

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **042973**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- (45) Дата публикации и выдачи патента
2023.04.11
- (21) Номер заявки
202190193
- (22) Дата подачи заявки
2019.07.09
- (51) Int. Cl. *A61K 31/444* (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61K 31/553 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)

(54) **АЛКОКСИПИРАЗОЛЫ В КАЧЕСТВЕ АКТИВАТОРОВ РАСТВОРИМОЙ
ГУАНИЛАТЦИКЛАЗЫ**

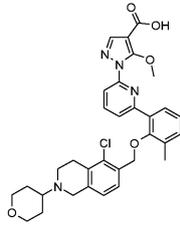
- (31) **62/696,887**
- (32) **2018.07.12**
- (33) **US**
- (43) **2021.06.16**
- (86) **РСТ/ЕР2019/068448**
- (87) **WO 2020/011804 2020.01.16**
- (71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ
ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE)**
- (72) Изобретатель:
**Хубер Йохен, Эртле Юдит Мария,
Штрайхер Рюдигер (DE)**
- (74) Представитель:
**Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,
Кузнецова Т.В. (RU)**
- (56) **WO-A1-2014039434
WO-A1-2017200857
O. EVGENOV ET AL.: "NO-independent
stimulators and activators of soluble guanylate
cyclase: discovery and therapeutic potential",
NATURE REVIEWS, vol. 5, no. 9, September
2006 (2006-09), pages 755-768, XP002534424, DOI:
10.1038/nrd2038 cited in the application page 765,
column 2, paragraph 4 - page 766, column 1, paragraph
1**
- (57) Настоящее изобретение относится к способу лечения, предотвращения или замедления прогрессирования неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) или портальной гипертензии, который включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, фармацевтически эффективного количества соединения, выбранного из группы, состоящей из соединений № 18, 27, 84, 114, 133, 134, 136, 148, 154, 165 и 167:

B1

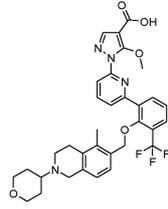
042973

042973 B1

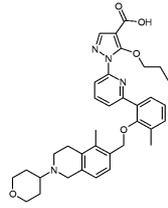
или их солей.



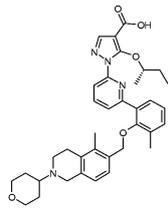
18,



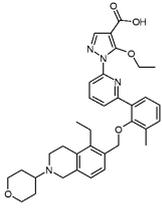
84,



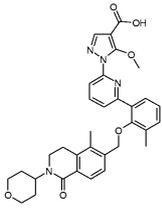
133,



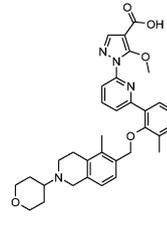
136,



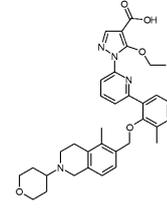
154,



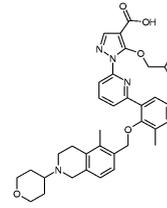
167,



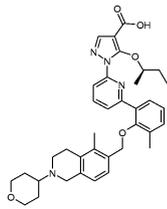
27,



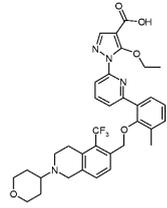
114,



134,



148,



165, и

Область техники изобретения

Данное изобретение относится к гетероциклическим соединениям, которые являются пригодными в качестве активаторов растворимой гуанилатциклазы и, таким образом, пригодными для лечения различных заболеваний, которые опосредованы или вызваны уменьшенной или сниженной активностью растворимой гуанилатциклазы, таких как хронические заболевания печени, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), цирроз, портальная гипертензия, и связанных с ними нарушений.

Предпосылки к созданию изобретения

Растворимая гуанилатциклаза (рГЦ) представляет собой рецептор оксида азота (NO), который содержится в цитоплазме многих типов клеток. У человека функциональная рГЦ представляет собой гетеродимер, состоящий из субъединицы альфа 1 или альфа 2 в сочетании с субъединицей бета 1, которая имеет гем-простетическую группу. В непатофизиологических условиях связывание NO с гемом рГЦ активирует фермент с катализированием превращения гуанозин-5'-трифосфата (ГТФ) в циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ). цГМФ является вторым мессенджером, который оказывает эффект, модулируя изоформы цГМФ-зависимой протеинкиназы (ПК-G), фосфодиэстеразы и ионные каналы, управляемые цГМФ. При этом было продемонстрировано, что рГЦ модулирует многочисленные пути, связанные с заболеваниями, включая артериальную гипертензию, легочную гипертензию, атеросклероз, сердечную недостаточность, цирроз печени, почечный фиброз и эректильную дисфункцию (O. Evgenov et al., *Nature Reviews*, 2006, 5, 755-768 и Y. Wang-Rosenke et al., *Curr. Med. Chem.*, 2008, 15, 1396-1406).

В нормальных условиях железо в рГЦ находится в двухвалентном состоянии, которое способно связываться с NO и монооксидом углерода (CO). Однако в условиях окислительного стресса, который может возникать при различных заболеваниях, опубликованные отчеты показывают, что гемовое железо окисляется до состояния трехвалентного железа, которое не может быть активировано NO или CO. Предполагалось, что неспособность NO передавать сигнал через рГЦ с окисленным гемовым железом способствовала болезненным процессам. Недавно были описаны два новых класса соединений, которые усиливают действие рГЦ гем-зависимым (рГЦ-стимуляторы) и гем-независимым (рГЦ-активаторы) образом. Активность стимуляторов рГЦ синергична с NO с увеличением продуцирования цГМФ, в то время как активаторы рГЦ только дополняют NO с увеличением уровней цГМФ (O. Evgenov et al., *Nature Reviews*, 2006, 5, 755-768). Как стимуляторы, так и активаторы рГЦ продемонстрировали преимущество на животных моделях заболевания. Активаторы рГЦ обеспечивают преимущество в том, что они могут нацеливаться преимущественно на пораженные заболеванием, нефункциональные формы ферментов. Активаторы рГЦ включают ВАУ 58-2667 (цинацигуат) (JP Stasch et al., *Brit. J. Pharmacol.*, 2002, 136, 773-783) и НМР-1766 (атацигуат) (U. Schindler et al., 2006, *Mol. Pharmacol.*, 69, 1260-1268).

NO играет важную роль в поддержании нормального функционирования клеток и тканей. Однако достаточная передача сигналов в NO-пути может быть нарушена на нескольких этапах. Передача сигналов NO может быть нарушена снижением уровня ферментов синтазы оксида азота (NOS), активностью NOS, биодоступностью NO, уровнями рГЦ и активностью рГЦ. Активаторы рГЦ обладают способностью обходить функциональные препятствия, вызванные всеми этими нарушениями. Поскольку активация рГЦ происходит после синтеза NO или доступности NO, эти недостатки не влияют на активность активаторов рГЦ. Как описано выше, активность рГЦ, функция которой нарушается окислением гемового железа, будет корректироваться активаторами рГЦ. Таким образом, активаторы рГЦ обладают способностью обеспечивать преимущество при многих заболеваниях, вызванных нарушением передачи сигналов в NO-пути.

Существуют данные, что активация рГЦ может быть полезной для предотвращения фиброза тканей, в том числе легких, печени, кожи и почек. Считается, что процессы перехода эпителия в мезенхимальный (EMT) и превращение фибробластов в миофибробласты способствуют фиброзу тканей. Когда либо цинкацигуат, либо ВАУ 41-2272 объединяли с силденафилом, ингибировалось превращение фибробластов легких в миофибробласты (T. Dunkern et al., *Eur. J. Pharm.*, 2007, 572, 12-22). NO способен ингибировать EMT альвеолярных эпителиальных клеток (S. Vyas-Read et al., *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*, 2007, 293, 1212-1221), что позволяет предположить, что в этом процессе участвует активация рГЦ. Также было продемонстрировано, что NO ингибирует гломерулярную передачу сигналов TGF-бета (E. Dreieicher et al., *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2009, 20, 1963-1974), что указывает на то, что активация рГЦ может ингибировать гломерулярный склероз. В модели свиной сыворотки и модели фиброза печени с применением тетрахлорида углерода рГЦ активатор (ВАУ 60-2260) оказался эффективным в ингибировании фиброза (A. Knorr et al., *Arzneimittel-Forschung*, 2008, 58, 71-80), что предполагает, что повышение активности рГЦ может быть использовано для лечения неалкогольного стеатогепатита (НАСГ). На моделях фиброза кожи мыши, индуцированного блеомицином, и фиброза кожи мыши Tsk-1, стимулятор рГЦ ВАУ 41-2272 был способен ингибировать кожное утолщение и дифференциацию миофибробластов (S. Beyer et al., *Ann. Rheum. Dis.*, 2012, 71, 1019-1026), что указывает на то, что активация рГЦ может быть полезной для лечения системного склероза.

Фармакологически активность рГЦ можно повысить с помощью модуляторов рГЦ, которые включают стимуляторы рГЦ и активаторы рГЦ. Стимуляторы рГЦ связываются с гем-содержащими рГЦ и действуют гем-зависимо, в то время как активаторы рГЦ преимущественно связываются с окисленными

рГЦ и действуют гем-независимо (Sandner и Stasch, 2017). Оба механизма стимуляции рГЦ приводят к значительному повышению цГМФ в средах с низким содержанием эндогенного NO и с низким содержанием цГМФ. Риоцигуат (BAY 63-2521, Adempas®) является первым модулятором (стимулятором) рГЦ, который успешно перешел от экспериментов на животных к пациентам для лечения легочной гипертензии.

Поскольку повышение цГМФ связано с антифиброзными, антипролиферативными и противовоспалительными эффектами, модуляторы рГЦ могут обладать лечебным потенциалом, помимо вазорелаксации при фиброзных нарушениях (Sandner и Stasch, 2017). В двух экспериментальных исследованиях изучали действие активатора рГЦ BAY 60-2770 на экспериментальный цирроз: Knorr et al. сначала продемонстрировали, что BAY 60-2770 проявляет антифиброзное действие на моделях крыс с СС14-фиброзом и повреждением печени, вызванным свиной сывороткой (Knorr et al., 2008). Xie et al. подтвердили эти полученные результаты на тиацетамидной модели крыс, а также наблюдали улучшение синусоидальной архитектуры после лечения с использованием BAY 60-2770 (Xie et al., 2012). На крысиной модели фиброза печени с перевязкой желчных протоков (BDL) лечение с использованием стимулятора рГЦ BAY 41-2272 вызвало значительное снижение давления в системе воротной вены и уменьшение фиброза печени, что было измерено по содержанию гидроксипролина и окрашиванию Sirius-Red (Nowatzky et al., 2011).

Портальная гипертензия (ПГТ), одно из серьезных осложнений цирроза печени, определяется повышением давления в системе воротной вены выше 10 мм рт. ст., и она отвечает за множество осложнений, таких как варикозное расширение вен пищевода, спленомегалия, печеночная энцефалопатия и асцит (Garcia-Tsao, 2006). В большинстве случаев у пациентов с портальной гипертензией наблюдается повышенное внутрипеченочное сопротивление из-за цирроза, а также повышенный приток крови в системе воротной вены через гипердинамическую внутреннюю систему (Fiorucci et al., 2004).

Неселективные бета-адреноблокаторы (уменьшающие приток в печень; Reiberger et al., 2017) и нитраты (в настоящее время используются редко из-за системных побочных эффектов; Villanueva et al., 2001) являются единственными доступными лекарственными средствами для лечения ПГТ. Однако идеальный препарат от портальной гипертензии должен снижать давление в системе воротной вены за счет снижения внутрипеченочного сопротивления и, если возможно, поддерживать нормальную функцию печени путем уменьшения или предотвращения фиброза печени (Bosch et al., 2001).

Внутрипеченочное сосудистое сопротивление при циррозе определяется как структурными (т.е. фиброз, ремоделирование сосудов), так и функциональными нарушениями (т.е. синусоидальное сужение сосудов, эндотелиальная дисфункция; Fernandez, 2015). Эндотелиальная дисфункция и синусоидальное сужение сосудов вызваны воспалением, окислительным стрессом и дисбалансом вазодилататоров и вазоконстрикторов. Оксид азота (NO) представляет собой наиболее важный биогенный вазодилататор, в то время как в печени с циррозом как продуцирование NO, так и реакция на NO сильно нарушены (Wiest & Groszmann, 2002). Расположенная ниже в сигнальном NO-пути целевая растворимая гуанилатциклаза (рГЦ) опосредует расширение сосудов, катализируя реакцию от ГТФ к цГМФ (Zhao et al., 1999). Активность фермента преимущественно регулируется гем/Fe (II) группой, которая восприимчива к NO (Carrese et al., 2015).

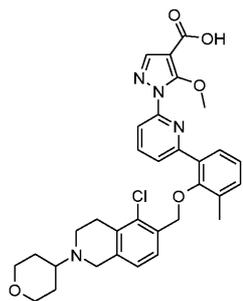
Вышеуказанные исследования предоставляют доказательства применения активаторов рГЦ в отношении пациентов с хроническими заболеваниями печени, НАСГ, циррозом и портальной гипертензией.

Краткое описание изобретения

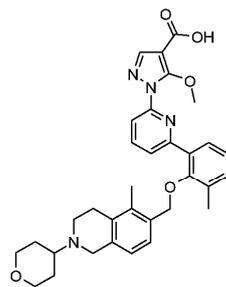
Настоящее изобретение обеспечивает способы использования соединений по изобретению, которые активируют или усиливают действие рГЦ для лечения заболеваний и нарушений, которые могут быть облегчены с помощью активации или усиления действия рГЦ.

Соединения в соответствии с изобретением могут быть получены с помощью способов и примеров, описанных в WO 2014/039434.

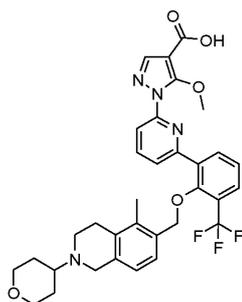
В первом варианте осуществления, изобретение относится к способу лечения предотвращения или замедления прогрессирования неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) или портальной гипертензии, который включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, фармацевтически эффективного количества соединения, выбранного из группы, состоящей из соединений № 18, 27, 84, 114, 133, 134, 136, 148, 154, 165 и 167:



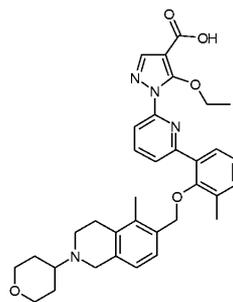
18,



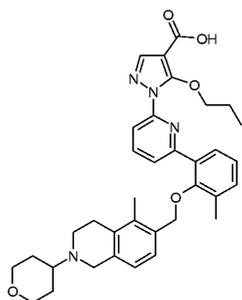
27,



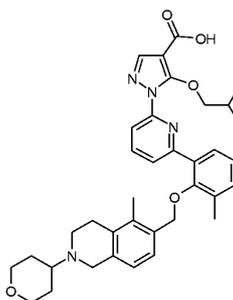
84,



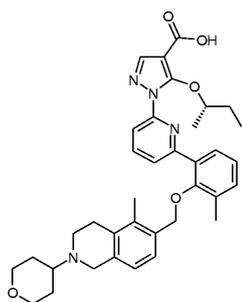
114,



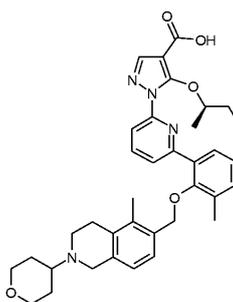
133,



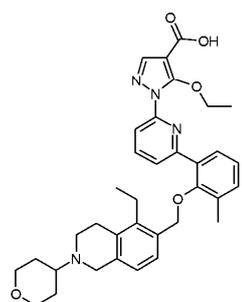
134,



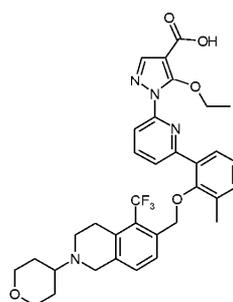
136,



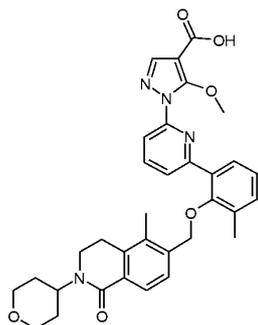
148,



154,



165, и



167,

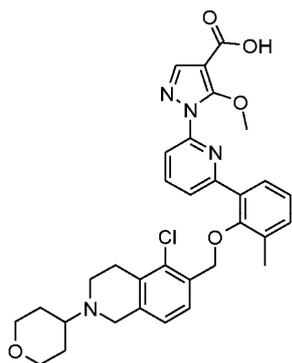
или его соли.

Во втором варианте осуществления (вариант осуществления 2), изобретение относится к способу варианта осуществления 1, где заболевание или нарушение представляет собой НАСГ.

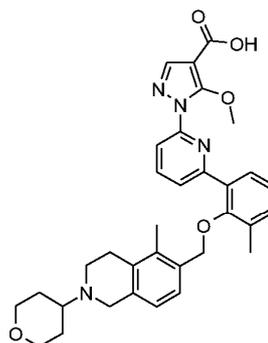
В третьем варианте осуществления (вариант осуществления 3), изобретение относится к способу любого из вариантов осуществления 1 или 2, где способ для лечения, предотвращения или замедления прогрессирования портальной гипертензии у пациентов с циррозом печени, когда цирроз обусловлен любой этиологией (цирроз по любой причине).

В четвертом варианте осуществления (вариант осуществления 4), изобретение относится к способу любого из вариантов осуществления 1-3, в котором соединение представляет собой соединение 114.

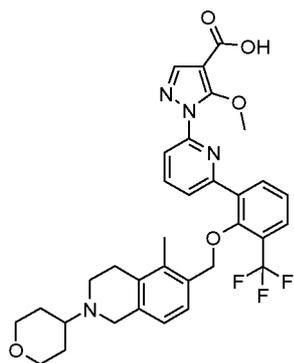
В пятом варианте осуществления (вариант осуществления 5), изобретение относится к применению соединения, выбранного из группы, состоящей из соединений № 18, 27, 84, 114, 133, 134, 136, 148, 154, 165 и 167:



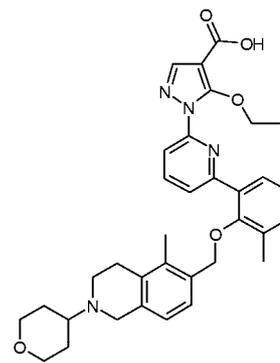
18,



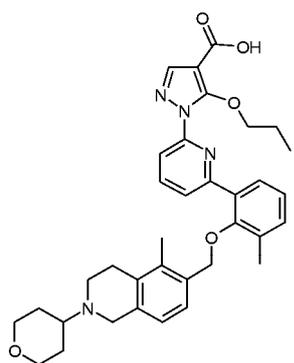
27,



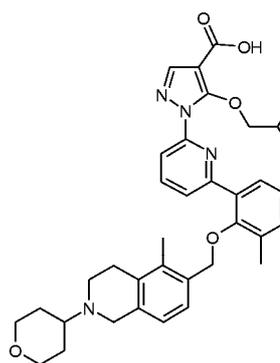
84,



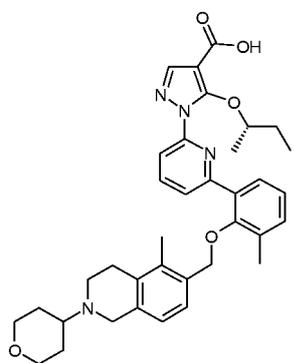
114,



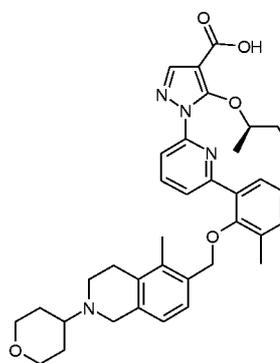
133,



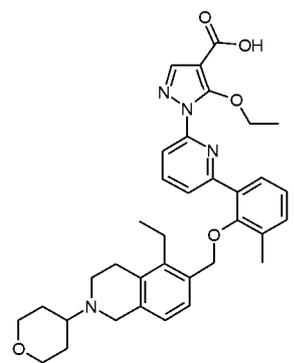
134,



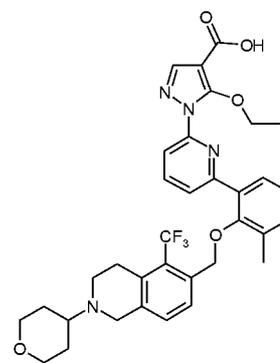
136,



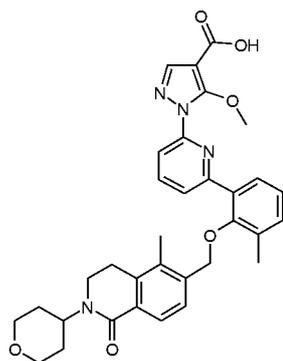
148,



154,



165, и

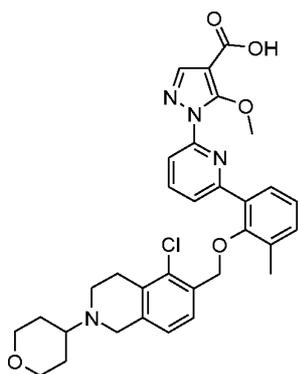


167,

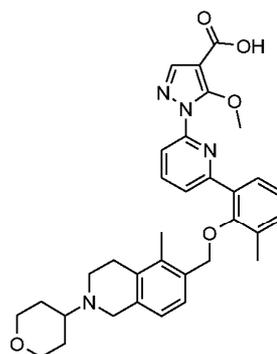
или его фармацевтически приемлемой соли, для получения лекарственного средства для лечения, предотвращения или замедления прогрессирования неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) или портальной гипертензии.

В шестом варианте осуществления (вариант осуществления 6), изобретение относится к применению варианта осуществления 5, где применение для лечения, предотвращения или замедления прогрессирования портальной гипертензии у пациентов с циррозом печени, когда цирроз обусловлен любой этиологией (цирроз по любой причине) и соединение представляет собой соединение 114.

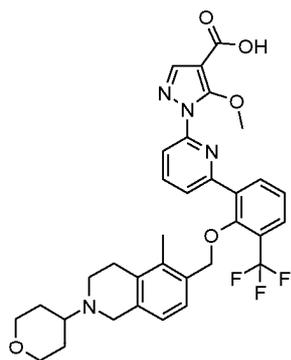
В седьмом варианте осуществления (вариант осуществления 7), изобретение относится к применению соединения, выбранного из группы, состоящей из соединений № 18, 27, 84, 114, 133, 134, 136, 148, 154, 165 и 167:



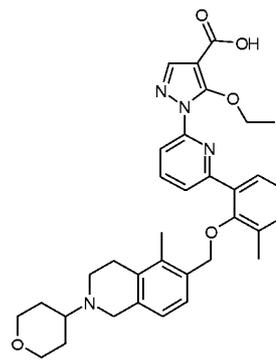
18,



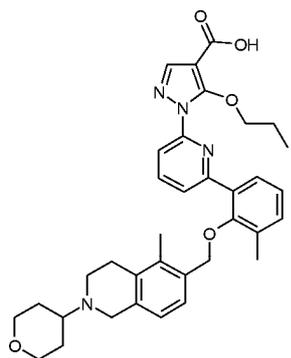
27,



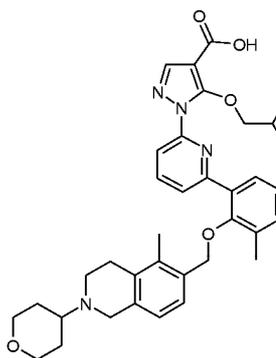
84,



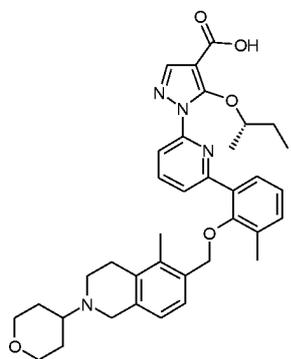
114,



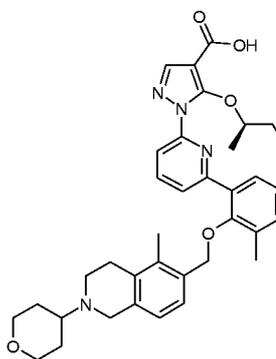
133,



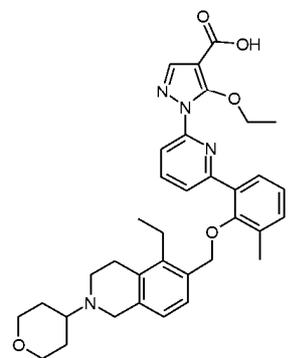
134,



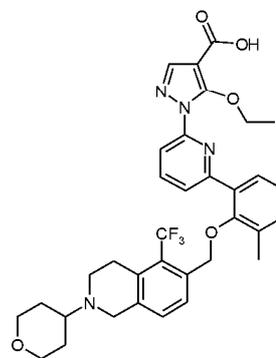
136,



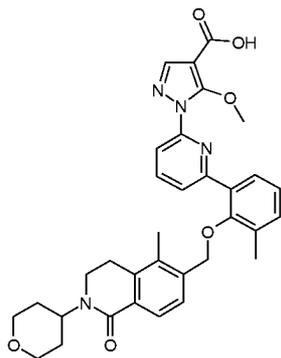
148,



154,



165, и



167,

или его фармацевтически приемлемой соли, для лечения, предотвращения или замедления прогрессирования неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) или портальной гипертензии.

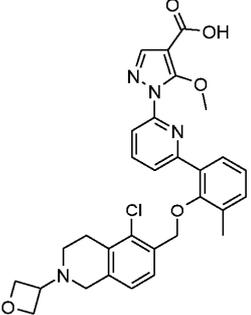
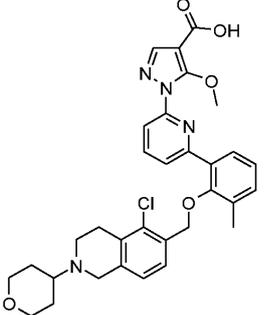
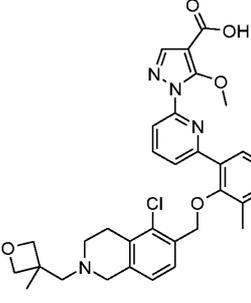
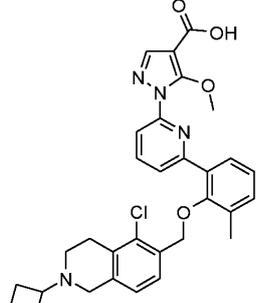
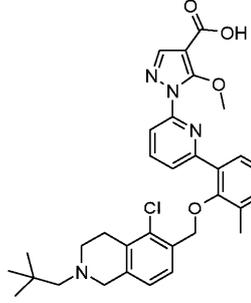
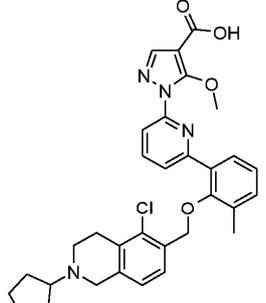
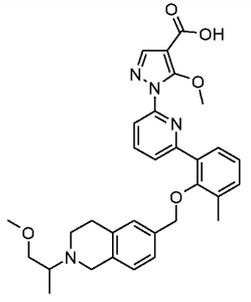
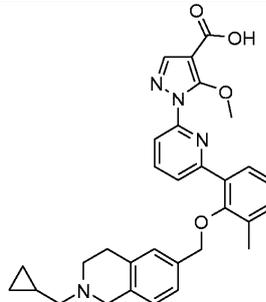
В восьмом варианте осуществления (вариант осуществления 8), изобретение относится к применению варианта осуществления 7, где применение для лечения, предотвращения или замедления прогрессирования портальной гипертензии у пациентов с циррозом печени, когда цирроз обусловлен любой этиологией (цирроз по любой причине) и соединение представляет собой соединение 114.

Подробное описание изобретения

Как указано выше, изобретение относится к способу лечения, предотвращения или замедления прогрессирования неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) или портальной гипертензии, который включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, фармацевтически эффективного количества соединения, выбранного из группы, состоящей из соединений № 18, 27, 84, 114, 133, 134, 136, 148, 154, 165 и 167, указанных в таблице, и их фармацевтически приемлемых солей.

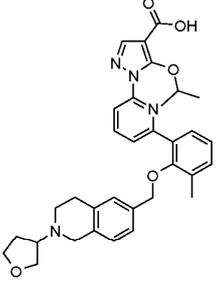
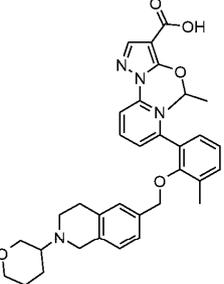
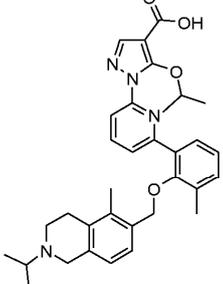
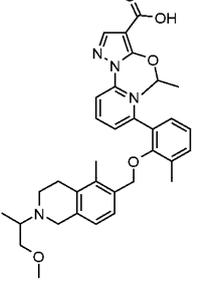
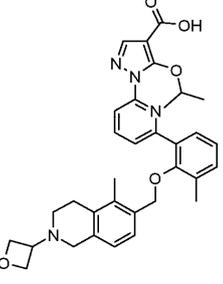
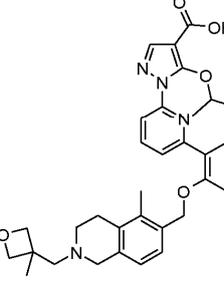
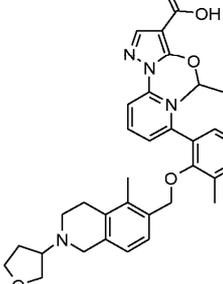
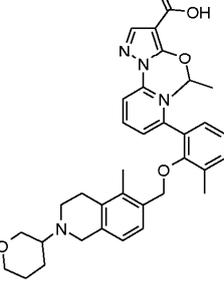
Соединение №	Структура	Соединение №	Структура
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	

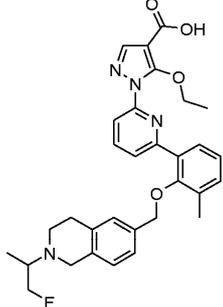
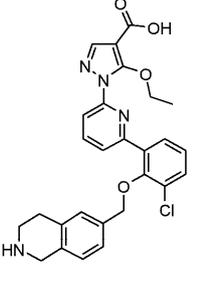
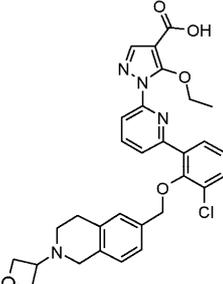
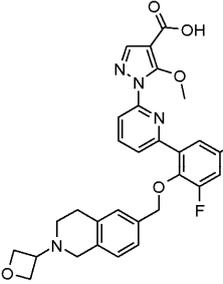
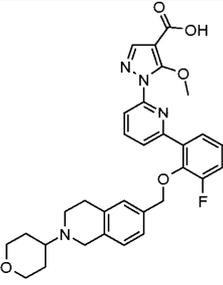
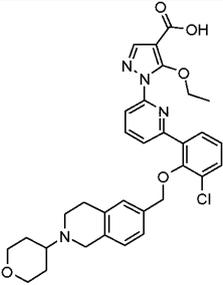
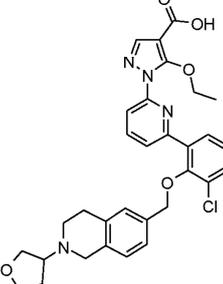
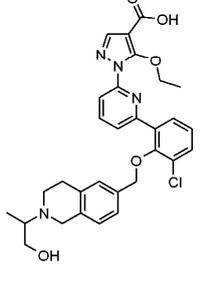
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	

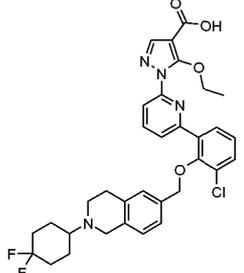
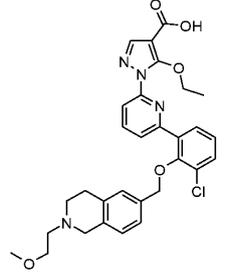
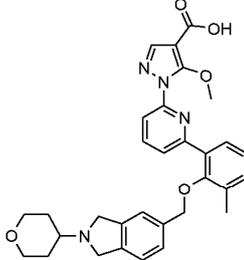
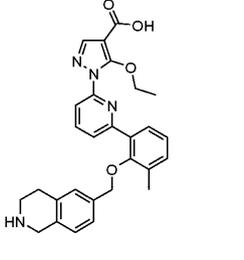
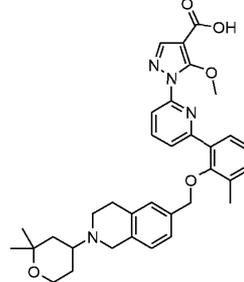
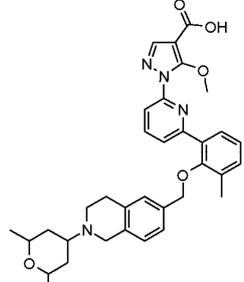
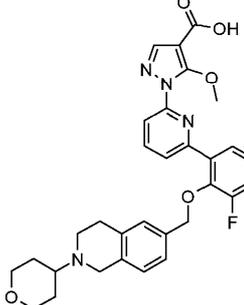
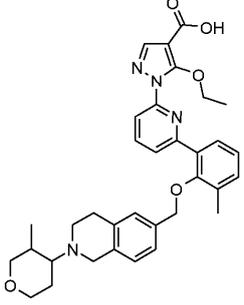
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	

25		26	
27		28	
29		30	
31		32	

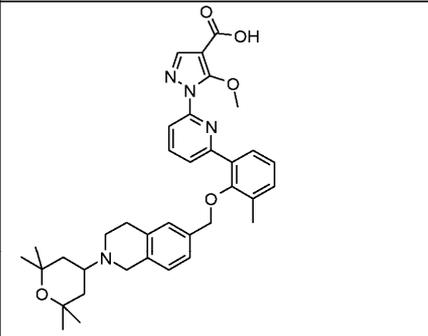
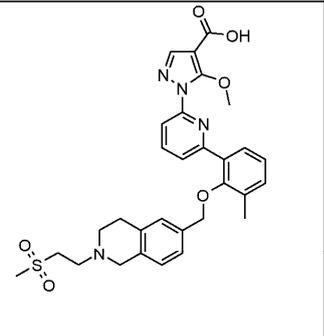
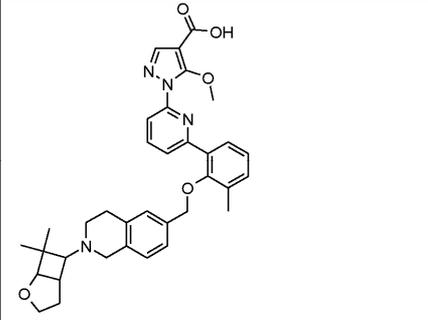
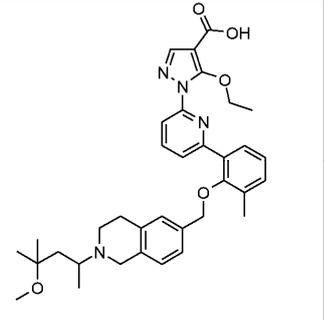
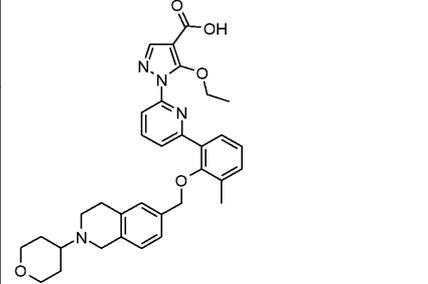
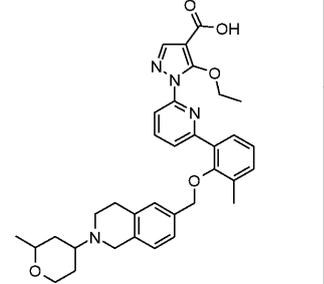
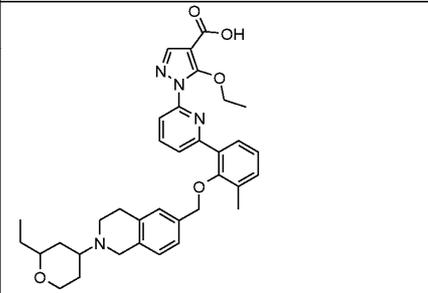
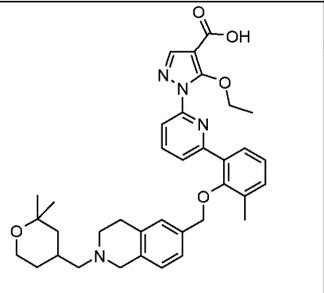
33		34	
35		336	
37		38	
39		40	

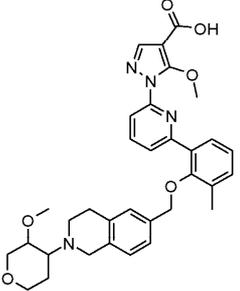
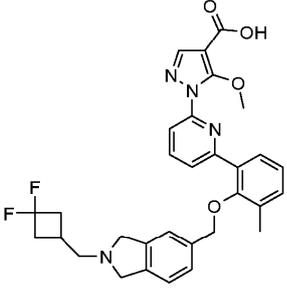
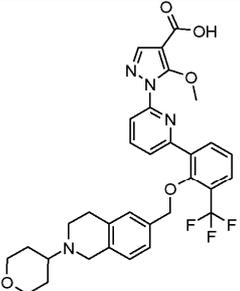
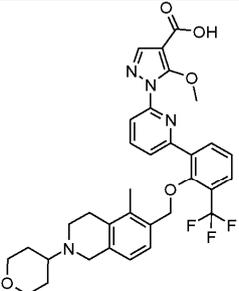
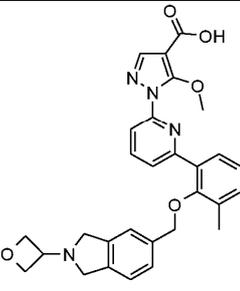
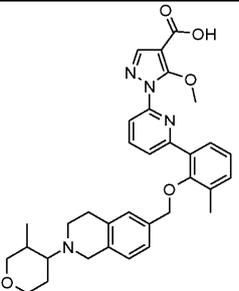
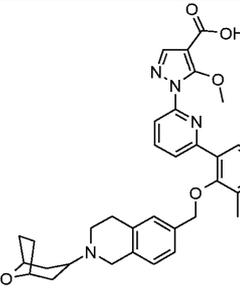
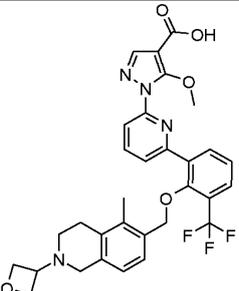
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	

49		50	
51		52	
53		54	
55		56	

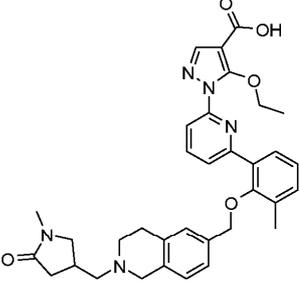
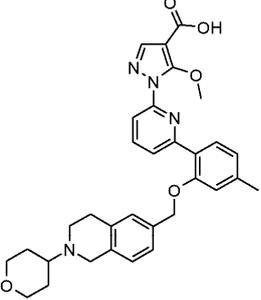
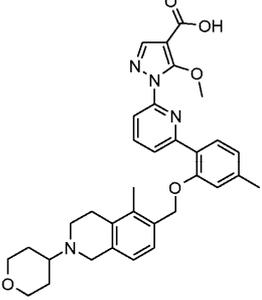
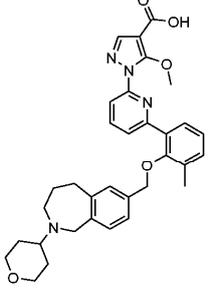
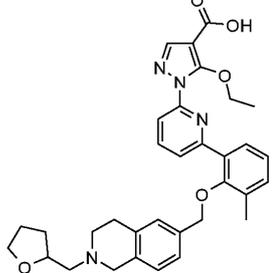
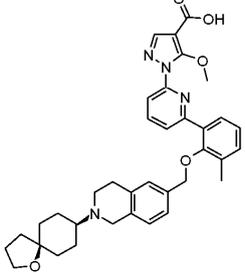
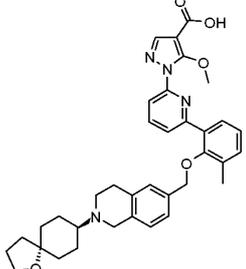
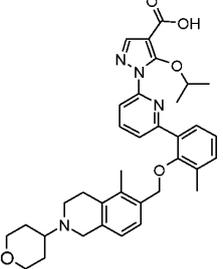
57		58	
59		60	
61		62	
63		64	

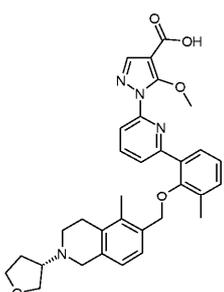
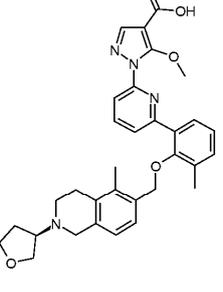
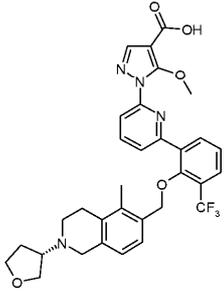
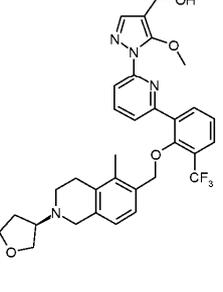
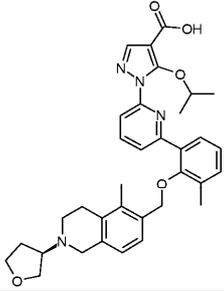
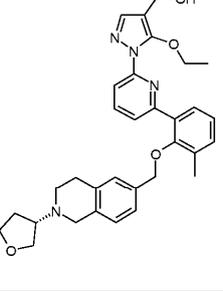
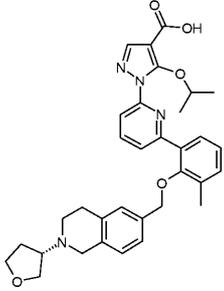
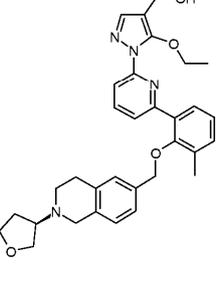
65		66	
67		68	
69		70	
71		72	

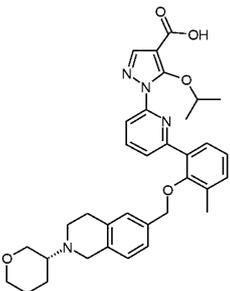
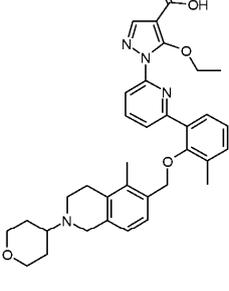
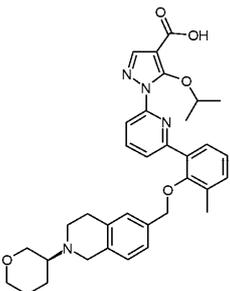
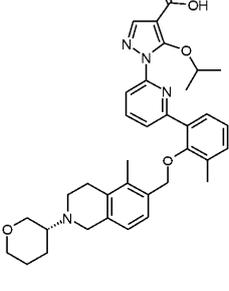
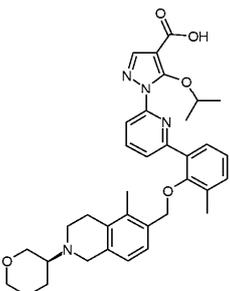
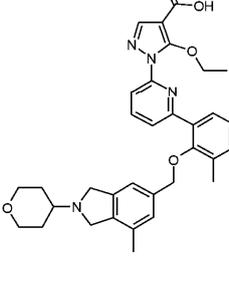
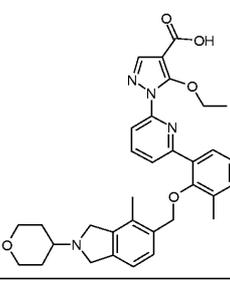
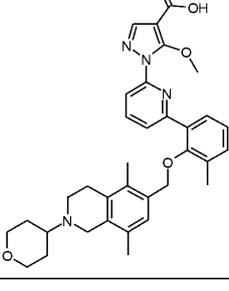
73		74	
75		76	
77		78	
79		80	

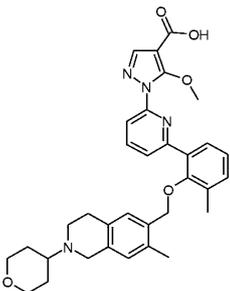
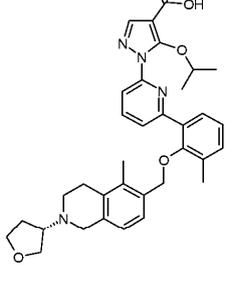
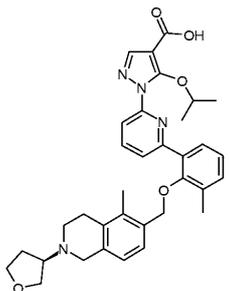
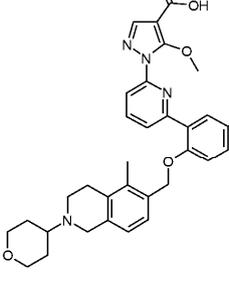
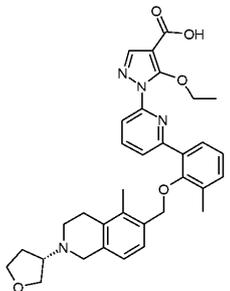
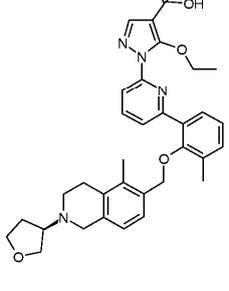
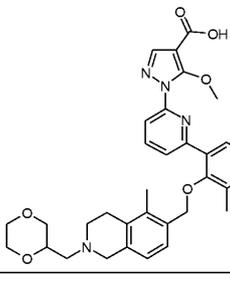
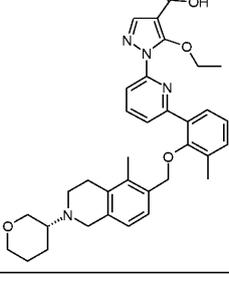
81		82	
83		84	
85		86	
87		88	

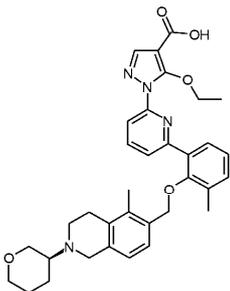
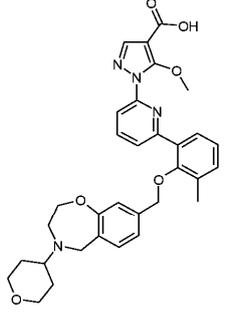
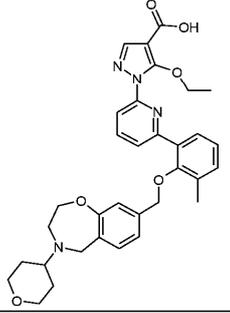
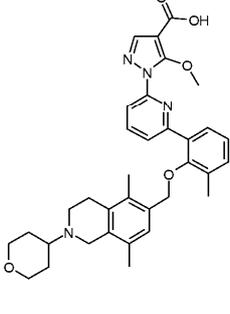
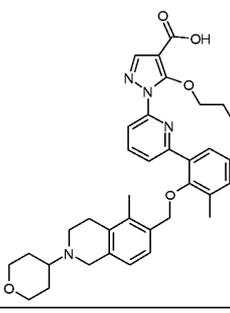
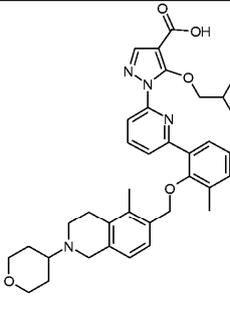
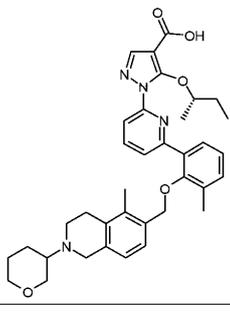
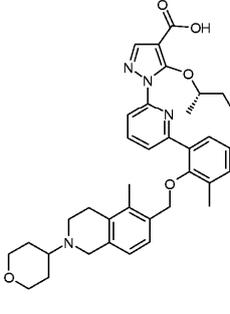
89		90	
91		92	
93		94	
95		96	

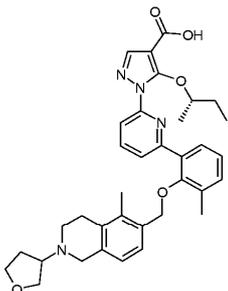
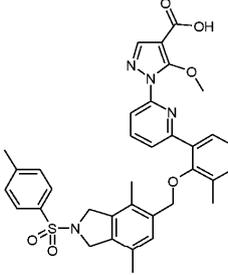
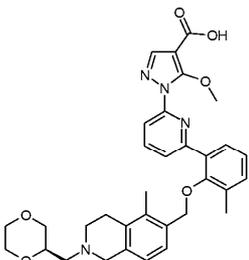
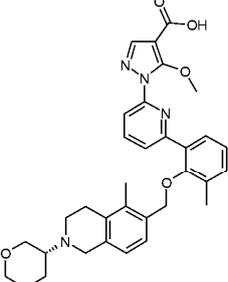
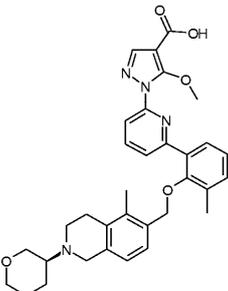
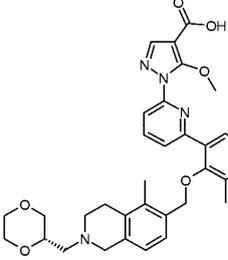
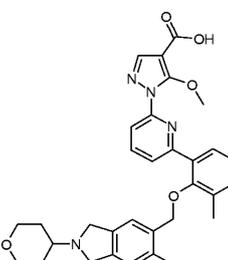
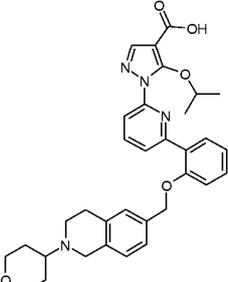
97		98	
99		100	
101		102	
103		104	

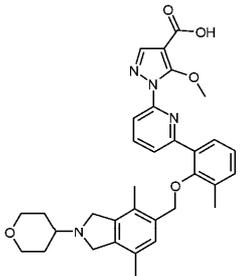
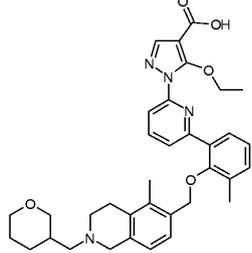
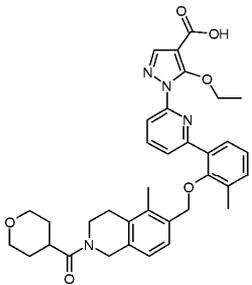
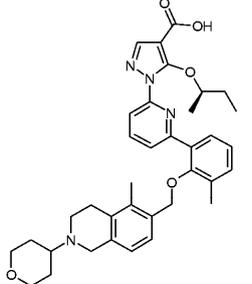
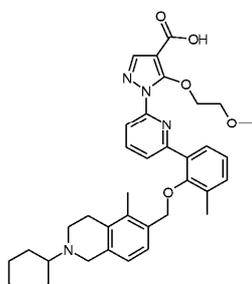
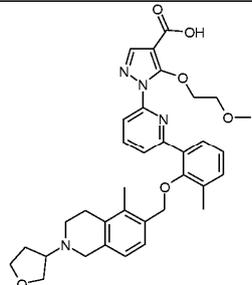
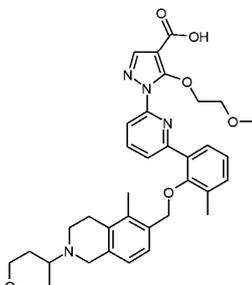
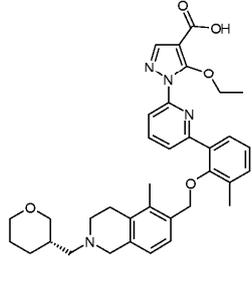
105		106	
107		108	
109		110	
111		112	

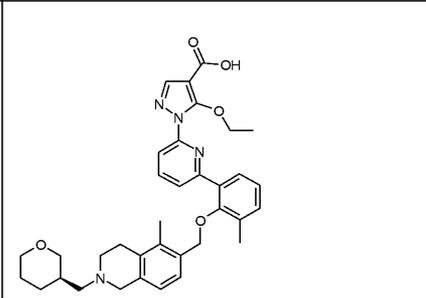
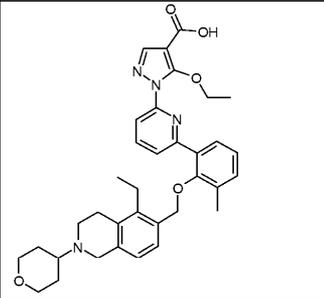
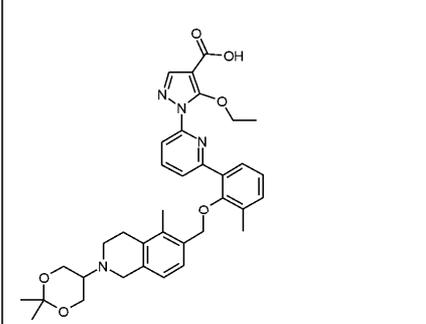
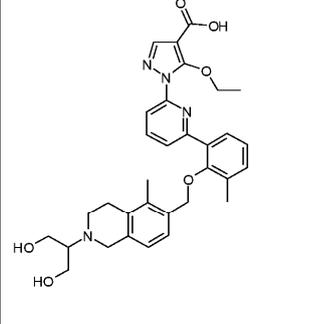
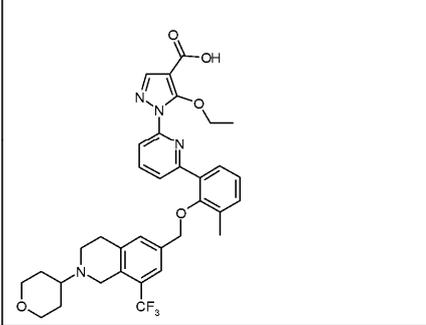
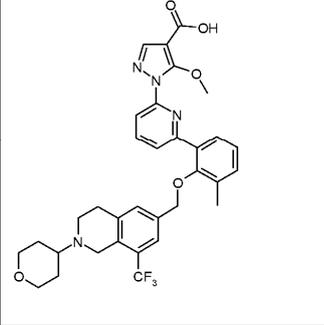
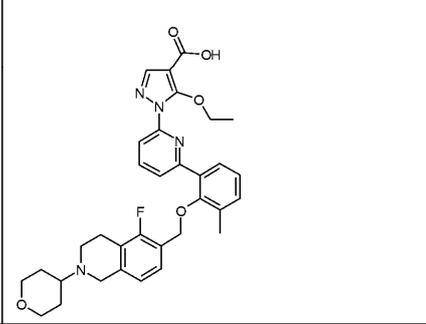
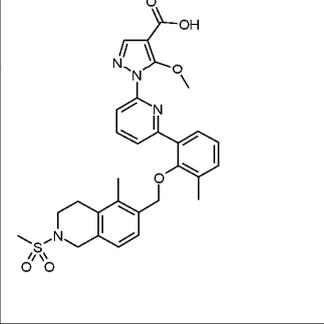
113		114	
115		116	
117		118	
119		120	

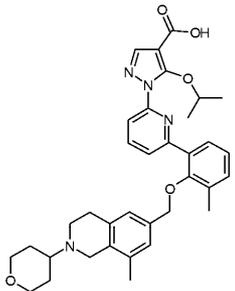
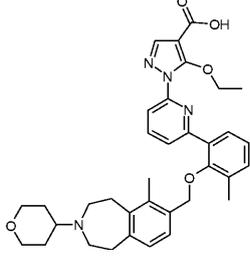
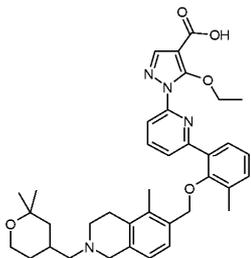
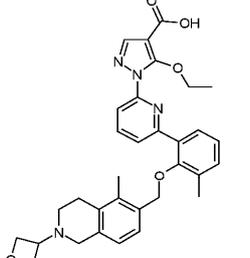
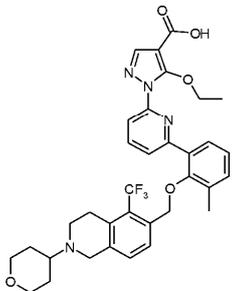
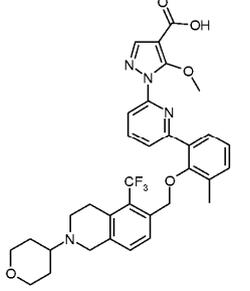
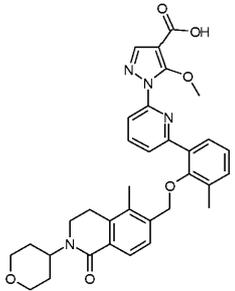
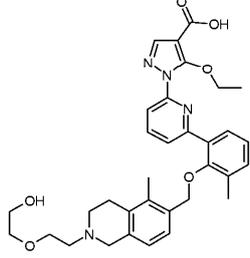
121		122	
123		124	
125		126	
127		128	

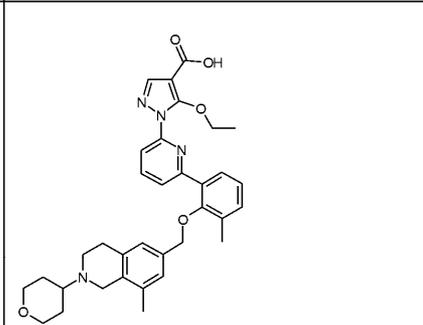
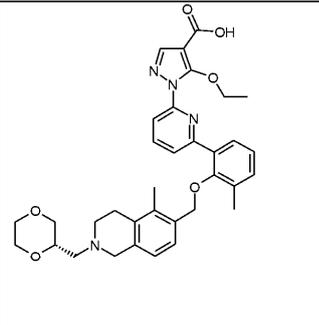
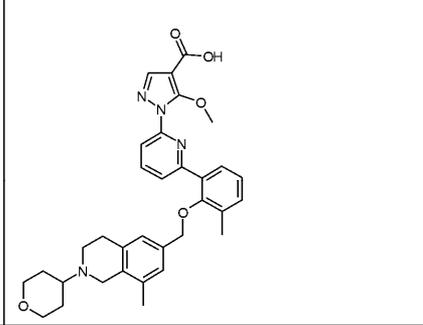
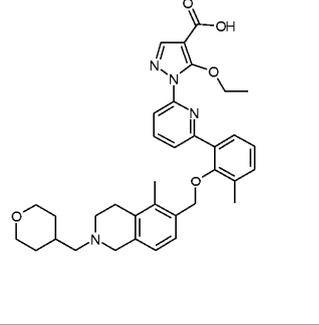
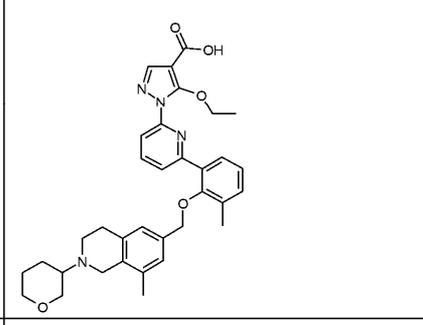
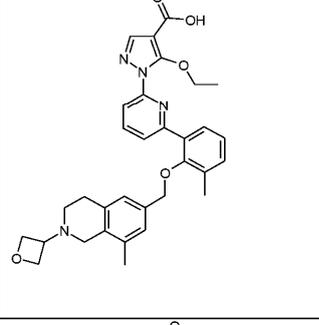
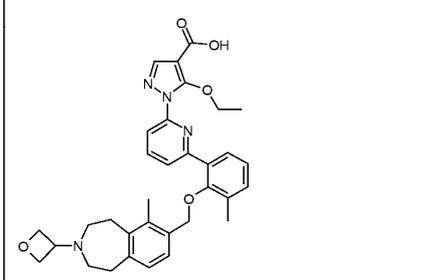
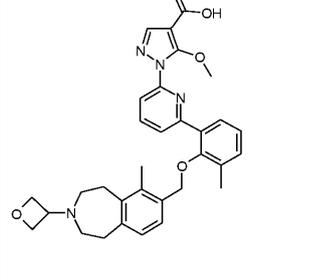
129		130	
131		132	
133		134	
135		136	

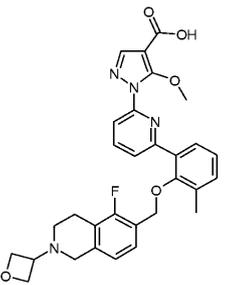
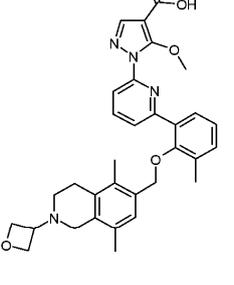
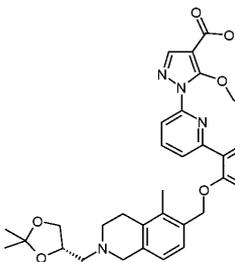
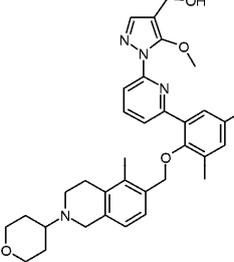
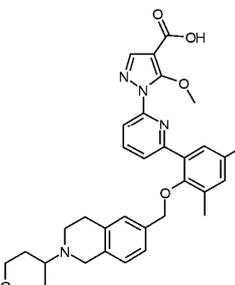
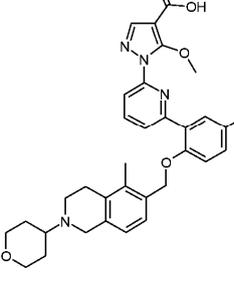
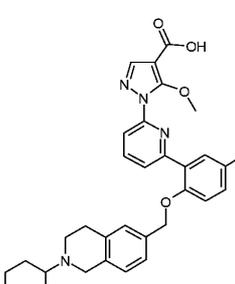
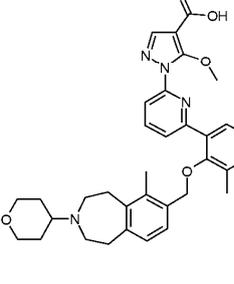
137		138	
139		140	
141		142	
143		144	

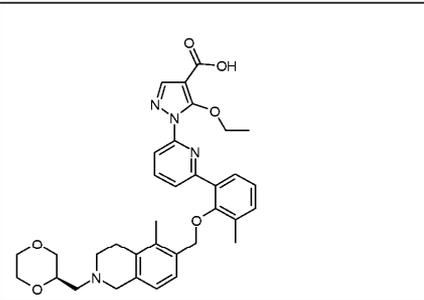
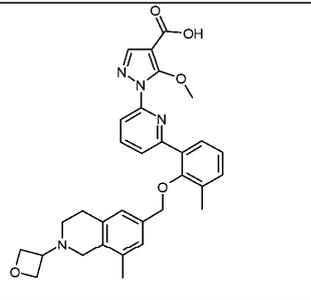
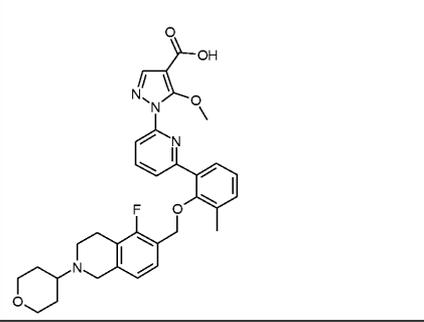
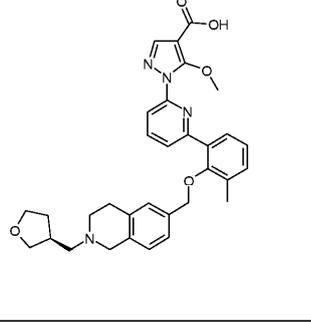
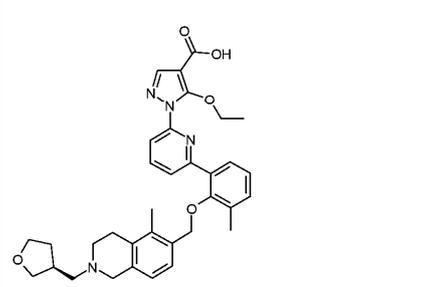
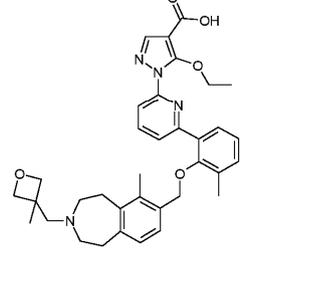
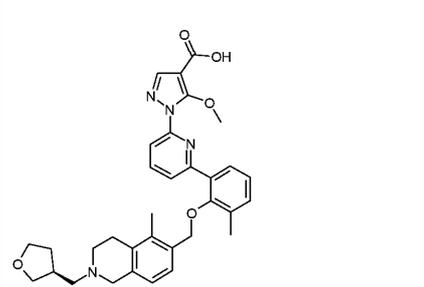
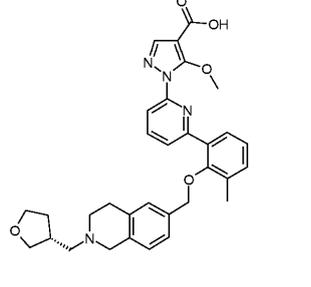
145		146	
147		148	
149		150	
151		152	

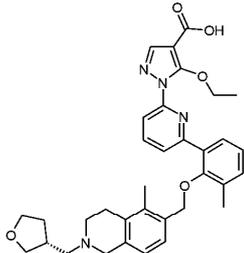
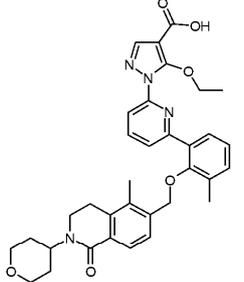
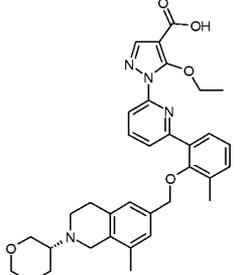
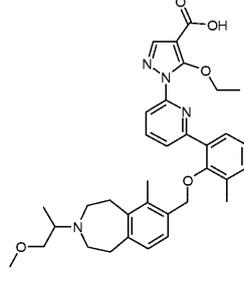
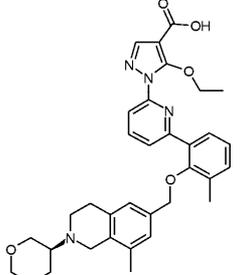
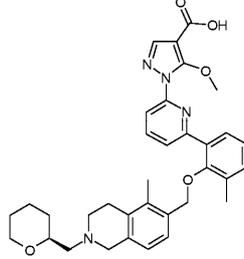
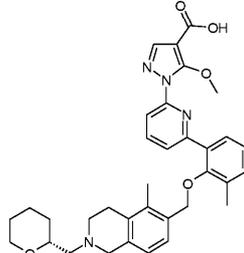
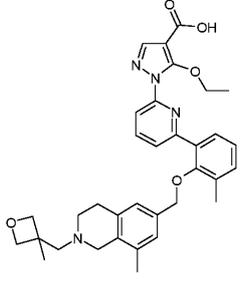
153		154	
155		156	
157		158	
159		160	

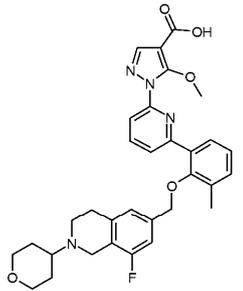
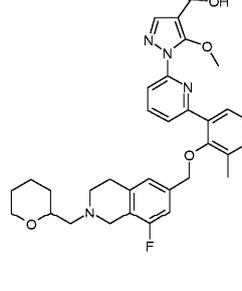
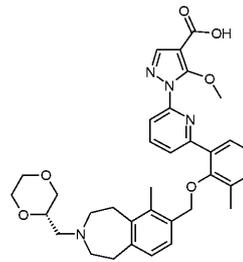
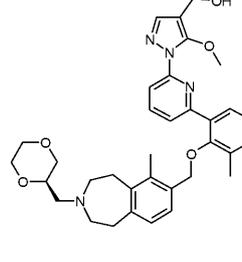
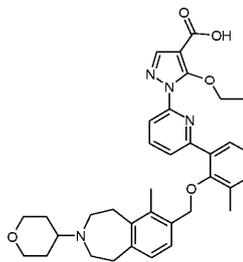
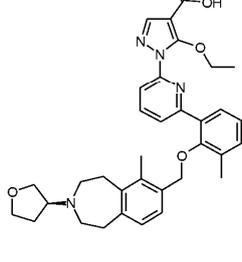
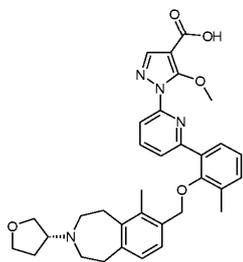
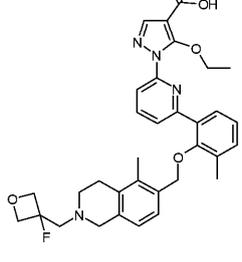
161		162	
163		164	
165		166	
167		168	

169		170	
171		172	
173		174	
175		176	

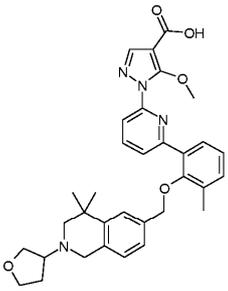
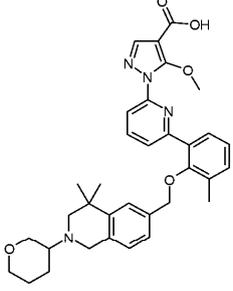
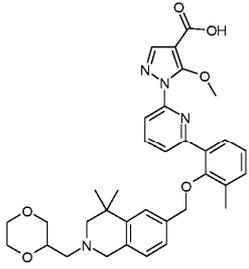
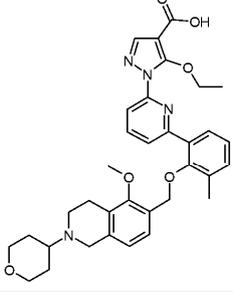
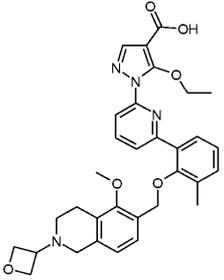
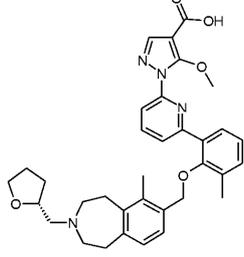
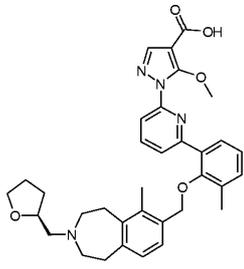
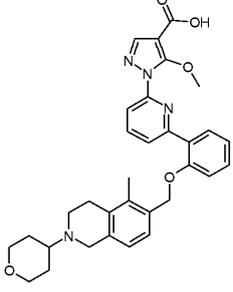
177		178	
179		180	
181		182	
183		184	

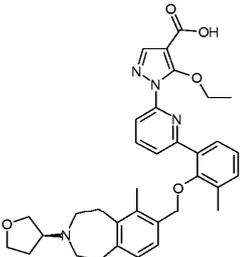
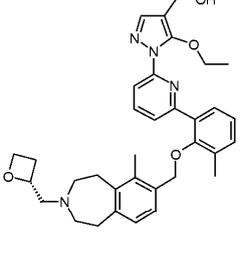
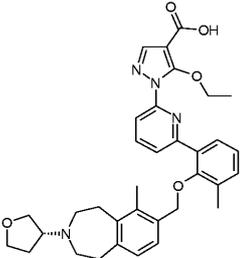
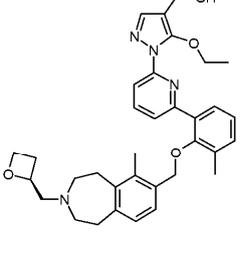
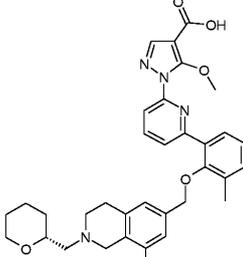
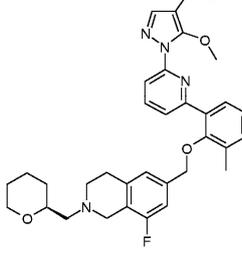
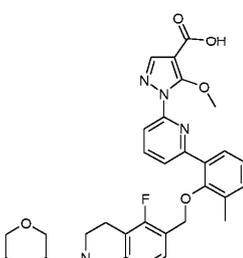
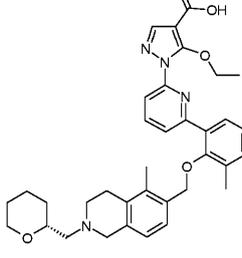
185		186	
187		188	
189		190	
191		192	

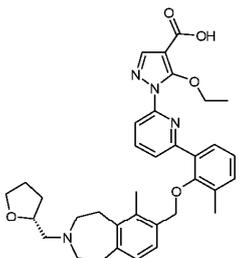
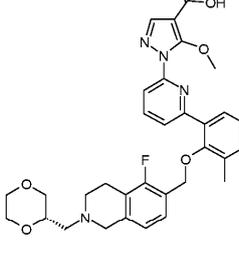
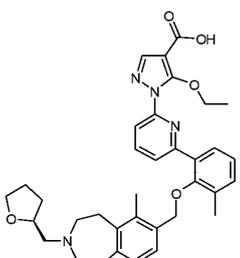
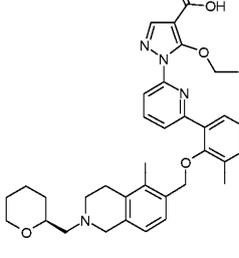
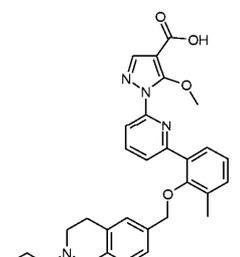
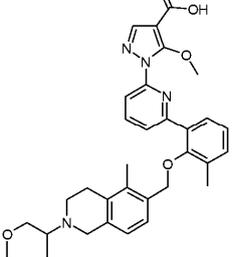
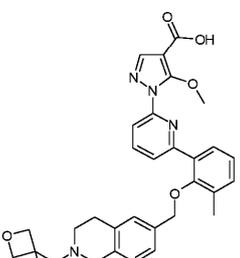
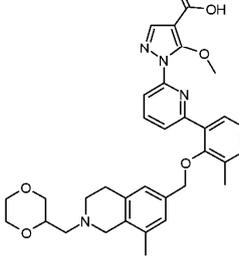
193		194	
195		196	
197		198	
199		200	

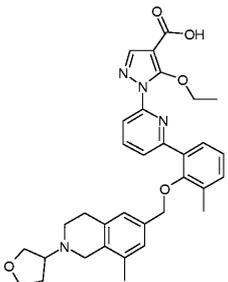
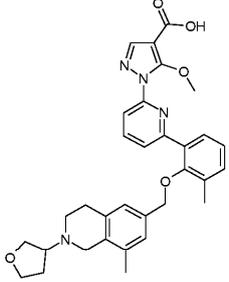
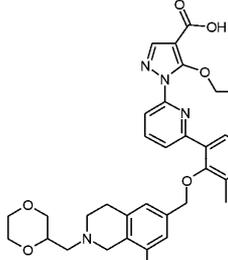
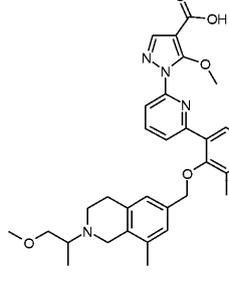
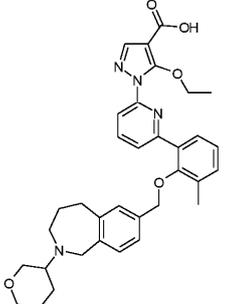
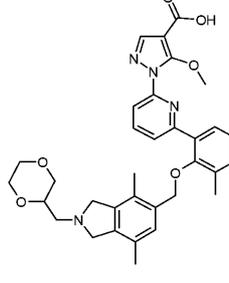
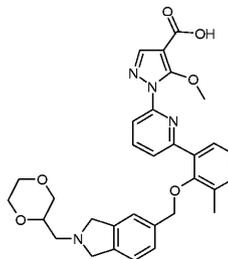
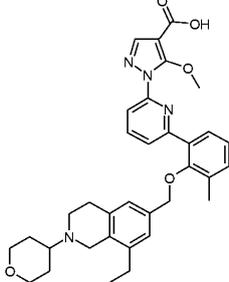
201		202	
203		204	
205		206	
207		208	

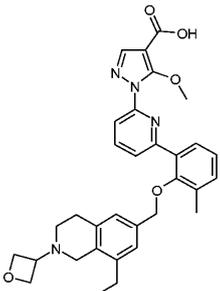
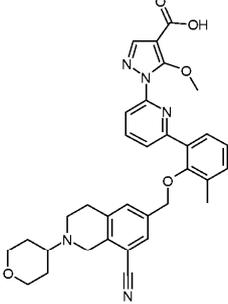
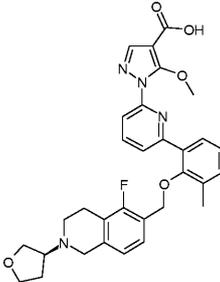
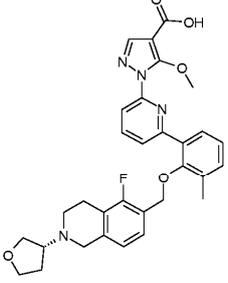
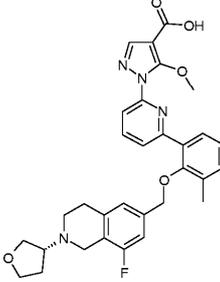
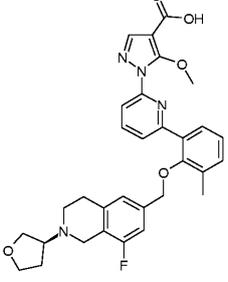
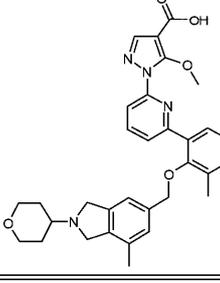
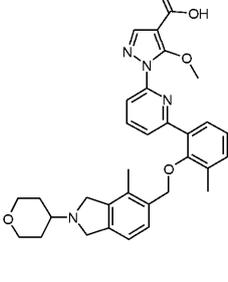
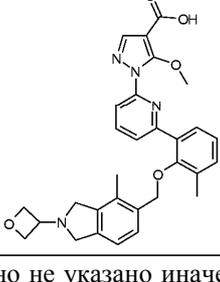
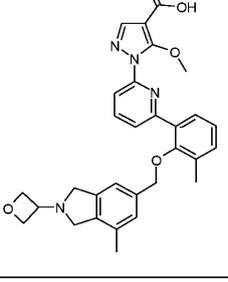
209		210	
211		212	
213		214	
215		216	

217		218	
219		220	
221		222	
223		224	

225		226	
227		228	
229		230	
231		232	

233		234	
235		236	
237		238	
239		240	

241		242	
243		244	
245		246	
247		248	

249		250	
251		252	
253		254	
255		256	
257		258	

Если специально не указано иначе, в описании и прилагаемой формуле изобретения, данная химическая формула или название должны охватывать таутомеры и все стерео-, оптические и геометрические изомеры (например, энантимеры, диастереомеры, E/Z-изомеры и т.д.) и их рацематы, а также их смеси в различных пропорциях отдельных энантимеров, смесей диастереомеров или смесей любых из вышеперечисленных форм, где такие изомеры и энантимеры существуют, а также их соли, включая их фармацевтически приемлемые соли и их сольваты, такие как, например, гидраты, включая сольваты свободных соединений или сольваты соли соединения.

Некоторые из соединений по изобретению могут существовать более чем в одной таутомерной форме. Изобретение включает способы использования всех таких таутомеров.

Изобретение включает фармацевтически приемлемые производные соединений по изобретению. Термин "фармацевтически приемлемое производное" относится к любой фармацевтически приемлемой соли или сложному эфиру, или к любому другому соединению, которое при введении пациенту способно обеспечивать (непосредственно или косвенно) соединение, пригодное для изобретения, или его фармакологически активный метаболит или фармакологически активный остаток. Под фармакологически активным метаболитом следует понимать любое соединение в соответствии с изобретением, способное метаболизироваться ферментативно или химически. Это включает, например, гидроксильированное или окисленное производное соединения по изобретению.

Употребляемый в данном документе термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к производным раскрытых соединений, где исходное соединение модифицировано путем получения его кислотных или основных солей. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются ими, соли минеральных или органических кислот основных остатков, таких как амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и т.п. Например, такие соли включают ацетаты, аскорбаты, бензолсульфонаты, бензоаты, безилаты, бикарбонаты, битартраты, бромиды/гидробромиды, эдетаты, камзилаты, карбонаты, хлориды/гидрохлориды, цитраты, эдизилаты, этандисульфаты, эстолаты, эзилаты, фумараты, глюцептаты, глюконаты, глутаматы, гликолаты, гликоллиларсилаты, гексилрезорцинаты, гидрабамины, гидроксималеаты, гидроксинафтоаты, йодиды, изотионаты, лактаты, лактобионаты, малаты, малеаты, манделаты, метансульфонаты, метилбромиды, метилнитраты, метилсульфаты, мукаты, напсилаты, нитраты, оксалаты, памоаты, пантотенаты, фенилацетаты, фосфаты/дифосфаты, полигалактуронаты, пропионаты, салицилаты, стеараты, субацетаты, сукцинаты, сульфамиды, сульфаты, таннаты, тартраты, теоклаты, толуолсульфонаты, триэтиодиды, аммоний, бензатины, хлорпрокаины, холины, диэтанолламины, этилендиамины, меглумины и прокаины. Кроме того, фармацевтически приемлемые соли могут быть образованы с катионами таких металлов, как алюминий, кальций, литий, магний, калий, натрий, цинк и т.п. (Также см. *Pharmaceutical salts*, Birge, S.M. et al., *J. Pharm. Sci.*, (1977), 66, 1-19).

Фармацевтически приемлемые соли согласно настоящему изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент, обычными химическими способами. Как правило, такие соли можно получить путем реакции свободных кислотных или основных форм этих соединений с достаточным количеством подходящего основания или кислоты в воде или в органическом разбавителе, таком как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил, или их смесь.

Соли других кислот, кроме указанных выше, которые являются пригодными, например, для очистки или выделения соединений согласно настоящему изобретению (например, трифторацетатные соли), также составляют часть данного изобретения.

Кроме того, в рамках данного изобретения используются пролекарства соединений по изобретению. Пролекарства включают те соединения, которые после простого химического превращения модифицируются с получением соединений в соответствии с изобретением. Простые химические превращения включают гидролиз, окисление и восстановление. В частности, когда пролекарство вводит пациенту, пролекарство может быть превращено в соединение, описанное выше, тем самым обеспечивая желаемый фармакологический эффект.

Соединениями в соответствии с изобретением являются только те соединения, которые считаются "химически стабильными", что будет понятно специалистам в данной области. Например, соединения, которые будут иметь "свободную валентность" или "карбанион", не являются соединениями, рассматриваемыми в способах изобретения, раскрытых в данном документе.

Для всех соединений, раскрытых выше в данной заявке, в случае, если номенклатура противоречит структуре, следует понимать, что соединение определяется структурой.

Все термины, используемые в данном описании, если не указано иначе, следует понимать в их обычном значении, известном в данной области техники. Например, "C₁₋₄-алкил" представляет собой насыщенный алифатический углеводородный одновалентный радикал, который содержит 1-4 атома углерода, такой как метил, этил, н-пропил, 1-метилэтил (изопропил), н-бутил или трет-бутил; "C₁₋₄-алкокси" представляет собой C₁₋₄-алкил с терминальным атомом кислорода, такой как метокси, этокси, пропокси, бутокси. Все алкильные, алкенильные и алкинильные группы следует понимать как разветвленные или неразветвленные, циклизированные или нециклизованные, если это структурно возможно и если не указано иначе. Другие более конкретные определения приведены ниже:

Термин "C_{1-n}-алкил", где n представляет собой целое число от 2 до n, либо отдельно, либо в комбинации с другим радикалом обозначает ациклический, насыщенный, разветвленный или линейный углеводородный радикал с 1-n C-атомами. Например, термин C₁₋₅-алкил охватывает радикалы H₃C-, H₃C-CH₂-, H₃C-CH₂-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-CH(CH₃)-, H₃C-CH(CH₃)-CH₂-, H₃C-C(CH₃)₂-, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-, H₃C-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-C(CH₃)₂-, H₃C-C(CH₃)₂-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-CH(CH₃)- и H₃C-CH₂-CH(CH₂CH₃)-.

Термин "C_{1-n}-алкилен" где n представляет собой целое число от 1 до n, либо отдельно, либо в комбинации с другим радикалом, обозначает ациклический, двухвалентный алкильный радикал с линейной

или разветвленной цепью, который содержит от 1 до n атомов углерода. Например, термин C₁₋₄-алкилен включает -(CH₂)-, -(CH₂-CH₂)-, -(CH(CH₃))-, -(CH₂-CH₂-CH₂)-, -(C(CH₃)₂)-, -(CH(CH₂CH₃))-, -(CH(CH₃)-CH₂)-, -(CH₂-CH(CH₃))-, -(CH₂-CH₂-CH₂-CH₂)-, -(CH₂-CH₂-CH(CH₃))-, -(CH(CH₃)-CH₂-CH₂)-, -(CH₂-CH(CH₃)-CH₂)-, -(CH₂-C(CH₃)₂)-, -(C(CH₃)₂-CH₂)-, -(CH(CH₃)-CH(CH₃))-, -(CH₂-CH(CH₂CH₃))-, -(CH(CH₂CH₃)-CH₂)-, -(CH(CH₂CH₂CH₃))-, -(CHCH(CH₃)₂)- и -C(CH₃)(CH₂CH₃)-.

Термин "C_{3-n}-циклоалкил", где n представляет собой целое число от 4 до n, либо отдельно, либо в комбинации с другим радикалом обозначает циклический, насыщенный, неразветвленный углеводородный радикал с 3-n C-атомами. Например, термин C₃₋₇-циклоалкил включает циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил.

Термин "гетероатом" в контексте настоящего документа следует понимать как означающий атомы, отличные от углерода, такие как O, N, S и P.

Во всех алкильных группах или углеродных цепях один или несколько атомов углерода могут быть необязательно заменены на гетероатомы: O, S или N, следует понимать, что если N не замещен, то это NH, также следует понимать, что гетероатомы могут заменять либо терминальные атомы углерода или внутренние атомы углерода в рамках разветвленной или неразветвленной углеродной цепи. Такие группы могут быть замещены, как описано выше, группами, такими как оксо, чтобы привести к таким определениям, но не ограничиваясь ими, как: алкоксикарбонил, ацил, амидо и тиоксо.

Термин "арил", используемый в данном документе, либо отдельно, либо в комбинации с другим радикалом, обозначает карбоциклическую ароматическую моноциклическую группу, которая содержит 6 атомов углерода, которая может быть дополнительно конденсирована со второй 5- или 6-членной карбоциклической группой, которая может быть ароматической, насыщенной или ненасыщенной. Арил включает, но не ограничивается ими, фенил, инданил, инденил, нафтил, антраценил, фенантренил, тетрагидронафтил и дигидронафтил.

Термин "гетероарил" означает ароматический 5-6-членный моноциклический гетероарил или ароматическое 7-11-членное гетероарильное бициклическое кольцо, где по меньшей мере одно из колец является ароматическим, где гетероарильное кольцо содержит 1-4 гетероатомов, таких как N, O и S. Неограничивающие примеры 5-6-членных моноциклических гетероарильных колец включают фуранил, оксазол, изоксазол, оксадиазол, тиазол, пиразол, пиррол, имидазол, тетразол, триазол, тиенил, тиадиазол, пиридинил, пиримидинил, пиридазинил, пиразинил, триазинил и пуридинил. Неограничивающие примеры 7-11-членных гетероарильных бициклических гетероарильных колец включают бензимидазол, хинолин, дигидро-2H-хинолин, изохинолин, хиназолин, индазол, тиено[2,3-d]пиримидинил, индолин, изоиндолин, бензофуранил, бензопиранил, бензодиоксолин, бензоксазол и бензотиазол.

Термин "гетероцикл" означает стабильный неароматический 4-8-членный моноциклический гетероциклический радикал или стабильный неароматический 6-11-членный конденсированный бициклический мостиковый бициклический или спироциклический гетероциклический радикал. 5-11-членный гетероцикл состоит из атомов углерода, и одного или более, предпочтительно от одного до четырех гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. Гетероцикл может быть насыщенным или частично ненасыщенным. Неограничивающие примеры неароматических 4-8-членных моноциклических гетероциклических радикалов включают тетрагидрофуранил, азетидинил, пирролидинил, пиранил, тетрагидропиранил, диоксанил, тиоморфолинил, 1,1-диоксо-1λ⁶-тиоморфолинил, морфолинил, пиперидинил, пиперазинил и азепинил. Неограничивающие примеры неароматических 6-11-членных конденсированных бициклических радикалов включают октагидроиндолин, октагидробензофуранил и октагидробензотиофенил. Неограничивающие примеры неароматических 6-11-членных мостиковых бициклических радикалов включают 2-азабицикло[2.2.1]гептанил, 3-азабицикло[3.1.0]гексанил и 3-азабицикло[3.2.1]октанил. Неограничивающие примеры неароматических 6-11-членных спироциклических гетероциклических радикалов включают 7-аза-спиро[3,3]гептанил, 7-спиро[3,4]октанил и 7-аза-спиро[3,4]октанил. Термин "гетероцикл" предназначен для включения всех возможных изомерных форм.

Термин "галоген", используемый в настоящем описании, следует понимать как означающий бром, хлор, фтор или йод. Определения "галогенированный", "частично или полностью галогенированный"; "частично или полностью фторированный"; "замещенный одним или несколькими атомами галогена", включают например, моно-, ди- или тригалогенные производные на одном или нескольких атомах углерода. Для алкила неограничивающим примером может быть -CH₂CHF₂, -CF₃ и т.д.

Следует понимать, что каждый алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил или их аналоги, описанные в данном документе, необязательно частично или полностью галогенированы.

В контексте настоящего документа "азот" или N и "сера" или S включают любую окисленную форму азота и серы и кватернизованную форму любого основного азота. Например, для -S-C₁₋₆ алкильного радикала, если не указано иначе, следует понимать, что он включает -S(O)-C₁₋₆ алкил и -S(O)₂-C₁₋₆ алкил, аналогично, -S-Ra может быть представлен как фенил-S(O)_m-, когда Ra представляет собой фенил, и где m представляет собой 0, 1 или 2.

Способы терапевтического применения.

Соединения, раскрытые в данном документе, эффективно активируют растворимую гуанилатцикла-

зу. Активация или усиление действия растворимой гуанилатциклазы является перспективным средством для предотвращения и лечения некоторых заболеваний и нарушений.

Согласно варианту осуществления этого аспекта изобретение относится к способу лечения, предотвращения, замедления прогрессирования неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) у нуждающегося в этом пациента, который отличается тем, что пациенту вводят фармацевтическую композицию или фармацевтическую лекарственную форму, как определено ниже.

В одном варианте осуществления соединения в соответствии с изобретением могут быть использованы для лечения НАСГ с фиброзом, например, F1-F4.

В другом варианте осуществления соединения в соответствии с изобретением могут быть использованы для лечения цирроза с клинически значимой портальной гипертензией и без неё.

В другом варианте осуществления изобретение относится к лечению пациентов с компенсированным НАСГ циррозом с клинически значимой портальной гипертензией (CSPH). Давление в системе воротной вены - это артериальное давление в воротной вене печени, которое обычно составляет 5-10 мм рт.ст. Повышенное давление в системе воротной вены называется портальной гипертензией и имеет многочисленные последствия, такие как асцит и печеночная энцефалопатия. В одном варианте осуществления изобретения CSPH определяется как градиент печеночного венозного давления (HVPG) ≥ 10 мм/рт.ст. Соответственно, другой вариант осуществления изобретения относится к лечению пациентов с компенсированным НАСГ циррозом с градиентом венозного давления (HVPG) ≥ 10 мм/рт.ст.

В другом варианте осуществления изобретение относится к лечению портальной гипертензии у пациентов с циррозом печени, когда цирроз обусловлен любой этиологией (цирроз по любой причине). Этиология включает, но не ограничивается ими, НАСГ, алкогольное заболевание печени (ALD), гепатит С, гепатит В, хронические первичные желчные заболевания печени (первичный склерозирующий холангит, первичный билиарный цирроз).

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способу лечения неалкогольного стеатогепатита (НАСГ, NAS ≥ 4), в частности НАСГ с фиброзом печени, например НАСГ с фиброзом печени 2 и 3 стадий, у пациента, нуждающегося в этом, который отличается тем, что пациенту вводят фармацевтическую композицию, содержащую соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного фармацевтического ингредиента (API), предпочтительно фармацевтическую композицию согласно данному изобретению.

В одном из вариантов осуществления, изобретение относится к применению соединения в соответствии с изобретением для получения лекарственного средства для лечения, предотвращения или замедления прогрессирования неалкогольного стеатогепатита (НАСГ).

В одном из вариантов осуществления, изобретение относится к соединению в соответствии с изобретением для применения для лечения, предотвращения или замедления прогрессирования неалкогольного стеатогепатита (НАСГ).

Эффект от введения определенной фармацевтической композиции пациенту с НАСГ и/или фиброзом печени может наблюдаться по изменению, в частности, снижению соответствующих биомаркеров воспаления печени и/или функции печени, таких как АЛТ (аланинаминотрансфераза), АСТ (например, аспартатаминотрансфераза), АР (щелочная фосфатаза), гамма-ГТ (гамма-глутамилтрансфераза), фрагменты СК-18 (цитокератин 18) или HVPG (градиент давления в печеночной вене).

Кроме того, эффект от введения указанной фармацевтической композиции пациенту с НАСГ и/или фиброзом печени может наблюдаться по улучшению, например, степени или стадии стеатоза, фиброза, жесткости печени или связанного со здоровьем качества жизни.

Эти нарушения хорошо охарактеризованы у человека, но также существуют с аналогичной этиологией у других млекопитающих, и их можно лечить фармацевтическими композициями согласно настоящему изобретению.

Для терапевтического применения соединения в соответствии с изобретением можно вводить посредством фармацевтической композиции в любой традиционной фармацевтической лекарственной форме любым общепринятым способом. Традиционные лекарственные формы как правило включают фармацевтически приемлемый носитель, подходящий для конкретной выбранной лекарственной формы. Пути введения включают, без ограничения ими, внутривенный, внутримышечный, подкожный, интрасиновиальный, инфузионный, сублингвальный, трансдермальный, пероральный, местный или ингаляционный. Предпочтительными способами введения являются пероральный и внутривенный.

Предпочтительные дозы соединения в соответствии с изобретением для перорального приема один раз в сутки составляют от 0,1 до 100 мг; или от 1 до 25 мг; или от 1 до 10 мг; или от 2 до 5 мг. В другом варианте осуществления предпочтительные дозы API для перорального введения один раз в сутки выбраны из 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5 и 10 мг.

Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить отдельно или в сочетании с адьювантами, которые повышают стабильность ингибиторов, облегчают введение фармацевтических композиций, которые их содержат в определенных вариантах осуществления, обеспечивают повышенное растворение или дисперсию, повышают ингибирующую активность, обеспечивают дополнительную тера-

пию и т.п., включая другие активные ингредиенты.

Как указано выше, лекарственные формы согласно настоящему изобретению могут включать фармацевтически приемлемые носители и адъюванты, известные специалисту в данной области техники и подходящие для лекарственной формы. Эти носители и адъюванты включают, например, ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, белки сыворотки, буферные вещества, воду, соли или электролиты и вещества на основе целлюлозы. Предпочтительные лекарственные формы включают таблетку, капсулу, каплету, жидкость, раствор, суспензию, эмульсию, лепешки, сироп, восстанавливаемый порошок, гранулу, суппозиторий и трансдермальный пластырь. Способы приготовления таких лекарственных форм являются известными (см., например, H.C. Ansel и N.G. Popovich, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 5-е изд., Lea и Febiger (1990)). Уровни дозировки и требования для соединений согласно настоящему изобретению могут быть выбраны специалистами в данной области техники из доступных способов и методик, подходящих для конкретного пациента. В некоторых вариантах осуществления уровни дозировки находятся в диапазоне приблизительно 1-1000 мг/дозу для пациента весом 70 кг. Хотя одной дозы в день может быть достаточно, можно вводить до 5 доз в день. Для пероральных доз может потребоваться до 2000 мг/день. Для специалиста в данной области техники будет понятно, что в зависимости от конкретных факторов могут потребоваться более низкие или более высокие дозы. Например, конкретная дозировка и режимы лечения будут зависеть от таких факторов, как общий профиль здоровья пациента, серьезность и течение нарушения пациента или предрасположенность к нему, а также мнение лечащего врача.

В одном варианте осуществления, например, может вводиться несколько соединений согласно настоящему изобретению. Преимущественно при таких комбинированных терапиях используют более низкие дозировки традиционных терапевтических средств, таким образом, избегая возможной токсичности и неблагоприятных побочных эффектов, возникающих при использовании этих средств в качестве монотерапии. Соединения в соответствии с изобретением можно физически комбинировать с обычными терапевтическими средствами или другими адъювантами в единичной фармацевтической композиции. Затем соединения можно предпочтительно вводить вместе в одной лекарственной форме. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, содержащие такие комбинации соединений, содержат по меньшей мере около 5%, но более предпочтительно, по меньшей мере, около 20% соединения формулы по изобретению (мас./мас.), или их комбинацию. Оптимальный процент (мас./мас.) соединения в соответствии с изобретением может варьироваться и находится в рамках компетенции специалиста в данной области. В качестве альтернативы соединения настоящего изобретения и обычные терапевтические средства или другие адъюванты можно вводить отдельно (либо последовательно, либо параллельно). Раздельное дозирование обеспечивает большую гибкость режима дозирования.

Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в комбинации с соединениями для улучшения метаболического (например, ожирения, диабета, воспалительного процесса) состояния пациента. Неограничивающие примеры таких соединений включают, например, ингибиторы SGLT2 (например, эмпаглифлозин, дапаглифлозин и канаглифлозин), ингибиторы DPP-IV (например, линаглиптин, ситаглиптин, саксаглиптин, вилдаглиптин и алоглиптин) и глитазоны/тиазолидиндионы (например, пiogлитазон и розиглитазон).

Соединения согласно настоящему изобретению также можно вводить в комбинации с соединениями, применимыми для лечения НАСГ, включая модуляторы метаболизма ингибиторы RAAS, модуляторы липидов антифиброзные агенты, противовоспалительные агенты и иммуномодулирующие агенты. Неограничивающие примеры таких партнеров-компонентов комбинаций для лечения НАСГ включают:

PF-05221304 (Pfizer), обетихоловая кислота (Intercept), GS-0976 (Gilead), GS-9674 (Gilead), LJN452 (Novartis), LMB763 (Novartis), MSDC-0602K/метаболические растворы (Octeca), EDP-305 (Enanta), INT-767 (Intercept), O304 (Betagenon), PF-06835919 (Pfizer), семаглутид (Novo Nordisk), BMS-986036 (BMS), NGM282 (NGM), BMS-986171 (BMS), PF-06865571 (Pfizer), LIK066 (Novartis), ORMD 0801 (Oramed), CER-209 (Cerenis), TVB-2640 (3-V Bioscience), DS102 (Afimmune), MGL-3196 (Madrigal, Roche), VK2809 (Viking), воликсibat (Sanofi, Shire), IONIS-DGAT2Rx (Ionis), AKCEA-ANGPTL3-LRx (Akcea), гемкабен (Gemphire), MT-3995 (Mitsubishi Tanabe), DUR-928 (Durect), CORT118335 (Corcept), амацизумаб (BirdRock/Janssen), элафибраноп (Genfit), GRI-0621 (GRI Bio), селонсертиб (Gilead), ценикривирок (Takeda, Allergan), JKB 121 (Taiwan), сароглитазар (Zydus), IMM-124E (Immuron), ланифибраноп (IVA337) (Inventiva), GR-MD-02 (Galectin), эмрикасан (VAY785) (Novartis), типелукаст (Kyorin, MediciNova), BMS986263 (ND-L02-s201) (BMS), P F-06667272 (Pfizer), форалумаб (Tiziana) и DRX-065 (DeuteRx).

В другом варианте осуществления партнеры-компоненты комбинаций для лечения НАСГ выбраны из следующих:

- ингибиторы ацетил-СоА-карбоксилазы (АСС) (например, GS-0976);
- ингибиторы аминоксидазы, содержащей медь 3 (АОС3) (например, В1 1467335 (ранее известный как PXS-4728A));
- агонисты рецептора фарнезоида X (FXR) (например, обетихоловая кислота);
- ингибиторы киназы 1, регулирующей сигнал к апоптозу (ASK1) (например, селонсертиб);
- антагонисты С-С-рецепторов хемокина типов 2 (CCR2) и 5 (CCR5) (например, ценикривирок);
- ингибиторы каспазы (например, эмрикасан);
- агонисты гамма-рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами (PPAR) (например, элафибраноп);
- ингибиторы стеароил-СоА-десатуразы-1 (например, арамхол);
- ингибиторы белка сосудистой адгезии-1 (VAP-1) (например, PXS4728A); и
- пиоглитазон/витамин.

Оценка биологической активности.

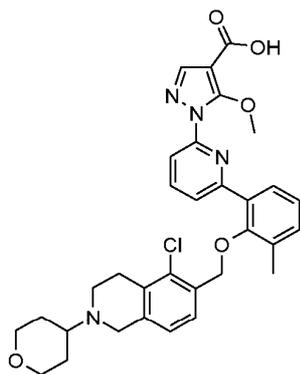
Циррозная портальная гипертензия.

Соединения в соответствии с изобретением можно протестировать на крысиной модели цирроза портальной гипертензии (ПГТ) с перевязкой желчных протоков (BDL), чтобы показать их полезность для лечения заболеваний с портальной гипертензией или фиброза/цирроза печени, таких как неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), алкогольный стеатогепатит (АСГ), или любой другой этиологии. Соединение в соответствии с изобретением (3 и 10 мг/кг) или носитель (VEN) вводят через зонд два раза в день от 2-4 недель (BDL). Измеряют среднее артериальное давление (МАР), частоту сердечных сокращений (HR), давление в системе воротной вены (PP). Фиброз печени количественно определяют по содержанию гидроксипрола (HP) и окрашиванию хроманилиновым синим (СAB). Также можно измерить печеночные трансаминазы (АЛТ и АСТ) и целевые биомаркеры, печеночный цГМФ.

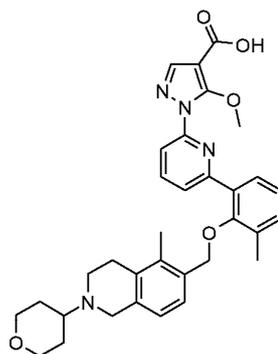
Изменения в концентрации гидроксипролина, площади фиброза (хроманилиновый краситель), давления в системе воротной вены, и/или трансаминазах печени демонстрируют, что соединения в соответствии с изобретением могут использоваться для лечения заболеваний с портальной гипертензией или фиброзом/циррозом печени, таких как неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), алкогольный стеатогепатит (АСГ) и хронические заболевания печени любой другой этиологии.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

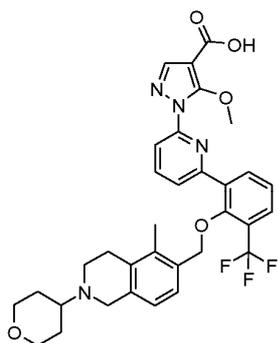
1. Способ лечения, предотвращения или замедления прогрессирования неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) или портальной гипертензии, который включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, фармацевтически эффективного количества соединения, выбранного из группы, состоящей из соединений № 18, 27, 84, 114, 133, 134, 136, 148, 154, 165 и 167:



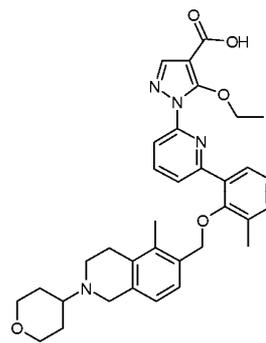
18,



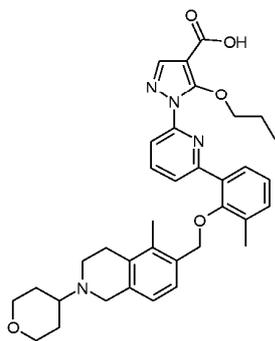
27,



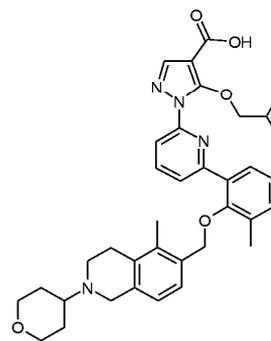
84,



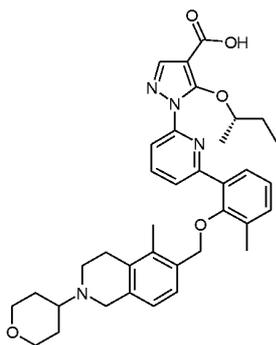
114,



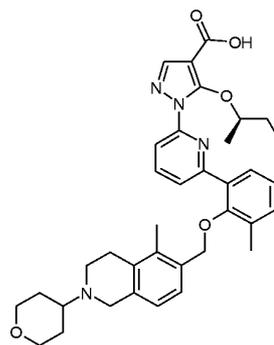
133,



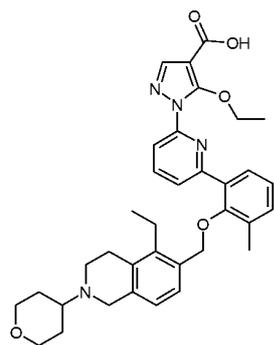
134,



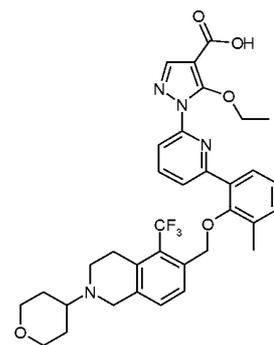
136,



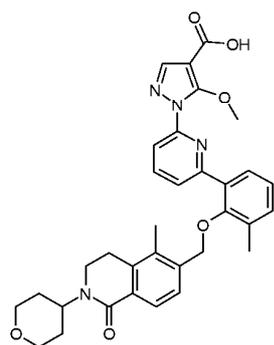
148,



154,



165, и



167,

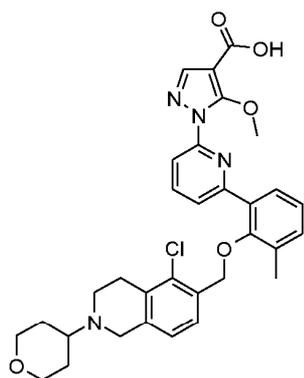
или его соли.

2. Способ по п.1 для лечения, предотвращения или замедления прогрессирования НАСГ.

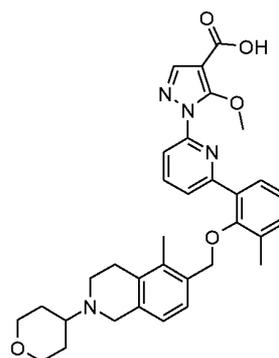
3. Способ по п.1 для лечения, предотвращения или замедления прогрессирования портальной гипертензии у пациентов с циррозом печени, когда цирроз обусловлен любой этиологией (цирроз по любой причине).

4. Способ по п.2 или 3, где соединение представляет собой соединение 114.

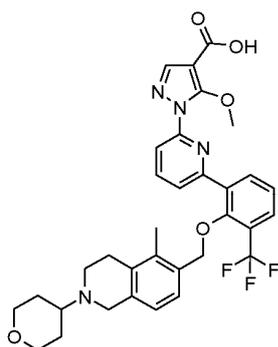
5. Применение соединения, выбранного из группы, состоящей из соединений № 18, 27, 84, 114, 133, 134, 136, 148, 154, 165 и 167:



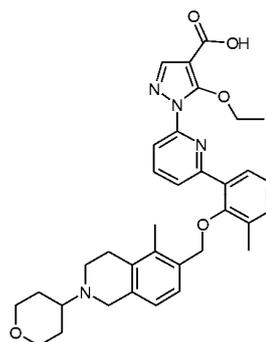
18,



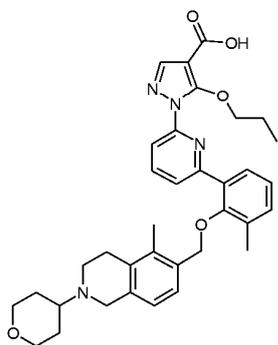
27,



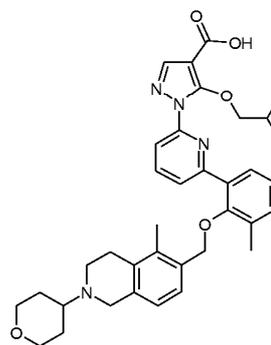
84,



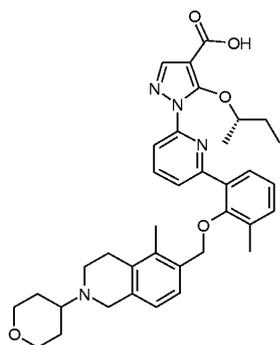
114,



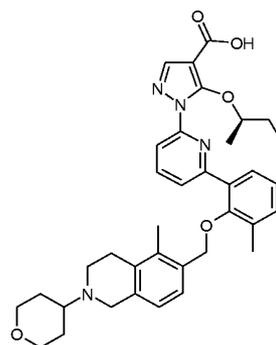
133,



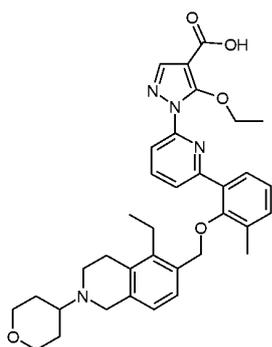
134,



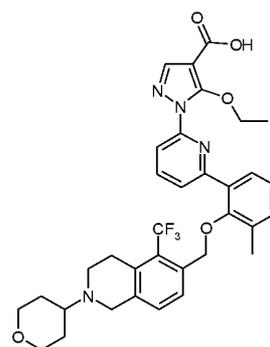
136,



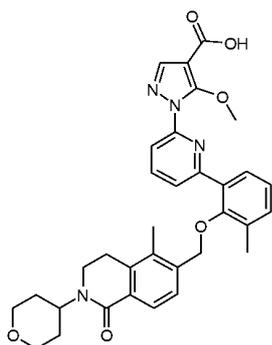
148,



154,



165, и

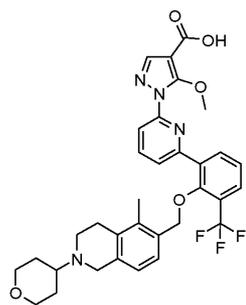


167,

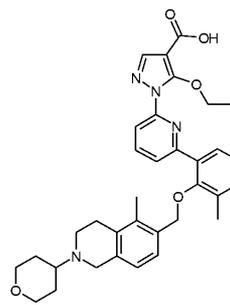
или его фармацевтически приемлемой соли, для получения лекарственного средства для лечения, предотвращения или замедления прогрессирования неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) или портальной гипертензии.

6. Применение по п.5 для лечения, предотвращения или замедления прогрессирования портальной гипертензии у пациентов с циррозом печени, когда цирроз обусловлен любой этиологией (цирроз по любой причине) и соединение представляет собой соединение 114.

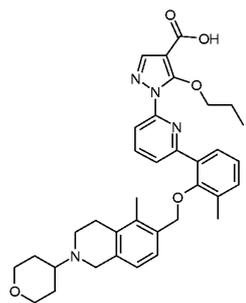
7. Применение соединения, выбранного из группы, состоящей из соединений № 18, 27, 84, 114, 133, 134, 136, 148, 154, 165 и 167:



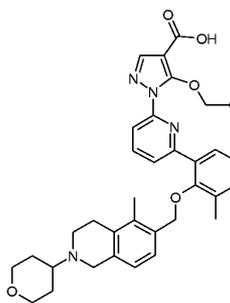
84,



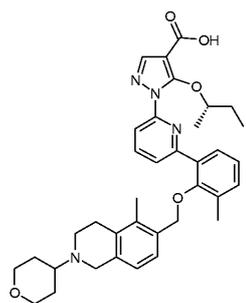
114,



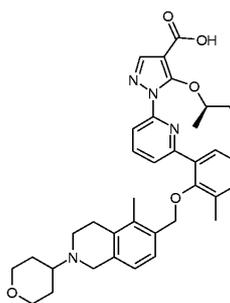
133,



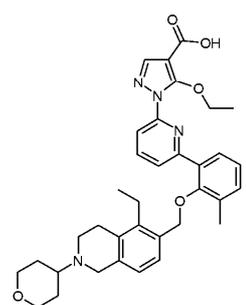
134,



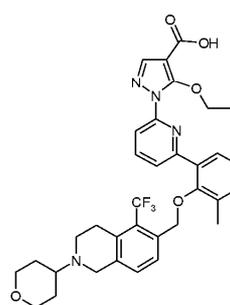
136,



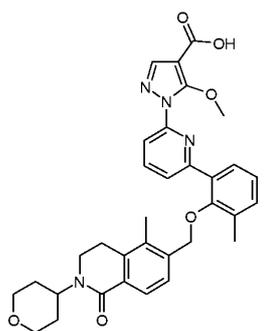
148,



154,



165, и



167,

или его фармацевтически приемлемой соли, для лечения, предотвращения или замедления прогрессирования неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) или портальной гипертензии.

8. Применение по п.7 для лечения, предотвращения или замедления прогрессирования портальной гипертензии у пациентов с циррозом печени, когда цирроз обусловлен любой этиологией (цирроз по любой причине) и соединение представляет собой соединение 114.

