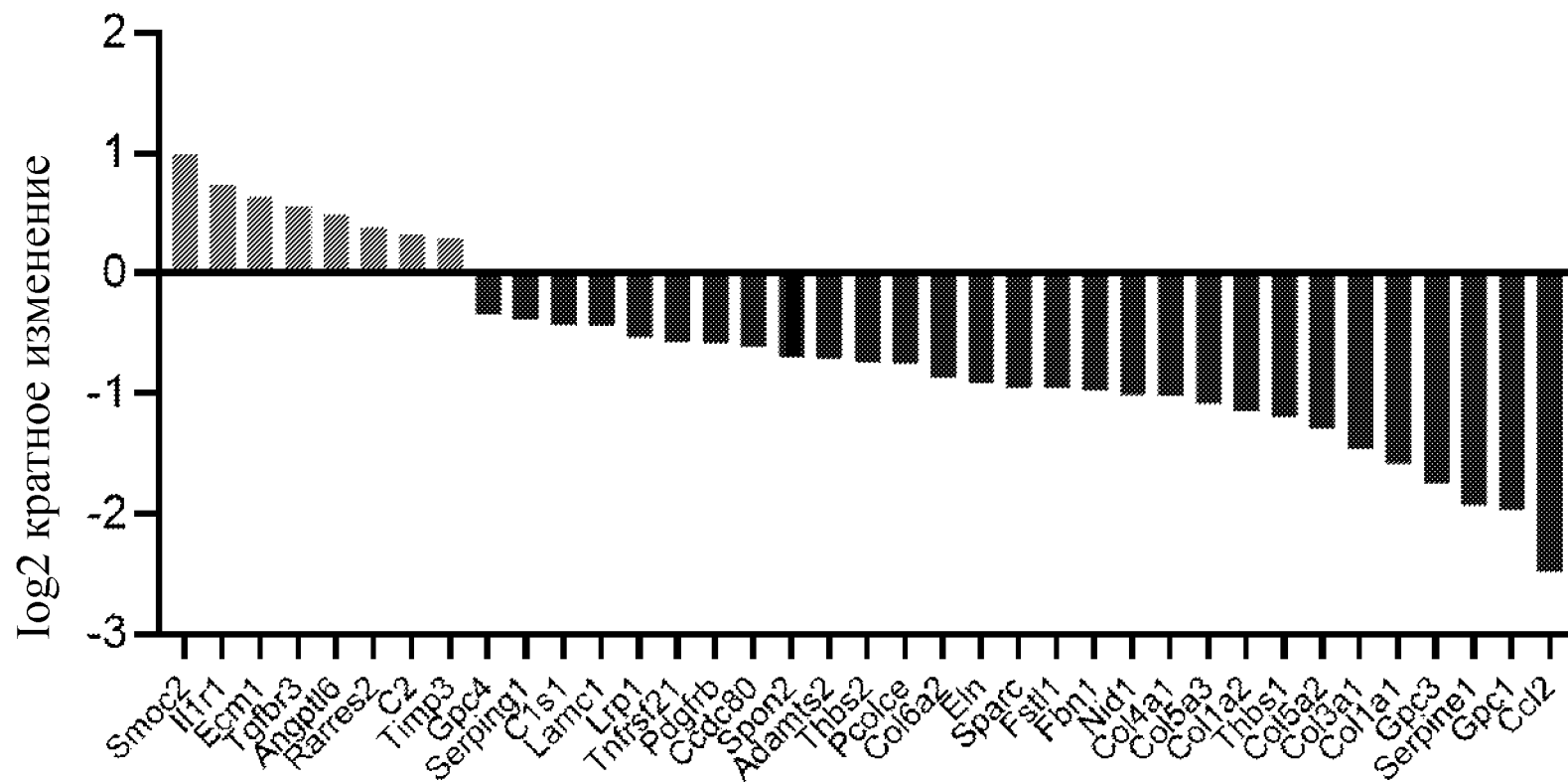
Триглицериды в сыворотке



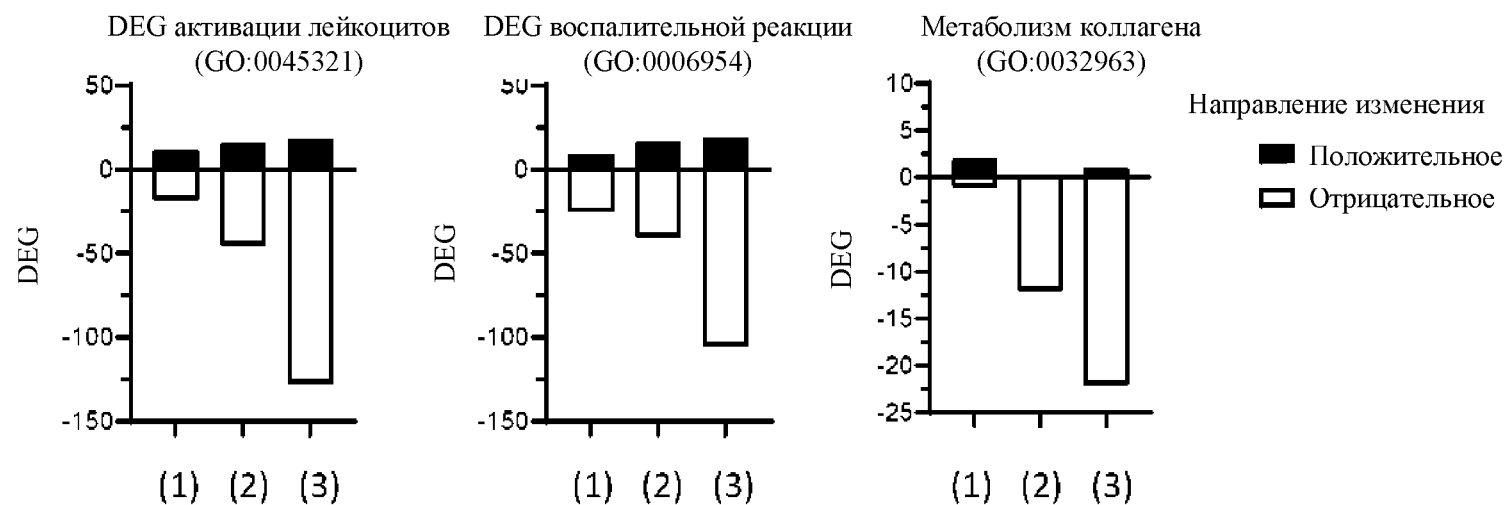
ALT



ФИГ. 18



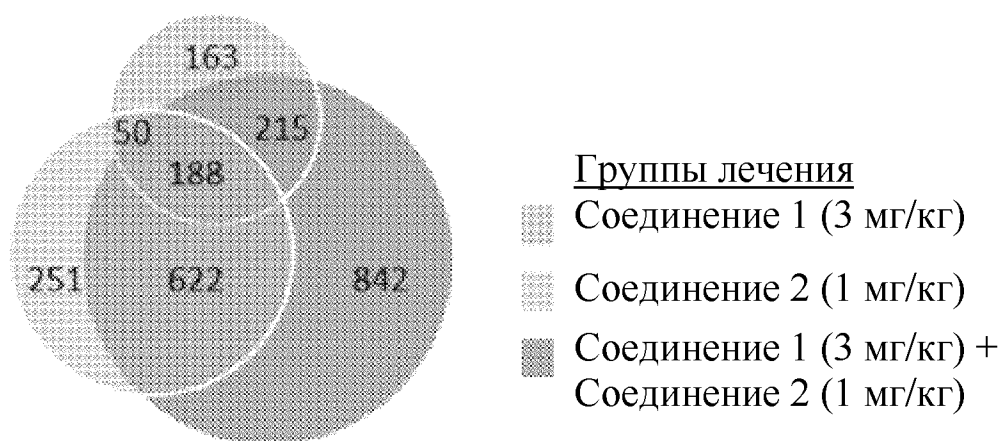
ФИГ. 19



- (1) 3 мг/кг соединения 1
 (2) 1 мг/кг соединения 2
 (3) 3 мг/кг соединения 1 + 1 мг/кг соединения 2

ФИГ. 20

Дифференциально экспрессируемые гены

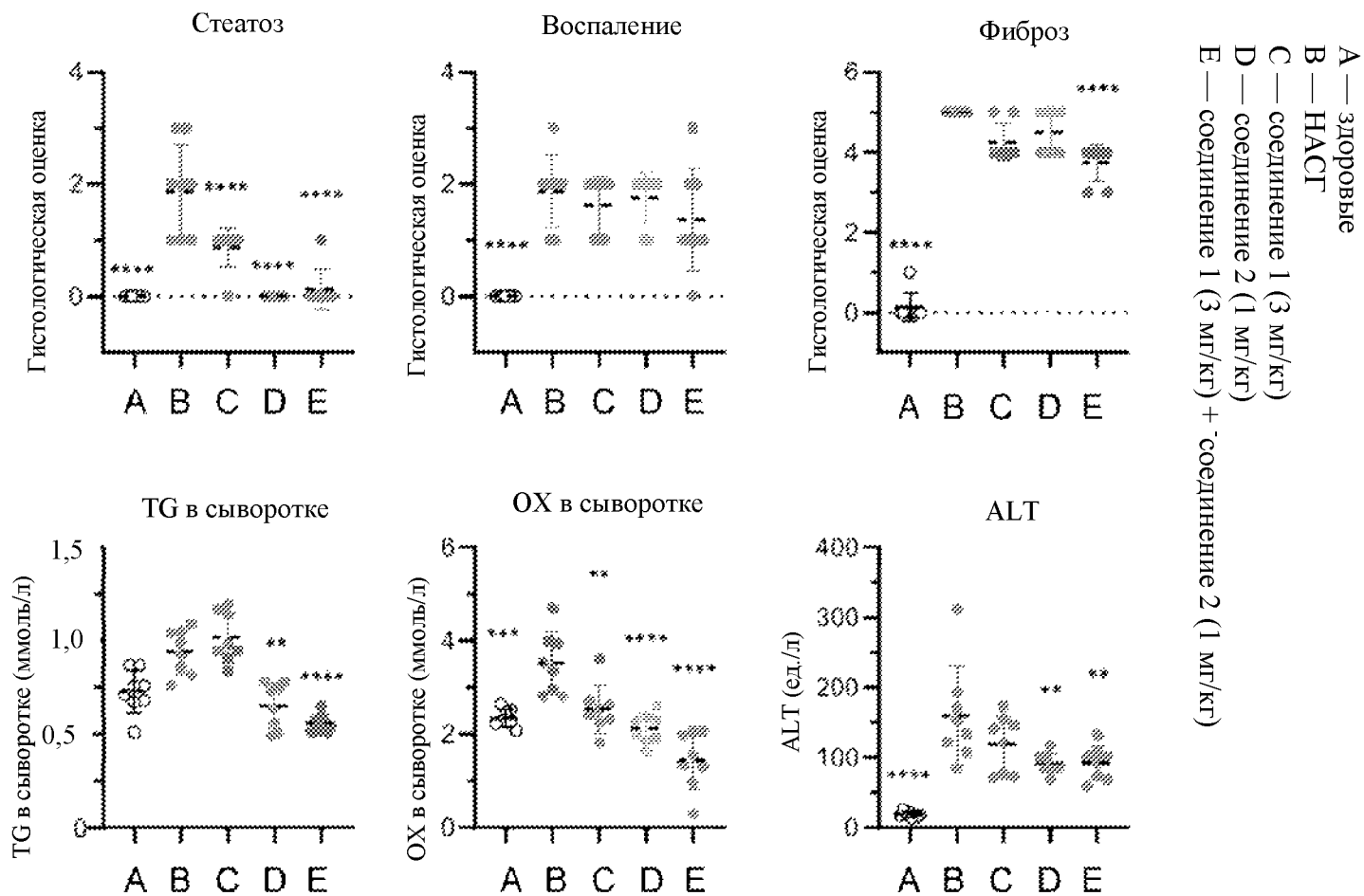


ФИГ. 21

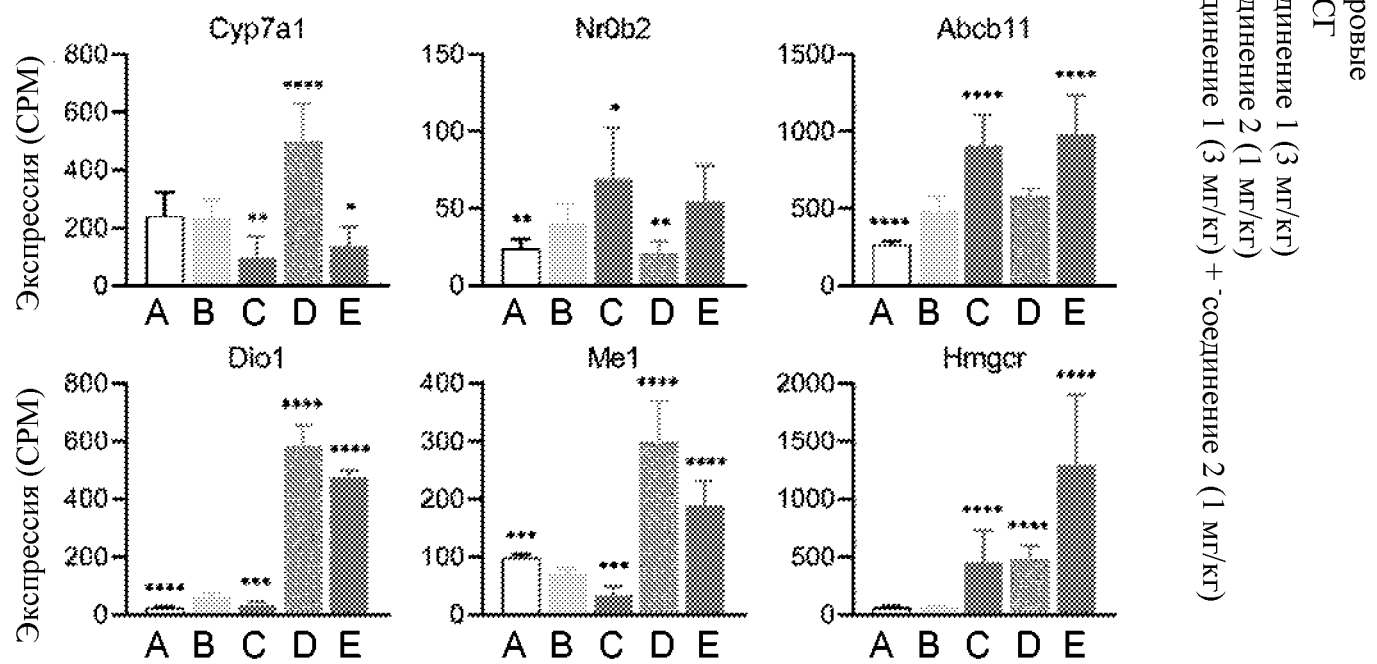
Биологические процессы



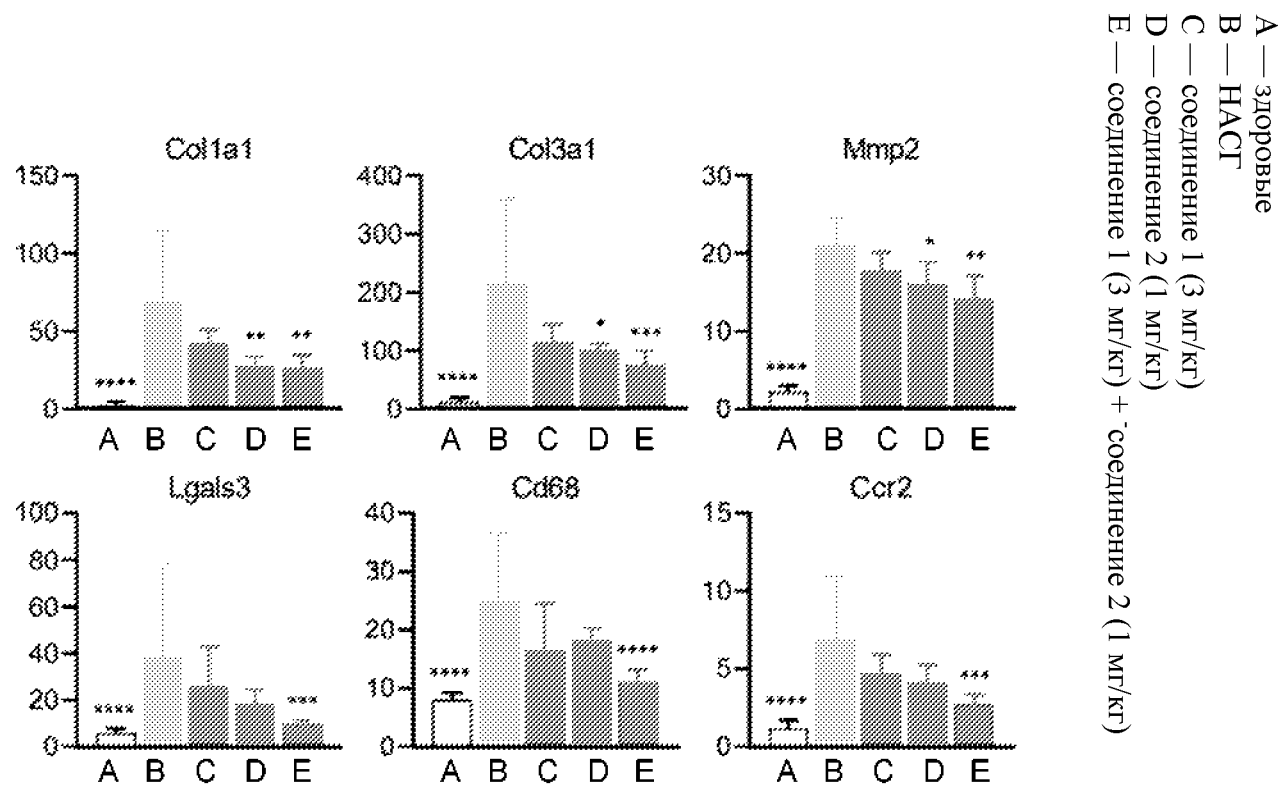
ФИГ. 22



ФИГ. 23



ФИГ. 24



ФИГ. 25