

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **044096**

(13) **B1**

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

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2023.07.24**

(21) Номер заявки  
**201990509**

(22) Дата подачи заявки  
**2017.09.06**

(51) Int. Cl. *A61K 31/4439* (2006.01)  
*C07D 401/12* (2006.01)  
*A61P 19/00* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)

---

(54) **ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРА ЛИЗИЛОКСИДАЗА-ПОДОБНОГО БЕЛКА 2**

---

(31) **62/384,542; 62/509,460**

(32) **2016.09.07; 2017.05.22**

(33) **US**

(43) **2019.09.30**

(86) **PCT/US2017/050331**

(87) **WO 2018/048942 2018.03.15**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**ФАРМАКЕА, ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:  
**Бэйн Гретхен, Эванс Джиллиан  
Фрэнсис, Маккенна Дейдре А.,  
Хатчинсон Джон Говард (US)**

(74) Представитель:  
**Поликарпов А.В., Соколова М.В.,  
Черкас Д.А., Игнатьев А.В., Путинцев  
А.И., Билык А.В., Дмитриев А.В. (RU)**

(56) US-A1-20110076272  
WO-A1-2016028686  
US-A1-20140302524  
WO-A1-2012068450  
WO-A1-2016144703

---

(57) В изобретении описано применение ингибитора LOXL2 при лечении или предупреждении развития состояний, заболеваний или нарушений, связанных с активностью LOXL2.

---

**044096**

**B1**

**044096**  
**B1**

### Ссылка на родственные заявки

Согласно настоящей заявке испрашивается приоритет в соответствии с предварительной заявкой на выдачу патента США № 62/384542 под названием "Применения ингибитора лизилоксидаза-подобного белка 2", поданной 7 сентября 2016 г., и предварительной заявкой на выдачу патента США № 62/509460 под названием "Применения ингибитора лизилоксидаза-подобного белка 2", поданной 22 мая 2017 г., каждая из которых включена в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

### Область техники, к которой относится настоящее изобретение

В настоящем документе описаны способы применения ингибитора лизилоксидаза-подобного белка 2 (LOXL2) при лечении или предупреждении развития состояний, заболеваний или нарушений, связанных с активностью LOXL2.

### Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

Лизилоксидаза-подобный белок-2 (LOXL2) представляет собой аминоксидазный фермент, который катализирует сшивание белков внеклеточного матрикса. LOXL2 также участвует во внутриклеточных процессах, таких как опосредование эпителиально-мезенхимального перехода клеток. Передача сигналов LOXL2 замешана, например, в фиброзных заболеваниях и раке. Существует неудовлетворенная медицинская потребность в терапевтических средствах, которые могли бы дать положительный эффект пациентам с фиброзными заболеваниями и раком.

### Краткое раскрытие настоящего изобретения

В настоящем документе описано применение низкомолекулярного ингибитора LOXL2 при лечении заболевания или состояния у млекопитающего, которое получит положительный эффект от ингибирования или уменьшения активности LOXL2, причем низкомолекулярный ингибитор LOXL2 является более селективным в отношении ингибирования или связывания с LOXL2, чем в отношении LOX. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, низкомолекулярный ингибитор LOXL2 является по меньшей мере в 10 раз более селективным в отношении ингибирования или связывания с LOXL2, чем в отношении LOX. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, низкомолекулярный ингибитор LOXL2 является по меньшей мере в 10 раз, по меньшей мере в 20 раз, по меньшей мере в 30 раз, по меньшей мере в 40 раз, по меньшей мере в 50 раз, по меньшей мере в 60 раз, по меньшей мере в 70 раз, по меньшей мере в 80 раз, по меньшей мере в 90 раз или более чем в 100 раз более селективным в отношении ингибирования или связывания с LOXL2, чем в отношении LOX. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, низкомолекулярный ингибитор LOXL2 является по меньшей мере в 100 раз более селективным в отношении ингибирования или связывания с LOXL2, чем в отношении LOX. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, низкомолекулярный ингибитор LOXL2 является по меньшей мере в 100 раз, по меньшей мере в 120 раз, по меньшей мере в 140 раз, по меньшей мере в 160 раз, по меньшей мере в 180 раз, по меньшей мере в 200 раз, по меньшей мере в 250 раз, по меньшей мере в 300 раз, по меньшей мере в 350 раз или по меньшей мере в 400 раз более селективным в отношении LOXL2, чем в отношении LOX. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, низкомолекулярный ингибитор LOXL2 является по меньшей мере в 400 раз более селективным в отношении LOXL2, чем в отношении LOX.

Согласно одному аспекту, заболевание или состояние представляет собой заболевание легких, заболевание печени, заболевание почек, фиброз сердца, фиброз глаза, фиброз уха, миелофиброз, склеродермию, рак, аутоиммунное заболевание или состояние, воспалительное заболевание или состояние или их комбинацию.

Согласно одному аспекту, низкомолекулярный ингибитор LOXL2 представляет собой транс-(3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанон или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, низкомолекулярный ингибитор LOXL2 представляет собой (R,R)-транс-(3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанон или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, (S,S)-транс-(3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанон или его фармацевтически приемлемые соль или сольват или их смесь. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, низкомолекулярный ингибитор LOXL2 представляет собой (R,R)-транс-(3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанон или их фармацевтически приемлемые соль или сольват. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, (R,R)-транс-(3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанон практически не содержит (S,S)-транс-(3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанон или его фармацевтически приемлемые соль или сольват. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, фармацевтически приемлемая соль (R,R)-транс-(3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанона получена из (R,R)-транс-(3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанона и кислоты, выбранной из группы, состоящей из хлористоводород-

ной кислоты, бромистоводородной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты, азотной кислоты, метафосфорной кислоты, 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты, 2,2-дихлоруксусной кислоты, 2-гидроксиэтансульфоновой кислоты, 2-оксoglutarовой кислоты, 4-ацетамидобензойной кислоты, 4-аминосалициловой кислоты, уксусной кислоты, адипиновой кислоты, аскорбиновой кислоты (L), аспарагиновой кислоты (L), бензолсульфоновой кислоты, бензойной кислоты, камфорной кислоты (+), камфор-10-сульфоновой кислоты (+), каприновой кислоты (декановой кислоты), капроновой кислоты (гексановой кислоты), каприловой кислоты (октановой кислоты), угольной кислоты, коричной кислоты, лимонной кислоты, цикламовой кислоты, додецилсерной кислоты, этан-1,2-дисульфоновой кислоты, этансульфоновой кислоты, муравьиной кислоты, fumarовой кислоты, галактаровой кислоты, гентиизиновой кислоты, глюкогептановой кислоты (D), глюконовой кислоты (D), глюкоуроновой кислоты (D), глутаминовой кислоты, глутаровой кислоты, глицерофосфорной кислоты, гликолевой кислоты, гиппуровой кислоты, изомасляной кислоты, молочной кислоты (DL), лактобионовой кислоты, лауриновой кислоты, малеиновой кислоты, оксиянтарной кислоты (- L), малоновой кислоты, миндальной кислоты (DL), метансульфоновой кислоты, монометилфумарата, нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты, нафталин-2-сульфоновой кислоты, никотиновой кислоты, олеиновой кислоты, щавелевой кислоты, пальмитиновой кислоты, павовой кислоты, фосфорной кислоты, пропионовой кислоты, пироглутаминовой кислоты (- L), салициловой кислоты, себациновой кислоты, стеариновой кислоты, янтарной кислоты, серной кислоты, винной кислоты (+ L), тиоциановой кислоты, толуолсульфоновой кислоты (p) и ундеценовой кислоты. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, (R,R)-транс-3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанон применяют в виде мезилатной соли, хлористоводородной соли, сульфатной соли, малеатной соли, фосфатной соли, L-тартратной соли, fumarатной соли, сукцинатной соли, цитратной соли или ацетатной соли. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, (R,R)-транс-3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанон применяют в виде мезилатной соли.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, низкомолекулярный ингибитор LOXL2 представляет собой (S,S)-транс-3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанон или его фармацевтически приемлемые соль или сольват. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, (S,S)-транс-3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанон практически не содержит (R,R)-транс-3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанон или его фармацевтически приемлемые соль или сольват. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, фармацевтически приемлемая соль (S,S)-транс-3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанона получена из (S,S)-транс-3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанона и кислоты, выбранной из группы, состоящей из хлористоводородной кислоты, бромистоводородной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты, азотной кислоты, метафосфорной кислоты, 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты, 2,2-дихлоруксусной кислоты, 2-гидроксиэтансульфоновой кислоты, 2-оксoglutarовой кислоты, 4-ацетамидобензойной кислоты, 4-аминосалициловой кислоты, уксусной кислоты, адипиновой кислоты, аскорбиновой кислоты (L), аспарагиновой кислоты (L), бензолсульфоновой кислоты, бензойной кислоты, камфорной кислоты (+), камфор-10-сульфоновой кислоты (+), каприновой кислоты (декановой кислоты), капроновой кислоты (гексановой кислоты), каприловой кислоты (октановой кислоты), угольной кислоты, коричной кислоты, лимонной кислоты, цикламовой кислоты, додецилсерной кислоты, этан-1,2-дисульфоновой кислоты, этансульфоновой кислоты, муравьиной кислоты, fumarовой кислоты, галактаровой кислоты, гентиизиновой кислоты, глюкогептановой кислоты (D), глюконовой кислоты (D), глюкоуроновой кислоты (D), глутаминовой кислоты, глутаровой кислоты, глицерофосфорной кислоты, гликолевой кислоты, гиппуровой кислоты, изомасляной кислоты, молочной кислоты (DL), лактобионовой кислоты, лауриновой кислоты, малеиновой кислоты, оксиянтарной кислоты (- L), малоновой кислоты, миндальной кислоты (DL), метансульфоновой кислоты, монометилфумарата, нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты, нафталин-2-сульфоновой кислоты, никотиновой кислоты, олеиновой кислоты, щавелевой кислоты, пальмитиновой кислоты, павовой кислоты, фосфорной кислоты, пропионовой кислоты, пироглутаминовой кислоты (- L), салициловой кислоты, себациновой кислоты, стеариновой кислоты, янтарной кислоты, серной кислоты, винной кислоты (+ L), тиоциановой кислоты, толуолсульфоновой кислоты (p) и ундеценовой кислоты. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, (S,S)-транс-3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанон применяют в виде мезилатной соли, хлористоводородной соли, сульфатной соли, малеатной соли, фосфатной соли, L-тартратной соли, fumarатной соли, сукцинатной соли, цитратной соли или ацетатной соли. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, (S,S)-транс-3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанон применяют в виде мезилатной соли.

В настоящем документе описано соединение (R,R)-транс-3-((4-(аминометил)-6-

(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанон или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, (S,S)-транс-(3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанон или его фармацевтически приемлемые соль или сольват или их смесь. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, (R,R)-транс-(3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанон или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, (S,S)-транс-(3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанон или его фармацевтически приемлемые соль или сольват или их смесь применяют при лечении или предупреждении развития заболеваний или состояний, которые связаны с активностью LOXL2. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, (R,R)-транс-(3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанон или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, (S,S)-транс-(3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанон или его фармацевтически приемлемые соль или сольват или их смесь применяют при лечении или предупреждении развития заболеваний или состояний, которые описаны в настоящем документе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, применяют хлористоводородную соль (R,R)-транс-(3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанона или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата, (S,S)-транс-(3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанона или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата или их смесь. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, применяют мезилатную соль (R,R)-транс-(3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанона или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата, (S,S)-транс-(3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанона или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата или их смесь.

В настоящем документе описано соединение (R,R)-транс-(3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанон (соединение I) или его фармацевтически приемлемые соль или сольват. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват применяют при лечении или предупреждении развития заболеваний или состояний, которые связаны с активностью LOXL2. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват применяют при лечении или предупреждении развития заболеваний или состояний, которые описаны в настоящем документе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, применяют хлористоводородную соль соединения I (т.е. соединение 1). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, применяют мезилатную соль соединения I (т.е. соединение 2).

Согласно одному аспекту, в настоящем документе описан способ лечения или предупреждения развития заболевания легких у млекопитающего, предусматривающий введение млекопитающему соединения (R,R)-транс-(3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанон (соединения I) или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединение (R,R)-транс-(3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанон практически не содержит (S,S)-транс-(3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанон или его фармацевтически приемлемые соль или сольват. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединение (R,R)-транс-(3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанон вводят млекопитающему в виде мезилатной соли (соединения 2) или ее сольвата.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, заболевание легких представляет собой фиброз легких. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, заболевание легких представляет собой интерстициальное заболевание легких (ILD). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, заболевание легких представляет собой идиопатическую интерстициальную пневмонию, интерстициальное заболевание легких, связанное с диффузной болезнью соединительной ткани (CTD-ILD), саркоидоз, гиперчувствительный пневмонит, ятрогенный пневмонит/фиброз (лекарственное ILD, радиационное поражение), эозинофильное ILD (например, эозинофильную пневмонию), профессиональное заболевание легких, наследственный фиброз легких, синдром Германского - Пудлака) или легочный ганглионевроз. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, заболевание легких представляет собой идиопатический легочный фиброз (IPF), неспецифическую интерстициальную пневмонию (NSIP), криптогенную организующую пневмонию (COP), респираторный бронхиолит, ассоциированный с интерстициальным заболеванием легких (RBILD), десквамативную интерстициальную пневмонию (DIP), острую интерстициальную пневмонию (AIP) или лимфоидную интерстициальную пневмонию (LIP). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, заболевание легких представляет собой идиопатический легочный фиброз (IPF). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединение уменьшает уровни LOXL2 (sLOXL2) в сыворотке крови у млекопитающего. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединение замедляет ухудшение функции

легких, уменьшает частоту обострений заболевания легких, улучшает выживаемость млекопитающего с заболеванием легких или их комбинация.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления лечения или предупреждения развития заболевания легких, способ дополнительно предусматривает введение по меньшей мере одного дополнительного терапевтического средства млекопитающему. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство представляет собой вакцинацию от пневмонии, подавляющий кашель лекарственный препарат, кортикостероид, иммуносупрессивное средство, N-ацетилцистеин (НАС), пирфенидон, нинтеданиб или их комбинации. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, млекопитающим является человек. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, человеком является взрослый человек.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, заболевание легких представляет собой легочно-альвеолярный протеиноз (РАР). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления лечения или предупреждения развития заболевания легких (например, РАР), способ дополнительно предусматривает лаваж всего легкого, введение по меньшей мере одного дополнительного терапевтического средства или их комбинации. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство представляет собой кортикостероид, муколитическое средство или ингибитор протеиназ.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления лечения или предупреждения развития заболевания легких, соединение или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят млекопитающему системно. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления лечения или предупреждения развития заболевания легких, соединение или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят млекопитающему перорально, с помощью инъекции или внутривенно. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления лечения или предупреждения развития заболевания легких, соединение или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят млекопитающему в форме перорального раствора, пероральной суспензии, порошка, пилюли, таблетки или капсулы. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления лечения или предупреждения развития заболевания легких, соединение или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят непосредственно в легкие млекопитающего.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления лечения или предупреждения развития заболевания легких, соединение или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят непосредственно в легкие млекопитающего с помощью небулайзера, дозирующего ингалятора или ингалятора сухого порошка.

Согласно одному аспекту, в настоящем документе описан способ лечения или предупреждения развития заболевания печени у млекопитающего, предусматривающий введение млекопитающему соединения

(R,R)-транс-(3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанон (соединения 1) или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединения (R,R)-транс-(3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанон практически не содержит (S,S)-транс-(3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанон или его фармацевтически приемлемые соль или сольват. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединения (R,R)-транс-(3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанон вводят млекопитающему в виде мезилатной соли (соединения 2) или ее сольвата.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, заболевание печени представляет собой фиброзное заболевание печени. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, заболевание печени представляет собой фиброзное заболевание печени, обусловленное заражением вирусом гепатита С (HCV), неалкогольным стеатогепатитом (NASH), первичным склерозирующим холангитом (PSC), циррозом, фиброзом печени, заболеванием с дефицитом ингибитора трипсина альфа 1, наследственным гемохроматозом, болезнью Вильсона, стеатогепатитом и циррозом, которые связаны с заражением вирусом гепатита В (HBV) и ВИЧ, и ассоциированными с ними состояниями, такими как хронический вирусный гепатит, неалкогольный жировой метаморфоз печени (NAFLD), алкогольный стеатогепатит (ASH), неалкогольный стеатогепатит (NASH), билиарный первичный цирроз печени (PBC) или билиарный цирроз печени. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, заболевание печени представляет собой фиброзное заболевание печени, обусловленное инфицированием вирусом гепатита С, неалкогольным стеатогепатитом (NASH), алкогольным стеатогепатитом (ASH), болезнью Вильсона и билиарным первичным циррозом печени или склерозирующим холангитом. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, заболевание печени представляет собой фиброзное заболевание печени человека, обусловленное неалкогольным жировым метаморфозом печени (NAFLD). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, заболевание печени представляет собой фиброзное заболевание печени человека, обусловленное вирусным заболеванием или состоянием печени. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, заболевание печени представляет собой фиброз печени, а млекопитающим является человек, у которого диагностирован NASH. В соответствии с некоторыми вариантами осуществ-

вления, заболевание печени представляет собой фиброз печени, а млекопитающим является человек, у которого диагностирован первичный склерозирующий холангит (PSC). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, заболевание печени представляет собой цирроз, обусловленный NASH.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления лечения или предупреждения развития заболевания печени, способ дополнительно предусматривает введение по меньшей мере одного дополнительного терапевтического средства млекопитающему. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство выбрано из группы, состоящей из агонистов PPAR, инкретина, Glut2-I, агонистов FXR, антиоксидантов, модуляторов GLP-1, ингибиторов SGLT-2, желчных кислот, ингибиторов каспазных протеаз, конъюгатов синтетических жирных кислот/желчных кислот, двойных антагонистов CCR2/CC5, иммуномодуляторов, стимуляторов сиртуина, ингибитора жирных кислот, ингибиторов DGAT1, антигенов CD3, модуляторов PDE-4, стимуляторов AMPK, ингибиторов ROCK2, ингибиторов ASBT, ингибиторов ASK1, антагонистов TLR-4, антагонистов THR-бета, ингибиторов катепсина В, модуляторов галектина-3 и их комбинаций.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления лечения или предупреждения развития заболевания печени, соединение или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят млекопитающему системно. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединение или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят млекопитающему перорально, с помощью инъекции или внутривенно. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединение или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят млекопитающему в форме перорального раствора, пероральной суспензии, порошка, пилюли, таблетки или капсулы.

Согласно одному аспекту, в настоящем документе описан способ лечения или предупреждения развития фиброза почки, фиброза сердца, фиброза глаза, фиброза уха, миелофиброза или склеродермии у млекопитающего, предусматривающий введение млекопитающему соединения (R,R)-транс-(3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанона (соединения 1) или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединение (R,R)-транс-(3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанон практически не содержит (S,S)-транс-(3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанон или его фармацевтически приемлемые соль или сольват. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединение (R,R)-транс-(3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанон вводят млекопитающему в виде мезилатной соли (соединения 2) или ее сольвата.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, миелофиброз представляет собой первичный миелофиброз или вторичный миелофиброз. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, миелофиброз представляет собой первичный, возникший после истинной полицитемии или после эссенциальной тромбоцитемии миелофиброз. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления лечения или предупреждения развития миелофиброза, способ дополнительно предусматривает введение по меньшей мере одного дополнительного терапевтического средства млекопитающему. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство представляет собой руксолитиниб.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, склеродермия представляет собой ограниченный системный склероз или диффузный системный склероз.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, фиброз глаза включает фиброз стекловидного тела, радужки, ресничного тела, хрусталика, сосудистой оболочки, пигментного эпителия сетчатки, роговицы, сетчатки или их комбинаций.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, фиброз глаза является следствием хирургического вмешательства в глаз.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, млекопитающее имеет диагноз глаукома, возрастная макулярная дегенерация (AMD), неоваскуляризация хороидеи (CNV), дегенерация роговицы, синдром сухого глаза, кератит, язвы роговицы, ретролентальная фиброплазия (ROP), птеригиум, катаракты, диабетическая ретинопатия с эдемой сетчатки и неоваскуляризацией, пролиферативная витреоретинопатия (PVR), отслоение сетчатки, макулярный отек.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления лечения или предупреждения развития фиброзного заболевания, способ предусматривает введение по меньшей мере одного дополнительного терапевтического средства млекопитающему.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят млекопитающему системно. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединение или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят млекопитающему перорально, с помощью инъекции или внутривенно.

Согласно одному аспекту, в настоящем документе описан способ лечения или предупреждения развития рака у млекопитающего, предусматривающий введение млекопитающему соединения (R,R)-транс-(3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-

ил)метанон (соединения 1) или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединение (R,R)-транс-(3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанон практически не содержит (S,S)-транс-(3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанон или его фармацевтически приемлемые соль или сольват. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединение (R,R)-транс-(3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанон вводят млекопитающему в виде мезилатной соли (соединения 2) или ее сольвата.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, рак представляет собой рак молочной железы, колоректальный рак, рак желудка, рак головы и шеи, рак легких, меланому или их комбинации. В соответствии с некоторыми вариантами

осуществления, рак представляет собой колоректальный рак, опухоли пищевода, плоскоклеточные карциномы полости рта, плоскоклеточные карциномы гортани и плоскоклеточные карциномы головы и шеи.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления лечения или предупреждение развития рака, способ дополнительно предусматривает введение по меньшей мере одного дополнительного терапевтического средства млекопитающему. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство представляет собой противораковое средство.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят млекопитающему системно. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединение или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят млекопитающему перорально, с помощью инъекции или внутривенно.

Согласно одному аспекту, в настоящем документе описан способ лечения или предупреждения развития аутоиммунного заболевания или состояния или воспалительного заболевания или состояния у млекопитающего, предусматривающий введение млекопитающему соединения (R,R)-транс-(3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанон (соединения 1) или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединение (R,R)-транс-(3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанон практически не содержит (S,S)-транс-(3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанон или его фармацевтически приемлемые соль или сольват. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединение (R,R)-транс-(3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанон вводят млекопитающему в виде мезилатной соли (соединения 2) или ее сольвата.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, аутоиммунное заболевание или состояние представляет собой ревматоидный артрит, ювенильный идиопатический артрит, псориаз, псориатический артрит, остеоартрит, болезнь Стилла, волчанку, сахарный диабет, миастению гравис, тиреоидит Хашимото, тиреоидит Орда, болезнь Грейвса, синдром Шегрена, рассеянный склероз, синдром Гийена - Барре, острый рассеянный энцефаломиелит, болезнь Аддисона, опсо-миоклональный синдром, анкилозирующий спондилоартрит, синдром антифосфолипидных антител, апластическую анемию, аутоиммунный гепатит, глютеную энтеропатию, синдром Гудпасчера, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, неврит зрительного нерва, склеродермию, билиарный первичный цирроз печени, синдром Рейтера, синдром Такаюсу, темпоральный артериит, аутоиммунную гемолитическую анемию, обусловленную тепловыми антителами, гранулематоз Вегенера, псориаз, универсальную алопецию, болезнь Бехчета, хроническую усталость, вегетативную дистонию, эндометриоз, интерстициальный цистит, нейромиотонию, склеродермию или вульводинию. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, аутоиммунное заболевание или состояние представляет собой ревматоидный артрит, ювенильный идиопатический артрит, псориатический артрит, остеоартрит или анкилозирующий спондилоартрит.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, воспалительное заболевание или состояние представляет собой астму, воспалительное заболевание кишечника, аппендицит, блефарит, бронхолит, бронхит, бурсит, цервицит, холангит, холецистит, колит, конъюнктивит, цистит, дакриoadенит, дерматит, дерматомиозит, энцефалит, эндокардит, эндометрит, энтерит, энтероколит, эпикондилит, эпидимит, фасцит, фиброзит, гастрит, гастроинтерит, гепатит, гнойный гидраденит, ларингит, мастит, менингит, остеомиелит, миокардит, миозит, нефрит, оофорит, орхит, остит, отит, панкреатит, паротит, перикардит, перитонит, фарингит, плеврит, флебит, пневмонит, пневмонию, проктит, простатит, пиелонифрит, ринит, сальпингит, синусит, стоматит, синовит, тендинит, тонзиллит, увеит, вагинит, васкулит или вульвит.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления лечения или предупреждения развития аутоиммунного заболевания или состояния или воспалительного заболевания или состояния, способ дополнительно предусматривает введение по меньшей мере одного дополнительного терапевтического средства млекопитающему. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, млекопитающим

является человек.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят млекопитающему системно. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединение или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят млекопитающему перорально, с помощью инъекции или внутривенно. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединение или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят млекопитающему в форме перорального раствора, пероральной суспензии, порошка, пилюли, таблетки или капсулы.

Согласно одному аспекту, в настоящем документе описана фармацевтическая композиция, содержащая соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват и по меньшей мере один фармацевтически приемлемое вспомогательное средство.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, фармацевтическая композиция составлена для введения млекопитающему внутривенным введением, подкожным введением, пероральным введением, ингаляцией, назальным введением, дермальным введением или глазным введением. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, фармацевтическая композиция составлена для введения млекопитающему внутривенным введением, подкожным введением или пероральным введением. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, фармацевтическая композиция составлена для введения млекопитающему пероральным введением. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, фармацевтическая композиция имеет форму таблетки, пилюли, капсулы, жидкости, суспензии, геля, дисперсии, раствора, эмульсии, мази или лосьона. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, фармацевтическая композиция имеет форму таблетки, пилюли или капсулы.

Согласно одному аспекту, в настоящем документе описан способ лечения заболевания или состояния у млекопитающего, которое получит положительный эффект от ингибирования или уменьшения активности лизилоксидаза-подобного белка-2 (LOXL2), предусматривающий введение соединения I или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата нуждающемуся в том млекопитающему. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, заболевание или состояние представляет собой фиброз или рак. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, фиброз включает фиброз легких, фиброз печени, фиброз почек, фиброз сердца, перитонеальный фиброз, фиброз глаза, фиброз уха или кожный фиброз. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, фиброз представляет собой миелофиброз.

Согласно одному аспекту, в настоящем документе описан способ лечения или предупреждения развития любого из заболеваний или состояний, описанных в настоящем документе, предусматривающий введение терапевтически эффективного количества соединения I или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата, нуждающемуся в том млекопитающему.

Согласно одному аспекту, в настоящем документе описан способ лечения или предупреждения развития фиброза у млекопитающего, предусматривающий введение терапевтически эффективного количества соединения I или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата нуждающемуся в том млекопитающему. В соответствии с другими вариантами осуществления, фиброз поддается лечению с помощью ингибитора LOXL2. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, фиброз представляет собой фиброз легких. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, способ дополнительно предусматривает введение второго терапевтического средства млекопитающему в дополнение к соединению I или его фармацевтически приемлемым соли или сольвату.

Согласно любому из вышеописанных аспектов, представлены дополнительные варианты осуществления, в которых эффективное количество соединения I или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата: (a) вводят млекопитающему системно; и/или (b) вводят млекопитающему перорально; и/или (c) вводят млекопитающему внутривенно; и/или (d) вводят ингаляцией; и/или (e) вводят путем назального введения; и/или (f) вводят млекопитающему с помощью инъекции; и/или (g) вводят млекопитающему местно; и/или (h) вводят путем глазного введения; и/или (i) вводят млекопитающему ректально; и/или (j) вводят млекопитающему несистемно или локально.

Согласно любому из вышеописанных аспектов, представлены дополнительные варианты осуществления, включающие однократные введения эффективного количества соединения I или его фармацевтически приемлемых соли или сольватов, в том числе дополнительные варианты осуществления, в которых соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят млекопитающему раз в день; соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят млекопитающему многократно на протяжении одного дня. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят согласно непрерывной схеме введения доз. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединение вводят согласно непрерывной схеме ежедневного введения доз.

Согласно любому из вышеописанных аспектов, предусматривающих лечение заболевания или состояния, представлены дополнительные варианты осуществления, предусматривающие введение по меньшей мере одного дополнительного средства в дополнение к введению соединения I или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата. В соответствии с различными вариантами осуществления,

каждое средство вводят в любом порядке, включая одновременное введение.

В соответствии с любым из раскрываемых в настоящем документе вариантов осуществления, млекопитающим является человек.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят человеку. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят перорально. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, пероральное введение осуществляют с помощью таблеток, содержащих соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

Изделия, которые включают упаковочный материал, описанное в настоящем документе соединение или его фармацевтически приемлемую соль в упаковочном материале и этикетку, на которой указано, что соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват применяют для ингибирования активности LOXL2 или для лечения, предупреждения развития или ослабления одного или нескольких симптомов заболевания или состояния, что даст положительный эффект от ингибирования или уменьшения активности LOXL2.

Другие объекты, признаки и преимущества описанных в настоящем документе соединений, способов и композиций станут очевидны из последующего подробного описания. Следует понимать, однако, что подробное описание и конкретные примеры, несмотря на то что указывают конкретные варианты осуществления, приведены лишь в качестве иллюстрации, поскольку из настоящего подробного описания для специалиста в настоящей области техники станут очевидны различные изменения и модификации в пределах сущности и объема настоящего изобретения.

#### **Краткое описание чертежей**

На фиг. 1 показаны показатели по шкале Эшкрофта, полученные по результатам гистопатологического анализа окрашенных трихромом срезов легких и отражающие фиброз легких, в профилактическом 14-дневном исследовании зависимости дозы от ответа Ras-1 на мышинной модели индуцированного блеомицином фиброза легких (\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$ ). Из этих данных видно, что Ras-1 уменьшал фиброз зависимым от дозы образом и что 30 мг/кг QD является минимальной дозой для достижения максимальной противофиброзной эффективности.

На фиг. 2 показаны показатели по шкале Эшкрофта, полученные по результатам гистопатологических анализов окрашенных трихромом срезов легких на мышинной модели фиброза легких, индуцированного блеомицином. Соединения 1, Ras-1 и Ent-1 вводили дозой 60 мг/кг QD как в профилактическом (профил.), так и в терапевтическом (терапевт.) режимах (\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,0001$ ).

На фиг. 3 показаны показатели по шкале Эшкрофта по результатам гистопатологического анализа, отражающие фиброз легких, в 28-дневном исследовании восстановления, в ходе которого соединение 1 вводили дозой 60 мг/кг QD, начиная с 14-го дня после введения блеомицина.

На фиг. 4 показан показатель по шкале Эшкрофта по результатам гистопатологического анализа, отражающий фиброз легких, в профилактическом 14-дневном исследовании, целью которого было сравнение введения доз 60 мг/кг QD, 60 мг/кг Q2D и 60 мг/кг Q3D соединения Ras-1 на мышинной модели индуцированного блеомицином фиброза легких (\*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,0001$ ).

На фиг. 5 показан показатель по шкале Эшкрофта по результатам гистопатологического анализа, отражающий фиброз легких, в 14-дневном профилактическом исследовании, целью которого было сравнение 60 мг/кг QD соединения 1 с 30 мг/кг гAB0023, антитела к LOXL2.

На фиг. 6a показаны показатели гломерулосклероза (слева) и интерстициального фиброза (справа), отражающие фиброз почки у дефицитной по Col4A3 мышинной модели с синдромом Альпорта и хроническим заболеванием почек. Образцы собирали в возрасте 7 недель после перорального введения соединения 1 дозой 30 мг/кг QD, начиная с возраста 2 или 5 недель (\*\* $p < 0,01$ ).

На фиг. 6b показан объем опухоли в ортотопической модели рака молочной железы человека с клетками MDA-MB-435-GFP, имплантированными в жировые тела молочной железы голых мышей. Объемы опухолей измеряли еженедельно в течение 4-недельного исследования (\*\* $p < 0,001$ , \*\*\* $p < 0,0001$ ).

На фиг. 7 показана доля площади коллагена у Mdr2KO мышей, измеренная по проценту положительного окрашивания печени красным пикросириусом. Мышей перорально обрабатывали соединением 1 дозой 30 или 60 мг/кг QD, начиная с возраста 6 недель. Образцы собирали в возрасте 12 недель.

На фиг. 8 показана доля площади коллагена в модели индуцированного тиаоцетимидом (ТАА) фиброза печени у мышей. Мышей перорально обрабатывали соединением 1 дозой 30 мг/кг QD, начиная с 3 или 6 недель после начала ТАА. Образцы собирали в возрасте 12 недель после начала ТАА.

На фиг. 9 показаны значения концентрации LOXL2 в плазме крови, измеренные у здоровых субъектов мужского и женского пола и у пациентов со склеродермией (n=10 каждый), которые измеряли с помощью меченого биотином ингибитора LOXL2 и анализа на основе для запатентованного Erenna® (\* $p = 0,04$  непарный t-критерий у SSc (женского пола) в сравнении со здоровыми (женского пола)).

### Подробное раскрытие настоящего изобретения

Лизилоксидаза-подобный белок-2 (LOXL2) является представителем семейства лизилоксидаз (LOX), которое включает  $\text{Cu}^{2+}$ -зависимые и лизинтирозилхинолин (LTQ)-зависимые аминоксидазы. Семейство включает пять генов: lox (LOX), loxl1 (лизилоксидаза-подобный белок-1, LOXL1), loxl2 (LOXL2), loxl3 (лизилоксидаза-подобный белок-3, LOXL3) и loxl4 (лизилоксидаза-подобный белок-4, LOXL4). Семейство LOX известно способностью катализировать окислительное дезаминирование  $\alpha$ -аминогруппы лизинов и гидроксизинов в коллагене и эластине, способствуя сшиванию этих молекул. Сшивание коллагена и эластина имеет важное значение для поддержания прочности на разрыв внеклеточного матрикса.

Развитие патологической стромы играет важную роль при заболевании. Патологическая строма состоит из активированных стромальных клеток, коллагенового матрикса, факторов роста и ангиогенных структур. Во время патологических состояний, таких как фиброгенез, рекрутируются и активируются фибробласты, что приводит в результате к образованию микроокружения, которое способствует усиленному синтезу и отложению белков внеклеточного матрикса, что приводит к развитию фиброза.

Связанная с заболеванием активация фибробластов при фиброзных заболеваниях и раке приводит к ремоделированию внеклеточного матрикса, что в конечном итоге приводит к чрезмерному отложению белков внеклеточного матрикса, в том числе коллагена I и III, увеличению поперечного сшивания только что отложившегося коллагена и повышению жесткости ткани. Кроме того, активированные фибробласты экспрессируют многочисленные проангиогенные, проваскулогенные и пролиферативные факторы роста и цитокины, такие как трансформирующий фактор роста бета (TGF- $\beta$ ), фактор роста соединительной ткани (CTGF), стромальный клеточный фактор 1 (SDF-1) и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), тем самым играя важную роль в паракриной передаче сигналов при прогрессировании заболевания. Нарушение развития этой патологической стромы путем ингибирования активации и рекрутирования фибробластов и/или их сигнальных путей представляет собой новую терапевтическую стратегию при фиброзном заболевании.

Несмотря на схожую каталитическую активность сообщалось, что каждый лизилоксидазный фермент обладает уникальной экспрессией и функциональной активностью. LOXL2 играет центральную роль в развитии патологической стромы при фиброзных заболеваниях путем активации и рекрутирования фибробластов в патологический участок.

Было продемонстрировано, что LOXL2 обладает внутриклеточными функциями в дополнение к своей роли в ремоделировании внеклеточного матрикса. LOXL2 положительно регулирует трансдуктор эпителиально-мезенхимального перехода (EMT) Snail1, способствуя стабильности и функциональной активности Snail1. LOXL2 вносит положительный вклад в активацию сигнального пути киназы фокальной адгезии (FAK) и участвует в организации комплексов фокальной адгезии. Сайленсинг гена LOXL2 приводит к повторному приобретению полярности у эпителиальных клеток и снижает миграционную

и инвазивную способность линий клеток молочной железы. Сообщалось, что модуляция клеточной адгезии и клеточной полярности опосредуется внутриклеточным LOXL2. LOXL2 транскрипционно репрессирует E-кадгерин, а также гены плотного соединения и клеточной полярности с помощью Snail1-зависимых и Snail1-независимых механизмов. Совсем недавно было описано, что LOXL2 связан с хроматином и, как сообщалось, участвует в триметилдеаминации гистона H3, функция, которая зависит от каталитического домена LOXL2.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, раскрываемые в настоящем документе способы представляют собой способы ингибирования внутриклеточного LOXL2. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, раскрываемые в настоящем документе способы представляют собой способы ингибирования внеклеточного (секретируемого) LOXL2. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, раскрываемые в настоящем документе способы представляют собой способы ингибирования внеклеточного и внутриклеточного LOXL2.

Фиброз.

LOXL2 участвует в фиброзных процессах. Фиброзные процессы включают чрезмерное отложение компонентов внеклеточного матрикса, таких как коллаген, что изменяет физические, биохимические и биомеханические свойства матрикса, приводя к нарушению функционирования органов и недостаточности органов. Фиброз тканей также связан с прогрессированием рака посредством прямой стимуляции клеточной трансформации и метастазирования. Опухоли обычно более жесткие, чем нормальная ткань, и ригидность опухоли влияет на метастазирование опухоли.

Чрезмерная активность фермента LOXL2 связана с повышенной ригидностью опухолей. Повышенный уровень LOXL2 также связан с фиброзными поражениями печени у пациентов, страдающих болезнью Вильсона, первичным билиарным циррозом и NASH. Кроме того, введение LOXL2-специфичного моноклонального антитела AB0023 было эффективным в снижении степени тяжести заболевания на модели фиброза. Было показано, что AB0023 ингибирует продуцирование факторов роста и сшитого коллагенового матрикса и передачу сигналов TGF-бета.

LOXL2 способствует сшиванию коллагена I типа и является основным регулятором фиброгенеза различной этиологии и в различных органах. Уровни циркулирующего LOXL2 коррелируют со стадией

фиброза. LOXL2 является основной мишенью пути при фиброзном заболевании. Mehal et al. "Expressway to the core of fibrosis," Nat Med.2011. 17: 552-553.

В здоровых тканях взрослого человека присутствует лишь незначительная экспрессия LOXL2, и в нормальных (например, при отсутствии заболевания) условиях количество циркулирующего LOXL2 является низким. При определенных болезненных состояниях уровень циркулирующего LOXL2 повышен. Например, LOXL2 может быть повышен в сыворотке у пациентов с фиброзом легких и хроническим заболеванием печени, например, у пациентов с хроническим гепатитом С, при этом более высокие уровни будут у пациентов с фиброзом на более поздних стадиях. Обнаружение циркулирующего LOXL2 полезно для определения того, есть ли у индивидуума заболевание, которое приводит к повышенным уровням циркулирующего LOXL2. К таким заболеваниям относятся фиброз и рак.

Было установлено, что уровень циркулирующего LOXL2 коррелирует со стадией фиброза. Также было обнаружено, что уровень циркулирующего LOXL2 может служить показателем того, поддается ли страдающий фиброзом индивидуум лечению фиброза, и предоставлять другую прогностическую и прогностическую информацию относительно заболевания, такую как вероятность конкретного ожидаемого результата, исхода или события, такого как исход заболевания или восприимчивость заболевания к лечению.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, в настоящем документе раскрыто применение соединения I или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата для лечения или предупреждения развития фиброза у млекопитающего.

"Фиброз" в контексте настоящего документа обозначает накопление компонентов внеклеточного матрикса, которое происходит после травмы, воспаления, восстановления тканей, иммунологических реакций, гиперплазии клеток и неоплазии.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, в настоящем документе раскрыт способ уменьшения фиброза в ткани, предусматривающий приведение фиброзной клетки или ткани в контакт с раскрытым в настоящем документе соединением в количестве, достаточном для уменьшения или ингибирования фиброза. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, фиброзу включает фиброзное состояние.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, фиброз включает фиброз легких, фиброз печени, фиброз почек, фиброз сердца, перитонеальный фиброз, фиброз глаза или кожный фиброз. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, фиброз представляет собой фиброз легких. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, фиброз представляет собой фиброз печени. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, фиброз представляет собой фиброз почек. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, фиброз представляет собой фиброз сердца. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, фиброз представляет собой перитонеальный фиброз. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, фиброз представляет собой фиброз глаза. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, фиброз представляет собой кожный фиброз.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, уменьшение фиброза или лечение фиброзного состояния включает уменьшение или ингибирование одного или нескольких из образования или отложения белков внеклеточного матрикса; количество профиброзных типов клеток (например, количество фибробластов или иммунцитов); содержания клеточного коллагена или гидроксипролина в фиброзном поражении; экспрессии или активности фиброгенного белка; или уменьшении фиброза, связанного с воспалительной реакцией.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, фиброзное состояние представляет собой фиброзное состояние легкого.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, фиброзное состояние представляет собой фиброзное состояние печени.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, фиброзное состояние представляет собой фиброзное состояние сердца.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, фиброзное состояние представляет собой фиброзное состояние почки.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, фиброзное состояние представляет собой фиброзное состояние кожи.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, фиброзное состояние представляет собой фиброзное состояние глаза.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, фиброзное состояние представляет собой фиброзное состояние желудочно-кишечного тракта.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, фиброзное состояние представляет собой фиброзное состояние костного мозга.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, фиброзное состояние представляет собой фиброзное состояние уха.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, фиброзное состояние является идиопатическим. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, фиброзное состояние связано с забо-

лением (например, развилось на его фоне) (например, инфекционным заболеванием, воспалительным заболеванием, аутоиммунным заболеванием, злокачественным или раковым заболеванием и/или заболеванием, связанным с соединительной тканью); токсином; инсультом (например, вредными факторами окружающей среды (например, асбестом, угольной пылью, полициклическими ароматическими углеводородами), курением сигарет, раной); медицинским лечением (например, хирургическим разрезом, химиотерапией или облучением) или их комбинацией.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, в настоящем документе раскрыт способ лечения или предупреждения развития фиброза у млекопитающего, предусматривающий введение описываемого в настоящем документе ингибитора LOXL2 или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в том млекопитающему.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, в настоящем документе раскрыт способ улучшения функции легких у млекопитающего, предусматривающий введение описываемого в настоящем документе ингибитора LOXL2 или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в том млекопитающему. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, у млекопитающего было диагностировано наличие фиброза легких.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, в настоящем документе раскрыт способ лечения идиопатического легочного фиброза у млекопитающего, предусматривающий введение описываемого в настоящем документе ингибитора LOXL2 или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в том млекопитающему.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, в настоящем документе раскрыт способ контроля аномального накопления или активации клеток, фибронектина, коллагена или повышенного рекрутинга фибробластов в ткани у млекопитающего, предусматривающий введение описываемого в настоящем документе ингибитора LOXL2 или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в том млекопитающему. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, аномальное накопление или активация клеток, фибронектина, коллагена или повышенный рекрутинг фибробластов в ткани приводит в результате к фиброзу.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, в настоящем документе раскрыт способ лечения или предупреждения развития склеродермы у млекопитающего, предусматривающий введение описываемого в настоящем документе ингибитора LOXL2 или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в том млекопитающему.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, в настоящем документе раскрыт способ уменьшения нежелательного или аномального кожного утолщения у млекопитающего, предусматривающий введение нуждающемуся в том млекопитающему описываемого в настоящем документе ингибитора LOXL2 или его фармацевтически приемлемой соли. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, кожное утолщение связано со склеродермией.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, в настоящем документе описан способ контроля аномального накопления или активации клеток, фибронектина, коллагена или повышенного рекрутинга фибробластов в тканях млекопитающего, предусматривающий введение нуждающемуся в том млекопитающему описываемого в настоящем документе ингибитора LOXL2 или его фармацевтически приемлемой соли. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, аномальное накопление или активация клеток, фибронектина, коллагена или повышенный рекрутинг фибробластов в кожных тканях приводит в результате к фиброзу. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, в настоящем документе описан способ уменьшения содержания гидроксипролина в тканях млекопитающего с фиброзом, предусматривающий введение нуждающемуся в том млекопитающему описываемого в настоящем документе ингибитора LOXL2 или его фармацевтически приемлемой соли.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, в настоящем документе раскрыто применение соединения I или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата при лечении или предупреждении развития фиброза или фиброзного заболевания или состояния у млекопитающего. В некоторых случаях заболевание или состояние связано с десмоплазией. Фиброз может включать аномальное накопление фиброзной ткани, которое может происходить, например, как часть процесса заживления раны в поврежденной ткани, что может быть вызвано, например, физической травмой, воспалением, инфекцией, воздействием токсинов и другими причинами. Примеры фиброза включают образование рубцов на коже, келоидов, фиброз печени, фиброз легких, фиброз почек, гломерулярный склероз, тубулоинтерстициальный фиброз и склеродермию.

Согласно одному аспекту, в настоящем документе предложены способы применения соединения I или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата для предупреждения развития и/или лечения состояния, заболевания или нарушения, связанного с активностью LOXL2. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, раскрываемые в настоящем документе способы предусматривают введение соединения I или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата субъекту с описываемым в настоящем документе заболеванием, состоянием или нарушением. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, раскрываемые в настоящем документе способы предусматривают введение соединения I или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата субъекту, у которого подозревают нали-

чие или развитие описываемого в настоящем документе заболевания, состояния или нарушения.

Согласно одному аспекту, в настоящем документе представлены способы лечения или предупреждения развития одного или нескольких признаков, симптомов или осложнений у субъекта, причиной которых является описываемое в настоящем документе заболевание, состояние или нарушение, причем способы предусматривают введение соединения I или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата субъекту.

Согласно одному аспекту, в настоящем документе представлены способы предупреждения развития состояния, заболевания или нарушения, связанного с активностью LOXL2, причем способы предусматривают введение соединения I или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата в комбинации с другим средством превентивной терапии.

Согласно одному аспекту, в настоящем документе представлены способы лечения состояния, заболевания или нарушения, связанного с активностью LOXL2, причем способы предусматривают введение соединения I или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата в комбинации с другим средством лечения.

Согласно одному аспекту, в настоящем документе представлены способы смягчения, купирования и/или подавления признака, симптома или осложнения состояния, заболевания или нарушения связанного с активностью LOXL2, причем способы предусматривают введение соединения I или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата.

Согласно одному аспекту, в настоящем документе представлены способы смягчения, купирования и/или устранения признака, симптома или осложнения состояния, заболевания или нарушения, связанного с активностью LOXL2, причем способы предусматривают введение соединения I или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата в комбинации с одной или несколькими дополнительными средствами терапии.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, введение соединения I или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата или введение фармацевтической композиции, содержащей соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, описанные в настоящем документе, предусматривает введение соединения I или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата терапевтически эффективной дозой. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, терапевтически эффективная доза составляет от приблизительно 0,01 мг до 5000 мг. Например, терапевтическая доза составляет от приблизительно 1 мг до приблизительно 5000 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 4000 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 4000 мг, от приблизительно 150 мг до приблизительно 4000 мг, от приблизительно 250 мг до приблизительно 2000 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 1000 мг или любое целое число между вышеупомянутыми значениями. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, терапевтически эффективную дозу вводят непрерывно. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, терапевтически эффективную дозу вводят 4 раза в день, 3 раза в день, 2 раза в день, раз в день, 6 раз в неделю, 5 раз в неделю, 4 раза в неделю, 3 раза в неделю, два раза в неделю, раз в неделю или реже. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят в течение терапевтически эффективного интервала времени любым из описанных в настоящем документе способов. В некоторых случаях терапевтически эффективный интервал времени представляет собой время, необходимое для снижения интенсивности или устранения одного или нескольких описанных в настоящем документе признаков или симптомов заболевания, состояния или нарушения. Например, терапевтически эффективный интервал времени составляет от 1 дня до 1 года. Вышеупомянутые примеры терапевтических доз не являются ограничивающими. Дополнительные режимы лечения дополнительно описаны в других разделах настоящего документа.

Фиброз легких.

Идиопатический легочный фиброз (IPF) является специфической формой хронической, прогрессирующей, фиброзирующей интерстициальной пневмонии неясной этиологии, которая ограничена легкими. Были описаны более ста различных форм интерстициального заболевания легких (ILD). Эти диффузные инфильтративные нарушения легких обычно характеризуются наличием воспаления и измененной интерстициальной ткани легких. Гистопатологические изменения в легких пациентов с ILD могут варьировать от гранулематозного воспаления без паренхиматозного фиброза у пациентов с саркоидозом до обширного легочного фиброза со структурной деформацией легкого у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом (IPF). Некоторые формы ILD были связаны с определенными генетическими аномалиями (например, синдром Германского-Пудлака, наследственный фиброз легких), а ряд вариантов генов был связан с повышенным риском развития нарушений при ILD, таких как IPF, саркоидоз или хронический бериллиоз (CBD).

Интерстициальное заболевание легких может также осложнять заболевания соединительной ткани (CTD), а гистопатологические изменения в легких могут иметь признаки картины обычной интерстициальной пневмонии (UIP) или неспецифической интерстициальной пневмонии (NSIP) при CTD-связанном ILD.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, к интерстициальному заболеванию лег-

ких относится без ограничения идиопатическая интерстициальная пневмония, интерстициальное заболевание легких, связанное с диффузной болезнью соединительной ткани (CTD-ILD), саркоидоз, гиперчувствительный пневмонит, ятрогенный пневмонит/фиброз (лекарственное ILD, радиационное поражение), эозинофильное ILD (например, эозинофильную пневмонию), профессиональное заболевание легких, наследственный фиброз легких, синдром Германского-Пудлака) или легочный лангергансоклеточный гистиоцитоз. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, к идиопатической интерстициальной пневмонии относятся без ограничения идиопатический легочный фиброз (IPF), неспецифическая интерстициальная пневмония (NSIP), криптогенная organizing пневмония (COP), респираторный бронхиолит, ассоциированный с интерстициальным заболеванием легких (RBILD), десквамативная интерстициальная пневмония (DIP), острая интерстициальная пневмония (AIP), лимфоидная интерстициальная пневмония (LIP).

Идиопатический легочный фиброз (IPF) является прогрессирующим и в конечном итоге приводящим к смертельному исходу заболеванием легких, включающим повреждение эпителиальных клеток дыхательных путей, активацию и пролиферацию фибробластов и чрезмерное отложение коллагена и других компонентов внеклеточного матрикса (ECM). Эти модификации композиции и организации ECM изменяют биомеханические свойства паренхимы легкого и увеличивают локальное напряжение, что является критическим при патогенезе заболевания IPF.

Одним из важных движущих факторов напряжения матрикса является лизилоксидаза-подобный белок 2 (LOXL2), фермент, который катализирует ковалентное сшивание молекул ECM, включая фибриллярные коллагены. Экспрессия белка LOXL2 наблюдается в фибробластных очагах и коллагеновых областях пораженной ткани легкого при IPF, с относительно незначительной экспрессией в здоровой ткани легкого (Bargy-Hamilton et al. Nat Med 2010; 16: 1009-1017). LOXL2 также был локализован по периметру активной, пораженной заболеванием зоны при фиброзе печени и считается основным движущим фактором при фиброзе (Mehal et al., Nat Med 2011; 17: 552-553). LOXL2 связан с зонами активного фиброгенеза в пораженных тканях.

IPF является специфической формой хронической, прогрессирующей, фиброзирующей интерстициальной пневмонии неясной этиологии, встречающейся преимущественно у пожилых людей, ограниченной легкими и связанной с гистопатологическим и/или рентгенологическим паттерном UIP. Это заболевание клинически характеризуется прогрессирующим ухудшением одышки и легочной функции, а патологически - образованием рубцовой ткани в легких при отсутствии какой-либо известной провокации. Пациенты с симптомами IPF обычно имеют возраст от 40 до 70 лет, при этом медианный возраст проявления составляет 66 лет.

IPF характеризуется снижением функции легких с течением времени. Наиболее заметными симптомами IPF являются одышка, вызванная физической нагрузкой, и хронический сухой кашель, которые мешают повседневной деятельности пациентов. Помимо ограничивающих дефектов легочной функции к другим частым клиническим признакам IPF относятся влажные хрипы в нижних отделах дыхательных путей и вызванный гипоксией симптом "барабанных пальчиков". Результаты ретроспективных исследований свидетельствуют, что симптомы предшествуют постановке диагноза IPF на протяжении от 6 месяцев до 2 лет. Симптомы появляются медленно, но в течение нескольких месяцев или лет симптомы ухудшаются, а функция легких медленно снижается, что приводит к гипоксии и, в конечном итоге, смерти от дыхательной недостаточности. Существует 3 возможных клинических течения болезни в случае IPF: а) медленное физиологическое ухудшение с увеличением тяжести одышки, что является наиболее распространенным; б) быстрое ухудшение и прогрессирование до смертельного исхода; или в) периоды относительной стабильности, перемежающиеся с периодами острого ухудшения дыхательной функции, которые иногда проявляются при госпитализации по поводу дыхательной недостаточности. Согласно оценкам, медианное время дожития при IPF составляет от 2 до 5 лет с момента постановки диагноза.

Хотя IPF считается нарушением неизвестной этиологии по определению, был выявлен ряд потенциальных факторов риска. Курение сигарет тесно связано с IPF. Кроме того, было установлено, что с повышенным риском развития IPF связаны различные другие экологические и профессиональные воздействия металлической пыли, древесной пыли, работы в сельском хозяйстве, парикмахерских услуг, резки/полировки камня, животноводства и пыли растительного/животной происхождения.

Обычная интерстициальная пневмония имеет гистологическую/рентгенологическую картину, связанную с IPF. Гистологическая картина UIP состоит из нормального легкого, чередующегося с пятнами плотного фиброза.

Синдром Хаммана-Рича также известен как острая интерстициальная пневмония или AIP и имеет быстрое клиническое течение (от дней до недель), высокий уровень смертности и характерный гистопатологический вид на биоптате; преобладающим гистопатологическим признаком является диффузное альвеолярное повреждение (DAD).

Медианный возраст AIP в опубликованных случаях составляет 50 лет. При ведении пациентов с AIP/DAD зачастую применяют иммуносупрессивное лечение, обычно в форме внутривенных высоких доз кортикостероидов. В отличие от этого известно, что при IPF иммуносупрессивная терапия неэффективна в качестве поддерживающей терапии.

ILD может быть диагностировано у пациентов в возрасте до 18 лет, оно известно как интерстициальное заболевание легких у детей (chILD). Иммунокомпетентных детей с ILD обычно лечат некоторым типом иммуносупрессивной терапии, чаще всего кортикостероидами. Полагают, что фиброз является следствием постоянного воспаления. В целом, chILD можно разделить на 2 основные категории: заболевания, которые проявляются вскоре после рождения, и заболевания, которые развиваются в возрасте старше 2 лет. Заболевания, проявляющиеся в возрасте старше 2 лет, как правило, лечат противовоспалительной терапией, в частности, кортикостероидами. В отличие от этого, заболевания в возрасте до 2 лет, как правило, являются заполняющими воздушное пространство заболеваниями с ассоциированным интерстициальным фиброзом (т.е. не похожим на ILD у взрослых) и имеют тенденцию плохого прогноза в сравнении с более старшими детьми с chILD. Пациенты с chILD возрастом до 2 лет включают подгруппу младенцев с мутациями транспортера АТФ-связывающей кассеты А3 (ABCA3) и поверхностно-активного белка С. Хотя многие мутации поверхностно-активного белка приводят к смертельному исходу от острой неонатальной дыхательной недостаточности, у некоторых пациентов с меньшим количеством тяжелых мутаций развивается хроническое интерстициальное заболевание легких, которое не поддается лечению стандартной терапией.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, в настоящем документе описан способ лечения фиброза легких у млекопитающего, предусматривающий введение селективного ингибитора LOXL2 нуждающемуся в том млекопитающему. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, селективный ингибитор LOXL2 представляет собой соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, селективный ингибитор LOXL2 представляет собой хлористоводородную соль соединения I. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, селективный ингибитор LOXL2 представляет собой мезилатную соль соединения I.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват применяют при лечении или предупреждении развития связанного с фиброзом легких заболевания или состояния. Фиброз легкого включает большое количество синдромов и заболеваний. К иллюстративным заболеваниям относятся идиопатический легочный фиброз (IPF), идиопатическая интерстициальная пневмония и синдром острой дыхательной недостаточности (ARDS). К фиброзу легких также относятся без ограничения криптогенный фиброзирующий альвеолит, хроническую фиброзирующую интерстициальную пневмонию, интерстициальное заболевание легких (ILD) и диффузное паренхиматозное заболевание легких (DPLD).

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват применяют при лечении или предупреждении развития фиброза легких.

Патогенез большинства фиброзов легких, включая вышеупомянутые заболевания, недостаточно изучен, однако все они характеризуются притоком воспалительных клеток и последующим увеличением синтеза и отложением богатого коллагеном внеклеточного матрикса.

IPF характеризуется воспалением и в конечном итоге фиброзом легочной ткани; хотя эти два симптома также могут быть разобщены. Этиология IPF неизвестна; он может возникнуть либо на фоне аутоиммунного нарушения, либо в результате инфекции. Симптомы IPF включают диспноэ (т.е. одышку), которая становится основным симптомом по мере прогрессирования заболевания, и сухой кашель. Смерть может возникнуть в результате гипоксемии, недостаточности в правом отделе сердца, сердечного приступа, эмболии легкого, инсульта или инфекции легких, которые могут быть вызваны этим заболеванием.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват применяют при лечении или предупреждении развития фиброзного состояния легкого. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, фиброзное состояние легкого выбрано из одного или нескольких из легочного фиброза, идиопатического легочного фиброза (IPF), обычного интерстициального пневмонита (UIP), интерстициального заболевания легких, криптогенного фиброзирующего альвеолита (CPA), облитерирующего бронхолита или бронхоэктаза. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, фиброз легкого развивается на фоне заболевания, токсина, инсульта, медицинского лечения или их комбинации. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, фиброз легкого связан с одним или несколькими из патологического процесса, такого как асбестоз и силикоз; вредного производственного фактора; загрязнения окружающей среды; курения сигарет; связанных с соединительной тканью аутоиммунных нарушений (например, ревматоидного артрита, склеродермии и системной эритематозной волчанки (SLE)); связанного с соединительной тканью нарушения, такого как саркоидоз; инфекционного заболевания, например, инфекции, в частности хронической инфекции; медицинского лечения, включая без ограничения лучевую терапию и терапию лекарственными средствами, например, химиотерапию (например, лечение с помощью блеомицина, метотрексата, амиодарона, бусульфана и/или нитрофурантоина). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, фиброзное состояние легкого, подвергаемое лечению с помощью способов по настоящему изобретению, связано (например, развилось на фоне) с противораковым лечением, например, лечением рака (например, плоскоклеточной карциномы, рака яичек, болезни Ходжкина с помощью блеомицина).

У людей с IPF более высокие уровни LOXL2 (sLOXL2) в сыворотке связаны с повышенным риском прогрессирования заболевания IPF (Chien et al. Eur Respir J 2014; 43: 1430-1438). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, уровни sLOXL2 позволяют прогнозировать ответ пациента с IPF на целенаправленную терапию селективным ингибитором LOXL2 (например, соединением I или его фармацевтически приемлемыми солью или сольватом). Пациенты с высокими исходными уровнями LOXL2 подвержены повышенному риску неблагоприятного исхода IPF. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват применяют для лечения фиброзного заболевания или состояния у человека, при котором уровень sLOXL2 по меньшей мере в 2 раза, по меньшей мере в 4 раза, по меньшей мере в 6 раз, по меньшей мере в 8 раз, по меньшей мере в 10 раз, по меньшей мере в 20 раз, по меньшей мере в 50 раз или по меньшей мере в 100 раз выше уровня sLOXL2 человека без фиброзного заболевания или состояния. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, фиброзное заболевание или состояние представляет собой фиброз легких. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, фиброзное заболевание или состояние представляет собой IPF.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, тяжесть идиопатического легочного фиброза оценивают путем оценки симптомов, проведения исследований функции легких, способность переносить физическую нагрузку, структуры легких с помощью КТ-сканирования и с применением респираторного опросника больницы Святого Георгия (SGRQ).

Исследования функции легких (PFT) являются важным инструментом при оценке степени тяжести IPF. Самым простым для проведения исследованием является спирометрия, которая включает максимальный выдох через мундштук после максимального вдоха. Результатом является форсированная жизненная емкость (FVC). Это количество воздуха, которое выдыхают после максимального вдоха.

Результаты сравнивают с нормальными показателями с поправкой на возраст, пол и расу. Результаты отображают в виде объема воздуха, а также прогнозируемого процента. Нормальный результатом является приблизительно 80% от прогнозируемого или выше. Не существует единого согласованного порога для постановки IPF по FVC, но многие клиницисты применяют следующее: легкий IPF при приблизительно >75% от прогнозируемого FVC, умеренный IPF при приблизительно 50-75% от прогнозируемого FVC, тяжелый IPF при приблизительно 25-49% от прогнозируемого FVC и очень тяжелый IPF при приблизительно <25% от прогнозируемого FVC. Более важным, чем конкретное значение FVC, является изменение FVC с течением времени. Снижение FVC на >5-10% связано с повышенным риском смертельного исхода.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, введение соединения I или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата человеку с фиброзом легких повышает FVC человека. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват повышают FVC человека с фиброзом легких приблизительно на 5%, приблизительно на 10%, приблизительно на 15%, приблизительно на 20%, приблизительно на 25%, приблизительно на 30%, приблизительно на 35%, приблизительно на 40%, приблизительно на 45%, приблизительно на 50%, приблизительно на 55%, приблизительно на 60%, приблизительно на 65%, приблизительно на 70%, приблизительно на 75%, приблизительно на 80%, приблизительно на 85%, приблизительно на 90%, приблизительно на 95%, приблизительно на 100% или более чем на 100%.

Диффузионная способность является еще одним типом исследования функции легких. Она является показателем того, как происходит газообмен через легкие. Результаты представляют в процентах от прогнозируемых значений. Более низкие значения указывают на более поздние стадии заболевания. Значения менее 40% связаны с худшей выживаемостью. Снижение диффузионной способности также связано с худшим исходом. Диффузионная способность легких по монооксиду углерода (DLCO) определяет, сколько кислорода проходит от альвеол легких до кровотока.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, введение соединения I или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата человеку с фиброзом легких повышает DLCO. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват повышают DLCO человека с фиброзом легких приблизительно на 5%, приблизительно на 10%, приблизительно на 15%, приблизительно на 20%, приблизительно на 25%, приблизительно на 30%, приблизительно на 35%, приблизительно на 40%, приблизительно на 45%, приблизительно на 50%, приблизительно на 55%, приблизительно на 60%, приблизительно на 65%, приблизительно на 70%, приблизительно на 75%, приблизительно на 80%, приблизительно на 85%, приблизительно на 90%, приблизительно на 95%, приблизительно на 100% или более чем на 100%.

С помощью теста на шестиминутную прогулку измеряют способность переносить физическую нагрузку (пройденное расстояние, насыщение кислородом во время физической нагрузки, а также частота сердечных сокращений и артериальное давление).

КТ-сканирование с высоким разрешением позволяет оценить структурную степень фиброза - как много присутствует фиброза. Более выраженный фиброз на рентгенограмме связан с более плохими исходами. Увеличение степени фиброза со временем также связано с менее хорошими исходами.

К другим факторам, связанным с более плохим прогнозом, относят преклонный возраст, пол, запись

в анамнезе о злом курении, недостаточный вес, развитие легочной гипертонии и обострения основного заболевания. Пациенты с IPF также подвержены повышенному риску развития рака легких, что оказывает сильное влияние на прогноз.

Респираторный опросник больницы Святого Георгия (SGRQ) позволяет получить коэффициент, предназначенный для измерения и количественной оценки состояния здоровья у пациентов с хроническим ограничением воздушного потока. Было показано, что он хорошо коррелирует с установленными показателями уровня симптомов, активности заболевания и инвалидизации (Jones et al., *The St. George's Respiratory Questionnaire*. *Resp Med* 1991; 85 (suppl B):2531; Jones et al., *A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation*. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1321-1327; Barr et al., *American translation, modification, and validation of the St. George's Respiratory Questionnaire*. *Clin Ther*. 2000 Sep, 22(9): 1121-45).

SGRQ заполняют самостоятельно. В первой части SGRQ ("Симптомы") оценивают симптоматику, включая частоту кашля, выделения мокроты, хрипы, одышку, а также продолжительность и частоту приступов одышки или хрипов. Оценку повторяют с 1, 3 или 12-месячным воспроизведением. Вторая часть состоит из двух компонентов: "Активность" и "Воздействия". Раздел "Активность" посвящен действиям, которые вызывают одышку или ограничены из-за одышки. Раздел "Воздействия" охватывает ряд факторов, в том числе влияние на занятость, контроль за состоянием здоровья, панику, появление признаков, характерных для определенной болезни, потребность в лекарствах, побочные эффекты от назначенных средств терапии, прогнозы в отношении состояния здоровья и нарушения повседневной жизни.

Баллы варьируют от 0 до 100, причем более высокие баллы указывают на большее количество ограничений. Исходя из эмпирических данных и интервью с пациентами, средний балл изменений в 4 единицы связан с малоэффективным лечением, 8 единиц в случае умеренно эффективного изменения и 12 единиц в случае очень эффективного лечения (Jones PW., *Eur Respir J* 1994, 7:55-62; Jones PW. *Eur Respir J*. 2002 Mar, 19(3):398-404).

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, введение соединения I или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата человеку с фиброзом легких приводит в результате к уменьшению балла SGRQ. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, балл SGRQ снижается по меньшей мере на 1 единицу, по меньшей мере на 2 единицы, по меньшей мере на 3 единицы, по меньшей мере на 4 единицы, по меньшей мере на 5 единиц, по меньшей мере на 6 единиц, по меньшей мере на 7 единиц, по меньшей мере на 8 единиц, по меньшей мере на 9 единиц, по меньшей мере на 10 единиц, по меньшей мере на 11 единиц, по меньшей мере на 12 единиц или более чем на 12 единиц.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват применяют для замедления ухудшения функции легких у человека с фиброзом легких. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват применяют для уменьшения частоты обострений заболевания у человека с фиброзом легких. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват применяют для увеличения продолжительности жизни человека с фиброзом легких. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват применяют для замедления ухудшения функции легких, уменьшения частоты обострений заболевания и увеличения продолжительности жизни у человека с фиброзом легких.

Поскольку нормальное легкое заменяется рубцовой тканью, нарушается способность легких обмениваться газом и доставлять кислород в кровь. Если вовлечено достаточное количество легких, это может привести к снижению уровня кислорода в крови. Это называется гипоксемией или гипоксией. Уровень кислорода в крови измеряют двумя способами.

Неинвазивные измерения кислорода производят с помощью пульсоксиметра. Пульсоксиметр считывает насыщение, с помощью которого измеряют процент гемоглобина, который переносит кислород. Нормальные значения находятся между 96-100%.

Более точный способ измерения количества кислорода в крови - с помощью газа в артериальной крови. Для этого необходимо ввести иглу в артерию запястья и забрать несколько миллилитров крови. Затем производят непосредственное измерение давления кислорода.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, кислород вводят человеку, когда значения насыщения составляют менее 88-89% либо в состоянии покоя, либо при активности, либо во время сна. Значения насыщения кислородом в состоянии покоя обычно выше, чем насыщение кислородом при физической нагрузке. Насыщение кислородом во сне обычно находится между ними.

Кислород подают из резервуаров или концентраторов через носовую канюлю. Обычные значения скорости потока начинаются с 2 литров в минуту, но при необходимости могут быть увеличены. Усовершенствованные системы доставки, такие как Oximizer pendant, могут улучшить доставку кислорода пациентам, которым необходимы высокие значения скорости потока.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, в прогрессировании развития IPF играет роль гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (GERD). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, совместно с соединением I или его фармацевтически приемлемыми солью или сольватом вводят подавляющее кислотность терапевтическое средство. К подавляющему кислотность терапевтиче-

скому средству относятся без ограничения блокаторы H<sub>2</sub> (например, циметидин, фамотидин, лафутидин, низатидин, ранитидин, роксатидин, тиотидин) и ингибиторы протонного насоса (например, омепразол).

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, совместно с соединением I или его фармацевтически приемлемыми солью или сольватом производят вакцинацию от пневмонии. К подходящим вакцинам относятся без ограничения полисахаридные вакцины и конъюгированные вакцины. Полисахаридная вакцина, наиболее часто применяемая сегодня (PneumoVax), состоит из очищенных полисахаридов из 23 серотипов (1, 2, 3, 4, 5, 6b, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F и 33F). Конъюгированные вакцины состоят из капсульных полисахаридов, ковалентно связанных с анатоксином дифтерии CRM197. Примером конъюгированной вакцины является Pnevnaq 13. PneumoVax дают в виде 2 доз, разделенных по меньшей мере 5 годами и отделенных от Pnevnaq по меньшей мере одним годом. Pnevnaq дают в виде однократной дозы.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, совместно с соединением I или его фармацевтически приемлемыми солью или сольватом производят легочную реабилитацию. Легочная реабилитация является структурированной программой упражнений, которая фокусируется как на аэробике, так и на силовых тренировках.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, совместно с соединением I или его фармацевтически приемлемыми солью или сольватом вводят один или несколько подавляющих кашель лекарственных препаратов. Кашель может быть одним из самых неприятных симптомов IPF. К средствам для лечения кашля относятся без ограничения отхаркивающие средства, противокашлевые средства или подавляющие кашель средства, антигистаминные средства, противоотечные средства, стероиды, бензонататы, талидомид, каннабиноиды, мед и сахарные сиропы.

К отхаркивающим средствам относятся без ограничения ацетилцистеин и гвайфенезин.

К противокашлевым средствам или подавляющим кашель средствам относятся без ограничения кодеин, фолкодин, декстрометорфан, носкапин и бутамират.

К антигистаминным средствам относятся без ограничения мепирамин (пириламин), антазолин, дифенгидрамин, паракарбиноксамин, доксиламин, клемастин, дименгидринат, фенирамин, хлорфенамин (хлорфенирамин), дексхлорфенирамин, бромфенирамин, трипролидин, цетиризин, циклизин, хлорциклизин, гидроксизин, меклизин, лоратадин, дезлоратадин, прометазин, алимемазин (тримепразин), ципрогептадин, азатадин, кетотифен, акривастин, астемизол, цетиризин, мизоластин, терфенадин, азеластин, левокабастин, олопатадин, левоцетиризин, фексофенадин.

К противоотечным средствам относятся без ограничения эфедрин.

К стероидам относятся без ограничения бетаметазон, преднизолон, алклометазон, альдостерон, амцинонид, беклометазон, бетаметазон, будесонид, циклесонид, клобетазол, клобетазон, клокортолон, клопреднол, кортизон, кортивазол, дефлазакорт, дезоксикортикостерон, дезонид, дезоксиметазон, дезоксикортон, дексаметазон, дифлоразон, дифлукортолон, дифлупреднат, флуکلоролон, флудрокортизон, флудроксикортид, флуметазон, флунизолид, флуоцинолона ацетонид, флуоцинонид, флуокортин, флуокортолон, фторметолон, флуперолон, флупредниден, флутиказон, формокортал, галцинонид, галометазон, гидрокортизон/кортизол, гидрокортизона ацепонат, гидрокортизона бутепрат, гидрокортизона бутират, лотепреднол, медризон, мепреднизон, метилпреднизолон, метилпреднизолона ацепонат, мометазона фууроат, параметазон, предникарбат, преднизон/преднизолон, римексолон, тиксокортол, триамцинолон и улобетазол.

К каннабиноидам относятся без ограничения каннабис, маринол, дронабинол.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, мед или сахарные сиропы смягчают кашель.

В соответствии с еще одним описанным в настоящем документе вариантом осуществления, соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят совместно по меньшей мере с одним средством, применяемым при лечении респираторных состояний. К применяемым при лечении респираторных состояний средствам относятся без ограничения бронходилататоры (например, симпатомиметические средства и производные ксантина), антагонисты лейкотриеновых рецепторов, ингибиторы образования лейкотриенов, модуляторы лейкотриенов, назальные противоотечные средства, дыхательные ферменты, легочные сурфактанты, антигистамины (например, мепирамин (пириламин), антазолин, дифенгидрамин, карбиноксамин, доксиламин, клемастин, дименгидринат, фенирамин, хлорфенамин (хлорфенирамин), дексхлорфенирамин, бромфенирамин, трипролидин, цетиризин, циклизин, хлорциклизин, гидроксизин, меклизин, лоратадин, дезлоратадин, прометазин, алимемазин (тримепразин), ципрогептадин, азатадин, кетотифен, акривастин, астемизол, цетиризин, мизоластин, терфенадин, азеластин, левокабастин, олопатадин, левоцетиризин, фексофенадин), муколитики, кортикостероиды, антихолинэргические средства, противокашлевые средства, анальгетики, отхаркивающие, альбутерол, эфедрин, эпинефрин, формотерол, метапротеренол, тербуталин, будезонид, циклезонид, дексаметазон, флунизолид, флутиказона пропионат, триамцинолона ацетонид, ипратропия бромид, псевдоэфедрин, теофиллин, монтелукаст, зафирлукаст, амбрисентан, босентан, энрасентан, ситаксентан, тезосентан, илопрост, трепростинил, пирфенидон, нинтеданиб, ингибиторы 5-липоксигеназоактивирующего белка (FLAP), модуляторы FLAP и ингибиторы 5-LO.

В соответствии с конкретным описанным в настоящем документе вариантом осуществления, соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят совместно по меньшей мере с одним противовоспалительным средством. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват совместно вводят по меньшей мере с одним дополнительным средством, выбранным без ограничения из эпинефрина, изопротеренола, орципреналина, бронходилататоров, глюкокортикоидов, модификаторов лейкотриенов, стабилизаторов тучных клеток, ксантинов, антихолинергических средств,  $\beta$ -2-агонистов, ингибиторов FLAP, модуляторов FLAP или ингибиторов 5-LO. К агонистам  $\beta$ -2 относятся без ограничения агонисты  $\beta$ -2 короткого действия (например, сальбутамол (альбутерол), левальбутерол, тербуталин, пирбутерол, прокатерол, метапротеренол, фенотерол и битолтерола мезилат) и агонисты  $\beta$ -2 пролонгированного действия (например, сальметерол, формотерол, бамбутерол и кленбутерол). К ингибиторам FLAP и/или модуляторам FLAP относятся без ограничения 3-[3-трет-бутилсульфанил-1-[4-(6-метокси-пиридин-3-ил)-бензил]-5-(пиридин-2-илметокси)-1H-индол-2-ил]-2,2-диметил-пропионовая кислота, 3-[3-трет-бутилсульфанил-1-[4-(6-этокси-пиридин-3-ил)-бензил]-5-(5-метил-пиридин-2-илметокси)-1H-индол-2-ил]-2,2-диметил-пропионовая кислота, МК-886, МК-0591, BAY-x1005, MN-001 и соединения, которые можно найти в US 2007/0225285, US 2007/0219206, US 2007/0173508, US 2007/0123522 и US 2007/0105866 (каждый из которых, таким образом, включен в настоящий документ посредством ссылки). К глюкокортикоидам относятся без ограничения беклометазон, будесонид, циклесонид, флутиказон и мометазон. К антихолинергическим средствам относятся без ограничения ипратропий и тиотропий. К стабилизаторам тучных клеток относятся без ограничения хромогликат и недокромил. К ксантинам относятся без ограничения аминофиллин, теобромин и теофиллин. К антагонистам лейкотриена относятся без ограничения монтелукаст, томелукаст, пранлукаст и зафирлукаст. К ингибиторам 5-LO относятся без ограничения zileuton, VIA-2291 (ABT761), AZ-4407 и ZD-2138 и соединения, которые можно найти в US 2007/0149579, WO2007/016784.

Согласно одному аспекту, соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят совместно с одним или несколькими средствами, применяемыми для лечения астмы, включая без ограничения комбинированные ингаляционные препараты (препарат для пероральной ингаляции флутиказона и сальметерола (например, адваир)); ингаляционные агонисты бета-2 (ингаляционный препарат альбутерола; раствор альбутерола для небулайзера; формотерол; препарат для пероральной ингаляции изопротеренола; левальбутерол; ингаляционный препарат метапротеренола; препарат для пероральной ингаляции пирбутерола ацетата; препарат для аэрозольной ингаляции сальметерола; препарат для порошковой ингаляции сальметерола; ингаляционный препарат тербуталина); ингаляционные кортикостероиды (препарат для пероральной ингаляции беклометазона; ингаляционный раствор будесонида; ингаляционный препарат будесонида; препарат для пероральной ингаляции флунизолида; аэрозоль для ингаляции флутиказона; порошок флутиказона для пероральной ингаляции; порошок для ингаляции мометазона; препарат для пероральной ингаляции триамцинолона); модификаторы лейкотриена (монтелукаст; зафирлукаст; zileuton); стабилизаторы тучных клеток (препарат для ингаляции кромолина; препарат для пероральной ингаляции недокромилла); моноклональные антитела (омализумаб); пероральные агонисты бета-2 (пероральный сироп альбутерола; пероральные таблетки альбутерола; метапротеренол; тербуталин); бронходилататор (аминофиллин; окстрифиллин; теофиллин).

Согласно одному аспекту, соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят совместно с одним или несколькими средствами для лечения аллергии, включая без ограничения антигистаминные и противоотечные комбинации (цетиризин и псевдоэфедрин; дезлоратадин и псевдоэфедрин ER; фексофенадин и псевдоэфедрин; лоратадин и псевдоэфедрин); антигистаминные препараты (спрей для носа азеластин; бромфенирамин; пероральная суспензия бромфенирамина; карбиноксамин; цетиризин; хлорфенирамин; клемастин; дезлоратадин;

дексхлорфенирамин ER; пероральный сироп дексхлорфенирамина; пероральный дифенгидрамин; фексофададин; лоратадин; прометазин); противоотечные средства (псевдоэфедрин); модификаторы лейкотриена (монтелукаст; гранулы монтелукаста); назальные антихолинергические средства (ипратропий); назальные кортикостероиды (назальный ингаляционный препарат беклометазона; препарат для назальной ингаляции будесонида; ингаляционный препарат флунизолида; назальный ингаляционный препарат флутиказона; назальный спрей мометазона; назальный ингаляционный препарат триамцинолона; спрей триамцинолона); назальные противозастойные средства (фенилэфрин); стабилизаторы назальных тучных клеток (спрей для носа кромолин).

Согласно одному аспекту, соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят совместно с одним или несколькими средствами, применяемыми для лечения хронического обструктивного заболевания легких (COPD), включая без ограничения антихолинергические средства (препарат для пероральной ингаляции ипратропия бромида); комбинированные ингаляционные препараты (альбутерола и ипратропия (например, комбивент, дуонерб); препарат для пероральной ингаляции флутиказона и сальметерола (например, адваир)); кортикостероиды (таблетки дексаметазона; флуорокортизона ацетат; таблетки гидрокортизона; метилпреднизолон; жидкий препарат преднизолон; перо-

ральный преднизон; пероральный триамцинолон); ингаляционные агонисты бета-2 (препарат для ингаляции альбутерола; раствор альбутерола для небулайзера; формотерол; препарат для пероральной ингаляции изопротеренола; левальбутерол; ингаляционный препарат метапротеренола; препарат для пероральной ингаляции пирбутерола ацетата; препарат для аэрозольной ингаляции сальметерола; препарат для порошковой ингаляции сальметерола; ингаляционный препарат тербуталина); ингаляционные кортикостероиды (препарат для пероральной ингаляции беклометазона; ингаляционный раствор будесонида; препарат для ингаляции будесонида; препарат для пероральной ингаляции флунизолида; аэрозоль для ингаляции флутиказона; порошок флутиказона для пероральной ингаляции; препарат для пероральной ингаляции триамцинолона); муколитики (гвайфенезин); пероральные агонисты бета-2 (пероральный сироп альбутерола; пероральные таблетки альбутерола; метапротеренол; тербуталин); бронходилататор (аминофиллин; окстрифиллин; теофиллин).

В соответствии с одним вариантом осуществления, соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят совместно с ингаляционными кортикостероидами.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, совместно с соединением I или его фармацевтически приемлемыми солью или сольватом вводят иммуносупрессивное средство. К иммуносупрессивным средствам относятся без ограничения преднизон и азатиоприн.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, совместно с соединением I или его фармацевтически приемлемыми солью или сольватом вводят низкие дозы преднизона.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, совместно с соединением I или его фармацевтически приемлемыми солью или сольватом вводят N-ацетилцистеин (NAC).

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват применяют в комбинации с другим терапевтическим средством, которое пригодно при лечении фиброза легких, такого как IPF. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, к терапевтическим средствам, которые пригодно при лечении фиброза легких, такого как IPF, относятся средства, которые замедляют ухудшение функции легких с течением времени. К терапевтическим средствам, которые замедляют ухудшение функции легких с течением времени, относятся без ограничения пирфенидон и нинтеданиб. Предусмотрены дополнительные терапевтические средства, такие как иматиноб и другие ингибиторы тирозинкиназ, PBI-4050, рекомбинантный пентраксин-2/SAP (PRM-151), аэрозольный IFN- $\gamma$ , ингибиторы активности CTGF (FG-3019), антагонисты рецепторов LPA (BMS-986020, SAR100842), ингибиторы аутоаксина (GLPG-1690, PAT-409), ингибиторы галектина-3 (TD 139), типелукаст (MN-001), антагонисты интегрин (STX-100/BG00011, GSK3008348), ингибиторы PI3K (GSK2126458), ингибиторы JNK (CC-90001), ингибиторы ROCK (KD025), соединения против IL-13 (травокиумаб, лебрикизумаб, QAX-576), антагонисты CCL2, CCL2a (CNTO888), антагонисты CCR2 (ценикривирок), соединения против CD20 (ритуксимаб), антикоагулянты (дабигатран), средства лечения на основе коллагена V (IW001) и ингибиторы ASK1 (GS4997).

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват применяют в комбинации с пирфенидоном. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, пирфенидон вводят совместно с соединением I или его фармацевтически приемлемыми солью или сольватом вплоть до максимальной ежедневной дозы 2403 мг.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват применяют в комбинации с нинтеданибом. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, нинтеданиб вводят совместно с соединением I или его фармацевтически приемлемыми солью или сольватом вплоть до максимальной ежедневной дозы 300 мг.

Отдельные соединения таких комбинаций вводят либо последовательно, либо одновременно в отдельных или комбинированных фармацевтических препаратах. В соответствии с одним вариантом осуществления, отдельные соединения будут вводить одновременно в комбинированном фармацевтическом препарате. Специалистам в настоящей области техники будут понятны подходящие дозы известных терапевтических средств.

Упомянутые в настоящем документе комбинации для удобства представлены для применения в форме фармацевтических композиций вместе с фармацевтически приемлемым разбавителем(-ями) или носителем(-ями).

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят взрослому человеку с фиброзом легких. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, фиброзом легких является IPF. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, возраст взрослого человека составляет >18 лет, >20 лет, >25 лет, >30 лет, >35 лет, >40 лет, >45 лет, >50 лет, >55 лет, >60 лет, >65 лет, >70 лет, >75 лет, >80 лет или >85 лет. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, возраст взрослого человека составляет от 30 до 85 лет, от 35 до 85 лет, от 40 до 85 лет, от 45 до 85 лет или от 40 до 80 лет.

Идиопатический легочный фиброз чаще поражает взрослых мужчин, а не женщин. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят взрослому мужчине с фиброзом легких.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединение I или его фармацевтически

приемлемые соль или сольват вводят ребенку с ILD. Возраст ребенка составляет <18 лет. При хроническом ILD у детей возрастом от 0 до 2 лет наблюдают иной спектр состояний в сравнении с детьми возрастом от 2 до 18 лет. Генетические нарушения и нарушения развития, затрагивающие дыхательные пути, более вероятны у детей в возрасте от 0 до 2 лет. После 2-летнего возраста заболевания у детей имеют тенденцию несколько напоминать IPF у взрослых (т. е. являются более фиброзными). Существует также подгруппа младенцев с рецессивными мутациями ABCA3, которые вызывают детское интерстициальное заболевание легких.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят ребенку с ILD, причем возраст ребенка составляет <18 лет, от 0 до <2 лет или от >2 до <18 лет.

Легочно-альвеолярный протеиноз (РАР).

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, в настоящем документе раскрыто применение соединения I или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата при лечении или предупреждении развития легочно-альвеолярного протеиноза (РАР). Легочно-альвеолярный протеиноз (РАР) представляет собой заболевание легких, при котором в альвеолах, граничащих с зоной газообмена, происходит аномальное накопление легочных поверхностно-активных фосфолипидов и белковых компонентов. РАР может встречаться в первичной форме или вторичной в условиях злокачественных новообразований (особенно при миелоидном лейкозе), легочной инфекции или воздействия пыли или химических веществ из окружающей среды. Также были выявлены редкие наследственные формы, что свидетельствует о наличии генетического компонента в некоторых случаях.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, LOXL2 экспрессируется в ткани РАР, но не в нормальной ткани легких. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, LOXL2 способствует развитию РАР.

Различают две формы РАР: (1) первичную (идиопатическую) и (2) вторичную (вследствие легочных инфекций, гематологических злокачественных новообразований и вдыхания минеральной пыли, такой как кремнезем, оксид титана, алюминий и инсектициды). Заболеваемость РАР повышается у пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями и СПИДом, что свидетельствует о связи с иммунной дисфункцией.

Альвеолы при РАР заполняются белковым материалом, который был тщательно проанализирован и определен как нормальный сурфактант, состоящий из липидов и сурфактант-ассоциированных белков А, В, С и D (SP-A, SP-C, SP-D). Существуют доказательства нарушения гомеостатического механизма либо выработки сурфактанта, либо клиренса альвеолярными макрофагами и реснитчатым эпителием. Была продемонстрирована четкая взаимосвязь между РАР и нарушенным созреванием макрофагов.

Заболеваемость для мужчин в 4 раза выше, чем для женщин. На момент начала заболевания возраст пациент обычно составляет 20-50 лет.

У пациентов с РАР обычно имеет место постепенное появление симптомов, включая без ограничения постоянный сухой кашель (или скудное образование мокроты), прогрессирующую одышку, усталость и недомогание, потерю веса, периодическое слабое проявление лихорадки и/или ночную потливость, плевритную боль в груди, цианоз и кровохарканье.

Этиология РАР неизвестна. Причины могут включать вдыхание кремнеземной пыли (острый силикопротеиноз), воздействие инсектицидов, алюминиевой пыли, диоксида титана и других неорганических загрязнений, гематологические злокачественные новообразования, миелоидные нарушения, непереносимость лизинурического белка, ВИЧ-инфекция (СПИД), сообщение о случае лефлуномида и модифицирующая заболевание терапия ревматоидного артрита. К различным факторам можно отнести гиперчувствительный пневмонит, рак легких, мелкоклеточный рак легких, овсяноклеточный рак легких (мелкоклеточный), пневмонию, вызванную *Pneumocystis carinii*, отек легких и кардиогенный саркоидоз.

Никакой специфической терапии для РАР не существует. Стандартом лечения является последовательный лаваж всего легкого. Контроль РАР зависит от прогрессирования болезни, сопутствующих инфекций и степени физиологического нарушения. Стандартом лечения РАР является механическое удаление липопротеинового материала посредством лаважа всего легкого, который часто повторяют. Исторически сложилось так, что пациентов лечат системными стероидами, муколитиками (аэрозоль) и протеиназой (аэрозоль) без особого успеха. При вторичном РАР также необходимо соответствующее лечение лежащей в основе причины. Врожденный РАР благоприятно отвечает на трансплантацию легких.

Трансплантация легкого является предпочтительным лечением у пациентов с врожденным РАР и у взрослых пациентов с конечной стадией интерстициального фиброза. Основными осложнениями являются инфекции легких от *N. asteroides*, *Pneumocystis carinii* и/или внутриклеточных *Mycobacterium avium*. Легочный фиброз также может осложнить РАР.

Заболевание печени.

Лизилоксидаза-подобный белок 2 (LOXL2) экспрессируется в фиброзной ткани печени человека, где он осуществляет сшивание коллагена и других компонентов матрикса, что приводит в результате к повышенной жесткости, активации фибробластов и динамическому процессу ремоделирования матрикса и фиброгенеза. LOXL2 экспрессируется в фиброзной ткани печени, появившейся в результате заболева-

ний человека различной этиологии, включая гепатит С, неалкогольный стеатогепатит (NASH), алкогольный стеатогепатит (ASH), болезнь Вильсона и первичный билиарный цирроз печени, в дополнение к мышинным моделям склерозирующего холангита.

Хронические заболевания печени по-разному влияют на ткани печени, например, приводя к фиброзу и стеатозу.

Любое затяжное агрессивное воздействие на печень вызовет воспаление, которое затем приводит к образованию фиброзной рубцовой ткани в печени, создавая фиброз печени. Таким образом, этот фиброз представляет собой процесс рубцевания, который заменит поврежденные клетки печени. Степень этого фиброза может варьировать, и его описывают несколькими стадиями. Нормальная печень находится на стадии между F0 и F1. Стадия F2 обозначает легкий фиброз, а F3 является тяжелым фиброзом. "Цирроз" определяют на стадии F4, когда рубцовая ткань уже есть во всей печени.

Фиброз дезорганизует структуру печени как анатомически, так и функционально. Когда фиброз достигает стадии цирроза, он изначально полностью бессимптомный; это стадия компенсированного цирроза, т.е. без осложнений. Затем цирроз печени декомпенсируется, и появляются печеночные осложнения. Осложнения печени включают без ограничения портальную гипертензию, которая развивается на фоне фиброза печени (это препятствует венозному кровообращению и вызывает повышение давления в портальной вене), асцит (который представляет собой образование выпота жидкости в брюшной полости, который может подвергнуться заражению), иктерус (желтуху), печеночную энцефалопатию (что соответствует неврологическим расстройствам в результате накопления токсинов, которые не расщепляются печенью), первичный рак печени (который является окончательным осложнением, а также может называться гепатоклеточной карциномой).

Степень фиброза является важным прогностическим параметром. Выраженность фиброза является одним из факторов, влияющих на диагностику и решения касательно терапии, а также критерием для отслеживания хода заболевания и эффективности терапии.

Стеатоз печени представляет собой накопление жира в печени, превращение в "жирную печень". Это соответствует накоплению липидов (триглицеридов) в клетках печени (гепатоцитах) и может осложнить алкогольную интоксикацию или метаболические нарушения, такие как сахарный диабет 2 типа, ожирение и дислипемия. Такой стеатоз может быть либо изолированным, что делает его чистым стеатозом, либо связанным с гепатитом, что делает его неалкогольным стеатогепатитом (NASH). Стеатоз и NASH образуют неалкогольный жировой метаморфоз печени (NAFLD). Обычно это бессимптомные состояния, но в настоящее время они становятся все более распространенными из-за увеличения числа пациентов с избыточным весом.

В некоторых случаях стеатоз может перерасти в фиброз, который может привести к циррозу.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, в настоящем документе раскрыто применение соединения I или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата при лечении или предупреждении развития заболевания или состояния печени. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, таких как фиброзное заболевание или состояние печени представляет собой (печеночный) фиброз печени, например, любой фиброз печени, независимо от лежащего в основе заболевания печени. Фиброз печени и связанные с фиброзом заболевания печени включают без ограничения заболевание печени, обусловленное заражением вирусом гепатита С (HCV), неалкогольный стеатогепатит (NASH), первичный склерозирующий холангит (PSC), цирроз, фиброз печени и портальную гипертензию, и также могут включать билиарный первичный цирроз печени (PBC), аутоиммунный гепатит, алкогольный цирроз, заболевание с дефицитом ингибитора трипсина альфа 1, наследственный гемохроматоз, болезнь Вильсона, стеатогепатит и цирроз, которые связаны с заражением вирусом гепатита В (HBV) и ВИЧ, и ассоциированными с ними состояниями, такими как хронический вирусный гепатит, неалкогольный жировой метаморфоз печени (NAFLD), алкогольный стеатогепатит (ASH), неалкогольный стеатогепатит (NASH), билиарный первичный цирроз печени (PBC), билиарный цирроз печени, первичный склерозирующий холангит и аутоиммунный гепатит. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, заболевание или состояние представляет собой неалкогольный стеатогепатит (NASH), билиарный первичный цирроз печени (PBC) или первичный склерозирующий холангит (PSC). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, заболевание или состояние представляет собой вирусное заболевание или состояние печени, которое является острым или хроническим. Иллюстративными заболеваниями и состояниями являются заболевание, обусловленное заражением вирусом гепатита С (HCV), вирусом гепатита В (HBV) с повреждением печени, вызванным инфекцией HCV или инфекцией HBV, или без него. Таким образом, предлагаемые способы представляют собой способы противифиброзной терапии у пациентов с заболеванием печени, таким как вирусный гепатит. Согласно некоторым аспектам, заболевание печени представляет собой компенсированное заболевание печени. С другой стороны, оно является декомпенсированным заболеванием печени, таким как заболевание печени, связанное с асцитом, варикозным расширением вен пищевода, энцефалопатией и/или желтухой.

(Печеночный) фиброз печени вовлечен в патологию многочисленных заболеваний печени и может возникать как часть процесса заживления ран при хроническом повреждении печени, как осложнение гемохроматоза, болезни Вильсона, алкоголизма, шистосомоза, вирусного гепатита, обструкции желчных

протоков, воздействия токсинов и метаболических нарушений. Фиброз печени характеризуется накоплением внеклеточного матрикса, которое можно качественно отличить от такового в нормальной печени. При отсутствии контроля фиброз печени прогрессирует в цирроз печени (определяют по наличию инкапсулированных узелков), печеночную недостаточность и смерть. Хронические повреждения печени от источников, включая паразитов и вирусную инфекцию (например, вирус гепатита В (HBV), HCV, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), шистосомоз) или длительный стресс от употребления алкоголя, как правило, приводят к ремоделированию печени, предположительно к инкапсулированию поврежденной области и защите оставшейся ткани печени от повреждения. (Li and Friedman, *Gastroenterol. Hepatol.* 14:618-633, 1999). Фиброз печени приводит к изменениям внеклеточного матрикса, включая увеличение общего содержания коллагена в 3-10 раз и замену базальной мембраны низкой плотности матрицей высокой плотности, что ухудшает метаболическую и синтетическую функцию гепатоцитов, звездчатых клеток печени и эндотелиальных клеток. Активация звездчатых клеток печени (HSC) является центральным событием, приводящим к фиброзу печени. Активация HSC подразумевает две стадии: инициацию ("предвоспалительную стадию") и сохранение навсегда, которое включает также несколько изменений: пролиферацию, хемотаксис, фиброгенез, сократительную способность, деградацию матрикса, утрату ретиноидов, хемоаттрактанты WBC и высвобождение цитокинов (Girogescu, M., *Non-invasive Biochemical Markers of Liver Fibrosis, J. Gastrointest. Liver Dis.*, 15(2): 149-159 (2006)).

Постепенное накопление коллагена в паренхиме печени является последним распространенным путем хронического заболевания печени. Такое прогрессирующее накопление фиброза может в конечном итоге привести к циррозу печени и терминальной стадии заболевания печени. Экспрессия LOXL2 увеличивается в пораженной ткани печени.

Во время повреждения печени происходит процесс, называемый активацией, при котором HSC подвергаются трансформации из богатых ретиноидами перипортоподобных клеток в миофибробластоподобные клетки. Высокоактивированные HSC морфологически неотличимы от миофибробластов.

У активированных HSC экспрессируются коллаген I и другие гены внеклеточного матрикса, и количественно они являются основным источником матрикса, который накапливается во время фиброза. Во время активации HSC входят в клеточный цикл, в результате чего происходит общее увеличение количества HSC в дополнение к изменениям экспрессии гена HSC и, как следствие накопление печеночного матрикса.

Восстановление после фиброза печени связано с ремоделированием избыточного матрикса печени, что приводит в результате к восстановлению почти нормальной структуры печени. Элементом этого процесса восстановления является апоптоз активированных HSC.

Терапевтические стратегии при фиброзе печени включают устранение лежащей в основе причины (например, токсина или инфекционного агента), подавление воспаления (с помощью, например, кортикостероидов, антагонистов рецептора IL-1 или других средств), даунрегуляцию активации звездчатых клеток с помощью (например, гамма-интерферона или антиоксидантов), стимуляцию деградации матрикса или стимуляцию апоптоза звездчатых клеток. Необходимы средства лечения, которое направлено на лежащий в основе биохимический процесс, а не просто на подавление воспаления. Варианты осуществления представленных способов решают эту проблему.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, режим лечения фиброза печени соединением I или его фармацевтически приемлемыми солью или сольватом включает устранение лежащей в основе причины фиброза (если она известна), подавление воспаления, даунрегуляцию активации звездчатых клеток, стимуляцию деградации матрикса, стимуляцию апоптоза звездчатых клеток или их комбинации.

Существует ряд стандартизированных систем оценки, которые дают количественную оценку степени и тяжести фиброза печени. К ним относятся системы оценки METAVIR, Knodell, Scheuer, Ludwig и Ishak. К индивидуумам с фиброзом печени относятся индивидуумы с любой степенью или тяжестью фиброза печени по результатам любой из систем оценки METAVIR, Knodell, Scheuer, Ludwig и Ishak.

Система оценки METAVIR основана на анализе различных признаков биоптата печени, включая фиброз (портальный фиброз, центрилобулярный фиброз и цирроз печени), некроз (мелкоочаговый или дольчатый некроз, ацидофильную ретракцию и баллонизирующую дистрофию), воспаление (портальное воспаление кишечного тракта, портальные лимфоидные агрегаты и распространение портального воспаления), изменения желчных протоков и индекс Knodell (оценки перипортального некроза, дольчатого некроза, портального воспаления, фиброза и общей активности заболевания). Определения каждой стадии в системе METAVIR являются следующими: 0 - нет фиброза; оценка: 1 -звездчатое расширение портального тракта, но без образования перемычек; оценка: 2 -расширение портального тракта с образованием редких перемычек; оценка: 3 -многочисленные перемычки без цирроза; и оценка: 4 - цирроз.

Система оценивания Knodell, также называемая индексом гистологической активности, классифицирует образцы на основе оценке по четырем категориям гистологических признаков: I) перипортальный и/или мостовидный некроз; II) внутридольковая дегенерация и очаговый некроз; III) портальное воспаление; и IV) фиброз. В системе определения стадии по Knodell оценки являются следующими: 0 - нет фиброза; 1 - легкий фиброз (фиброзное портальное расширение); 2 - умеренный фиброз; 3 - тяжелый

фиброз (мостовидный фиброз); и оценка 4 - цирроз. Чем выше оценка, тем серьезнее повреждение ткани печени. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, оценка включает анализ общего некровоспалительного индекса по Knodell и/или его отдельных компонентов, таких как оценка воспаления и/или оценка некроза по Knodell.

В системе оценки по Scheuer оценки являются следующими: 0 - нет фиброза; 1 - увеличенные фиброзные порталные пути; 2 - перипортальные или порто-портальные перемычки, но нетронутая структура; 3 - фиброз со структурным искажением, но без явного цирроза; 4 - вероятный или определенный цирроз.

В системе оценки по Ishak стадия 0 - нет фиброза; стадия 1 - фиброзное расширение некоторых порталных областей с короткими фиброзными перемычками или без них; стадия 2 - фиброзное расширение большинства порталных областей с короткими фиброзными перемычками или без них; стадия 3 - фиброзное расширение большинства порталных областей с периодическим образованием порто-портальных мостиков (P-P); стадия 4 - фиброзное расширение порталных зон с выраженным образованием мостиков (P-P), а также портално-центральных (P-C); стадия 5 - выраженное образование мостиков (P-P и/или P-C) со случайными узлами (неполный цирроз); стадия 6 - цирроз, вероятный или определенный.

Согласно некоторым аспектам, заболевание или фиброз печени оценивают посредством определения оценки модели конечной стадии заболевания печени (MELD). Согласно некоторым аспектам, с помощью способов прогнозируют или определяют ее или вероятность того, что индивидуум имеет или по меньшей мере имеет конкретную оценку MELD.

Согласно некоторым аспектам, заболевание печени представляет собой компенсированное или декомпенсированное заболевание печени. Например, декомпенсированное заболевание печени может быть связано с асцитом, варикозным расширением вен пищевода, энцефалопатией и/или желтухой.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, в настоящем документе раскрыто применение соединения I или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата при лечении фиброза печени. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, в настоящем документе раскрыто применение соединения I или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата при лечении фиброза печени у людей с NASH. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, в настоящем документе раскрыто применение соединения I или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата при лечении фиброза печени у людей с PSC.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, в настоящем документе раскрыто применение соединения I или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата при лечении фиброза печени, развившегося на фоне NASH, у людей. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, в настоящем документе раскрыто применение соединения I или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата при лечении поздних стадий фиброза печени, но не цирроза, развившегося на фоне NASH, у людей. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, лечение включает увеличение выживаемости без осложнений (EFS). EFS представляет собой время для прогрессирования в цирроз. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, взрослые с фиброзом печени имеют хроническое заболевание печени, развившееся из-за NASH, и 3-4 стадию фиброза по оценке по Ishak на основе результатов биопсии печени. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, взрослые с поздней стадией фиброза печени имеют хроническое заболевание печени, развившееся из-за NASH, и 3-4 стадию фиброза по оценке по Ishak на основе результатов биопсии печени.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, в настоящем документе раскрыто применение соединения I или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата при предупреждении прогрессирования фиброза печени. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, в настоящем документе раскрыто применение соединения I или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата при предупреждении прогрессирования фиброза печени у субъектов с первичным склерозирующим холангитом (PSC). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, субъектами являются взрослые субъекты (возрастом  $\geq 18$ ) с хроническим холестатическим заболеванием печени.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, в настоящем документе раскрыто применение соединения I или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата при лечении цирроза, развившегося из-за NASH.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, в настоящем документе раскрыто применение соединения I или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата при лечении компенсированного цирроза, развившегося из-за NASH.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, лечение включает купирование цирроза, развившегося из-за NASH, регресс фиброза, снижение градиента венозного давления в печени (HVPG) и/или увеличение выживаемости без осложнений (EFS). EFS представляет собой время до первого связанного с печенью осложнения или смерти. Связанные с печенью осложнения включают любое из следующих: трансплантацию печени, квалификацию для трансплантации печени (MELD  $\geq 15$ ), указывающие на печеночную декомпенсацию осложнения, варикозное кровотечение пищевода, асцит, печеноч-

ную энцефалопатию, недавно диагностированные варикозные изменения у субъекта без предшествующего варикозного расширения.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, в настоящем документе раскрыто применение соединения I или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата при лечении фиброза печени у инфицированных вирусом людей. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, вирус представляет собой вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) или гепатита С (HCV) или смешанную инфекцию ВИЧ/HCV.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, в настоящем документе раскрыто применение соединения I или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата при лечении NASH.

В модели фиброза печени лечение с помощью соединения I или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата значительно уменьшало фиброз по результатам оценки по долей области, положительно окрасившихся пикросириусом красным (по коллагену), в то время как в случае гAB0023 наблюдали лишь тенденцию к уменьшению.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, в настоящем документе раскрыто применение соединения I или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата в комбинации со вторым терапевтическим средством для лечения заболевания печени у млекопитающего. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, в настоящем документе раскрыто применение соединения I или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата в комбинации со вторым терапевтическим средством для лечения заболевания печени у млекопитающего, причем второе терапевтическое средство выбрано из группы, состоящей из агонистов PPAR, инкретинов, Glut2-I, агонистов FXR, антиоксидантов, модуляторов GLP-1, ингибиторов SGLT-2, желчных кислот, ингибиторов каспазных протеаз, ингибиторов ACC, конъюгатов синтетических жирных кислот/желчных кислот, двойных антагонистов CCR2/CC5, иммуномодуляторов, стимуляторов сиртуина, ингибитора жирных кислот, ингибиторов DGAT1, антигенов CD3, модуляторов PDE-4, стимуляторов AMPK, ингибиторов ROCK2, ингибиторов ASBT, ингибиторов ASK1, ингибиторов JNK, антагонистов TLR-4, антагонистов THR-бета, ингибиторов катепсина В, модуляторов галектина-3, соединений против miR-21 и их комбинаций.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, в настоящем документе раскрыто применение соединения I или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата в комбинации со вторым терапевтическим средством для лечения заболевания печени у млекопитающего, причем второе терапевтическое средство выбрано из агонистов PPAR (например, сароглитазара, пиоглитазона, GFT 505), инкретинов, Glut2-I, агонистов FXR (например, фексарамина, PX 102, PX 104, обетихоловой кислоты (OCA), хенодесоксихолевой кислоты (CDCA), GW4064, WAY-362450 (FXR-450 или XL335)), антиоксидантов (например, истощающих цистеин средств, витамина E, RP103, митохинона), модуляторов GLP-1 (например, лираглутида), ингибиторов SGLT-2 (например, реноглифлозина этабоната), желчных кислот (например, урсодесоксихолевой кислоты), ингибиторов каспазных протеаз (например, сложного этилового эфира эмкиказана икозапента), ингибитора ацетил-СоА-карбоксилазы, ингибиторов ACC (например, NDI-010976), конъюгатов синтетических жирных кислот/желчных кислот (например, араррихола), двойных антагонистов CCR2/CC5 (например, ценикривирока), иммуномодуляторов (например, IMM 124E), стимуляторов сиртуина (например, MB 12065), ингибиторов жирных кислот (например, ольтипраза), ингибиторов DGAT1 (например, прадигастата), антигенов CD3 (например, TRX 318), модуляторов PDE-4 (например, рофлурниласта), активатора AMPK (например, MB 11055), ингибиторов ROCK2 (например, KD 025), ингибиторов ASBT (например, SFIP 626), ингибиторов ASK1 (например, GS-4997), антагонистов TLR-4 (например, JKB-121), антагонистов THR-бета (например, MGL-3195), ингибиторов катепсина В (например, SHP 626, VB $\gamma$ -376), модуляторов галектина-3 (например, GR MD 02, LGPC-1010), NC 101, DUR-928, DWP-10292, соединений против miR-21 (RG-012) и их комбинаций.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, в настоящем документе раскрыто применение соединения I или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата в комбинации со вторым терапевтическим средством для лечения заболевания печени у млекопитающего, причем второе терапевтическое средство представляет собой агонист PPAR ( $\alpha,\gamma$ ) или агонист PPAR ( $\alpha,\delta$ ).

Фиброз почек.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, заболевание или состояние представляет собой фиброз почек или связано с фиброзом почек. Как и фиброз печени, фиброз почек может быть следствием различных заболеваний и повреждений почек. Примеры таких заболеваний и повреждений включают хроническое заболевание почек, метаболический синдром, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, тубулоинтерстициальный фиброз почек, нефропатию IgA, сахарный диабет (включая диабетическую нефропатию), синдром Альпорта, ассоциированную с ВИЧ нефропатию, последующий гломерулярный нефрит (GN), включая без ограничения гломерулярный нефрит и фокальный сегментарный гломерулосклероз и мембранозный гломерулонефрит, мезангиокапиллярный GN и последующий интерстициальный фиброз и атрофию канальцев (IFTA), включая без ограничения восстановление после острого повреждения почки (AKI), острую обструктивную нефропатию и лекарственный фиброз.

Уже общепризнанно, что метаболический синдром представляет собой группу патологий, вклю-

чающую признаки сахарного диабета, такие как резистентность к инсулину, а также центральное или висцеральное ожирение и гипертонию. Почти во всех случаях нарушение регуляции глюкозы приводит к стимуляции высвобождения цитокинов и к усилению отложения внеклеточного матрикса. Дополнительные факторы, способствующие развитию хронического заболевания почек, сахарного диабета, метаболического синдрома и гломерулярного нефрита, включают гиперлипидемию, гипертонию, гипергликемию и протеинурию, причем все они приводят к дальнейшему повреждению почек и дополнительной стимуляции отложения внеклеточного матрикса. Таким образом, независимо от первопричины, повреждения почек могут привести к фиброзу почек и сопутствующей потере функции почек. (Skena, F. and Gesualdo, L., Pathogenic Mechanisms of Diabetic Nephropathy, *J. Am. Soc. Nephrol.*, 16: S30-33 (2005); Whaley-Connell, A., and Sower, J.R., Chronic Kidney Disease and the Cardiometabolic Syndrome, *J. Clin. Hypert.*, 8(8): 546-48 (2006)).

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, в настоящем документе раскрыто применение соединения I или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата в комбинации со вторым терапевтическим средством для лечения заболевания почек у млекопитающего, причем второе терапевтическое средство выбрано из противогипертензивных средств, включая без ограничения блокаторы ангиотензиновых рецепторов (ARB), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ACE) и блокаторы кальциевых каналов, ингибиторов натрий-зависимого переносчика глюкозы-2/глифлозины (SGLT2) (например, эмпаглифлозина или канаглифлозина), диуретиков (тиазидного диуретика) или новых, находящихся в разработке средства терапии при диабетическом заболевании почек, таких как ингибиторы РКС (например, рубоксистаурин), антагонисты рецепторов эндотелина (атрасентан), аллопуринолы (ксантиноксидаза), стероидные антагонисты минералкортикоидных рецепторов (например, финеренон), терапевтические средства против AGE (например, PYR-311), ингибиторы Янус-киназы (например, арицитиниб), ингибиторы DPP-4 (глиптины, такие как саксаглиптин, вилдаглиптин, линаглиптин или ситаглиптин), антагонисты рецепторов GLP1 (например, лираглутид или дулаглутид), противовоспалительных средств, таких как пентоксифиллин. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, млекопитающее находится на диализе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, млекопитающее не находится на диализе.

На фиг. 6А показано, что лизилоксидаза-подобный белок-2 способствует прогрессированию почечного синдрома Альпорта. В этой модели фиброза почек лечение соединением I значительно уменьшало как тубулоинтерстициальный фиброз, так и гломерулосклероз. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват применяют при лечении заболевания почек. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, заболевание почек представляет собой фиброз почек. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, заболевание почек представляет собой почечный синдром Альпорта. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, заболевание почек представляет собой хроническое заболевание почек.

#### Миелофиброз.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, заболевание или состояние представляет собой миелофиброз или связано с миелофиброзом. Патогенные процессы при первичном миелофиброзе включают первичную мегакариоцит-взвешенную клональную миелопролиферацию и паранеопластическую стромальную реакцию, которая включает фиброз костного мозга, остеосклероз, ангиогенез и экстрамедуллярный гемопоэз. Реакция костного мозга включает избыточное отложение белков внеклеточного матрикса, таких как фибриллярный коллаген, гипоклеточность, активацию и рекрутирование фибробластов костного мозга, избыточное производство цитокинов и факторов роста и другие изменения, которые приводят в результате к снижению гематopoэтической способности. Вторичный миелофиброз может быть следствием истинной полицитемии или эссенциальной тромбоцитемии.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, в настоящем документе раскрыто применение соединения I или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата при лечении миелофиброза.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, в настоящем документе раскрыто применение соединения I или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата при лечении первичного, возникшего после истинной полицитемии или после эссенциальной тромбоцитемии миелофиброза. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, лечение включает снижение показателя фиброза костного мозга, клиническое улучшение, частичную ремиссию или полную ремиссию.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват применяют либо отдельно, либо в комбинации с руксолитинибом.

#### Склеродермия.

Склеродермия или системный склероз является потенциально смертельным аутоиммунным заболеванием неизвестной этиологии, характеризующимся прогрессирующим мультиорганным фиброзом, который в значительной степени устойчив к доступным в настоящее время фармакологическим средствам терапии. Полагают, что системный склероз вызывается повреждением ткани, в ответ на которое, как полагают, нарушенные процессы заживления ран способствуют развитию фиброза. Пациенты со склеродермией имеют повышенные концентрации LOXL2 в плазме крови по сравнению со здоровыми субъектами (фиг. 9).

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, в настоящем документе раскрыто применение соединения I или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата при лечении склеродермии. Существует две основные формы склеродермии: ограниченный системный склероз (также известный как очаговая склеродермия или кожная склеродермия) и диффузный системный склероз. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват применяют для лечения ограниченного системного склероза. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват применяют для лечения диффузного системного склероза.

В некоторых случаях склеродермия протекает по семейному типу. Поэтому, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят профилактически не имеющим проявлений симптомов членам семьи, причем по меньшей мере у одного члена семьи была диагностирована склеродермия.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, склеродермия является проявлением другого заболевания или состояния. Таким индивидуумам, у которых диагностировано другое заболевание или состояние, соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят профилактически для предупреждения возникновения склеродермии.

Применяемый в контексте настоящего документа термин "ограниченная системная склеродермия" означает нарушение, характеризующееся утолщением и уплотнением кожи и подкожных тканей из-за чрезмерного отложения коллагена. Это зачастую сопровождается следующим: кальцинозом, феноменом Рейно, дисфункцией пищевода, склеродактилией и телеангиэктазиями. Кроме того, индивидуум, страдающий ограниченным системным склерозом, может иметь легочную артериальную гипертензию.

Применяемый в контексте настоящего документа термин "диффузная системная склеродермия" означает нарушение кожи и внутренних органов, характеризующееся утолщением и уплотнением кожи и подкожных тканей из-за чрезмерного отложения коллагена. В некоторых случаях диффузная системная склеродермия сопровождается феноменом Рейно и кальцинозом.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват применяют при лечении или предупреждении развития у млекопитающего любого из следующего: локализованной кожной склеродермии, локализованной очаговой склеродермии, склеродирующего лишая и атрофического наложения, генерализованной очаговой склеродермии, атрофодермии Пасини и Пьерини, пансклеротической очаговой склеродермии, глубокой очаговой склеродермии, линейной склеродермии, системной склеродермии, синдрома CREST, склеродактилии, системного склероза, прогрессирующего системного склероза.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят для лечения или предупреждения развития болезни Дюпюитрена. Болезнь Дюпюитрена представляет собой заболевание, при котором ткани под кожей на ладони утолщаются и сокращаются, так что сухожилия, соединенные с пальцами, не могут свободно двигаться. Болезнь Дюпюитрена возникает в результате аномального фиброза ладонной фасции.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят млекопитающему для лечения или предупреждения развития капсулярной контрактуры. Капсулярная контрактура представляет собой аномальную реакцию иммунной системы на инородные материалы. Когда имплантаты молочной железы или любые другие посторонние предметы, такие как искусственные протезы суставов, помещают в организм, организм образует выстилку вокруг него. Капсулярная контрактура характеризуется образованием капсул из коллагеновых волокон вокруг инородного тела. В некоторых случаях капсулярная контрактура возникает в результате аномального иммунного ответа на имплантаты молочной железы и искусственные протезы суставов. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят до, во время или одновременно с пластической операцией по увеличению молочных желез. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят до, во время или одновременно с имплантацией искусственного сустава.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят для лечения лучевого синдрома кожи. Применяемый в контексте настоящего документа "лучевой синдром кожи" означает патофизиологические реакции кожи и придатков кожи на значительные уровни ионизирующего излучения. В некоторых случаях у индивидуума с лучевым синдромом кожи присутствует аномальный фиброз кожи. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, раскрываемый в настоящем документе препарат применяют для лечения лучевого синдрома кожи, при котором нуждающийся в том индивидуум имеет нежелательный/аномальный фиброз кожи.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят млекопитающему для лечения рубцевания. Применяемый в контексте настоящего документа термин "рубцевание" обозначает образование рубца. Согласно одному аспекту, рубец представляет собой гипертрофический рубец, или келоидный рубец, или рубец, являющийся

следствием акне. В некоторых случаях рубец представляет собой область фиброзной ткани, которая является следствием перевыработки коллагена. В некоторых случаях заживление ран включает миграцию фибробластов к месту повреждения. В некоторых случаях фибробласты откладывают коллаген. В некоторых случаях фибробласты откладывают избыток коллагена в участке раны, что приводит в результате к образованию рубца.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, рубцевание происходит в результате травмы (например, хирургического вмешательства). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, раскрываемый в настоящем документе препарат вводят до, после или одновременно с проведением хирургического вмешательства.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, рубцевание происходит в результате ожога. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, раскрываемый в настоящем документе препарат вводят при лечении индивидуума от ожога.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, раскрываемый в настоящем документе препарат вводят до, после или одновременно с процедурой коррекции рубца.

Фиброз глаза.

В здоровых тканях глаза активность лизилоксидазы присутствует в стекловидном теле, радужке, ресничном теле, хрусталике, сосудистой оболочке, пигментном эпителии сетчатки и сетчатке. Большинство приводящих к слепоте глазных заболеваний связаны с нарушением структуры тканей глаза, вызванным транссудацией и фиброзом (Friedlander M. Fibrosis and diseases of the eye. *J Clin Invest.* 2007; 117:576-586). Прогрессирующий фиброз не только связан с патогенезом глаукомы, но также может быть следствием хирургического лечения с целью снижения ИОП. Неблагоприятный исход хирургического лечения действительно характеризуется чрезмерной послеоперационной реакцией заживления ран с последующим рубцеванием.

Целенаправленное воздействие на LOXL2 посредством ингибирующего моноклонального антитела уменьшало патологический ангиогенез, воспаление и фиброз на кроличьей модели антиглоукомной операции. (Van Bergen T, Marshall D, Van de Veire S, et al. The role of LOX and LOXL2 in scar formation after glaucoma surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54:5788-5796). Кроме того, целенаправленное воздействие на LOXL2 уменьшало ангиогенез и воспаление, помимо фиброза, в животной модели CNV-связанного AMD (Van Bergen et al. The role of LOX and LOXL2 in the pathogenesis of an experimental model of choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56:5280-5289).

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, LOXL2 вносит вклад в реакцию заживления ран в тканях глаза.

В некоторых случаях рубцевание роговицы вызвано повреждением роговицы (истиранием, разрывом, ожогами или заболеванием). Поверхностные истирания хорошо заживают и не оставляют рубцов. Более глубокие истирания и изъязвления/разрывы приводят к потере ткани роговицы, которая заменяется рубцовой тканью. Прролиферация новых кровеносных сосудов в прозрачной роговице способствует процессу заживления. Аберрантное заживление ран приводит в результате к утрате зрения.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят млекопитающему для уменьшения или ингибирования пролиферации фибробластов и/или для увеличения апоптоза фибробластов, связанных с фиброзными нарушениями, воспалением и/или пролиферативными нарушениями глаза. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват уменьшает, ослабляет или ингибирует фиброз и/или аберрантное заживление ран в тканях глаза.

Согласно другому аспекту, соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват применяют для усиления снижения чувствительности роговицы, вызванной операциями на роговице, такими как лазерная кератопластика *in situ* (LASIK) или операция по удалению катаракты, снижения чувствительности роговицы, вызванной дегенерацией роговицы, и обусловленного этим симптома сухого глаза.

Согласно еще одному аспекту, соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват применяют для уменьшения, ослабления или ингибирования аберрантного заживления ран и/или рубцевания тканей глаза (например, роговицы или сетчатки). В некоторых случаях рубцевание является результатом заболевания, например, кератита (например, воспаление, вызванное простым герпесом или сифилисом). В некоторых случаях рубцевание роговицы вызывают хирургические процедуры, включающие, например, роговичный трансплантат, трансплантат роговицы, трабекулэктомию и/или лучевую хирургию глаза. В некоторых случаях повреждение роговицы является следствием лазерной кератопластики *in situ* (LASIK). В некоторых случаях рубцевание роговицы является следствием язв роговицы. В некоторых случаях пролиферативные мембраны заднего сегмента глаза вызывают отложение калечащей фиброзной ткани и, как следствие, образование рубцовой ткани. В некоторых случаях истончение и рубцевание сетчатки происходит из-за структурных изменений в сетчатке, вызванных хроническим кистозным макулярным отеком (хроническим СМЕ). В некоторых случаях дезорганизованный рост кровеносных сосудов сетчатки у недоношенных детей приводит к рубцеванию и/или отслоению сетчатки (ретинопатии недоношенных (ROP)). В некоторых случаях кровотечение, транссудация и рубцевание, вы-

званные аномальным ростом кровеносных сосудов (хориоидальной неоваскуляризацией) вследствие влажной формы возрастной дегенерации макулы (влажной формы AMD), приводит к необратимому повреждению фоторецепторов и быстрой потере зрения, если их не лечить.

Примерами нарушений, связанных с aberrантным заживлением ран и/или рубцеванием тканей глаза, которые, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления, лечат соединением I или его фармацевтически приемлемыми солью или сольватом, являются эписклеральный фиброз, приводящий к неблагоприятному исходу в виде образования пузыря (трабекулэктомии) после фильтрационной хирургии глаукомы, птеригия (включая послеоперационное заживление ран/рубцевание), катаракты (послеоперационное рубцевание), рубцевание роговицы, рубцевание, связанное с глазным Рубцовым пемфигоидом, фильтрационная хирургия глаукомы (трабекулэктомия), фиброз, связанный с процедурой кератопротезирования, влажная форма возрастной дегенерации макулы с неоваскуляризацией и фовеальным утолщением, диабетическая ретинопатия с отеком сетчатки (и неоваскуляризацией), пролиферативная витреоретинопатия (PVR), предупреждение развития и лечение утолщения макулы, связанного с фотокоагуляцией, ретинопатия недоношенных (ROP), (первичное) отслоение сетчатки, хронический макулярный отек сетчатки, хронический кистозный макулярный отек, послеоперационный макулярный отек, макулярный отек, связанный с наследственным заболеванием сетчатки.

#### Фиброз уха.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, заболевание или состояние представляет собой фиброз уха или связано с фиброзом уха. Как и фиброз печени, фиброз уха может быть следствием различных заболеваний и повреждений ушей. Фиброз может возникнуть как в среднем ухе, так и во внутреннем ухе. Воспаление в среднем ухе может привести к фиброзу канала среднего уха, и это характеризуется образованием фиброзной ткани в костном наружном слуховом проходе (Ishii, Fluid and Fibrosis in the Human Middle Ear, *Am. J. Otolaryngol*, 1985: 6: 196-199). Фиброз внутреннего уха включает нарушения, при которых наблюдается дисфункция полоски улиткового лабиринта в результате утолщения мембраны. К таким заболеваниям относятся синдром Альпорта, волчанка и сахарный диабет. Нарушение, связанное с коллагеном IV типа (которое можно видеть у пациентов с синдромом Альпорта), связано с нейросенсорной тугоухостью со структурными изменениями в соединительной ткани и микромеханике внутреннего уха. Подробные оценки морфологии базальной мембраны были получены на мышинной модели синдрома Альпорта, при этом наблюдали четкое утолщение базальной мембраны сосудистой полоски (Cosgrove, Ultrastructural, physiological, and molecular defects in the inner ear of a gene-knockout mouse model for autosomal Alport syndrome. *Hear Res* 1998; 121:84-98.).

#### Рак.

Было показано, что LOXL2 участвует в передаче сигналов, связанных с ростом, адгезией, подвижностью и инвазией раковых клеток. В частности, LOXL2 индуцирует эпителиально-мезенхимальный переход (EMT) клеток, стимулируя инвазию опухоли. LOXL2 также активируется в гипоксическом опухолем окружении, что приводит к усиленной инвазии опухолевых клеток. Было также показано, что LOXL2 способствует ангиогенезу в гипоксическом опухолем окружении.

Повышенная экспрессия LOXL2 связана с плохим прогнозом у пациентов с опухолями толстой кишки, пищевода, плоскоклеточными карциномами полости рта, плоскоклеточными карциномами гортани и плоскоклеточными карциномами головы и шеи. Было выдвинуто предположение, что LOXL2 принимает участие в развитии форм рака молочной железы, толстой кишки, желудка, головы и шеи, легких и меланомы.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, в настоящем документе раскрыты способы лечения рака с помощью раскрываемого в настоящем документе соединения.

Применяемый в контексте настоящего документа термин "рак" относится к аномальному росту клеток, которые имеют склонность к неконтролируемой пролиферации и, в некоторых случаях, к метастазированию (распространению). Типы рака включают без ограничения солидные опухоли (такие как опухоли мочевого пузыря, кишечника, головного мозга, молочной железы, эндометрия, сердца, почки, легкого, печени, матки, лимфатической ткани (лимфомы), яичника, поджелудочной железы или другого эндокринного органа (щитовидной железы), предстательной железы, кожи (меланома или базальноклеточный рак) или гематологические опухоли (такие как лейкозы и лимфомы) на любой стадии заболевания с метастазами или без них.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, заболевание или состояние представляет собой рак или опухоль или связано с раком или опухолью. Таким образом, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления, субъект является онкологическим пациентом. Такие заболевания и состояния и формы рака включают карциномы, саркомы, доброкачественные опухоли, первичные опухоли, метастазы опухолей, солидные опухоли, несолидные опухоли, опухоли крови, лейкозы и лимфомы, а также первичные и метастатические опухоли.

К карциномам относятся без ограничения карцинома пищевода, гепатоклеточная карцинома, базальноклеточная карцинома (форма рака кожи), плоскоклеточная карцинома (различных тканей), карцинома мочевого пузыря, включая переходо-клеточная карцинома (злокачественное новообразование мочевого пузыря), бронхогенная карцинома, карцинома толстой кишки, колоректальная карцинома, карци-

нома желудка, карцинома легкого, включая мелкоклеточную карциному и немелкоклеточную карциному легкого, аденокарцинома, карцинома щитовидной железы, карцинома поджелудочной железы, карцинома молочной железы, карцинома яичника, карцинома предстательной железы, аденокарцинома, карцинома потовых желез, карцинома сальной железы, папиллярная карцинома, папиллярная аденокарцинома, цистаденокарцинома, медуллярная карцинома, почечноклеточная карцинома, карцинома протоковой оболочки *in situ* или карцинома желчных протоков, хориокарцинома, семинома, эмбриональная карцинома, опухоль Вильма, карцинома шейки матки, маточная карцинома, карцинома семенника, остеогенная карцинома, эпителиальная карцинома и карцинома носоглотки и т.д.

К саркомам относятся без ограничения фибросаркома, злокачественная миксома, липосаркома, хондросаркома, хордома, остеогенная саркома, остеосаркома, ангиосаркома, эндотелиосаркома, лимфангиосаркома, лимфангиоэндотелиосаркома, синовиома, мезотелиома, саркома Юинга, лейомиосаркома, рабдомиосаркома и другие саркомы мягких тканей.

К солидным опухолям относятся без ограничения глиома, астроцитомы, медуллобластома, краниофарингиома, эпендимома, пинеалома, гемангиобластома, невринома слухового нерва, олигодендроглиома, менангиома, меланома, нейробластома и ретинобластома.

К лейкозам относятся без ограничения а) хронические миелопролиферативные синдромы (неопластические нарушения мультипотентных кроветворных стволовых клеток); б) острые миелогенные лейкозы (неопластическая трансформация мультипотенциальной гемопоэтической стволовой клетки или гемопоэтической клетки с ограниченным потенциалом клонов); в) хронические лимфоцитарные лейкозы (CLL; клональная пролиферация иммунологически незрелых и функционально некомпетентных малых лимфоцитов), включая В-клеточный CLL, Т-клеточный CLL, пролимфоцитарный лейкоз и волосатоклеточный лейкоз; и г) острые лимфобластные лейкозы (характеризующиеся накоплением лимфобластов). К лимфомам относятся без ограничения В-клеточные лимфомы (например, лимфома Беркитта), лимфома Ходжкина и т.п.

К доброкачественным опухолям относятся, например, гемангиомы, гепатоклеточная аденома, кавернозная гемангиома, фокальная нодулярная гиперплазия, невринома слухового нерва, нейрофиброма, аденома желчных протоков, цистаномы желчных протоков, фиброма, липомы, лейомиомы, мезотелиомы, тератомы, миксомы, нодулярная регенеративная гиперплазия, трахомы и пиогенные гранулемы.

К первичным и метастатическим опухолям относятся, например, рак легких (включая без ограничения аденокарциному легкого, плоскоклеточную карциному, крупноклеточную карциному, бронхиолоальвеолярную карциному, немелкоклеточную карциному, мелкоклеточную карциному, мезотелиому), рак молочной железы (включая без ограничения протоковую карциному, лобулярную карциному, отечно-инфильтративный рак молочной железы, светлоклеточную карциному, слизеобразующую карциному), колоректальный рак (включая без ограничения колоректальный рак, рак прямой кишки), рак анального канала, рак поджелудочной железы (включая без ограничения аденокарциному поджелудочной железы, карциному островковых клеток, нейроэндокринные опухоли), рак предстательной железы, карцинома яичника (включая без ограничения эпителиальную карциному яичника или стромальную опухоль из поверхностного эпителия, в том числе серозную опухоль, эндометриоидную опухоль и муцинозную цистаденокарциному, стромальную опухоль зародышевого шнура), рак печени и желчных протоков (включая без ограничения гепатоклеточную карциному, холангиокарциному, гемангиому), карцинома пищевода (включая без ограничения аденокарциному пищевода и плоскоклеточную карциному), неходжкинская лимфома, карцинома мочевого пузыря, карцинома матки (включая без ограничения аденокарциному эндометрия, папиллярную серозную карциному матки, светлоклеточную карциному матки, саркомы и лейомиосаркомы матки, смешанные мюллеровы опухоли), глиома, глиобластома, медуллобластома и другие опухоли головного мозга, формы рака почки (включая без ограничения почечноклеточную карциному, светлоклеточную карциному, опухоль Вильма), рак головы и шеи (включая без ограничения плоскоклеточные карциномы), рак желудка (включая без ограничения аденокарциному желудка, желудочно-кишечную стромальную опухоль), множественная миелома, рак яичек, герминома, нейроэндокринная опухоль, рак шейки матки, карциномы желудка-кишечного тракта, молочной железы и других органов и перстневидноклеточная карцинома.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят для лечения рака кожи. Кожные раковые заболевания включают меланому, плоскоклеточную карциному и базальноклеточную карциному.

Согласно одному аспекту, соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват уменьшает, ослабляет или ингибирует пролиферацию клеток и/или фиброз, связанный с различными формами рака.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят для лечения меланомы, кожной Т-клеточной лимфомы, грибовидного микоза, карцином из клеток Меркеля, карцином головы и шеи, солнечного кератоза, плоскоклеточного или базальноклеточного рака на любой стадии заболевания с метастазами или без них.

Ревматоидный артрит.

Ревматоидный артрит (РА) представляет собой хроническое аутоиммунное нарушение, при кото-

ром иммунная система организма атакует суставы и дополнительные органы, такие как кожа, глаза, легкие и кровеносные сосуды. RA является хроническим воспалительным заболеванием, характеризующимся синовиальной гиперплазией, состоящей из инфильтрованных иммунцитов и резидентных синовиальных фибробластов (SF). Синовиальные фибробласты ревматоидного артрита (RASF) обнаруживаются в пораженной RA синовиальной оболочке, являются ключевыми игроками в разрушении суставов и способны мигрировать *in vitro* и *in vivo*. Различные цитокины из инфильтрованных иммунцитов индуцируют пролиферацию и активацию SF. Активированный SF в свою очередь создает патогенную строму для поддержания хронического воспаления, что приводит к разрушению хряща и кости.

RASF отличаются от здоровых синовиальных фибробластов своей морфологией и aberrантной экспрессией гена. RASF характеризуются экспрессией антиапоптотических молекул, протоонкогенов и отсутствием экспрессии генов-супрессоров опухолей. Благодаря своей способности продуцировать провоспалительные цитокины и хемокины, RASF дополнительно привлекает воспалительные клетки иммунной системы в синовиальную оболочку. Кроме того, RASF продуцирует ферменты, такие как матричные металлопротеиназы (MMP), которые способствуют проникновению в хрящ и его разрушению.

LOXL2 экспрессируется и секретируется в RASF и активируется посредством TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$ . Нокдаун LOXL2 и антител к LOXL2 ослабляет отложение коллагена у RASF. Кроме того, нокдаун LOXL2 уменьшал пролиферацию и инвазию RASF. Например, ингибитор LOXL  $\beta$ -аминопропионитрил (BAPN) ослабляет индуцированный коллагеном артрит (CIA) в мышинной модели CIA *in vivo* (Tetsuya Saito, et al., Roles of collagen crosslinking enzyme, lysyl oxidase-like 2, in rheumatoid novial fibroblasts, Keystone Symposia on Molecular and Cellular Biology, February 7-11, 2016, abstract Q3 3014).

LOXL2 задействован в активированных фенотипах RASF и представляет собой терапевтическую мишень при RA. Агрессивный, инвазивный фенотип RASF появляется на ранних стадиях RA как следствие стабильной активации клеток. Несколько ключевых факторов в патогенезе RA, включая провоспалительные цитокины, врожденный иммунитет и продукты деградации матрикса, критически усиливают активацию RASF.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, в настоящем документе описано применение ингибитора LOXL2 (например, соединения I или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата) при лечении RA. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, в настоящем документе описано применение ингибитора LOXL2 (например, соединения I или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата) при лечении RA в комбинации с одним или несколькими дополнительными средствами, применяемыми для лечения RA.

Ювенильный идиопатический артрит.

Ювенильный идиопатический артрит (JIA), также известный как ювенильный ревматоидный артрит (JRA), является наиболее распространенной формой артрита у детей и подростков. Ювенильный в этом контексте обозначает начало до достижения 16-летнего возраста. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, в настоящем документе описано применение ингибитора LOXL2 (например, соединения I или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата) при лечении JIA. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, в настоящем документе описано применение ингибитора LOXL2 (например, соединения I или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата) при лечении JIA в комбинации с одним или несколькими дополнительными средствами, применяемыми для лечения JIA.

Остеоартрит.

Остеоартрит (OA) представляет собой тип заболевания суставов, возникающее в результате разрушения суставного хряща и нижележащей кости. Было показано, что LOXL2 характеризуется высоким уровнем экспрессии в поврежденной области хряща при OA (T. Sato et al., Arthritis & Rheumatism, Vol. 54, No. 3, pp 808-817 (2006)). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, в настоящем документе описано применение ингибитора LOXL2 (например, соединения I или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата) при лечении остеоартрита. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, в настоящем документе описано применение ингибитора LOXL2 (например, соединения I или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата) при лечении остеоартрита в комбинации с одним или несколькими дополнительными средствами, применяемыми для лечения остеоартрита.

Псориатический артрит.

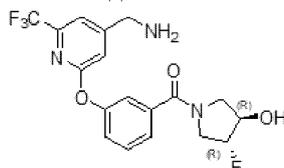
Псориатический артрит представляет собой тип воспалительного артрита, который развивается у до 30 процентов людей, страдающих псориазом. Псориатический артрит классифицируют как серонегативную спондилоартропатию, и поэтому он чаще встречается у пациентов с типом ткани HLA-B27. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, в настоящем документе описано применение ингибитора LOXL2 при лечении псориатического артрита. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, в настоящем документе описано применение ингибитора LOXL2 (например, соединения I или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата) при лечении псориатического артрита в комбинации с одним или несколькими дополнительными средствами, применяемыми для лечения псориатического артрита.

Анкилозирующий спондилоартрит.

Анкилозирующий спондилоартрит (также известный как болезнь Бехтерева, болезнь Мари - Стрюмпеля или AS) является хроническим воспалительным заболеванием осевого скелета. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, в настоящем документе описано применение ингибитора LOXL2 в лечении анкилозирующего спондилоартрита. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, в настоящем документе описано применение ингибитора LOXL2 (например, соединения I или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата) при лечении анкилозирующего спондилоартрита в комбинации с одним или несколькими дополнительными средствами, применяемыми для лечения анкилозирующего спондилоартрита.

(R,R)-транс-(3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-фтор-4-гидрокси-пирролидин-1-ил)метанон (соединение I).

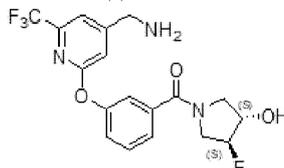
"Соединение I", или "(R,R)-транс-(3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-фтор-4-гидрокси-пирролидин-1-ил)метанон", или "(3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)-пиридин-2-ил)окси)фенил)(3R,4R)-3-фтор-4-гидрокси-пирролидин-1-ил)метанон", или любое другое подобное название относится к соединению со следующей структурой:



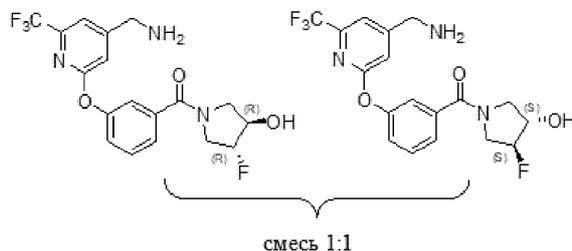
В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединение I практически не содержит (S,S)-изомер (т.е. соединение I практически не содержит "(S,S)-транс-(3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-фтор-4-гидрокси-пирролидин-1-ил)метанон", или "(3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)-пиридин-2-ил)окси)фенил)(3S,4S)-3-фтор-4-гидрокси-пирролидин-1-ил)метанон", или любое другое подобное название).

"Практически не содержит" по отношению к энантиомеру означает, что указанный энантиомер отсутствует или что он составляет менее 5%, менее 4%, менее 3%, менее 2% или менее 1% указанного энантиомера.

"Соединение Ent-I", или "(S,S)-транс-(3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-фтор-4-гидрокси-пирролидин-1-ил)метанон", или "(3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)-пиридин-2-ил)окси)фенил)(3S,4S)-3-фтор-4-гидрокси-пирролидин-1-ил)метанон", или любое другое подобное название относится к соединению со следующей структурой:



В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, вместо соединения I используют рацемическую смесь транс-(3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-фтор-4-гидрокси-пирролидин-1-ил)метанона. Рацемическое соединение I (соединение Rac-I) изображают следующим образом:



Соединение I является сильным суицидным ингибитором LOXL2. Соединение I представляет собой высокоаффинный, селективный, необратимый, низкомолекулярный ингибитор LOXL2. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, аминометилпиридиновый фрагмент соединения I взаимодействует с активным центром фермента с образованием зависящего от времени, псевдонеобратимого ингибирующего комплекса. Результаты кинетических исследований свидетельствуют, что два энантиомера соединения I (т.е. (R,R) и (S,S)) очень похожи друг на друга и на рацемическое соединение I по фармакологическому и фармакокинетическому профилю. Соединение I было более эффективным, чем (S,S)-изомер в анализах *in vitro*. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединение I было менее чем в 2 раза более эффективным, чем (S,S)-изомер в анализах *in vitro*.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединение I специфически ингибирует

и/или связывается с LOXL2. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединение I практически не ингибирует и/или не связывается с какой-либо другой лизилоксидазой. К другим лизилоксидазам относятся LOX, LOXL1, LOXL3 и LOXL4. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединение I является специфичным к LOXL2. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединение I ингибирует активность LOXL2 и практически не ингибирует активность LOX. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединение I ингибирует активность LOXL2 и практически не ингибирует активность другого лизилоксидаза-подобного белка.

Применяемый в контексте настоящего документа термин "селективный ингибитор LOXL2" обозначает низкомолекулярный ингибитор LOXL2, который практически не ингибирует и/или не связывается с какой-либо другой лизилоксидазой. К другим лизилоксидазам относятся LOX, LOXL1, LOXL3 и LOXL4. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, селективный ингибитор LOXL2 практически не ингибирует и/или не связывается с LOX или LOXL3. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, селективный ингибитор LOXL2 является по меньшей мере в 2 раза, по меньшей мере в 3 раза, по меньшей мере в 4 раза, по меньшей мере в 5 раз, по меньшей мере в 10 раз, по меньшей мере в 20 раз, по меньшей мере в 30 раз, по меньшей мере в 40 раз, по меньшей мере в 50 раз, по меньшей мере в 60 раз, по меньшей мере в 70 раз, по меньшей мере в 80 раз, по меньшей мере в 90 раз, по меньшей мере в 100 раз, по меньшей мере в 120 раз, по меньшей мере в 140 раз, по меньшей мере в 160 раз, по меньшей мере в 180 раз, по меньшей мере в 200 раз, по меньшей мере в 250 раз, по меньшей мере в 300 раз, по меньшей мере в 350 раз, по меньшей мере в 400 раз, по меньшей мере в 450 раз, по меньшей мере в 500 раз, по меньшей мере в 550 раз, по меньшей мере в 600 раз, по меньшей мере в 650 раз, по меньшей мере в 700 раз, по меньшей мере в 800 раз, по меньшей мере в 900 раз или по меньшей мере в 1000 раз более селективным в отношении LOXL2, чем в отношении LOX. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, селективный ингибитор LOXL2 является по меньшей мере в 400 раз более селективным в отношении LOXL2, чем в отношении LOX. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, селективный ингибитор LOXL2 является по меньшей мере в 2 раза, по меньшей мере в 3 раза, по меньшей мере в 4 раза, по меньшей мере в 5 раз, по меньшей мере в 10 раз, по меньшей мере в 20 раз, по меньшей мере в 30 раз, по меньшей мере в 40 раз, по меньшей мере в 50 раз, по меньшей мере в 60 раз, по меньшей мере в 70 раз, по меньшей мере в 80 раз, по меньшей мере в 90 раз, по меньшей мере в 100 раз, по меньшей мере в 120 раз, по меньшей мере в 140 раз, по меньшей мере в 160 раз, по меньшей мере в 180 раз, по меньшей мере в 200 раз, по меньшей мере в 250 раз, по меньшей мере в 300 раз, по меньшей мере в 350 раз, по меньшей мере в 400 раз, по меньшей мере в 450 раз, по меньшей мере в 500 раз, по меньшей мере в 550 раз, по меньшей мере в 600 раз, по меньшей мере в 650 раз, по меньшей мере в 700 раз, по меньшей мере в 800 раз, по меньшей мере в 900 раз или по меньшей мере в 1000 раз более селективным в отношении LOXL2, чем в отношении LOXL3. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, селективный ингибитор LOXL2 является по меньшей мере в 5 раз более селективным в отношении LOXL2, чем в отношении LOXL3.

В соответствии с любым из раскрываемых в настоящем документе вариантов осуществления (включая способы, применения, препараты, комбинированную терапию и т.д.), соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват заменяют на а) соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват с более низкой хиральной чистотой; б) "(S,S)-транс-(3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-фтор-4-гидрокси-пирролидин-1-ил)метанон" или его фармацевтически приемлемые соль или сольват с любой оптической чистотой или с) рацемическую смесь транс-(3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-фтор-4-гидрокси-пирролидин-1-ил)метанона или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" применительно к соединению I обозначает соль соединения I, которая не вызывает значительного раздражения у млекопитающего, которому ее вводят, и практически не затрагивает биологическую активность и свойства соединения. Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use. International Union of Pure and Applied Chemistry, Wiley-VCH 2002. S.M. Berge, L.D. Bighley, D.C. Monkhouse, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19. P. H. Stahl and C.G. Wermuth, editors, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, Weinheim/Zurich:Wiley-VCH/VHCA, 2002. Фармацевтические соли обычно являются более растворимыми и быстрее растворимыми в желудочном и кишечном соках, чем неионогенные соединения, и поэтому они пригодны в твердых лекарственных формах. Кроме того, поскольку их растворимость часто зависит от pH, возможно селективное растворение в той или иной части пищеварительного тракта, и этой возможностью можно манипулировать как одним из аспектов свойств замедленного и отложенного высвобождения. Также, поскольку солеобразующая молекула может находиться в равновесии с нейтральной формой, можно регулировать прохождение через биологические мембраны.

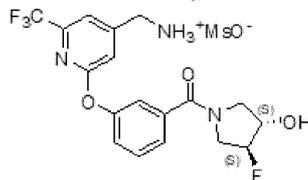
Следует понимать, что отсылка к фармацевтически приемлемой соли включает формы с присоединением растворителя (сольваты). Сольваты содержат либо стехиометрические, либо нестехиометрические количества растворителя и образуются в процессе образования или выделения продукта с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол, простой метил-трет-бутиловый эфир, изопропанол, ацетонитрил, гептан и т.п. Согласно одному аспекту, сольваты получают с примене-



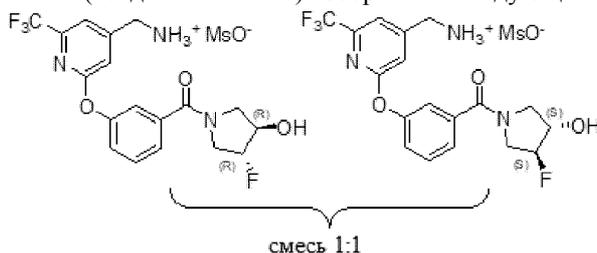
сульфоновой кислоты и соединения I или ее сольват. Метансульфонат соединения I (соединение 2), или мезилатная соль соединения I, или любое другое подобное название имеет следующую структуру:



(S,S)-энантиомер соединения 2 (соединение Ent-2) имеет следующую структуру:



Рацемическое соединение 2 (соединение Rac-2) изображают следующим образом:



В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, описанное в настоящем документе соединение I получают в виде хлоридной соли, сульфатной соли, бромидной соли, мезилатной соли, малеатной соли, цитратной соли или фосфатной соли. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, описанное в настоящем документе соединение I получают в виде хлористоводородной соли. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, описанное в настоящем документе соединение I получают в виде мезилатной соли.

Следует понимать, что отсылка к фармацевтически приемлемой соли включает формы с присоединением растворителя. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, сольваты содержат либо стехиометрические, либо нестехиометрические количества растворителя и образуются в процессе кристаллизации с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т.п. Если растворителем является вода, получают гидраты, или получают алкоголяты, если растворителем является спирт. Описанные в настоящем документе сольваты соединений удобно получать или образовывать в ходе описанных в настоящем документе процессов. Кроме того, представленные в настоящем документе соединения необязательно существуют в несольватированной, а также в сольватированной форме.

В соответствии с любым из раскрываемых в настоящем документе вариантов осуществления (включая способы, применения, препараты, комбинированную терапию и т.д.), применяют аморфное соединение I. В соответствии с любым из раскрываемых в настоящем документе вариантов осуществления (включая способы, применения, препараты, комбинированную терапию и т.д.), применяют кристаллическое соединение I. В соответствии с любым из раскрываемых в настоящем документе вариантов осуществления (включая способы, применения, препараты, комбинированную терапию и т.д.), применяют частично кристаллическое соединение I.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, в соответствии с любым из раскрываемых в настоящем документе вариантов осуществления (включая способы, применения, препараты, комбинированную терапию и т.д.), соединение I или его фармацевтически приемлемую соль заменяют на активный метаболит соединения I или его фармацевтически приемлемую соль.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, в соответствии с любым из раскрываемых в настоящем документе вариантов осуществления (включая способы, применения, препараты, комбинированную терапию и т.д.), соединение I или его фармацевтически приемлемую соль заменяют на пролекарство соединения I или его фармацевтически приемлемую соль.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, в соответствии с любым из раскрываемых в настоящем документе вариантов осуществления (включая способы, применения, препараты, комбинированную терапию и т.д.), соединение I или его фармацевтически приемлемую соль заменяют на дейтерированный аналог соединения I или его фармацевтически приемлемую соль.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединение I имеет изотопную метку, в которой один или несколько атомов заменены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, которые обычно встречаются в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в настоящие соединения, включают изотопы водорода, углерода,

азота, кислорода, фтора и хлора, такие как, например,  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ . Согласно одному аспекту, описанные в настоящем документе меченные изотопной меткой соединения, например те, в которые включены радиоактивные изотопы, такие как  $^3\text{H}$  и  $^{14}\text{C}$ , полезны в анализах распределения лекарственного средства и/или субстрата в ткани. Согласно одному аспекту, замещение изотопами, такими как дейтерий, дает определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, такие как, например, увеличение периода полувыведения *in vivo* или снижение требований к дозировке.

В соответствии с дополнительными или другими вариантами осуществления, соединение I метаболизируется при введении млекопитающему с образованием метаболита, который затем используется для получения требуемого эффекта, в том числе требуемого терапевтического эффекта.

"Метаболит" раскрываемого в настоящем документе соединения представляет собой производное такого соединения, которое образуется в ходе метаболизации соединения. Термин "активный метаболит" обозначает биологически активное производное соединения, которое образуется в ходе метаболизации соединения. Применяемый в контексте настоящего документа термин "метаболизируется" относится к сумме процессов (включая без ограничения реакции гидролиза и реакции, катализируемые ферментами), посредством которых конкретное вещество изменяется организмом. Так, ферменты могут производить конкретные структурные изменения в соединении. Например, цитохром P450 катализирует ряд окислительных и восстановительных реакций, в то время как уридиндифосфатглюкуроилтрансферазы катализируют перенос активированной молекулы глюкуроновой кислоты к ароматическим спиртам, алифатическим спиртам, карбоновым кислотам, аминам и свободным сульфгидрильным группам. Метаболиты раскрываемых в настоящем документе соединений необязательно идентифицируют либо путем введения соединений хозяину и анализа образцов ткани, взятых от хозяина, либо путем инкубации соединений с клетками печени *in vitro* и анализа полученных соединений.

Некоторая терминология.

Если не указано иное, приведенные далее термины, которые используются в настоящей заявке, имеют приведенные ниже определения. Применение термина "включая", а также других форм, таких как "включают", "включает" и "включен", не является ограничивающим. Применяемые в настоящем документе заголовки разделов предназначены только для организационных целей и не должны истолковываться как ограничивающие описываемый предмет изобретения.

Применяемый в контексте настоящего документа термин "приемлемый" в отношении препарата, композиции или ингредиента означает отсутствие постоянного вредного воздействия на общее состояние здоровья подвергаемого лечению субъекта.

Применяемый в контексте настоящего документа термин "модулировать" означает взаимодействовать с мишенью либо напрямую, либо опосредованно с целью изменения активности мишени, в том числе, например, для усиления активности мишени, для ингибирования активности мишени, для ограничения активности мишени или для расширения активности мишени.

Применяемый в контексте настоящего документа термин "модулятор" обозначает молекулу, которая либо напрямую, либо опосредованно взаимодействует с мишенью. К взаимодействиям относятся без ограничения взаимодействия агониста, частичного агониста, обратного агониста, антагониста, деструктора или их комбинации. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, модулятор является антагонистом. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления модулятор является деструктором.

Применяемые в контексте настоящего документа термины "вводить", "процесс введения", "введение" и т.п. относятся к способам, которые можно применять для осуществления доставки соединений или композиций к требуемому участку биологического действия. К этим способам относятся без ограничения пероральные пути, интрадуоденальные пути, парентеральная инъекция (включая внутривенную, подкожную, внутривнутрибрюшинную, внутримышечную, внутрисосудистую или инфузию), местное применение и ректальное введение. Специалисты в настоящей области техники знакомы с методиками введения, которые можно использовать с описанными в настоящем документе соединениями и способами. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, описываемые в настоящем документе соединения и композиции вводят перорально.

Применяемые в контексте настоящего документа термины "совместное введение" или т.п. предназначены для охвата введения выбранных терапевтических средств одному пациенту и подразумеваются как включающие режимы лечения, согласно которым эти средства вводят тем же или другим путем введения или в то же или в другое время.

Применяемые в контексте настоящего документа термины "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" относятся к достаточному количеству вводимого средства или соединения, которое в некоторой степени ослабит один или несколько симптомов подвергаемого лечению заболевания или состояния. Результат включает уменьшение и/или смягчение признаков, симптомов или причин заболевания или любое другое требуемое изменение биологической системы. Например, "эффективное количество" для терапевтических применений представляет собой количество композиции, содержащей раскрываемое в настоящем документе соединение, необходимое для достижения клинически

значимого снижения интенсивности симптомов заболевания. Подходящее "эффективное" количество в любом отдельном случае необязательно определяют с помощью методик, таких как исследование с повышением дозы.

Применяемые в контексте настоящего документа термины "усиливать" или "усиление" означают увеличение или продление либо силы, либо продолжительности требуемого эффекта. Таким образом, что касается усиления эффекта терапевтических средств, термин "усиление" относится к способности увеличивать или продлевать либо по силе, либо по продолжительности эффект других терапевтических средств на систему. Применяемый в контексте настоящего документа термин "эффективное для усиления количество" относится к количеству, достаточному для усиления эффекта другого терапевтического средства в требуемой системе.

Применяемый в контексте настоящего документа термин "фармацевтическая комбинация" означает продукт, который получается в результате смешивания или объединения более одного активного ингредиента и включает как фиксированные, так и нефиксированные комбинации активных ингредиентов. Термин "фиксированная комбинация" означает, что активные ингредиенты, например, как описываемое в настоящем документе соединение или его фармацевтически приемлемую соль, так и совместно вводимое средство вводят пациенту одновременно в форме единого элемента или единой дозы. Термин "нефиксированная комбинация" означает, что активные ингредиенты, например, описываемое в настоящем документе соединение или его фармацевтически приемлемую соль и совместно вводимое средство вводят пациенту в виде отдельных элементов одновременно, параллельно или последовательно без каких-либо конкретных промежуточных временных рамок, при этом такое введение обеспечивает эффективные уровни двух соединений в организме пациента. Последнее также применимо к смешанной терапии, например, к введению трех или более активных ингредиентов.

Термины "набор" и "изделие" используют в качестве синонимов.

Термин "субъект" или "пациент" охватывает млекопитающих. Примеры млекопитающих включают без ограничения любого представителя класса млекопитающих: людей, отличных от человека приматов, таких как шимпанзе и другие виды высших и низших обезьян; сельскохозяйственных животных, таких как крупный рогатый скот, лошади, овцы, козы, свиньи; домашних животных, таких как кролики, собаки и кошки; лабораторных животных, включая грызунов, таких как крысы, мыши и морские свинки, и т.п. Согласно одному аспекту, млекопитающим является человек.

Применяемые в контексте настоящего документа термины "лечить", "процесс лечения" или "лечение" включают смягчение, снижение или ослабление по меньшей мере одного симптома заболевания или состояния, предупреждение появления дополнительных симптомов, ингибирование заболевания или состояния, например, купирование развития заболевания или состояния, облегчение заболевания или состояния, индукцию регрессии заболевания или состояния, облегчение состояния, вызванного заболеванием или состоянием, или прекращение симптомов заболевания или состояния либо в профилактических, и/либо в терапевтических целях.

Фармацевтические композиции.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, описываемые в настоящем документе соединения входят в состав фармацевтических композиций. Фармацевтические композиции составляют традиционным способом с применением одного или нескольких фармацевтически приемлемых неактивных ингредиентов, которые облегчают переработку активных соединений в составы, которые применяют в фармацевтических целях. Требуемый препарат зависит от выбранного пути введения. Краткое описание описываемых в настоящем документе фармацевтических композиций можно найти, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; и Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999), которые включены в настоящий документ посредством ссылки для каждого раскрытия.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, описываемые в настоящем документе соединения вводят либо отдельно, либо в комбинации с фармацевтически приемлемыми носителями, вспомогательными средствами или разбавителями в фармацевтической композиции. Введение описываемых в настоящем документе соединений и композиций можно осуществлять любым способом, который позволяет производить доставку соединений в место действия. К таким способам относятся без ограничения доставка через энтеральные пути (включая трубку для перорального, желудочного или дуоденального питания, ректальный суппозиторий и ректальную клизму), парентеральные пути (инъекция или инфузия, включая внутриаартериальную, внутрисердечную, внутрикожную, интрадуоденальную, интрамедуллярную, внутримышечную, внутрикостную, внутривнутрибрюшинную, интратрахеальную, внутрисосудистую, внутривенную, интравитреальную, эпидуральную и подкожную), ингаляционное, трансдермальное, трансмукозальное, сублингвальное, трансбуккальное и местное (включая эпителиальное, кожное, с помощью клизмы, с помощью глазных капель, с помощью ушных капель, интраназальное, вагинальное) введение, хотя наиболее подходящий путь может зависеть, например, от состояния и нарушения принимающего лекарство пациента. Лишь в качестве примера, описываемые в настоящем документе соедине-

ния можно вводить локально в нуждающуюся в лечении область, например, путем локальной инфузии во время хирургической операции, местного применения, такого как кремы или мази, инъекции, с помощью катетера или имплантата. Введение также можно осуществлять путем прямой инъекции в участок пораженной ткани или органа.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, фармацевтические композиции, подходящие для перорального введения, представлены в виде отдельных единиц, таких как капсулы, саше или таблетки, каждая из которых содержит заранее определенное количество активного ингредиента; в виде порошка или гранул; в виде раствора или суспензии в водной жидкости или в неводной жидкости; или в виде жидкой эмульсии типа "масло в воде" или жидкой эмульсии типа "вода в масле". В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, активный ингредиент представлен в виде боллуса, электуария или пасты.

К фармацевтическим композициям, которые можно применять перорально, относятся таблетки, изготовленные из желатина твердые капсулы, а также мягкие капсулы, изготовленные из желатина и пластификатора, такого как глицерин или сорбит. Таблетки можно изготовить прессованием или формовкой, необязательно с одним или несколькими дополнительными ингредиентами. Прессованные таблетки можно получить путем прессования в подходящем устройстве активного ингредиента в сыпучей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно смешанного со связующими, инертными разбавителями или смазывающими, поверхностно-активными или диспергирующими средствами. Формованные таблетки можно получить путем формования в подходящем устройстве смеси порошкообразного соединения, увлажненного инертным жидким разбавителем. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, таблетки покрывают оболочкой или надрезают и составляют таким образом, чтобы обеспечить медленное или контролируемое высвобождение из них активного ингредиента. Все препараты для перорального введения должны быть в дозировках, подходящих для такого введения. Твердые капсулы могут содержать активные ингредиенты в смеси с наполнителем, таким как лактоза, связующими веществами, такими как крахмалы, и/или смазывающими веществами, такими как тальк или стеарат магния, и, необязательно, стабилизаторами. В мягких капсулах активные соединения могут быть растворены или суспендированы в подходящих жидкостях, таких как жирные масла, жидкий парафин или жидкие полиэтиленгликоли. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, добавляют стабилизаторы. Ядра драже снабжены подходящими оболочками. Для этой цели можно применять концентрированные растворы сахара, которые могут необязательно содержать гуммиарабик, тальк, поливинилпирролидон, гель с карболом, полиэтиленгликоль и/или диоксид титана, растворы лака и подходящие органические растворители или смеси растворителей. К таблеткам или оболочкам драже можно добавить красители или пигменты для идентификации или для характеристики различных комбинаций доз активного соединения.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, фармацевтические композиции составляют для парентерального введения путем инъекции, например, путем боллусной инъекции или непрерывной инфузии. Препараты для инъекций могут быть представлены в виде единичной лекарственной формы, например, в ампулах, или в емкостях с множеством доз с добавлением консерванта. Композиции могут принимать такие формы, как суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных наполнителях лекарственной формы, и могут содержать вспомогательные вещества, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие средства. Композиции могут быть представлены в емкостях для одной дозы или для множества доз, например, в герметично закрытых ампулах и флаконах, и могут храниться в порошковой форме или в сублимированном (лиофилизированном) состоянии, при этом непосредственно перед применением необходимо лишь добавить стерильный жидкий носитель, например, солевой раствор или стерильную апиrogenную воду. Инъекционные растворы и суспензии для немедленного введения можно приготовить из стерильных порошков, гранул и таблеток ранее описанного типа.

Фармацевтические композиции для парентерального введения включают водные и неводные (масляные) стерильные инъекционные растворы активных соединений, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатические средства и растворенные вещества, которые придают препарату изотоничность с кровью предполагаемого принимающего лекарство пациента; и водные и неводные стерильные суспензии, которые могут включать суспендирующие средства и загустители. К подходящим липофильным растворителям или наполнителям лекарственных форм относятся жирные масла, такие как кунжутное масло, или синтетические сложные эфиры жирных кислот, такие как этилолеат или триглицериды, или липосомы. Водные инъекционные суспензии могут содержать вещества, которые увеличивают вязкость суспензии, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, сорбит или декстран. Необязательно, суспензия также может содержать подходящие стабилизаторы или средства, которые увеличивают растворимость соединений, что позволяет получать высококонцентрированные растворы.

Фармацевтические композиции также могут быть составлены в виде депо-препарата. Такие препараты длительного действия можно вводить имплантацией (например, подкожно или внутримышечно) или внутримышечной инъекцией. Так, например, соединения можно составить с подходящими полимерными или гидрофобными материалами (например, в виде эмульсии в приемлемом масле) или ионообменными смолами или в виде труднорастворимых производных, например, в виде труднорастворимой

соли.

Для трансбуккального или сублингвального введения композициям можно придать форму таблеток, леденцов, пастилок или гелей, составленных традиционным способом. Такие композиции могут содержать активный ингредиент в ароматизированной основе, такой как сахароза и аравийская камедь или трагакант.

Фармацевтические композиции также можно составить в ректальные композиции, такие как суппозитории или удерживающие клизмы, например, содержащие традиционные основы для суппозиторий, такие как какао-масло, полиэтиленгликоль или другие глицериды.

Фармацевтические композиции можно применять местно, т.е. путем несистемного применения. Это предусматривает нанесение соединения по настоящему изобретению снаружи на эпидермис или в ротовую полость и закапывание такого соединения в ухо, глаз и нос, с тем чтобы соединение не попадало в значительной степени в кровоток. В отличие от этого системное введение относится к пероральному, внутривенному, внутривнутрибрюшному и внутримышечному введению.

Фармацевтические композиции, подходящие для местного применения, включают жидкие или полужидкие препараты, подходящие для проникновения через кожу в участок воспаления, такие как гели, линименты, лосьоны, кремы, мази или пасты, и капли, подходящие для введения в глаз, ухо или нос. Активный ингредиент может составлять, в случае местного применения, от 0,001 до 10 мас.%, например, от 1 до 2% массы препарата.

Фармацевтические композиции для введения путем ингаляции удобно доставлять из инсуффлятора, распылительных упаковок под давлением или других удобных средств доставки аэрозольного спрея. Упаковки под давлением могут содержать подходящий газ-вытеснитель, такой как дихлордифторметан, трихлорфторметан, дихлортетрафторэтан, диоксид углерода или другой подходящий газ. В случае аэрозоля под давлением единица дозирования может быть определена путем встраивания клапана для доставки отмеренного количества. В качестве альтернативы, для введения путем ингаляции или инсуффляции фармацевтическим препаратам можно придать форму сухой порошковой композиции, например, порошковой смеси соединения и подходящей порошковой основы, такой как лактоза или крахмал. Порошковая композиция может быть представлена в единичной лекарственной форме, например, в капсулах, картриджах, желатиновых или блистерных упаковках, из которых порошок можно вводить с помощью ингалятора или инсуффлятора.

Следует понимать, что помимо ингредиентов, в частности упомянутых выше, описываемые в настоящем документе соединения и композиции могут включать другие средства, общепринятые в настоящей области техники, с учетом типа рассматриваемого препарата, например, к средствам, которые подходят для перорального введения, можно отнести ароматизаторы.

Способы введения доз и режимы лечения.

В соответствии с одним вариантом осуществления, соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват применяют при получении лекарственных препаратов для лечения заболеваний или состояний у млекопитающего, которое получит положительный эффект от ингибирования или уменьшения активности LOXL2. Способы лечения любого из описанных в настоящем документе заболеваний или состояний у нуждающегося в таком лечении млекопитающего предусматривают введение фармацевтических композиций, которые включают указанному млекопитающему соединению I или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата, активного метаболита, пролекарства в терапевтически эффективных количествах.

В соответствии с определенными вариантами осуществления, композиции, содержащие описываемое(ые) в настоящем документе соединение(я), вводят с целью профилактического и/или терапевтического лечения. В определенных терапевтических целях композиции вводят пациенту, уже страдающему от заболевания или состояния, в количестве, достаточном для излечения или по меньшей мере частичного предотвращения развития по меньшей мере одного из симптомов заболевания или состояния. Количества, эффективные для такого применения, зависят от степени тяжести и течения заболевания или состояния, предшествующей терапии, состояния здоровья пациента, веса и реакции на лекарственные средства, а также от решения лечащего врача. Терапевтически эффективные количества необязательно определяют способами, предусматривающими без ограничения клиническое исследование с повышением доз и/или с варьированием доз.

В профилактических целях композиции, содержащие соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, вводят пациенту, чувствительный к развитию конкретного заболевания, нарушения или состояния или иным образом подверженный риску его развития. Такое количество определяют как "профилактически эффективное количество или профилактически эффективную дозу". При таком применении точные количества также зависят от состояния здоровья пациента, его веса и тому подобного. При применении на пациентах количества, эффективные для такого применения, будут зависеть от степени тяжести и течения заболевания, нарушения или состояния, предшествующей терапии, состояния здоровья пациента и его реакции на лекарственные средства, а также от решения лечащего врача. Согласно одному аспекту, способы профилактического лечения предусматривают введение млекопитающему, которое ранее испытывало по меньшей мере один симптом подвергаемого лечению забо-

левания и которое в настоящее время находится в стадии ремиссии, фармацевтической композиции, содержащей соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, для предупреждения рецидива симптомов заболевания или состояния.

В соответствии с определенными вариантами осуществления, в которых состояние пациента не улучшается, по усмотрению врача введение соединения I или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата назначают на постоянной основе, то есть в течение продолжительного периода времени, в том числе на протяжении всей продолжительности жизни пациента, с целью ослабления или иного способа контроля или ограничения симптомов заболевания или состояния пациента.

В соответствии с определенными вариантами осуществления, в которых состояние пациента действительно улучшается, дозу вводимого лекарственного средства временно снижают или временно приостанавливают на определенный промежуток времени (то есть "лекарственные каникулы"). В соответствии с конкретными вариантами осуществления, продолжительность лекарственных каникул составляет от 2 дней до 1 года, включая, например, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 10 дней, 12 дней, 15 дней, 20 дней, 28 дней или более 28 дней. Снижение дозы во время лекарственных каникул составляет, например, на 10-100%, включая, например, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 и 100%.

После улучшения состояния пациента, при необходимости, вводят поддерживающую дозу. Затем, в соответствии с конкретными вариантами осуществления, дозу или частоту введения или и то, и другое снижают, в зависимости от симптомов, до уровня, при котором сохраняется улучшенный статус заболевания, нарушения или состояния. Тем не менее, в соответствии с определенными вариантами осуществления, при любом повторном проявлении симптомов пациенту необходимо интермиттирующее лечение на долгосрочной основе.

Согласно одному аспекту, соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят ежедневно людям, нуждающимся в терапии соединением I или его фармацевтически приемлемыми солью или сольватом. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят один раз в день. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят два раза в день. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят три раза в день. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят раз в два дня. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят два раза в неделю.

Обычно дозы соединения I или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата, используемые для лечения описываемых в настоящем документе заболеваний или состояний у людей, как правило, находятся в диапазоне от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 10 мг/кг веса тела на одну дозу. В соответствии с одним вариантом осуществления, необходимая доза для удобства представлена в виде однократной дозы или отдельных доз, вводимых одновременно (или в течение короткого периода времени) или через соответствующие интервалы, например, в виде двух, трех, четырех или более субдоз в день. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват для удобства представлены в отдельных дозах, которые вводят одновременно (или в течение короткого периода времени) раз в день. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват для удобства представлены в отдельных дозах, которые вводят равными порциями два раза в день.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят перорально человеку дозой от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 10 мг/кг массы тела на дозу. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят человеку согласно непрерывной схеме ежедневного введения доз.

Термин "непрерывная схема введения доз" относится к введению конкретного терапевтического средства через равные интервалы. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, непрерывная схема введения доз обозначает введение конкретного терапевтического средства через равные интервалы без каких-либо лекарственных каникул для конкретного терапевтического средства. В соответствии с некоторыми другими вариантами осуществления, непрерывная схема введения доз относится к введению конкретного терапевтического средства циклами. В соответствии с некоторыми другими вариантами осуществления, непрерывная схема введения доз обозначает введение конкретного терапевтического средства циклами введения лекарственного средства с последующими лекарственными каникулами (например, отмывочным периодом или другим таким периодом времени, когда лекарственное средство не вводят) для конкретного терапевтического средства. Например, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления, терапевтическое средство вводят раз в день, два раза в день, три раза в день, раз в неделю, два раза в неделю, три раза в неделю, четыре раза в неделю, пять раз в неделю, шесть раз в неделю, семь раз в неделю, раз в два дня, раз в три дня, раз в четыре дня, ежедневно в течение недели с последующей неделей без введения терапевтического средства, ежедневно в течение двух недель с последую-

щими одной или двумя неделями без введения терапевтического средства, ежедневно в течение трех недель с последующей одной, двумя или тремя неделями без введения терапевтического средства, ежедневно в течение четырех недель с последующими одной, двумя, тремя или четырьмя неделями без введения терапевтического средства, недельное введение терапевтического средства с последующей неделей без введения терапевтического средства или двухнедельное введение терапевтического средства с последующими двумя неделями без введения терапевтического средства. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, ежедневное введение осуществляют за один раз в день. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, ежедневное введение осуществляют за два раза в день. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, ежедневное введение осуществляют за три раза в день. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, ежедневное введение осуществляют за более чем три раза в день.

Термин "непрерывная схема ежедневного введения доз" относится к ежедневному введению конкретного терапевтического средства каждый день примерно в одинаковое время. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, ежедневное введение осуществляют за один раз в день. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, ежедневное введение осуществляют за два раза в день. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, ежедневное введение осуществляют за три раза в день. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, ежедневное введение осуществляют за более чем три раза в день.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, количество соединения I или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата вводят один раз в день. В соответствии с некоторыми другими вариантами осуществления, количество соединения I или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата вводят два раза в день. В соответствии с некоторыми другими вариантами осуществления, количество соединения I или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата вводят три раза в день.

В соответствии с определенными вариантами осуществления, когда у человека не наблюдается улучшение статуса заболевания или состояния, ежедневную дозу соединения I или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата увеличивают. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, схему введения доз раз в день меняют на схему введения доз два раза в день. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, схему трехкратного введения доз в день используют для увеличения вводимого количества соединения I или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, частоту введения посредством ингаляции увеличивают с целью повтора высоких уровней  $Sp_{O_2}$  на более регулярной основе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, частоту введения увеличивают с целью поддержания или более регулярного воздействия соединением I или его фармацевтически приемлемыми солью или сольватом. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, частоту введения увеличивают с целью повтора высоких уровней  $Sp_{O_2}$  на более регулярной основе и поддержания или более регулярного воздействия соединением I или его фармацевтически приемлемыми солью или сольватом.

Согласно любому из вышеописанных аспектов, представлены дополнительные варианты осуществления, в которых эффективное количество соединения I или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата: (a) вводят млекопитающему системно; и/или (b) вводят млекопитающему перорально; и/или (c) вводят млекопитающему внутривенно; и/или (d) вводят млекопитающему с помощью инъекции; и/или (e) вводят млекопитающему местно; и/или (f) вводят млекопитающему несистемно или локально.

Согласно любому из вышеописанных аспектов, представлены дополнительные варианты осуществления, включающие однократные введения эффективного количества соединения I или его фармацевтически приемлемых соли или сольватов, в том числе дополнительные варианты осуществления, в которых (i) соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят раз в день; или (ii) соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят млекопитающему многократно на протяжении одного дня.

Согласно любому из вышеописанных аспектов, представлены дополнительные варианты осуществления, включающие несколько введений эффективного количества соединения I или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата, в том числе дополнительные варианты осуществления, в которых (i) соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят непрерывно или периодически: в виде однократной дозы; (ii) время между несколькими введениями составляет 6 ч; (iii) соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят млекопитающему раз в 8 ч; (iv) соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят млекопитающему раз в 12 ч; (v) соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят млекопитающему раз в 24 часа. В соответствии с другими или альтернативными вариантами осуществления, способ предусматривает лекарственные каникулы, при этом временно приостанавливают введение соединения I или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата или временно снижают вводимую дозу соединения I или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата; в конце лекарственного отпуска возобновляют введение дозы соединения I или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата. В соответствии с одним вариантом осуществления, продолжительность лекарственных каникул варьирует от 2 дней до 1 года.

Обычно дозы, используемые для лечения взрослого человека, как правило, находятся в диапазоне от 1 мг до 5000 мг в день. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, дозы, используемые для лечения взрослого человека, составляют от приблизительно 1 мг до приблизительно 4000 мг в день, от приблизительно 150 мг до приблизительно 4000 мг в день, от приблизительно 50 мг до приблизительно 2000 мг в день, от приблизительно 100 мг до приблизительно 2000 мг в день или от приблизительно 150 мг до приблизительно 2000 мг в день. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, взрослому человеку вводят 50, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1050, 1100, 1150, 1200, 1250, 1300, 1350, 1400, 1450, 1500, 1550, 1600, 1650, 1700, 1750, 1800, 1850, 1900, 1950 или 2000 мг соединения I. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, необходимая доза для удобства представлена в виде однократной дозы или отдельных доз, вводимых одновременно или через соответствующие интервалы, например, в виде двух, трех, четырех или более субдоз в день.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, дневная доза или количество активного вещества в лекарственной форме ниже или выше указанных в настоящем документе диапазонов, если учитывать ряд переменных в отношении индивидуального режима лечения. В соответствии с различными вариантами осуществления, ежедневные и единичные дозы изменяют в зависимости от ряда переменных, включая без ограничения подлежащее лечению заболевание или состояние, способ введения, требования отдельного субъекта, степень тяжести подвергаемого лечению заболевания или состояния, особенность (например, вес) человека и конкретные дополнительные терапевтические средства, которые вводят (в соответствующих случаях), и решение практикующего врача.

Токсичность и терапевтическую эффективность таких терапевтических режимов определяют с помощью стандартных фармацевтических процедур на клеточных культурах или экспериментальных животных, включая без ограничения определение  $LD_{50}$  и  $ED_{50}$ . Соотношение доз между токсическим и терапевтическим эффектами является терапевтическим показателем, и его выражают как соотношение между  $LD_{50}$  и  $ED_{50}$ . В соответствии с определенными вариантами осуществления, данные, полученные из анализов на клеточных культурах и исследований на животных, применяют при составлении терапевтически эффективного диапазона дневной дозы и/или терапевтически эффективного количества единичной дозы для применения на млекопитающих, в том числе людях. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, величина дневной дозы соединения I или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата лежит в диапазоне циркулирующих концентраций, которые включают  $ED_{50}$  с минимальной токсичностью. В соответствии с определенными вариантами осуществления, диапазон дневных доз и/или величина единичной дозы варьирует в таком диапазоне в зависимости от используемой лекарственной формы и используемого пути введения.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, после введения терапевтически эффективной дозы соединения I или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата субъекту уровень, при котором отсутствуют видимые неблагоприятные воздействия (NOAEL), составляет по меньшей мере 1, 10, 20, 50, 100, 500 или 1000 миллиграмм соединения I или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата на килограмм веса тела (мг/кг). В некоторых примерах 7-дневный NOAEL для крысы, которой вводили соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, составляет по меньшей мере приблизительно 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1500 или 2000 мг/кг. В некоторых примерах 7-дневный NOAEL для собаки, которой вводили соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, составляет по меньшей мере приблизительно 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 500 мг/кг.

Способы комбинированного лечения.

В определенных случаях целесообразно вводить соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват в комбинации с одним или несколькими другими терапевтическими средствами.

В соответствии с одним вариантом осуществления, терапевтическая эффективность соединения I или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата повышают путем введения адьюванта (т.е. сам по себе адьювант обладает минимальным терапевтическим эффектом, но в сочетании с другим терапевтическим средством общий терапевтический эффект для пациента повышается). Или, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления, эффект, испытываемый пациентом, повышают путем введения соединения I или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата с другим средством (что также включает терапевтический режим), которое также оказывает терапевтический эффект.

В соответствии с одним конкретным вариантом осуществления, соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят совместно со вторым терапевтическим средством, причем соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват и второе терапевтическое средство модулируют различные аспекты подвергаемого лечению заболевания, нарушения или состояния, таким образом оказывая больший общий эффект, чем при введении любого из терапевтического средства отдельно.

В любом случае, независимо от подвергаемого лечению заболевания, нарушения или состояния, общий эффект, испытываемый пациентом, заключается просто в сложении эффектов от двух терапевтических средств, или же пациент испытывает синергетический эффект.

В соответствии с определенными вариантами осуществления, если соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят в комбинации с одним или несколькими дополнительными средствами, такими как дополнительное терапевтически эффективное лекарственное средство, адъювант или тому подобное, при составлении фармацевтической композиции и/или в режиме лечения будут использоваться различные терапевтически эффективные дозы соединения I или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата. Терапевтически эффективные дозы лекарственных средств и других средств для применения в режимах комбинированного лечения необязательно определяют с помощью средств, аналогичных тем, которые изложены выше для собственно активных веществ. Кроме того, описываемые в настоящем документе способы предупреждения/лечения предусматривают применение периодического приема доз, т. е. введение более частых, более низких доз для минимизации токсических побочных эффектов. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, режим комбинированного лечения охватывает режимы лечения, в которых введение соединения I или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата начинают до, во время или после лечения вторым описанным в настоящем документе средством и продолжают до какого-либо момента времени в ходе лечения вторым средством или после прекращения лечения вторым средством. Он также включает лечение, при котором соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват и применяемое в комбинации второе средство вводят одновременно или в иные моменты времени и/или с уменьшающимися или увеличивающимися интервалами в ходе периода лечения. Комбинированное лечение дополнительно включает периодическое лечение, которое начинается и прекращается в различные моменты времени для облегчения клинического ведения пациента.

Понятно, что режим дозирования для лечения, предупреждения развития или ослабления состояния(-ий), для которого(-ых) необходимо облегчение, модифицируют в соответствии с различными факторами (например, заболеванием, нарушением или состоянием, от которого страдает субъект, возрастом, весом, полом, рационом и состоянием здоровья субъекта). Таким образом, в некоторых случаях фактически используемый режим дозирования варьирует и, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления, отклоняется от режимов дозирования, которые изложены в настоящем документе.

В случае описываемых в настоящем документе комбинированных терапий дозы совместно вводимых соединений варьируют в зависимости от типа совместно используемого лекарственного средства, от конкретного используемого лекарственного средства, от подвергаемого лечению заболевания или состояния и так далее. В соответствии с дополнительными вариантами осуществления, при совместном введении с одним или несколькими другими терапевтическими средствами соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят либо одновременно с одним или несколькими другими терапевтическими средствами, либо последовательно.

В комбинированных терапиях несколько терапевтических средств (одно из которых представляет собой соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват) вводят в любом порядке или даже одновременно. Если введение является одновременным, несколько терапевтических средств, например, вводят в единой, унифицированной форме или в нескольких формах (например, в виде одной пилюли или в виде двух отдельных пилюль).

Соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, а также средства комбинированной терапии вводят до, во время или после возникновения заболевания или состояния, а промежутки между введением композиции, содержащей соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, варьируют. Таким образом, в соответствии с одним вариантом осуществления, соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват применяют в качестве профилактического средства и непрерывно вводят субъектам, склонным к развитию состояний или заболеваний, с целью предупреждения возникновения заболевания или состояния. В соответствии с другим вариантом осуществления, соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят субъекту во время или как можно скорее после проявления симптомов. В соответствии с конкретными вариантами осуществления, соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят сразу, как только это становится практически возможным, после обнаружения или появления подозрения на проявление заболевания или состояния и в течение периода времени, необходимого для лечения заболевания. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, длительность, необходимая для лечения, варьирует, и длительность лечения корректируют в соответствии с конкретными потребностями каждого субъекта. Например, в соответствии с конкретными вариантами осуществления, соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват или препарат, содержащий соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, вводят в течение по меньшей мере 2 недель, от приблизительно 1 месяца до приблизительно 5 лет.

Иллюстративные средства для применения в комбинированной терапии.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят в комбинации с химиотерапевтическим средством, терапевтическим средством для блокировки гормонов, средством для лучевой терапии, моноклональными антителами или их комбинацией.

В соответствии с определенными вариантами осуществления, по меньшей мере одно дополнитель-

ное терапевтическое средство вводят одновременно с соединением или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом. В соответствии с определенными вариантами осуществления, по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство вводят реже, чем соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват. В соответствии с определенными вариантами осуществления, по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство вводят чаще, чем соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват. В соответствии с определенными вариантами осуществления, по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство вводят перед введением соединения I или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата. В соответствии с определенными вариантами осуществления, по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство вводят после введения соединения I или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата.

Блокирующая гормоны терапия предусматривает применение средств, которые блокируют выработку эстрогенов или блокируют рецепторы эстрогена. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, блокирующая гормоны терапия предусматривает применение модуляторов рецептора эстрогена и/или ингибиторов ароматаз. К модуляторам рецептора эстрогена относятся производные трифенилэтилена (например, тамоксифен, торемифен, дролоксифен, 3-гидрокситамоксифен, идоксифен, TAT-59 (фосфорилированное производное 4-гидрокситамоксифена) и GW5638 (производное карбоновой кислоты и тамоксифена)); нестероидные модуляторы рецепторов эстрогена (например, ралоксифен, LY353381 (SERM3) и LY357489); стероидные модуляторы рецепторов эстрогена (например, ICI-182780). К ингибиторам ароматаз относятся стероидные ингибиторы ароматаз и нестероидные ингибиторы ароматаз. К стероидным ингибиторам ароматаз относится без ограничения, например, экземестан. К нестероидным ингибиторам ароматаз относятся без ограничения анастрозол и летрозол.

Химиотерапия предусматривает применение противораковых средств.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, к противораковым средствам для применения в комбинации с соединением I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом относятся одно или несколько из следующих: абиратерона, абареликса, абраксана, адриамицина, актиномицина, ацивицина, аklarубицина, акодозола гидрохлорида, акронина, адозелезина, алдеслейкина, алемтузумаба, аллопуринола, алитретиноина, альтетамина, аметантрона ацетата, аминоклоротетимида, аминоклевулиновой кислоты, амифостина, амсакрина, анастрозола, антрамицина, апрепитанта, триоксида мышьяка, аспарагиназы, асперлина, азациитидина, азетепы, азотомидина, батимастата, бендамустина гидрохлорида, бензодепы, бевацизумаба, бексаротена, бикалутамида, бисантрена гидрохлорида, биснафида димезилата, бизелезина, блеомицина, блеомицина сульфата, бортезомиба, бреквинара натрия, бропиримина, бусульфана, кактиномицина, калустерона, карацемида, карбетимера, карбоплатина, кармустина, гидрохлорида карубицина, карзелезина, капецитабина, цедефингола, цетуксимаба, хлорамбуцила, циролемидина, цисплатина, кладрибина, клофарабина, мезилата криснатола, циклофосфамида, цитарабина, дакарбазина, дазатиниба, даунорубицина гидрохлорида, дактиномицина, дарбепозитина альфа, децитабина, дегареликса, денилейкина дифтитокса, дексормаплатина, дексразоксана гидрохлорида, дезагуанина, мезилата дезагуанина, диазиквона, доцетаксела, доксорубицина, доксорубицина гидрохлорида, дролоксифена, цитрата дролоксифена, дромостанолона пропионата, дуазомицина, эдатрексат, эфлорнитина гидрохлорида, элсамитруцина, элтромбопага оламина, энлоплатина, энпромата, эпипропидина, эпирубицина гидрохлорида, эпоэтина альфа, эрбулозола, эрлотиниба гидрохлорида, эсорубицина гидрохлорида, эстрамустина, эстрамустина фосфата натрия, этанидазола, этопозида, этопозида фосфата, этоприна, эверолимуса, экземестана, фадрозолола гидрохлорида, фазарабина, фенретинида, филграстима, флоксуридина, флударабина фосфата, фторурацила, фторцитабина, фоксвидона, фостриецина натрия, фулвестранта, гефитиниба, гемцитабина, гемцитабина гидрохлорида, гемцитабина-цисплатина, гемтузумаба озогамидина, гозерелина ацетата, гистрелина ацетата, гидроксимочевины, идарубицина гидрохлорида, ифосфамида, иимфосина, ибритумомаба тиуксетана, идаруцибина, ифосфамида, иматиниба мезилата, имиквимода, интерлейкина II (включая рекомбинантный интерлейкин II или гIL2), интерферона альфа-2а, интерферона альфа-2b, интерферона альфа-n1, интерферона альфа-n3, интерферона бета-1а, интерферона гамма-1b, ипроплатина, иринотекана гидрохлорида, иксабепилона, ланреотида ацетата, лапатиниба, леналидомида, летрозолола, лейпролида ацетата, лейковорина кальция, лейпролида ацетата, левамизолола, липосомного цитарабина, лиарозолола гидрохлорида, лометрексола натрия, ломустина, лозоксантрона гидрохлорида, мазопрокола, майтанзина, мехлорэтамидина гидрохлорида, мегестрола ацетата, меленгестрола ацетата, мелфалана, меногарила, меркаптопурина, метотрексата, метотрексата натрия, метоксалена, метоприна, метуредепы, митиндомида, митокарцина, митокромина, митогиллина, митомальцина, митомидина С, митоспера, митогана, митоксантрона гидрохлорида, микофеноловой кислоты, нандролона фенпропионата, неларбина, нилотиниба, нокодазола, нофетумомаба, ногаламицина, офатумумаба, опрелвекина, ормаплатина, оксалиплатина, оксисурана, паклитаксела, палифермина, палоносетрона гидрохлорида, памидроната, пегфилграстима, пеметрекседа динатрия, пентостатина, панитумумаба, пазопаниба гидрохлорида, пеметрекседа натрия, плериксафора, пралатрексата, пегаспаргазы, пелиомицина, пентамустина, пепломицина сульфата, перфосфамида, пипобромана, пипосульфана, пироксантрона гидрохлорида, пликамицина, пломестана, помалидомида, порфиромера натрия, порфиромидина, преднимустина, прокарбазина гидрохлорида, пиромуцина, пиромуцина гидрохлорида, пиразофурина, квинакрина, ралоксифена

гидрохлорида, расбуриказы, рекомбинантной двухвалентной вакцины против HPV, рекомбинантной четырехвалентной вакцины против HPV, рибоприна, роглетимида, ритуксимаба, ромидепсина, ромиплостима, сафингола, сафингола гидрохлорида, сарграмостима, семустина, симтразена, сипулейцела-Т, сорафениба, спарфосата натрия, спарсомицина, спирогермания гидрохлорида, спирумустина, спироплатина, стрептонирина, стрептозоцина, сулофенира, сунитиниба малата, талисомицина, тамоксифена цитрата, текогалана натрия, тегафура, телоксантрона гидрохлорида, темозоломида, темопорфина, темсиролимуза, тенипозид, тероксирона, тестволактона, талидомида, тиамиприна, тиогуанина, тиотепы, тиазофурина, тирапамазина, топотекана гидрохлорида, торемифена, тозитумомаба и  $I^{131}$  йода тозитумомаба, трастузумаба, трестолон ацетата, третиноина, трицирибина фосфата, триметрекса, триметрекса глюкононатов, трипторелина, тубулозола гидрохлорида, урацила мустарда, уредепы, валрубицина, вапреотида, вертепорфина, винбластин, винбластин сульфата, винкристина сульфата, виндезина, виндезина сульфата, винепидина сульфата, винглицината сульфата, винлейрозина сульфата, винорельбина тартрата, винрозидина сульфата, винзолидина сульфата, вориноста, ворозола, зениплатина, зиноста, золедроновой кислоты или зорубицина гидрохлорида.

К моноклональным антителам относятся без ограничения трастузумаб (герцептин) и ритуксимаб (ритуксан).

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, по меньшей мере одно дополнительное химиотерапевтическое средство выбрано, например, из алемтузумаба, триоксида мышьяка, аспарагиназы (пегелированной или непегелированной), бевацизумаба, цетуксимаба, соединений на основе платины, таких как цисплатин, кладрибин, даунорубицин/доксорубицин/идарубицин, иринотекан, флударабина, 5-фторурацил, гемтузумаб, метотрекса, таксола, темозоломида, тиогуанина или классов лекарственных средств, включающих гормоны (аналоги антиэстроген-, антиандроген- или гонадотропин-рилизинг гормонов), интерфероны, такие как альфа-интерферон, азотистые иприты, такие как бусульфид, или мелфалан, или мехлорэтамин, ретиноиды, такие как третиноин, ингибиторы топоизомераз, такие как иринотекан или топотекан, ингибиторы тирозинкиназ, такие как гефитиниб или иматиниб, или средств для лечения признаков или симптомов, вызванных такой терапией, включая аллопуринол, филграстим, гранисетрон/ондансетрон/полансетрон, дронабинол.

Согласно одному аспекту, соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят или составляют в комбинации с одним или несколькими противораковыми средствами. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, одно или несколько противораковых средств представляют собой проапоптотические средства. Примеры противораковых средств включают без ограничения любое средство из следующих: госсипола, генасенса, полифенола E, хлорофузина, полностью транс-ретиноевой кислоты (ATRA), бриостатина, родственного фактору некроза опухолей апоптоз-индуцирующего лиганда (TRAIL), 5-аза-2'-дезоксидитидина, полностью транс-ретиноевой кислоты, доксорубицина, винкристина, этопозид, гемцитабин, иматиниб, гелданамицин, 17-N-аллиламино-17-деметоксигелданамицин (17-AAG), флавопиридол, LY294002, бортезомиб, карфилзомиб, трастузумаб, BAY 11-7082, PKC412 или PD184352, паклитаксел и аналогов паклитаксела. Также было показано, что соединения, имеющие основной таксановый скелет в качестве общего структурного признака, обладают способностью блокировать клетки в G2-M фазах благодаря стабилизированным микротрубочкам и могут быть пригодны для лечения рака в комбинации с соединением I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом.

Дополнительные примеры противораковых средств для применения в комбинации с соединением I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом включают ингибиторы сигнального пути митоген-активируемой протеинкиназы, например, U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, вортманнин или LY294002; ингибиторы Syk; ингибиторы mTOR; ингибиторы активина, ингибиторы PKM2, ингибиторы c-fms и ингибиторы гистондеацетилазы. Дополнительные примеры противораковых средств для применения в комбинации с соединением I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом включают ингибиторы ароматаз. К ингибиторам ароматаз относятся стероидные ингибиторы ароматаз и нестероидные ингибиторы ароматаз. К стероидным ингибиторам ароматаз относится без ограничения экземестан. К нестероидным ингибиторам ароматаз относятся без ограничения анастрозол и летрозол.

К еще одним противораковым средствам для применения в комбинации с соединением I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом относятся алкилирующие средства, антиметаболиты, природные продукты или гормоны, например, азотистые иприты (например, мехлорэтамин, циклофосфамид, хлорамбуцил и т.д.), алкилсульфонаты (например, бусульфид), нитрозомочевины (например, кармустин, ломустин и т.д.) или триазины (декарбазин и т.д.). К примерам антиметаболитов относятся без ограничения аналог фолиевой кислоты (например, метотрексат) или аналоги пиримидинов (например, цитарабин), аналоги пуринов (например, меркаптопурин, тиогуанин, пентостатин).

Примеры природных продуктов для применения в комбинации с соединением I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом включают без ограничения алкалоиды барвинка (например, винбластин, винкристин), эпиподофиллотоксины (например, этопозид), антибиотики (например, даунорубин, доксорубин, блеомицин), ферменты (например, L-аспарагиназу) или модификаторы биоло-

гического ответа (например, интерферон-альфа).

Примеры алкилирующих средств для применения в комбинации с соединением I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом включают без ограничения азотистые иприты (например, мелхлорэтамин, циклофосфамид, хлорамбуцил, мелфалан и т.д.), этиленимин и метилмеламины (например, гексаметилмеламин, тиотепу), алкилсульфонаты (например, бусульфан), нитрозомочевины (например, кармустин, ломустин, семустин, стрептозоцин и т.д.) или триазины (декарбазин и т.д.).

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват применяют для лечения рака в комбинации со вторым аналогом антиэстроген- (например, тамоксифеном), антиандроген- (например, бикалутамидом, флутамидом), гонадотропин-рилизинг гормона (например, лейпролидом).

К другим средствам, которые можно применять в описываемых в настоящем документе способах и композициях для лечения или предупреждения развития рака, относятся координационные комплексы платины (например, цисплатин, карбоплатин), антрацендион (например, митоксантрон), замещенную мочевины (например, гидроксимочевину), производное метилгидразина (например, прокарбазин), вещества, подавляющие функцию коры надпочечников (например, митоган, аминоглутетимид).

Примеры противораковых средств, которые действуют путем блокировки клеток в G2-M фазах благодаря стабилизированным микротрубочкам, включают без ограничения нижеприведенные представленные на рынке лекарственные средства и лекарственные средства, находящиеся на стадии разработки: эрбулозол, доластатин 10, мивобулина изетионат, винкристин, NSC-639829, дискодермолид, АВТ-751, альториртины (такие как альториртин А и альториртин С), спонгистатины (такие как спонгистатин 1, спонгистатин 2, спонгистатин 3, спонгистатин 4, спонгистатин 5, спонгистатин 6, спонгистатин 7, спонгистатин 8 и спонгистатин 9), цемадотина гидрохлорид, эпотилоны (такие как эпотилон А, эпотилон В, эпотилон С, эпотилон D, эпотилон Е, эпотилон F, эпотилона В N-оксид, эпотилона А N-оксид, 16-азаэпотилон В, 21-аминоэпотилон В, 21-гидроксиэпотилон D, 26-фторэпотилон, ауристин РЕ, соблидотин, винкристина сульфат, криптофицин 52, витилевуамид, тубулизин А, канаденсол, centaурейдин, онкоцидин А1, фиджианолид В, лаулималид, наркозин, наскапин, гемиастерин, ванадоцена ацетилацетонат, инданоцин, элеутеробины (такие как десметилэлеутеробин, десэтилэлеутеробин, изоэлеутеробин А и Z-элеутеробин), карибеозид, карибеолин, галихондрин В, диазонамид А, таккалонолид А, диозостатин, (-)-фенилагистин, миосеверин В, ресверастатина фосфат натрия.

Согласно одному аспекту, соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят совместно с тромболитическим средством (например, альтеплазом, анистреплазом, стрептокиназой, урокиназой или тканевым активатором плазминогена), гепарином, тинзапарином, варфарином, дабигатраном (например, дабигатрана этексилатом), ингибиторами фактора Ха (например, фондапаринуксом, драпаринуксом, ривароксабаном, DX-9065a, отамиксабаном, LY517717 или YM150), тиклопидином, клопидогрелем, CS-747 (прасугрелом, LY640315), ксимелагатраном или B1BR 1048.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват применяют в комбинации с противорвотными средствами для лечения тошноты или рвоты, которые могут появиться в результате применения соединения I или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата, противоракового средства (противораковых средств) и/или лечевой терапией.

К противорвотным средствам относятся без ограничения антагонисты рецепторов нейрокина-1, антагонисты рецепторов 5HT<sub>3</sub> (такие как ондансетрон, гранисетрон, трописетрон, палонсетрон и затисетрон), агонисты рецепторов GABA<sub>B</sub> (такие как баклофен), кортикостероиды (такие как дексаметазон, преднизон, преднизолон и другие), антагонисты дофамина (такие как без ограничения домперидон, дроперидол, галоперидол, хлорпромазин, прометазин, прохлорперазин, метоклопрамид), антигистаминные средства (антагонисты H<sub>1</sub> гистаминовых рецепторов, такие как без ограничения циклизин, дифенгидрамин, дименгидринат, меклизин, прометазин, гидроксизин), каннабиноиды (такие как без ограничения каннабис, маринол, дронабинол) и другие (такие как без ограничения триметобензамид; препарат имбиря, эметрол, пропофол).

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват применяют в комбинации со средством, пригодным при лечении анемии. Таким средством для лечения анемии является, например, непрерывный активатор рецептора эритропоэза (такой как эпоэтин-α).

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват применяют в комбинации со средством, пригодным при лечении нейтропении. К примерам средств, пригодных для лечения нейтропении, относится без ограничения гемопоэтический фактор роста, который регулирует продуцирование и функцию нейтрофилов, такой как человеческий гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF). Примеры G-CSF включают филграстим.

Согласно одному аспекту, соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят в комбинации с одним или несколькими иммуносупрессивными средствами. Иммуносупрессивную терапию в клинических целях применяют для лечения или предупреждения отторжения трансплан-

тированных органов и тканей (например, костного мозга, сердца, почки, печени), лечения аутоиммунных заболеваний или заболеваний, которые наиболее вероятно имеют аутоиммунное происхождение (например, ревматоидного артрита, миастении гравис, системной красной волчанки, болезни Крона и язвенного колита) и лечения некоторых других неаутоиммунных воспалительных заболеваний (например, долгосрочный контроль аллергической астмы) и при лечении фиброзных состояний. К иммуносупрессантам относятся без ограничения глюкокортикоиды, цитостатики, антитела и лекарственные средства, которые оказывают свое действие на иммунофилины. Примеры глюкокортикоидов включают кортизол, кортизон, преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон, бетаметазон, триамцинолон, беклометазон, флудрокортизон, дезоксикортикостерон и альдостерон. Примеры цитостатиков включают алкилирующие средства (например, азотистые иприты, такие как циклофосфамид, нитрозомочевина, соединения платины) и антимиетаболиты (например, аналоги фолиевой кислоты, такие как метотрексат, аналоги пуринов, такие как азатиоприн и меркаптопурин, аналоги пиримидинов, такие как фторурацил, ингибиторы синтеза белка). Примеры лекарственных средств для применения в описываемых способах включают циклоспорин, такролимус, сиролимус, интерфероны, опиоиды, TNF-связывающие белки, микофенолят и финголимод. Примеры антител, пригодных для совместного введения с соединением I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом согласно описанному в настоящем документе способу, включают антиtimoцитарный глобулин, ID09C3, адалимумаб/D2E7 (хумира; трудекса), афелимомаб, афузузумаб/GA101 (II типа), алемтузумаб/кампат-1H (мабкампат), аполизумаб/Hu1D10, аселизумаб, ализумаб, базиликсимаб (симулект), бектумомаб/IMMU-LL2, белимумаб (бенлиста, лимфостат-В), бертилимумаб, BL22/CAT-3888, брентуксимаб/sAC10/SGN-35, бриакинумаб/ABT-874, канакинумаб/ACZ885 (иларис), цертолизумаба пегол/CDP870 (цимзиа), кленоликсимаб, дацетузумаб/SGN-40, даклизумаб (зенапакс), экулизумаб/5G1.1 (солирис), эфализумаб (раптив, ранее ксанелим), эспратузумаб/hLL2/IMMU-102 (Lymphocyte©), фонтолизумаб, фрезолимумаб/GC-1008, галиксимаб/IDEC-114, гавилимомаб/ABX-CBL, гемтузумаб, голимумаб/CNT0148 (симпони), HL2434P (IMMU-114), ибритумомаба тиуксетан (MXDPТА)/IDEC Y2B8 (зевалин), инфликсимаб/химерный А2 (сА2) (ремикад), инолимумаб/ВТ563, инотузумаб, келиксимаб/IDEC CE9.1, лерделимумаб/CAT-152, линтузумаб/HuM195 (замил), LMB-2, лорвоузумаба мертансин, лумиликсимаб/IDEC-152, Лум-1 (онколим), MDX-060, меполизумаб/SB-240563, метелимумаб/CAT-192, могамулизумаб/KW-0761/AMG-761, моксетумомаба пасудотокс/CAT-8015/HA22, муромонаб-CD3 (ортоклон ОКТ3), натализумаб (тизабри, антегрин), нерелимомаб/CDP571, окрелизумаб/PRO70769 (I типа), одулимумаб, офатумумаб/2F2/HuMax-CD20 (арзерра) (I типа), омализумаб (ксолар), отеликсизумаб/TRX4, пасколизумаб/SB 240683, реслизумаб/SCH 55700 (цинквил), ритуксимаб/химерный 2B8 (IDEC-C2B8) (ритуксан, мабтера) (I типа), руплизумаб (антова), SAR-3419, секукинумаб/AIN-457, SGN30, сиплизумаб/MEDI-507, теплизумаб/MGA031/hOKT3γ1(Ala-Ala), тоцилизумаб (актепра), тоситумомаб (II типа), устекинумаб/CNT0 1275 (стелара), ведолизумаб/MNL-0002, велтузумаб/IMMU-106/hA20 (I типа), висилизумаб (нувион), занолимумаб/HuMax-CD4, золимумаб аритокс/H65, абатацепт/CTLA4-Ig/BMS-188667 (оренция), белатацепт/LEA29Y, атацицепт/BLyS/APRIL-Ig, этанерцепт/TNFR-Ig (энбрел), пегсунерцепт/пегилированный TNFR-Ig, алефацепт (амевив) и рилонацепт (аркалист). К иммуносупрессивным антителам относятся антитела, которые нацелены на комплемент-зависимые белки и интерлейкины.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят с кортикостероидом. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят с терапевтическим средством, выбранным из следующих: ингибиторов кальциневрина (таких как без ограничения циклоспорин, такролимус); ингибиторов mTOR (таких как без ограничения сиролимус, эверолимус); антипролиферативных средств (таких как без ограничения азатиоприн, микофеноловая кислота); кортикостероидов (таких как без ограничения преднизон, кортизона ацетат, преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон, бетаметазон, триамцинолон, беклометазон, флудрокортизона ацетат, дезоксикортикостерона ацетат, альдостерон, гидрокортизон); антител (таких как без ограничения моноклональные антитела к рецептору IL-2Rα (базиликсимаб, даклизумаб), поликлональные антитела к Т-клеткам (антиtimoцитарный глобулин (ATG), антилимфоцитарный глобулин (ALG)), антагонистов В-клеток, ритуксимаба, натализумаба.

К другим терапевтическим средствам, пригодным для объединения в комбинации с соединением I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, которые описаны в настоящем документе, относятся без ограничения циклофосфамид, пеницилламин, циклоспорин, нитрозомочевина, цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин, метотрексат, азатиоприн, меркаптопурин, аналоги пиримидинов, ингибиторы синтеза белка, дактиномицин, антрациклины, митомицин С, блеомицин, митрамицин, Atgam<sup>(R)</sup>, Thyroglobuline®, ОКТЗ®, базиликсимаб, даклизумаб, циклоспорин, такролимус, сиролимус, интерфероны (IFN-β, IFN-γ), опиоиды, TNF-связывающие белки (инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб, голимумаб), лефлуноמיד, тиоглюкоза золотa, тиомалат золотa, ауруфин, сульфасалазин, гидросихлорохинин, миноциклин, рапамидин, микофеноловая кислота, микофенолята мофетил, FTY720, а также те, которые перечислены в публикации US 7060697.

В соответствии с одним вариантом осуществления, соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят в комбинации с циклоспорином А (CsA) или такролимусом (FK506). В соответствии с одним вариантом осуществления, соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят млекопитающему в комбинации с противовоспалительным средством, включая без ограничения нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (NSAID), ингибиторы фосфодиэстеразы-4, ингибиторами JNK-киназы и кортикостероидами (глюкокортикоидами).

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят с кортикостероидами. Кортикостероиды включают без ограничения бетаметазон, преднизолон, алклометазон, альдостерон, амцинонид, беклометазон, бетаметазон, будесонид, циклесонид, клобетазол, клобетазон, клокортолон, клопреднол, кортизон, кортивазол, дефлазаkort, дезоксикортикостерон, дезонида, дезоксиметазон, дезоксикортон, дексаметазон, дифлоразон, дифлукортон, дифлупреднат, флуоклоролон, флуорокортисон, флуороксикортид, флуметазон, флунизолид, флуоцинолон ацетонид, флуоцинониды, флуокортин, флуокортон, фторметолон, флуперолон, флупреднидена, флутиказон, формокортал, галцинонид, галометазон, гидрокортизон/кортизол, гидрокортизон ацепонат, гидрокортизон бутепрат, бутират гидрокортизон, лотепреднол, медризон, мепреднизон, метилпреднизолон, метилпреднизолона ацепонат, мометазон фуоат, параметазон, предникарбат, преднизон/преднизолон, римексолон, тиксокортол, триамцинолон и улобетазол.

В соответствии с одним вариантом осуществления, соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят млекопитающему в комбинации с нестероидным противовоспалительным лекарственным средством (NSAID). К NSAID относятся без ограничения аспирин, салициловая кислота, гентизиновая кислота, холина магния салицилат, холина салицилат, холина магния салицилат, холина салицилат, магния салицилат, натрия салицилат, дифлунизал, карпрофен, фенпрофен, фенпрофена кальций, флуробипрофен, ибупрофен, кетопрофен, набутон, кеторолак, кеторолака трометамин, напроксен, оксапрозин, диклофенак, этодолак, индометацин, сулиндак, толметин, меклофенамат, меклофенамат натрия, мефенамовая кислота, пироксикам, мелоксикам, специфические ингибиторы COX-2 (такие как без ограничения цефекоксиб, рофекоксиб, вальдеоксиб, пареоксиб, эторикооксиб, лумиракоксиб, CS-502, JTE-522, L-745,337 и NS398).

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват совместно вводят с болеутоляющим средством.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват применяют в комбинации с лучевой терапией (или радиотерапией). Лучевая терапия является способом лечения рака и других заболеваний ионизирующим излучением. Лучевую терапию можно применять для лечения локализованных солидных опухолей, таких как формы рака кожи, языка, гортани, головного мозга, молочной железы, предстательной железы, толстой кишки, печени, матки и/или шейки матки. Ее также можно применять для лечения лейкоза и лимфомы (форм рака кроветворных клеток и лимфатической системы соответственно).

Методика доставки излучения к раковым клеткам заключается в размещении радиоактивных имплантатов непосредственно в опухоли или в полости тела. Эта методика называется внутренней радиотерапией (брахитерапией, внутритканевое облучение и внутриполостное облучение являются различными типами внутренней радиотерапии). При использовании внутренней радиотерапии доза облучения концентрируется на небольшой площади, а пациент остается в больнице в течение лишь нескольких дней. Внутреннюю радиотерапию зачастую применяют при формах рака языка, матки, предстательной железы, толстой кишки и шейки матки.

Термин "радиотерапия" или "ионизирующее излучение" включает все формы излучения, в том числе без ограничения  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -излучение и ультрафиолетовое излучение.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят со средством, снижающим уровень глюкозы. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, средство, снижающее уровень глюкозы, выбрано из агониста рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PPAR) (гамма, двойного или пан-агониста), ингибитора дипептидилпептидазы (IV), аналога глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-I), инсулина или аналога инсулина, стимулятора секреции инсулина, ингибитора натрий-зависимого переносчика глюкозы 2 (SGLT2), глюкофага, аналога амилина человека, бигуанида, ингибитора альфа-глюкозидазы, меглитинида, тиазолидиндиона и сульфонилмочевины. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят с метформином, ситаглиптином, саксаглиптином, репаглинидом, натеглинидом, эксенатидом, лираглутидом, инсулином лизпро, инсулином аспарт, инсулином гларгин, инсулином детемир, инсулином изофан и глюкагоноподобным пептидом 1 или любой их комбинацией. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят со средством, снижающим уровень липидов.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят в комбинации по меньшей мере с одним дополнительным терапевтическим средством, применяемым для лечения сердечно-сосудистого заболевания. В соответствии с

некоторыми вариантами осуществления, терапевтическое средство, применяемое для лечения сердечно-сосудистого заболевания, представляет собой ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ACE), блокатор рецепторов ангиотензина-II (ARB), бета-блокатор, диуретик, блокатор кальциевых каналов, ингибитор ренин-ангиотензиновой системы (RAS), антикоагулянт, статины и фибрат и любая их комбинация.

Наборы и изделия.

В настоящем документе описаны наборы для лечения состояния, заболевания или нарушения, связанного с активностью LOXL2, предусматривающие введение указанному индивидууму соединения I или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата.

Для применения в терапевтических задачах, описанных в настоящем документе, в настоящем документе также описаны наборы и изделия. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, такие наборы включают в себя носитель, упаковку или емкость, которая поделена на разделы, содержащие одну или несколько емкостей, таких как флаконы, пробирки и тому подобное, причем каждая из этих емкостей содержит один из отдельных элементов, которые подлежат применению в описанном в настоящем документе способе. К подходящим емкостям относятся, например, бутылки, флаконы, шприцы и пробирки. Емкости могут быть изготовлены из различных материалов, таких как стекло или пластик.

Представленные в настоящем документе изделия содержат упаковочные материалы. Примеры фармацевтических упаковочных материалов включают без ограничения блистерные упаковки, бутылки, пробирки, ингаляторы, помпы, пакеты, флаконы, емкости, шприцы, бутылки и любой упаковочный материал, подходящий для выбранного состава и предполагаемого способа введения и лечения. Предусмотрен широкий спектр составов соединений и композиций, представленных в настоящем документе, а также множество способов лечения любого нарушения, которое дадут положительный результат при ингибировании LOXL2, или в котором LOXL2 является посредником или фактором, способствующим появлению симптомов или причины.

Емкость(-и) необязательно имеет стерильное отверстие для доступа (например, емкость представляет собой мешок для внутривенного раствора или флакон с пробкой, прокалываемой иглой для подкожных инъекций). Такие наборы необязательно содержат соединение с идентифицирующим описанием или этикеткой или инструкциями, относящимися к его применению в описываемых в настоящем документе способах.

Набор обычно будет включать одну или несколько дополнительных емкостей, каждая из которых содержит один или несколько различных материалов (таких как реагенты, необязательно в концентрированной форме, и/или устройства), необходимых с коммерческой и пользовательской точек зрения для применения описанного в настоящем документе соединения. Неограничивающие примеры таких материалов включают без ограничения буферы, разбавители, фильтры, иглы, шприцы; этикетки на носителе, упаковке, емкости, флаконе и/или пробирке с указанием содержимого и/или инструкций по применению, а также вкладыши в упаковку с инструкциями по применению. Также, как правило, будет включен набор инструкций.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, этикетка находится на емкости или прилагается к ней. Этикетка может быть расположена на емкости, если буквы, цифры или другие символы, формирующие этикетку, прикреплены, отлиты или выгравированы в самой емкости; этикетка может быть связана с емкостью, когда она присутствует внутри резервуара или носителя, который также содержит емкость, например, в виде вкладыша в упаковку. Этикетка может быть использована с целью указания того, что содержимое необходимо использовать для конкретного терапевтического применения. На этикетке также могут быть указаны направления применения содержимого, например, в описанных в настоящем документе способах.

В соответствии с определенными вариантами осуществления, фармацевтическая композиция, содержащая соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, содержится в упаковке или дозирующем устройстве, которые могут содержать одну или несколько стандартных лекарственных форм. Упаковка может, например, содержать металлическую или пластиковую фольгу, например, в случае блистерной упаковки. Упаковка или дозирующее устройство могут сопровождаться инструкциями по применению. Упаковка или дозатор также могут сопровождаться уведомлением, связанным с емкостью, в форме, предписанной государственным органом, регулирующим производство, применение или продажу фармацевтических препаратов, причем в этом уведомлении отражено одобрение органом формы лекарственного средства для применения на людях или животных. Например, таким уведомлением может быть этикетка, одобренная Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США для отпускаемых по рецепту лекарственных средств, или одобренный вкладыш для продукта. Композиции, содержащие представленное в настоящем документе соединение, смешанное в составе с совместимым фармацевтическим носителем, также могут быть получены, помещены в соответствующую емкость и помечены для лечения указанного состояния.

### Примеры

Приведенные далее примеры представлены лишь с целью иллюстрации и не для ограничения объема представленной в настоящем документе формулы изобретения. Соединение I получали так, как указано в международной патентной заявке №. PCT/US2016/020732, поданной 3 марта 2016 года. Мезилатную соль получали путем обработки соединения I метансульфоново́й кислотой в ацетонитриле.

Пример А-1: препарат соединения 1 в форме капсул.

Соединение 1 непосредственно вносили в капсулы 9-го размера (Тограс, Инс., Нью-Джерси).

Пример А-2: препараты в форме таблеток.

Получали два различных препарата в форме таблеток с дозировками 50 мг и 250 мг (по количеству соединения I). Таблетки получали согласно стандартным методикам таблетирования.

Таблица 1  
Препарат А

| Доза 250 мг (соединение I) |         |                       |                         |
|----------------------------|---------|-----------------------|-------------------------|
|                            | Мас. %  | Мас. на таблетку (мг) | Мас. на 50 г партию (г) |
| Соединение 2               | 35,27%  | 317,42                | 17,634                  |
| Просольв HD90              | 55,73%  | 501,58                | 27,866                  |
| Ac-Di-Sol                  | 5,00%   | 45,00                 | 2,500                   |
| HPC Klucel EXF             | 3,00%   | 27,00                 | 1,500                   |
| Аэросил 200                | 0,50%   | 4,50                  | 0,250                   |
| Стеарат магния             | 0,50%   | 4,50                  | 0,250                   |
| Итого                      | 100,00% | 900,00                | 50,000                  |

Таблица 2  
Препарат В

| Доза 250 мг (соединение I) |         |                       |                         |
|----------------------------|---------|-----------------------|-------------------------|
|                            | Мас. %  | Мас. на таблетку (мг) | Мас. на 50 г партию (г) |
| Соединение 2               | 35,27%  | 317,42                | 17,634                  |
| Авицел PH102               | 14,06%  | 126,52                | 7,029                   |
| Партек M200 (маннит)       | 42,17%  | 379,56                | 21,087                  |
| Эксплотаб                  | 5,00%   | 45,00                 | 2,500                   |
| PVP VA 64                  | 3,00%   | 27,00                 | 1,500                   |
| PRUV                       | 0,50%   | 4,50                  | 0,250                   |
| Итого                      | 100,00% | 900,00                | 50,000                  |

Получали два различных препарата в форме таблеток с различными дозировками: 50 мг и 250 мг (по количеству соединения I). Таблетки получали в соответствии со стандартными методиками таблетирования и хранили при температуре 20-25°C. Состав для таблетирования получали путем прямого смешивания и спрессовывали в таблетки в форме капсул по 900 мг.

Таблица 3

Композиция таблеток с соединением 2,50 мг (соединение I)

| Компонент                                     | Количество на таблетку - (мас.%) |
|---|----------------------------------|
| Соединение 2                                  | 62,46 мг (6,94%)                 |
| Силицированная микрокристаллическая целлюлоза | 756,5 мг (84,1%)                 |
| Кроскармеллоза натрия                         | 45,00 мг (5,0%)                  |
| Гидроксипропилцеллюлоза                       | 27,00 мг (3,0%)                  |
| Коллоидный диоксид кремния                    | 4,50 мг (0,5%)                   |
| Стеарат магния                                | 4,50 мг (0,5%)                   |
| Итого   | 900 мг                           |

Таблица 4  
Композиция таблеток с соединением 2,250 мг (соединение 1)

| Компонент      | Количество на таблетку -<br>(мас.%) |
|----------------|-------------------------------------|
| Соединение 2   | 312,3 мг (34,7%)                    |
| Prosolv HD90   | 506,7 мг (56,3%)                    |
| Ac-Di-Sol®     | 45,00 мг (5,0%)                     |
| HPC Klucel EXF | 27,00 мг (3,0%)                     |
| Аэросил 200    | 4,50 мг (0,5%)                      |
| Стеарат магния | 4,50 мг (0,5%)                      |
| Итого          | 900 мг                              |

Пример А-3: пероральный раствор.

Готовили пероральные растворы соединения 2, которые имели концентрацию соединения 2 от 5 мг/мл до 50 мг/мл в водном разбавителе, содержащем дегидрат цитрата натрия, безводную лимонную кислоту, ароматизаторы для маскирования горечи FONA и сукралозу в водном растворе.

Растворы готовили следующим образом. Добавляли необходимое количество воды в емкость (количества см. в табл. 3). Взвешивали необходимое количество цитрата натрия и лимонной кислоты, добавляли в емкость и перемешивали до полного растворения. Взвешивали необходимое количество ароматизатора (ароматизаторы для маскирования горечи FONA), добавляли его в раствор и перемешивали до однородного состояния. Взвешивали необходимое количество сукралозы, добавляли его в раствор и перемешивали до полного растворения. Оценивали внешний вид (от бесцветного до слегка желтого) и pH (pH в диапазоне от 3 до 5), чтобы убедиться, что разбавитель соответствует спецификации. Взвешивали необходимое количество соединения 2 и медленно добавляли его в разбавитель. Перемешивали до полного растворения соединения 2 (обрабатывали ультразвуком, нагревали или перемешивали при необходимости). pH должен был быть в диапазоне от 3 до 5, а внешний вид - бесцветным или слегка желтым. Отмеряли до 80 мл бестарного раствора для приема дозы в стеклянную емкость.

При хранении при температуре от 2 до 8°C или 25°C/60% RH в течение до 7 дней в стеклянных емкостях у перорального раствора не наблюдали никаких существенных изменений внешнего вида, активности, чистоты или pH. Рекомендуемое хранение перорального раствора - либо при температуре от 2 до 8°C, либо при температуре от 20 до 25°C в стеклянной емкости сроком до 7 дней.

Таблица 5  
Композиция перорального раствора соединения 2

| Компонент  | Количество на единицу<br>Концентрация (мг/мл) |
|--|---|
| Соединение 2   | 6,3 мг/мл - 63 мг/мл                          |
| Дигидрат цитрата натрия  | 9,50  |
| Безводная лимонная кислота                                       | 10,50   |
| Сукралоза  | 2,00  |
| Ароматизатор для маскирования горечи - жидкий<br>(936,0504 ед.)  | 0,50  |
| Ароматизатор для маскирования горечи - твердый<br>(936,0592 ед.) | 0,50  |
| Вода очищенная   | по необходимости до 1<br>мл                   |

Пример А-4: фармакокинетическое исследование соединения 1 или 2 на крысе.

Соединение 1 или 2 вводили перорально в растворе в количестве 30 мг/кг или 15 мг/кг соединения 1 в капсуле [соединение 1 непосредственно вносили в капсулу размера 9 (Торпас, Инс., Нью-Джерси)].

Брали образцы крови у каждой крысы (примерно 0,3 мл общей крови на момент времени) в период до введения дозы, через 5 или 15 мин, а затем в различные моменты времени вплоть до 24 ч после введения дозы. Образцы собирали на мокром льду в пробирки, содержащие калиевую соль ЭДТА (мас./об. в нормальном солевом растворе; BD Biosciences, Франклин-Лейкс, Нью-Джерси). Образцы плазмы, полученные путем центрифугирования цельной крови, хранили в замороженном виде (-80°C) до анализа. Все

остальные реагенты были аналитического качества.

Анализ проводили на системах ЖХ-МС/МС, состоящих из tandemного масс-спектрометра Sciex API-4000Qt (AB Sciex, Фостер-Сити, Калифорния), соединенного с системой ВЭЖХ, состоящей из одного насоса Agilent 1200 Series Quaternary system pump (Санта-Клара, Калифорния) и автоинжектора LEAP PAL (Гринвилл, Южная Каролина). Анализы проводили с применением колонки Agilent Zorbax SB-C8 (2,1×50 мм; 5 мкм) для хроматографического разделения при комнатной температуре. Данные описаны в табл. 6.

Таблица 6  
Фармакокинетика соединения 1 или 2 у крыс с использованием различных форм введения доз

| Вид                             | Крыса           |         |         |         |
|---------------------------------|-----------------|---------|---------|---------|
|                                 | 1               | 1       | 2       | 1       |
| Соединение                      | 1               | 1       | 2       | 1       |
| Путь                            | IV              | PO      | PO      | PO      |
| Наполнитель лекарственной формы | Солевой раствор | 0,5% МС | 0,5% МС | Капсула |
| Доза (мг/кг)                    | 2               | 30      | 30      | 15      |
| Натошак/после еды               | После еды       | Натошак | Натошак | Натошак |
| Пол                             | М               | М       | М       | М       |
| AUC <sub>(0-t)</sub> (мкг•ч/мл) | 0,14            | 1,4     | 2,0     | 0,74    |
| AUC <sub>0-t</sub> ч/доза       | 0,07            | 0,05    | 0,07    | 0,05    |
| C <sub>max</sub> (мкг/мл)       | 0,63            | 1,7     | 2,6     | 1,2     |
| T <sub>max</sub> (ч)            | 0,083           | 0,25    | 0,42    | 0,6     |
| F(%)                            | 100             | 71      | 95      | 69      |

IV - внутривенный; PO - пероральный; МС - метилцеллюлоза; М = самец; AUC - площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени; C<sub>max</sub> - максимальная концентрация в плазме; T<sub>max</sub> - время до достижения максимальной концентрации в плазме; %F - биодоступность, рассчитанная по AUC<sub>0-t</sub> PO/AUC<sub>0-t</sub> IV.

Пример А-5: фармакокинетическое исследование соединения 1 или 2 на собаке.

Соединению 1 или 2 вводили PO в растворе дозой 100 или 300 мг/кг. Соединение 2 вводили PO в капсуле, а также в двух разных препаратах в форме таблеток (препарат А или В). Данные описаны в табл. 5. Рвота была распространена во всех группах доз, но по результатам клинических наблюдений пришли к выводу, что пероральная капсула и, возможно, таблетка переносились лучше, чем пероральные растворы.

Брали образцы крови у каждой собаки (примерно 1 мл общей крови на момент времени) в период до введения дозы, через 5 или 15 мин, а затем в различные моменты времени вплоть до 24 ч после введения дозы. Образцы собирали на мокром льду в пробирки, содержащие калиевую соль ЭДТА (мас./об. в нормальном солевом растворе; BD Biosciences, Франклин-Лейкс, Нью-Джерси). Образцы плазмы, полученные путем центрифугирования цельной крови, хранили в замороженном виде (-80°C) до анализа. Все остальные реагенты были аналитического качества.

Анализ проводили на системах ЖХ-МС/МС, состоящих из tandemного масс-спектрометра Sciex API-4000Qt (AB Sciex, Фостер-Сити, Калифорния), соединенного с системой ВЭЖХ, состоящей из одного насоса Agilent 1200 Series Quaternary system pump (Санта-Клара, Калифорния) и автоинжектора LEAP PAL (Гринвилл, Южная Каролина). Анализы проводили с применением колонки Agilent Zorbax SB-C8 (2,1×50 мм; 5 мкм) для хроматографического разделения при комнатной температуре.

Таблица 7  
Фармакокинетика соединения 1 или 2 у собак с использованием  
различных форм введения доз

| Вид                             | Собака          |         |         |         |                             |                             |
|---------------------------------|-----------------|---------|---------|---------|-----------------------------|-----------------------------|
|                                 | 1               | 1       | 2       | 2       | 2                           | 2                           |
| Соединение                      | 1               | 1       | 2       | 2       | 2                           | 2                           |
| Путь                            | IV              | PO      | PO      | PO      | PO                          | PO                          |
| Наполнитель лекарственной формы | Солевой раствор | 0,5% МС | Цитрат  | Капсула | Препарат в форме таблеток А | Препарат в форме таблеток В |
| Доза (мг/кг)                    | 5               | 100     | 300     | 300     | 100                         | 100                         |
| Натошак/после еды               | После еды       | Натошак | Натошак | Натошак | Натошак                     | Натошак                     |
| Пол                             | М               | М       | М       | М       | М                           | М                           |
| AUC <sub>(0-t)</sub> (мкг•ч/мл) | 1,4             | 85      | 286     | 100     | 75,6                        | 63,9                        |
| AUC <sub>0-t</sub> /доза        | 0,28            | 0,85    | 0,95    | 0,33    | 0,76                        | 0,64                        |
| C <sub>max</sub> (мкг/мл)       | 2,5             | 27      | 143     | 80      | 33,7                        | 25,1                        |
| T <sub>max</sub> (ч)            | 0,083           | 1,3     | 0,3     | 0,5     | 0,4                         | 0,8                         |
| F(%)                            | 100             | 283     | 339     | 100     | 253                         | 210                         |

IV - внутривенный; PO - пероральный; МС - метилцеллюлоза; М = кобель породы бигль; AUC - площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени; C<sub>max</sub> - максимальная концентрация в плазме; T<sub>max</sub> - время до достижения максимальной концентрации в плазме; %F - биодоступность, рассчитанная по AUC<sub>0-t</sub> PO/AUC<sub>0-t</sub> IV.

Пример А-6: фармацевтическая композиция для парентерального введения.

Для получения фармацевтической композиции для парентерального введения, подходящей для введения путем инъекции (подкожно, внутривенно), 1-1000 мг соединения (I), или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата, растворяли в стерильной воде, а затем смешивали с 10 мл 0,9% стерильного солевого раствора. Для корректировки pH необязательно добавляли подходящий буфер, а также необязательную кислоту или основание. Смесь включали в стандартную лекарственную форму, подходящую для введения инъекцией.

Пример А-7: гелевая композиция для местного применения.

Для получения фармацевтической гелевой композиции для местного применения соединение (I) или его фармацевтически приемлемую соль смешивали с гидроксипропилцеллюлозой, пропиленгликолем, изопропилмиририлатом и очищенным спиртом стандарта USP. Полученную в результате гелевую смесь затем вводили в емкости, такие как пробирки, которые подходили для местного применения.

Пример В-1: получение концентрированных кондиционированных сред (СММ).

Стабильные клеточные линии LOXL2/ЧО человека и LOX/НЕК человека культивировали при нормальных ростовых условиях в 15 см планшетах для культивирования тканей до тех пор, пока клетки не достигали ~80% конfluence. Затем клетки промывали посредством PBS перед добавлением 25-30 мл бессывороточной среды (смесь DMEM/F12 без фенолового красного с глутамаксом, содержащая пенициллин/стрептомицин, 10-100 мкМ CuCl<sub>2</sub>±0,1% BSA). Клетки инкубировали при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> в бессывороточной среде в течение 40-48 ч, после чего кондиционированную среду удаляли и центрифугировали на 2000 об/мин в течение 5 мин при 4°C для осаждения клеток/дебриса. Среду концентрировали в 10-20 раз с помощью 10-30 колонок для центробежной препаративной хроматографии MWCO в соответствии с инструкциями производителя (EMD Millipore, Биллерика, Массачусетс) перед разделением на аликвоты и хранением при -80°C.

Пример В-2: ССМ анализ LOXL2 человека.

Аминооксидазную активность LOXL2 оценивали путем измерения флуоресценции Amplex Red с использованием в 10-20 раз сконцентрированной кондиционированной среды (не содержащей BSA) из клеток ЧО, стабильно экспрессирующих LOXL2 человека. Для анализа аминооксидазной активности 10 мкл концентрированной кондиционированной среды инкубировали с 2 мкл тестируемого соединения в DMSO и 73 мкл аналитического буфера (50 мМ боратного буфера, pH 8) в течение 2 ч при 37°C. После 2-часовой инкубации 5 мкл 10 мМ 1,5-диаминопентана (DAP) разводили в аналитическом буфере и добавляли 10 мкл смеси Amplex Red Mix (8,5 мкл аналитического буфера + 0,5 мкл 10 мМ Amplex Red + 1 мкл пероксидазы хрена в концентрации 500 ед./мл) и содержимое планшета перемешивали и сразу же помещали планшет на FlexStation для измерения флуоресценции. Флуоресценцию считывали в кинетическом режиме каждые 2 минуты в течение 0,5-1 ч с длиной волны возбуждения = 544 и испускания = 590. Аминооксидазную активность рассчитывали по угловому коэффициенту линейной части кривой.

Лунки, содержащие наполнитель лекарственной формы (DMSO), проявляли максимальную активность и были взяты за 0% ингибирование, а лунки, содержащие 100 мкМ  $\beta$ APN (3-аминопропионитрила) не проявляли активности и были взяты за 100% ингибирование.

Таблица 8

| Соединение | IC <sub>50</sub> |
|------------|------------------|
| Rac-1      | A                |
| Соединение | IC <sub>50</sub> |
| Ent-1      | A                |
| 1          | A                |
| 2          | A                |

A составляет <300 нМ.

Пример В-3: ССМ анализ на LOX человека.

Аминооксидазную активность LOXL человека оценивали путем измерения флуоресценции Amplex Red с использованием в 10-20 раз сконцентрированной кондиционированной среды (содержащей BSA) из клеток НЕК, стабильно экспрессирующих LOXL человека. Для анализа аминооксидазной активности 10 мкл концентрированной кондиционированной среды инкубировали с 2 мкл тестируемого соединения в DMSO и 73 мкл аналитического буфера (50 мМ боратного буфера, pH 8) в течение 2 ч при 37°C. После 2-часовой инкубации 5 мкл 10 мМ 1,5-диаминопентана (DAP) разводили в аналитическом буфере и добавляли 10 мкл смеси Amplex Red Mix (8,5 мкл аналитического буфера + 0,5 мкл 10 мМ Amplex Red + 1 мкл пероксидазы хрена в концентрации 500 ед./мл) и содержимое планшета перемешивали и сразу же помещали планшет на FlexStation для измерения флуоресценции. Флуоресценцию считывали в кинетическом режиме каждые 2 минуты в течение 1 ч с длиной волны возбуждения = 544 и испускания = 590. Аминооксидазную активность рассчитывали по угловому коэффициенту линейной части кривой. Лунки, содержащие наполнитель лекарственной формы (DMSO), проявляли максимальную активность и были взяты за 0% ингибирование, а лунки, содержащие 100 мкМ  $\beta$ APN (3-аминопропионитрила) не проявляли активности и были взяты за 100% ингибирование.

Пример В-4: анализ очищенного рекомбинантного белка LOXL2 человека.

Аминооксидазную активность оценивали путем измерения флуоресценции Amplex Red с применением коммерчески доступного очищенного рекомбинантного LOXL2 человека (Sino Biologicals, Пекин, Китай). Для анализа аминооксидазной активности 10 мкл очищенного рекомбинантного LOXL2 в концентрации 0,025 мкг/мкл, разведенного в аналитическом буфере (50 мМ боратном буфере, pH 8), инкубировали с 2 мкл тестируемого соединения в DMSO и 73 мкл аналитического буфера в течение 2 ч при 37°C. После 2-часовой инкубации 5 мкл 10 мМ 1,5-диаминопентана (DAP) разводили в аналитическом буфере и добавляли 10 мкл смеси Amplex Red Mix (8,5 мкл аналитического буфера + 0,5 мкл 10 мМ Amplex Red + 1 мкл пероксидазы хрена в концентрации 500 ед./мл) и содержимое планшета перемешивали и сразу же помещали планшет на FlexStation для измерения флуоресценции. Флуоресценцию считывали в кинетическом режиме каждые 2 минуты в течение 0,5-1 ч с длиной волны возбуждения = 544 и испускания = 590. Аминооксидазную активность рассчитывали по угловому коэффициенту линейной части кривой. Лунки, содержащие наполнитель лекарственной формы (DMSO), проявляли максимальную активность и были взяты за 0% ингибирование, а лунки, содержащие 100 мкМ  $\beta$ APN (3-аминопропионитрила) не проявляли активности и были взяты за 100% ингибирование.

Пример В-5: анализ очищенного рекомбинантного белка LOXL3 человека.

Аминооксидазную активность оценивали путем измерения флуоресценции Amplex Red с применением коммерчески доступного очищенного рекомбинантного LOXL3 человека (R&D Systems, Миннеаполис, Миннесота). Для анализа аминооксидазной активности 10 мкл очищенного рекомбинантного LOXL3 в концентрации 0,075 мкг/мкл, разведенного в аналитическом буфере (50 мМ боратном буфере, pH 8), инкубировали с 2 мкл тестируемого соединения в DMSO и 73 мкл аналитического буфера в течение 2 ч при 37°C. После 2-часовой инкубации 5 мкл 10 мМ 1,5-диаминопентана (DAP) разводили в аналитическом буфере и добавляли 10 мкл смеси Amplex Red Mix (8,5 мкл аналитического буфера + 0,5 мкл 10 мМ Amplex Red + 1 мкл пероксидазы хрена в концентрации 500 ед./мл) и содержимое планшета перемешивали и сразу же помещали планшет на FlexStation для измерения флуоресценции. Флуоресценцию считывали в кинетическом режиме каждые 2 минуты в течение 0,5-1 ч с длиной волны возбуждения = 544 и испускания = 590. Аминооксидазную активность рассчитывали по угловому коэффициенту линейной части кривой. Лунки, содержащие наполнитель лекарственной формы (DMSO), проявляли максимальную активность и были взяты за 0% ингибирование, а лунки, содержащие 100 мкМ  $\beta$ APN (3-аминопропионитрила) не проявляли активности и были взяты за 100% ингибирование.

Таблица 9  
Значения IC<sub>50</sub> для соединения 1 в анализах LOX, LOXL2 и LOXL3

| Анализ активности                 | IC <sub>50</sub> (мкМ) |
|-----------------------------------|------------------------|
| LOXL2 (CCM)                       | 0,0751                 |
| LOXL2 (CCM, содержащий BSA)       | 0,116                  |
| LOXL2 (очищенный, рекомбинантный) | 0,209                  |
| LOX (CCM, содержащий BSA)         | 47,0                   |
| LOXL3 (очищенный, рекомбинантный) | 1,21                   |

Пример В-6: анализ крови человека на LOXL2.

Аминооксидазную активность LOXL2 человека в контексте цельной крови человека измеряли с помощью анализа Amplex Red. Очищенный рекомбинантный LOXL2 человека (Sino Biologicals, Пекин, Китай) ресуспендировали до 0,25 мкг/мл с применением стерильной воды, затем 16 мкл LOXL2 добавляли к 182 мкл свежей крови человека, собранной в содержащие гепарин пробирки с вакуумом. Добавляли 2 мкл тестируемого соединения в DMSO (или только DMSO) и инкубировали при 37°C в течение 2 ч. После 2-часовой инкубации кровь центрифугировали на 2000×g в течение 15 мин при комнатной температуре для выделения плазмы крови. Забирали 50 мкл плазмы и смешивали с 25 мкл 40 мМ DAP (разведенного в воде) и 25 мкл смеси Amplex Red Mix (23,5 мкл 50 мМ боратного буфера, pH 8 + 0,5 мкл 10 мМ Amplex Red + 1 мкл пероксидазы хрена с концентрацией 500 ед./мл). Образцы перемешивали и сразу же помещали на FlexStation для измерения флуоресценции. Флуоресценцию считывали в кинетическом режиме каждые 2 минуты в течение 1 ч с длиной волны возбуждения = 544 и испускания = 590. Аминооксидазную активность рассчитывали по угловому коэффициенту линейной части кривой. Лунки, содержащие наполнитель лекарственной формы (DMSO), проявляли максимальную активность и были взяты за 0% ингибирование, а лунки, содержащие кровь без добавления LOXL2, не проявляли активности и были взяты за 100% ингибирование.

Пример В-7: мышинная модель фиброза легких, индуцированного ротоглоточным введением блеомицина.

Фиброз легких индуцировали у самцов мышей C57BL/6 путем введения блеомицина (0,1-4 ед/кг) посредством ротоглоточной инстиляции. Мышей предварительно обрабатывали наполнителем лекарственной формы или тестируемым соединением перорально, внутривенно, внутривенно или подкожно либо профилактически (за 1 день - 1 час до инстиляции блеомицина), либо терапевтически (через 7-14 дней после инстиляции блеомицина). Путь и частота введения дозы были основаны на ранее определенных фармакокинетических свойствах ингибитора LOXL2 у мыши. После инстиляции блеомицина животных ежедневно отслеживали на предмет потери веса и клинических признаков в течение 14-28 дней до умерщвления. Животных умерщвляли в конце исследования и взвешивали. Кровь (для выделения плазмы крови) и жидкость бронхоальвеолярного лаважа собирали и замораживали для последующих анализов. Легкие удаляли, взвешивали, затем либо надували и фиксировали инстиляцией 10% формалина и готовили для гистологического исследования, либо гомогенизировали в 1 мл PBS для определения содержания коллагена с помощью анализа на гидроксипролин. Для гистологического исследования срезы легких окрашивали трихромом Массона или пикросириусом красным для измерения фибриллярного коллагена в качестве показателя фиброза и определяли показатель по шкале Эшкрофта фиброза легких и воспалительного повреждения. Для определения содержания гидроксипролина в легких забирали 0,5 мл гомогената легких и добавляли к 0,5 мл 12 н. HCl и образцы нагревали до 120°C и оставляли на ночь. После гидролиза в кислой среде 25-100 мкл супернатанта высушивали, ресуспендировали в 25 мкл воды и определяли содержание гидроксипролина путем добавления 0,5 мл раствора хлорамина Т (140 мг хлорамина Т в 6,5 мл ddH<sub>2</sub>O + 1 мл n-пропанола + 2,5 мл 1 М ацетата натрия) и выдерживали при комнатной температуре в течение 20 мин. После инкубации добавляли 0,5 мл раствора Эрлиха (1,48 г 4-диметиламино(бензальдегида) в 7 мл n-пропанола + 2,88 мл 60% перхлорной кислоты и 0,12 мл ddH<sub>2</sub>O) и инкубировали при 65°C в течение 15 мин перед считыванием оптической плотности на 550 нм.

Пример В-8: дозозависимая эффективность при фиброзе легких.

Соединение Rac-1 перорально вводили с целью профилактики мышам, которым был инстиллирован блеомицин дозой 3, 10, 30 или 60 мг/кг/день с легкими, собранными для гистологической оценки на 14-й день. На фиг. 1 показан показатель по шкале Эшкрофта по результатам гистопатологического анализа, отражающий фиброз легких, в профилактическом 14-дневном исследовании зависимости дозы от ответа Rac-1 на мышинной модели индуцированного блеомицином фиброза легких (\*p < 0,05; \*\*p < 0,01; \*\*\*p < 0,001). Rac-1 уменьшал фиброз зависимым от дозы образом, что свидетельствовало о том, что 30 мг/кг является минимальной дозой для достижения максимальной противифиброзной эффективности.

Пример В-9: профилактическая эффективность в сравнении с терапевтической эффективностью при фиброзе легких.

Соединение 1, соединение Rac-1 и соединение Emt-1 вводили перорально дозой 60 мг/кг/день мы-

шам, которым был инстиллирован блеомин, в рамках двух схем: профилактической (доза с -1-го дня) и терапевтической (доза с 7-го дня). На фиг. 2 показан показатель по шкале Эшкрофта по результатам гистопатологического анализа, отражающий фиброз легких, сравнительная эффективность соединений 1, Rac-1 и Ent-1 как в профилактическом (профил.), так и в терапевтическом (терапевт.) режимах на мышшиной модели индуцированного блеомицином фиброза легких (\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\*\* $p < 0,0001$ ).

Фиброзный статус оценивали гистологически на 21-й день с помощью показателя по шкале Эшкрофта в качестве основного показателя фиброза легких. Все три соединения значимо снижали фиброз на мышшиной модели фиброза легких с одинаковой эффективностью независимо от того, вводили ли соединения профилактически или терапевтически.

Пример В-10: купирование развившегося фиброза легких.

Известно, что на мышшиной модели индуцированного блеомицином фиброза легких постепенно развивается фиброз в течение первых 14-21 дней, но затем он самопроизвольно рассасывается у более молодых мышей в течение нескольких недель (Hecker et al., 2014). Для определения, могут ли ингибиторы LOXL2 ускорить разрешение развившегося фиброза, соединение 1 перорально вводили, начиная с 14-го дня после блеомицина, при этом на 28-й день легкие собирали для гистологического анализа. Степень фиброза оставалась постоянной с 14-го по 28-й день у мышей, которых обрабатывали наполнителем лекарственной формы. Соединение 1 уменьшало фиброз с 73% -ной нормализацией показателя по шкале Эшкрофта (фиг. 3). На фиг. 3 показан показатель по шкале Эшкрофта по результатам гистопатологического анализа, отражающий фиброз легких, в 28-дневном исследовании восстановления, в ходе которого соединение 1 вводили дозой 60 мг/кг, начиная с 14-го дня.

Пример В-11: влияние частоты введения дозы при фиброзе легких.

Соединение Rac-1 профилактически вводили перорально дозой 60 мг/кг индуцированным блеомицином мышшам с использованием различных схем введения доз. Эффективность введения ежедневной (QD) дозы сравнивали с таковой введения раз в два дня (Q2D) и раз в три дня (Q3D) для легких, собранных для гистологической оценки на 14-й день. Независимо от частоты введения дозы соединение Rac-1 уменьшало фиброз легких, при этом QD было немного более эффективным, чем Q2D или Q3D (фиг. 4).

На фиг. 4 показан показатель по шкале Эшкрофта по результатам гистопатологического анализа, отражающий фиброз легких, в профилактическом 14-дневном исследовании, целью которого было сравнение введения QD, Q2D и Q3D дозы соединения Rac-1 на мышшиной модели индуцированного блеомицином фиброза легких (\*\* $p < 0,01$ ; \*\*\*\* $p < 0,0001$ ).

Пример В-12: сравнение эффективности с антителом к LOXL2 при фиброзе легких.

Эффективность соединения 1 сравнивали в прямом сравнительном исследовании с гАВ0023. гАВ0023 представляет собой рекомбинантное мышшиное гибридное антитело, которое имеет варибельный участок тяжелой цепи антитела к LOXL2, АВ0023, клонированный в остов мышшиного IgG2a, и варибельный участок легкой цепи АВ0023, клонированный в остов мышшиного IgG2. гАВ0023 связывается с LOXL2 с аффинностью, равной АВ0023, антитела, для которого была продемонстрирована эффективность в различных моделях *in vivo*, в том числе в мышшиной модели индуцированного блеомицином фиброза легких (Barry-Hamilton et al., Nat Med. 2010 Sep;16(9): 1009-17). Соединение 1 перорально вводили с профилактической целью дозой 60 мг/кг/день, начиная с -1-го дня; гАВ0023 внутривенно (IV) вводили дозой 30 мг/кг в -4-й, -1-й, 1-й, 4-й, 8-й и 11-й дни (два раза в неделю), при этом на 14-й день легкие собирали для гистологического анализа. Соединение 1 значительно уменьшало фиброз легких на мышшиной блеомициновой модели, о чем свидетельствовало уменьшение показателя по шкале Эшкрофта со среднего значения с 3,1 до 0,8 (фиг. 5). У антитела гАВ0023 наблюдали тенденцию к снижению показателя по шкале Эшкрофта (с 3,1 до 1,7), но эти тенденции не были статистически значимыми. Из результатов видно, что соединение 1 обладает лучшей эффективностью, чем гАВ0023, в мышшиной модели индуцированного блеомицином фиброза легких.

На фиг. 5 показан показатель по шкале Эшкрофта по результатам гистопатологического анализа, отражающий фиброз легких, в 14-дневном профилактическом исследовании, целью которого было сравнение 60 мг/кг соединения 1 с 30 мг/кг гАВ0023, антитела к LOXL2.

Пример В-13: комбинация с другими противофиброзными средствами при фиброзе легких.

Ингибиторы LOXL2 можно применять в комбинации с другими противофиброзными лекарственными средствами при фиброзе легких. В настоящее время для лечения фиброза легких у пациентов с IPF одобрены пирфенидон и нинтеданиб. Ингибиторы LOXL2 тестировали отдельно и в комбинации с пирфенидоном в профилактических или терапевтических дозировках в течение 14-28 дней. Ингибиторы LOXL2 также тестировали отдельно и в комбинации с нинтеданибом в профилактических или терапевтических дозировках в течение 14-28 дней. Фиброз измеряли с использованием шкалы Эшкрофта или концентрации гидроксипролина, как описано выше.

Комбинированная терапия обладает преимуществом, когда ее эффективность выше, чем у отдельного средства, или когда снижается доза, которая необходима для любого лекарственного средства, что, тем самым, улучшает профиль побочных эффектов.

Пример В-14: мышшиная модель фиброза почек при синдроме Альпорта.

Мыши с мутациями в одном из генов коллагена IV клубочковой базальной мембраны, коллагена

IV- $\alpha$ 3/ $\alpha$ 4/ $\alpha$ 5, имеют дефекты клубочковой функции с развитием фиброза почек. У этих мышей развивается почечная дисфункция, и они подвержены преждевременной смерти от почечной недостаточности, при этом конкретный момент времени, когда это происходит, зависит от фона линии, на котором присутствует мутация. Соединение 1 вводили перорально мышам с дефицитом Col4A3 на фоне 129/Sv либо с профилактической (возрастом примерно 2-3 недели), либо с терапевтической целью (возрастом примерно 4-6 недель). Мышей либо умерщвляли в заранее установленное время (7-9 недель), либо непрерывно вводили им дозы до тех пор, пока они не теряли >15% веса тела, что предшествовало смерти через 1-3 дня. Если исследование прекращали специально, мышей подвергали транскардиальной перфузии посредством PBS и у одной почки зажимали почечную артерию, а в другую перфузией вводили микроносители Dynabeads для магнитного выделения клубочков. Другую почку разделяли пополам, и небольшой образец почечного коркового вещества фиксировали для анализа с помощью просвечивающей электронной микроскопии (ТЕМ), а второй образец почечной коры использовался для выделения РНК. Вторую половину разделенной пополам почки заливали ОСТ для иммуногистохимического анализа. РНК из клубочков и почечного коркового вещества анализировали с помощью RT-PCR в реальном времени на предмет наличия представляющих интерес генов, в том числе MMP-10, MMP-12, IL6, MCP-1, TGF- $\beta$ 1, CTGF, MMP-2 и MMP-9. Иммуногистохимический анализ включал окрашивание по коллагену 1, CD45, фибронектину, гладкомышечному актину, WT-1 и интегрину альфа 8/ламинину  $\alpha$ 5. Окрашивание коллагена 1 подвергали слепому анализу на предмет оценки фиброза, а окрашивание фибронектина подвергали слепому анализу на предмет оценки гломерулосклероза. Во всех исследованиях альбуминурию оценивали еженедельно, а BUN во время сбора ткани.

Соединение 1 уменьшало как клубочковую, так и интерстициальный фиброз у дефицитных по Col4A3 мышей при пероральном введении дозой 30 мг/кг/день, начиная с 2-х недельного возраста (фиг. 6а), т.е. времени, когда почки еще довольно нормальные в этой модели. Фиброз оценивали в возрасте 7 недель с помощью слепой оценки результатов иммуногистохимического анализа на коллаген и фибронектин. Соединение 1 также уменьшало фиброз, если введение доз начинали в возрасте 5 недель, что можно рассматривать как терапевтическое вмешательство.

На фиг. 6а показаны показатели гломерулосклероза (слева) и интерстициального фиброза (справа), отражающие фиброз почки у дефицитной по Col4A3 мышшиной модели с синдромом Альпорта и хроническим заболеванием почек. Образцы собирали в возрасте 7 недель после перорального введения соединения 1 дозой 30 мг/кг, начиная с возраста 2 или 5 недель (\*\*р <0,01).

Пример В-15: комбинация с другими противofiброзными средствами при фиброзе почки.

Ингибиторы LOXL2 можно применять в комбинации с другими лекарственными средствами при хронических заболеваниях почек, включая синдром Альпорта. На пациентах с заболеваниями почек зачастую используют ингибиторы ангиотензин II-превращающего фермента (ACE) и блокаторы ангиотензиновых рецепторов (ARB). Ингибиторы LOXL2 тестировали отдельно и в комбинации с рамиприлом (ингибитором ACE) или кандесартаном (ARB) в профилактических целях, начиная с возраста 2-3 недель. Если будет иметь место эффективность после профилактического введения доз, будут проведены исследования комбинаций в режиме терапевтического введения доз (начиная с возраста 4-6 недель). Фиброз измеряли с помощью гистологии, как описано выше, а функционирование почек измеряли с помощью протеинурии и/или содержания BUN в сыворотке. Также измеряли эффекты комбинированной терапии на выживаемость так, как описано выше. Комбинированная терапия обладает преимуществом, когда ее эффективность выше, чем у отдельного средства, или когда снижается доза, которая необходима для любого лекарственного средства, что, тем самым, улучшает профиль побочных эффектов.

Пример В-16: мышшиная ортотопическая модель рака молочной железы.

Соединение 1 оценивали в ортотопической мышшиной модели рака молочной железы человека. Опухолевые массы получали путем подкожной (sc) инъекции клеток MDA-MB-435-GFP в концентрации  $5 \times 10^6$  клеток/100 мкл в бок голых мышей. Когда подкожные опухоли достигали 50-100 мм<sup>3</sup>, опухоли собирали и разрезали на фрагменты 1 мм<sup>3</sup>. Два фрагмента опухоли трансплантировали в жировое тело молочной железы каждой мышши. Соединение 1 вводили перорально дозой 60 мг/кг/день после того, как средний объем первичной опухоли достигал 100 мм<sup>3</sup>. Доцетаксел вводили внутривенно дозой 10 мг/кг один раз в неделю в течение 4 недель в качестве положительного контроля. Размер опухоли рассчитывали из результатов измерения малой стороны перпендикуляра (W) и основной стороны перпендикуляра (L) по формуле  $(W \times L) X^{1/2}$ , при этом W и L измеряли с помощью калипера с цифровой индикацией. Мышей умерщвляли спустя 4 недели. Соединение 1 ослабляло опухолевый рост со статистически значимым уменьшением объема на 35% через 4 недели.

На фиг. 6б показан объем опухоли в ортотопической модели рака молочной железы человека с клетками MDA-MB-435-GFP, имплантированными в жировые тела молочной железы голых мышей. Объемы опухолей измеряли еженедельно в течение 4-недельного исследования (\*\*\*р <0,001, \*\*\*\*р <0,0001).

Пример В-17: мышьяная модель фиброза кожи и легких, индуцированного подкожным введением блеомицина.

Фиброз кожи и легких индуцировали у самок мышей C57Bl/6 путем введения блеомицина посредством подкожной инъекции в один (50-100 мкг блеомицина/участок) или в два участка (50 мкг блеомицина/участок) на спинах мышей. В случае модели с двумя участками животных анестезировали изофлураном и вводили инъекцией блеомицин (100 мкл или контрольный PBS) в один и тот же участок ежедневно в течение 28 дней с целью индукции фиброза кожи и легких. В модели с одним участком мышей фиксировали и вводили в одно и то же место, помеченное с помощью несмываемого маркера. Мышей подвергали предварительной обработке либо наполнителем лекарственной формы, либо тестируемым соединением (за 1 день - 1 час) перорально, внутривенно или подкожно перед инъекцией блеомицина (профилактическое введение дозы) или через 7-14 дней после инъекции блеомицина (терапевтическое введение дозы). В конце исследования животных умерщвляли и взвешивали, а кровь (для выделения плазмы) и бронхоальвеолярный лаваж собирали и замораживали для последующих анализов. Легкие либо удаляли, взвешивали, затем гомогенизировали в PBS для определения содержания коллагена с помощью анализа на гидроксипролин, либо надували и фиксировали инстилляцией 10% формалина и готовили для гистологического исследования путем окрашивания трихромом или пикросириусом красным. Биоптаты кожи брали из каждого участка инъекции с помощью 6-миллиметровой биопсии дермы (Acuderm). Один пункционный биоптат с двух сторон закрывали губкой, помещали в формалин и готовили для гистологического исследования методом гистологического окрашивания гематоксилином и эозином, трихромом и/или пикросириусом красным. Другой пункционный биоптат помещали в 0,5 мл PBS и измельчали с помощью тонких ножниц. Затем добавляли 500 мкл 12 н. HCl и образцы грели на уровне 120°C и в течение ночи. После гидролиза в кислой среде 25-100 мкл супернатанта высушивали, ресуспендировали в 25 мкл воды и определяли содержание гидроксипролина путем добавления 0,5 мл раствора хлорамина Т (140 мг хлорамина Т в 6,5 мл ddH<sub>2</sub>O + 1 мл н-пропанола + 2,5 мл 1 М ацетата натрия) и выдерживали при комнатной температуре в течение 20 мин. После инкубации добавляли 0,5 мл раствора Эрлиха (1,48 г 4-(диметиламино(бензальдегида) в 7 мл н-пропанола + 2,88 мл 60% перхлорной кислоты и 0,12 мл ddH<sub>2</sub>O) и инкубировали при 65°C в течение 15 мин перед считыванием оптической плотности на 550 нм. Концентрацию гидроксипролина в каждом биоптате кожи определяли по стандартной кривой гидроксипролина (приобретенного у компании Sigma).

Пример В-18: крысиная/мышьяная CCl<sub>4</sub> модель фиброза печени.

Фиброз печени у мышей (Balb/c или C57Bl/6) индуцировали путем внутрибрюшинного введения CCl<sub>4</sub> (0,5-2 мл/кг веса тела), разведенного в кукурузном масле, два раза в неделю в течение 4-8 недель или путем перорального введения два-три раза в неделю по протоколу возрастающих доз (Porov et al. 2011 *Gastroenterology*; 140(5): 1642-1652.). Фиброз печени у крыс индуцировали либо внутрибрюшинным введением (1-2,5 мл/кг), либо пероральным введением в масле (минеральном, оливковом или кукурузном) два раза в неделю в течение 6-12 недель. Ингибиторы LOXL2 давали перорально, внутрибрюшинно, внутривенно или подкожно за 1 день - 1 час до введения начальной дозы CCl<sub>4</sub> (профилактическое введение дозы) или через 1-4 недели после введения начальной дозы CCl<sub>4</sub> (терапевтическое введение дозы). В конце исследования мышьяей умерщвляли путем вскрытия полости грудной клетки под изофлураном, собирали кровь через пункцию сердца в пробирки с ЭДТА и собирали печень. Часть печени фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине для последующего гистопатологического анализа воспаления и фиброза путем окрашивания гематоксилином и эозином и окрашивания пикросириусом красным. Оставшуюся ткань быстро замораживали при -80°C для последующего анализа общего содержания коллагена по гидроксипролину.

Пример В-19: мышьяная нокаутная по Mdr2 модель фиброза желчных путей.

У модельных BALB/c.Mdr2<sup>-/-</sup> мышьяей развивается заболевание печени с мостовидным фиброзом/ранним циррозом в возрасте от 8 до 12 недель (Ikenaga et al. 2015 *Am J Pathology*, 185: 325-334). Соединение 1 давали перорально дозой 30 и 60 мг/кг/день в BALB/c.Mdr2<sup>-/-</sup> мышьяам один раз в день в течение 6 недель, начиная с 6 недели после рождения. В конце исследования мышьяей анестезировали изофлураном (1,5% об./об.) с помощью точного испарителя. После лапаротомии измеряли непосредственно портальное давление путем введения высокоточного катетера для измерения давления в воротную вену и измерения связанных с давлением сигналов в течение 5 мин. Собирали сыворотку для анализа биохимических параметров в печени (ALT, AST, ALP и билирубин) и почках (креатинин). Часть печени фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине для гистопатологического анализа воспаления, некроза и фиброза путем окрашивания гематоксилином и эозином и окрашивания пикросириусом красным. Долю площади коллагена измеряли на окрашенных пикросириусом красным изображениях с использованием алгоритма, который разделяет окрашенный в красный цвет коллаген от неспецифического окрашивания путем вычитания цвета и определения пороговых значений для обработанного изображения. Срезы анализировали в случайном порядке, используя одинаковое пороговое значение для каждого набора. Данные восстанавливали из свертки после анализа для определения отнесения к группе. Содержание коллагена определяли по части ткани печени с использованием анализа по гидроксипролину.

Соединение 1 уменьшало фиброз печени, что измеряли по изменениям в окрашивании пикросириу-

сом красным, при его введении дозой 30 или 60 мг/кг, начиная с возраста 6 недель и вплоть до возраста 12 недель. Для обеих уровней доз наблюдали одинаковое уменьшение фиброзной площади печени. Обработка посредством гАВ0023, при том, что в ее случае наблюдали тенденции к уменьшению фиброза, не приводила к статистически значимому улучшению. На фиг. 7 показаны результаты количественного определения площади фиброза, окрашенной пикросирусом красным (\*\*р < 0,01 с использованием однофакторного дисперсионного анализа с последующим тестом Даннетта в сравнении с мышами, которые получали наполнитель лекарственной формы).

Пример В-20: тиоацетамидная (ТАА) модель фиброза печени у мыши.

Фиброз печени индуцировали у самцов C57B1/6 мышей путем внутривентриальной инъекции тиоацетамида (ТАА) дозой 200 мг/кг 3 раза в неделю. Соединение 1 вводили перорально дозой 30 мг/кг QD, при этом обработку начинали через 3 или 6 недель после начала введения ТАА. Фиброз печени исследовали через 12 недель после начала ТАА. В конце исследования мышей умерщвляли путем проведения лапаротомии под изофлураном, собирали кровь через пункцию сердца в пробирки с ЭДТА и собирали печень. Часть печени фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине для последующего гистопатологического анализа воспаления и фиброза путем окрашивания гематоксилином и эозином и окрашивания пикросирусом красным. Оставшуюся ткань быстро замораживали при -80°C для последующего анализа общего содержания коллагена по гидроксипролину или анализов мРНК. Собирали сыворотку для анализа биохимических параметров печени (ALT, AST, ALP и билирубин) в качестве показателя функционирования печени.

Соединение 1 уменьшало фиброз печени, что измеряли по изменениям в окрашивании пикросирусом красным, при его введении дозой 30 мг/кг/сутки, начиная с 3 или 6 недель после начала ТАА. Уменьшение фиброза через 12 недель обработки посредством ТАА было более значительным, когда введение доз начинали через 3 недели, что позволяет предположить, что фиброз возможно лучше лечить на более ранней стадии. На фиг. 8 показаны результаты количественной оценки площади фиброза, окрашенной пикросирусом красным. (\*\*, \*\*\*р < 0,01, р < 0,001 соответственно, с использованием однофакторного дисперсионного анализа с последующим тестом Даннетта в сравнении с мышами, обработанными ТАА и наполнителем лекарственной формы).

Пример В-21: индуцированная рационом модель неалкогольного стеатогепатита (NASH).

Фенотип неалкогольного стеатогепатита (NASH) индуцировали путем кормления самцов C57B1/6J мышей рационом AMLN (D09100301, Research Diet, США) (40% жира (18% трансжиров), 40% углеводов (20% фруктозы) и 2% холестерина) за 26-35 недель до начала исследования и в ходе периода исследования. Мышей подвергали биопсии печени под наркозом и мышей с заметным стеатозом и фиброзом забирали в исследование эффективности. Ингибиторы LOXL2 вводили перорально, внутривентриально, внутривенно или подкожно дозой 30-100 мг/кг/день в течение 12 недель. В конце исследования или перед окончанием исследования брали кровь через хвостовую вену для измерения ALT, триглицеридов, общего холестерина, глюкозы и инсулина в крови в качестве показателя метаболического статуса. В конце исследования мышей умерщвляли путем вскрытия полости грудной клетки под изофлураном, собирали кровь через пункцию сердца в пробирки с ЭДТА и собирали печень. Часть печени фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине для последующего гистопатологического анализа воспаления и фиброза путем окрашивания гематоксилином и эозином, трихромом или пикросирусом красным. Оставшуюся ткань быстро замораживали при -80°C для последующего анализа общего содержания коллагена по гидроксипролину или анализов общего холестерина, триглицеридов печени и мРНК.

Пример В-22: мышинная модель NASH, индуцированная посредством холинодефицитного рациона с определенным набором аминокислот (CDAА), дополненного высоким содержанием жира.

Фиброз печени индуцировали путем кормления C57B1/6 мышей рационом с высоким содержанием жиров, с дефицитом холина и с определенным набором L-аминокислот (CDAАНFD), содержащим 60% ккал% жира и 0,1% метионина (Research Diets C/N A06071302), начиная с возраста 6 недель. Спустя 4-6 недель такого рациона мышей подвергали скринингу в отношении мышей с нарушением функции печени и исключали мышей с повышенными уровнями билирубина. Оставшихся мышей распределяли по группам и начинали введение доз. Ингибиторы LOXL2 вводили перорально, внутривентриально, внутривенно или подкожно дозой 30-100 мг/кг/день в течение дополнительных 8-12 недель. В конце исследования мышей умерщвляли путем вскрытия полости грудной клетки под изофлураном, собирали кровь через пункцию сердца в пробирки с ЭДТА и собирали печень. Часть печени фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине для последующего гистопатологического анализа воспаления и фиброза путем окрашивания гематоксилином и эозином, трихромом и/или пикросирусом красным. Оставшуюся ткань быстро замораживали при -80°C для последующего анализа общего содержания коллагена по гидроксипролину или анализов общего холестерина, триглицеридов печени и/или мРНК.

Пример В-23: комбинированные исследования фиброза печени и NASH.

Ингибиторы LOXL2 можно применять в комбинации с другими лекарственными средствами для лечения фиброза печени и NASH. Ингибиторы ASK1 в настоящее время проходят клинические испытания по множественным фиброзным показателям и демонстрируют эффективность в моделях фиброза печени на грызунах. Ингибиторы LOXL2 тестировали отдельно и в комбинации с ингибиторами ASK1 на

описанных выше моделях фиброза печени, включая модели TAA и CDAА-HFD. JNK1 является профиброзной киназой после ASK1 с ингибиторами, которые характеризуются противофиброзной эффективностью в моделях на грызунах. Ингибиторы JNK1 проходят клинические испытания на предмет IPF. Ингибиторы LOXL2 тестировали отдельно и в комбинации с ингибиторами JNK1 на описанных выше моделях фиброза печени, включая модели TAA и CDAА-HFD. Дополнительные комбинации включали ингибиторы LOXL2 с агонистами FXR (OCA), агонисты и антагонисты PPAR $\alpha$ / $\delta$ / $\gamma$  (GFT505); двойной антагонист CCR2/5 (ценикривирок); лекарственные средства, которые оказывают целенаправленное воздействие на галектин-3 (GR-MD-02), ингибиторы ACC (NDI-010976). Эффективность оценивали с помощью либо режима профилактического введения дозы, либо режима терапевтического введения дозы (начиная с возраста 4-6 недель). Фиброз измеряли с помощью гистологии, как описано выше, а функционирование печени измеряли с помощью ферментов печени. Комбинированная терапия обладает преимуществом, когда ее эффективность выше, чем у отдельного средства, или когда снижается доза, которая необходима для любого лекарственного средства, что, тем самым, улучшает профиль побочных эффектов.

Пример В-24: индуцированная лазером хориоидальная неоваскуляризация в глазах мышей.

Индуцированная лазером хориоидальная неоваскуляризация (CNV) представляет собой полуострую модель фиброза, связанного с возрастной дегенерацией желтого пятна. C57B1/6 мышей наркотизировали с помощью коктейля из кетамина/ксилазина, а их зрачки расширяли с помощью тропикамида. Лазерные ожоги индуцировали в нескольких местах вокруг оптического диска с помощью зеленого лазера в системе генерации с щелевой лампой. Смазывающие глазные капли наносили между каждым пятном и отслеживали животных на наличие признаков боли и дистресса. Один глаз каждого животного подвергали лазерной обработке, а противоположный глаз служил неповрежденным контролем. В конце исследования (через 14-42 дня после обработки лазером) мышей подвергали удушению посредством CO<sub>2</sub> и смещения шейных позвонков. Извлекали глаза и фиксировали в течение ночи в 1% параформальдегиде или 10% формалине и заливали парафином. Гистологические срезы окрашивали по нескольким параметрам, включая стандартные окрашивания гематоксилином и эозином, окрашивание трихромом или пикросиром красным и различные иммуногистохимические окрашивания: т. е. антителами к CD31 в случае кровеносных сосудов, антифибрилярным кислым белком в случае глиальных клеток, антителом к CD45 в случае инфильтрата воспалительных клеток. В некоторых исследованиях ангиогенез и целостность сосудов оценивали с помощью ретробульбарной перфузии FITC-меченым декстраном в течение 2 мин; иссекли комплексы RPE-хориоид/склера и размещали на предметном стекле для анализа флуоресценции и площади сосудов. Ингибиторы LOXL2 вводили перорально, внутривентрально, внутривенно, подкожно дозой 30-100 мг/кг/день или вводили интравитреальной инъекцией или местно в глаз в растворе.

Пример В-25: влияние ингибитора LOXL2 на инвазию фибробластоподобных синовиоцитов (FLS).

Влияния ингибирующего LOXL2 соединения исследовали в исследовании инвазии FLS. Исследование инвазии FLS представляло собой двухкамерную модель, в которой клетки проникали через матригель. Результаты этого анализа *in vitro* коррелируют с повреждением суставов *in vivo* (Tolboom TC, et al. Invasiveness of fibroblast-like synoviocytes is an individual patient characteristic associated with the rate of joint destruction in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 52: 1999-2002 (2005)).

Вкратце, клеточные линии FLS (клеточные линии RA и FLS грызунов) помещали в верхнюю камеру. В течение периода в 24 часа клетки проникали через слой матригеля, затем проходили через поры в основании верхней камеры. Дно верхней камеры окрашивали и подсчитывали клетки.

Эксперимент повторяли, но теперь клеточные линии FLS предварительно обрабатывали увеличивающимися концентрациями ингибирующего LOXL2 соединения. Например, клеточные линии предварительно обрабатывали ингибирующим LOXL2 соединением в течение приблизительно 1-2 ч для обеспечения эффективного связывания соединением, а затем помещали в верхнюю камеру над слоем матригеля.

Пример В-26: модельная система индуцированного коллагеном артрита (CIA).

Ниже описан неограничивающий пример действия ингибирующих LOXL2 соединений.

В этом примере оценивали влияние ингибиторов LOXL2 на развитие индуцированного коллагеном артрита в мышинной модельной системе. Использовали линию мышей DBA/1, так как она очень подвержена развитию CIA. В 0-й день и 21-й день всем животным делали внутривенную инъекцию в хвост 200 мкг коллагена в 0,1 мл эмульсии коллагена II типа/полного адьюванта Фрейнда (CFA). Место инъекции находилось на хвосте примерно на расстоянии, равном 1 см от основания хвоста.

Самцов мышей DBA/1 возрастом 6-7 недель, все в пределах +20% от среднего веса, случайным образом распределяли в одну из трех групп обработки. Группа 1 представляла собой контрольную группу наполнителя лекарственной формы. Животные в этой группе получали 10 мл/кг наполнителя лекарственной формы (0,5% метилцеллюлозы), перорально (PO), один раз в день, начиная с 16-го дня. Животные в группе 2, группе положительного контроля, получали 0,05 мг/кг дексаметазона дозой 10 мл/кг, PO один раз в день, начиная с 16-го дня. Животные в группе 3 получали 0,5-60 мг/кг ингибирующего LOXL2 соединения один или два раза в день, начиная с 16-го дня. Исследование завершали на 35-й день и у всех оставшихся животных брали кровь на исследование под изофлуораном, после чего производили смещение шейных позвонков.

Мышей обследовали на наличие признаков артритогенных реакций в периферических суставах в 0-й и 16-й дни, а затем ежедневно до завершения исследования.

Артритные реакции оценивали для каждой лапы по возрастающей шкале тяжести следующим образом:

0-я степень: нет реакции, норма.

1-я степень: поражены два задних или передних сустава или легкая диффузная эритема и припухлость.

2-я степень: поражены три задних или передних сустава или умеренная диффузная эритема и припухлость.

3-я степень: поражены четыре задних или передних сустава или выраженная диффузная эритема и припухлость.

4-я степень: поражена вся лапа, выраженная диффузная эритема и сильный отек, неспособность сгибать пальцы.

Клинические осмотры проводили в 0-й день, 16-й день, а затем ежедневно. Результаты наблюдений включали изменения кожи, меха, глаз, слизистых оболочек, появление секретов и выделений (например, диареи) и автономной деятельности (например, слезотечение, слюноотделение, пилоэрекция, размер зрачка и необычный характер дыхания). Также отмечали изменения в походке, позе и реакции на манипуляции, а также причудливое поведение, тремор, судороги, сон и кому.

Животных взвешивали незадолго до инъекции в хвост в 0-й день, еще раз в 16-й день, а затем три раза в неделю до окончания исследования.

В качестве показателя экспериментального артрита измеряли толщину обеих задних лап в 0-й день, 16-й день, а затем ежедневно. Левую и правую лапы измеряли в дорсо-вентральном направлении чуть выше пальцев ног и ниже пяточной кости с помощью калипера (Kroerlin, Мюнхен, Германия).

В конце исследования на 35-й день у всех оставшихся животных лапы удаляли, снимали кожу и фиксировали в 10% забуференном на нейтральный pH формалине. Тонкие срезы анализировали гистологически с помощью окрашивания гематоксилином и эозином на предмет воспаления, образования паннуса, повреждения хряща и резорбция костной ткани.

Оценка данных с целью определения значимости любых наблюдаемых эффектов основана прежде всего на сравнении средних значений в группе для показателей артрита, веса тела и результатах измерений толщины лапы (все, как описано выше) с помощью дисперсионного анализа с последующим ретроспективным анализом Тьюки (Winsat 2005.1 для Excel).

Пример В-27: клинические испытания в случае легочного фиброза.

Ниже описан неограничивающий пример клинического испытания для легочного фиброза на людях.

Цель: цели данного исследования заключались в оценке эффективности соединения I или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата в качестве отдельного средства или в комбинации при лечении пациентов с легочным фиброзом, сборе информации о любых побочных эффектах, которые соединение может вызывать в качестве отдельного средства или в комбинации, и оценке фармакокинетических свойств соединения в качестве отдельного средства или в комбинации.

Вмешательство: пациентам вводили 100-2000 мг соединения I или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата в день в качестве отдельного средства или в комбинации.

Подробное описание: пациентам давали соединение I или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата перорально один или два раза в день в качестве отдельного средства или в комбинации. Перед каждым циклом введения доз проводили объективный осмотр, анализ крови и оценку любых побочных эффектов.

Показатели первичных результатов: выживаемость без прогрессирования, определяемая как отсутствие смертельных случаев или снижение FVC по сравнению с исходным уровнем по меньшей мере на 10%.

Показатели вторичных результатов: количество острых обострений IPF; качество жизни, связанное с состоянием здоровья;  $PO_2$  в покое и при физической нагрузке относительно исходного уровня;  $P(Aa)O_2$  в покое и при физической нагрузке относительно исходного уровня; прогнозируемый FEV1 относительно исходного уровня; объем форсированного выдоха за одну секунду (FEV1) до FVC относительно исходного уровня; плетизмографические объемы легких относительно исходного уровня; диффузионная способность по монооксиду углерода (DLco) относительно исходного уровня; тест "шестиминутная прогулка" относительно исходного уровня; отдых и 6-минутный SpO2, наличие или отсутствие десатурации до 88% или ниже в конце шестиминутной прогулки, пройденное расстояние; индекс выраженности диспноэ Борга до и после прогулки; оценка степени фиброза легких по HRCT, согласно результатам от двух независимых рентгенологов грудной клетки, относительно исходного уровня; количество и тяжесть побочных эффектов.

Пригодность: субъекты мужского и женского пола возрастом от 40 до 80 лет.

Критерии включения: клинические симптомы IPF в течение по меньшей мере 3 месяцев; форсированная жизненная емкость (FVC) от 50 до 90% от прогнозируемого значения; DLco по меньшей мере

35% от прогнозируемого значения;  $PaO_2 > 55$  мм рт. ст. при дыхании окружающим воздухом в состоянии покоя; компьютерная томография высокого разрешения (HRCT), на которой видны определенные или вероятные критерии IPF.

Критерии исключения: клинически значимое воздействие известных фиброгенных средств (птиц, плесени, асбеста, облучения и лекарственных средств, для которых известно, что они вызывают легочный фиброз (амиодарон, нитрофурантоин, блеомицин и т.д.)); наличие в анамнезе нейрофиброматоза, синдрома Германа-Пудлака, нарушения обмена веществ и т.д.; наличие в анамнезе лихорадки, потери веса, миалгий, артралгий, кожной сыпи, артрита; активная инфекция в пределах одной недели до зачисления; альтернативная причина интерстициальных заболеваний легких; соотношение объема форсированного выдоха за одну секунду (VEF1) к FVC менее 0,6 после применения бронходилататора; остаточный объем более 120% от прогнозируемого значения (при наличии); более 20% лимфоцитов или эозинофилов в бронхоальвеолярном лаваже (BAL) (при наличии); гранулемы, инфекция или злокачественное новообразование в трансбронхиальном или хирургическом биоптате (при наличии); предшествующая терапия азатиоприном, преднизолоном ( $>0,5$  мг/кг/день или более в течение по меньшей мере 3 месяцев), циклофосфамидом или новыми биотехнологическими лекарственными средствами; нестабильное сердечно-сосудистое или неврологическое заболевание; неконтролируемый сахарный диабет; беременность; лактация; вероятность смертельного исхода, согласно прогнозу исследователя, в течение следующего года; количество лейкоцитов в крови  $<4000/\text{мм}^3$ ; количество тромбоцитов  $<100000/\text{мм}^3$ ; гематокрит  $<30\%$  или  $>59\%$ ; ферменты печени, более чем в 3 раза превышающие верхний предел нормального диапазона; уровень креатинина  $>1,5$  мг/дл; уровень альбумина  $<3$  г/дл; отказ подписать информированное согласие пациента или опекуна.

Пример В-28: клинические испытания в случае фиброза печени.

Ниже описан неограничивающий пример клинического испытания для фиброза печени на людях.

Цель: цели данного исследования заключались в оценке эффективности соединения I или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата в качестве отдельного средства или в комбинации при лечении пациентов с фиброзом печени, сборе информации о любых побочных эффектах, которые соединение может вызывать в качестве отдельного средства или в комбинации, и оценке фармакокинетических свойств соединения в качестве отдельного средства или в комбинации.

Вмешательство: пациентам вводили 100-2000 мг соединения I или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата в день в качестве отдельного средства или в комбинации.

Подробное описание: пациентам давали соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват перорально один или два раза в день в качестве отдельного средства или в комбинации. Перед каждым циклом введения доз проводили объективный осмотр, анализ крови и оценку любых побочных эффектов.

Показатели первичных результатов: ферменты печени (ALT, AST, ALP), биопсия печени.

Показатели вторичных результатов: фармакодинамические маркеры могли включать: PD-маркеры тканей по экспрессии мРНК, аутоксин, LOXL2, LOX, другие белки LOXL,  $\alpha$ SMA, коллаген 1A1, NF- $\kappa$ B1, каспаза 1, SMAD и NOD; сывороточные и плазменные PD-маркеры включали: показатель соотношения AST к тромбоцитам (APRI), активность аутоксина, концентрации LOXL2, остеопонтин, гиалуроновой кислоты, CXCL 9, 10 и 11, MMP1, MMP3, MMP9, TIMP1, CD40L, TGF- $\beta$ 1, ET-1, VEGF, GAL3, IL-6 / IL-8 / TNF $\alpha$  / IFN $\gamma$ ,  $\alpha$ 2-макроглобулина, аполиipoproteина A1, PINP, PIIINP, PVCF-1230, PDGF; оценка влияния хронического приема доз на структуру печени и фиброзные маркеры; частота неблагоприятных явлений, вызванных введением множества доз соединения.

Пригодность: субъекты мужского и женского пола возрастом от 18 до 60 лет.

Критерии включения: 1-3 стадия фиброза по шкале Metavir по результатам биопсии печени; индекс массы тела  $<36$  кг/м<sup>2</sup>.

Критерии исключения: любые признаки декомпенсации печени в прошлом или настоящем; субъекты, в настоящее время злоупотребляющие амфетаминами, кокаином, опиатами или алкоголем; клинически значимое заболевание сердца; наличие в анамнезе рака, кроме немеланомного рака кожи, в пределах 5 лет до скрининга; системная грибковая, бактериальная, вирусная или другая инфекция, которая не поддается контролю; применение системных иммуносупрессантов в пределах 28 дней до фазы предварительного лечения; применение одобренного терапевтического средства от вируса гепатита С или гепатита В в пределах 28 дней до фазы предварительного лечения; беременность или лактация; наличие в анамнезе геморрагического диатеза в пределах последних 6 месяцев до 1-го дня исследования.

Пример В-29: клиническое испытание в отношении жирового метаморфоза печени/стеатоза (NAFLD, NASH).

Ниже описан неограничивающий пример клинического испытания для жирового метаморфоза печени/стеатоза на людях.

Цель: цели данного исследования заключались в оценке эффективности соединения I или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата в качестве отдельного средства или в комбинации при лечении пациентов с жировым метаморфозом печени/стеатозом, сборе информации о любых побочных

эффектах, которые соединение может вызывать в качестве отдельного средства или в комбинации, и оценке фармакокинетических свойств соединения в качестве отдельного средства или в комбинации.

Вмешательство: пациентам вводили 10-2000 мг соединения I или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата в день в качестве отдельного средства или в комбинации.

Подробное описание: пациентам давали соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват перорально один или два раза в день в качестве отдельного средства или в комбинации. Перед каждым циклом введения доз проводили объективный осмотр, анализ крови и оценку любых побочных эффектов.

Пригодность: субъекты мужского и женского пола возрастом от 21 до 80 лет.

Критерии включения: пациенты с клинически подтвержденным диагнозом неалкогольного жирового метаморфоза печени или неалкогольного стеатогепатита; гистологические доказательства определенного или вероятного неалкогольного стеатогепатита (NASH), основанные на биопсии печени, взятой не более чем за 90 дней до рандомизации, и показателе активности неалкогольного жирового метаморфоза печени (НАС) 4 или выше.

Критерии исключения: текущее или присутствующее в анамнезе значительное потребление алкоголя, применение лекарственных средств, исторически связанных с неалкогольным жировым метаморфозом печени (NAFLD) (амиодарон, метотрексат, системные глюкокортикоиды, тетрациклины, тамоксифен, эстрогены в дозах, превышающих дозы, применяемые для замены гормонов, анаболические стероиды, вальпроевая кислота и другие известные гепатотоксины) в течение более 2 недель в году, предшествующему рандомизации, предшествующая или запланированная (в течение периода исследования) бариатрическая хирургическая операция (например, гастропластика, шунтирование желудка с гастроэнтероанастомозом по Ру), неконтролируемый сахарный диабет, определяемый как гемоглобин A1c 9,5% или выше в пределах 60 дней до включения в исследование, наличие цирроза печени на биоптате печени, количество тромбоцитов ниже  $100000/\text{мм}^3$ ; клинические признаки декомпенсации печени, определяемые наличием любой из следующих аномалий: сывороточный альбумин менее 3,2 г/децилитр (г/дл), INR (международное нормализованное отношение) более 1,3, прямой билирубин более 1,3 мг на децилитр (мг/дл), наличие в анамнезе варикозного расширения вен пищевода, асцитов или печеночной энцефалопатии; признаки других форм хронического заболевания печени: гепатита В, определяемого по наличию поверхностного антигена гепатита В (HBsAg), гепатита С, определяемого по наличию рибонуклеиновой кислоты (РНК) вируса гепатита С (HCV) или положительной реакции на антитела к гепатиту С (антитела к HCV), признаки продолжающегося аутоиммунного заболевания печени, определяемого по результатам сравнительной гистологии печени, первичного билиарного цирроза, первичного склерозирующего холангита, болезни Вильсона, дефицита альфа-1-антитрипсина (A1AT), наличие в анамнезе гемохроматоза или перегрузки железом, лекарственного заболевания печени, определяемого на основании типичного проявления и анамнеза, известной обструкции желчных протоков, подозреваемого или доказанного рака печени, любого другого типа заболевания печени, отличного от неалкогольного стеатогепатита (NASH); сывороточная аланинаминотрансфераза (ALT) более 300 единиц на литр (ед/л); сывороточный креатинин 2,0 мг/дл или выше; применение урсодезоксихолевой кислоты (урсодиола, урсо) в пределах 90 дней до включения в испытание; невозможность безопасно получить биоптат печени, наличие в анамнезе нарушения отведения в желчных протоках, известную положительную реакцию на инфекцию, вызываемую вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ); беременность, планируемая беременность, возможность беременности и нежелание использовать эффективное средство контроля рождаемости во время испытания, кормление грудью.

Показатели первичных результатов: функциональные тесты печени, биопсия печени, показатель NAS.

Показатели вторичных результатов: биомаркеры фиброза, визуализация печени (ультразвук, МРТ), резистентность к инсулину по результатам измерения с помощью НОМА-IR, липидограмма.

Пример В-30: клиническое испытание в отношении рака поджелудочной железы.

Ниже описан неограничивающий пример клинического испытания в отношении рака поджелудочной железы на людях.

Цель: цели данного исследования заключались в оценке эффективности соединения I или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата в качестве отдельного средства или в комбинации при лечении пациентов с раком поджелудочной железы, сборе информации о любых побочных эффектах, которые соединение может вызывать в качестве отдельного средства или в комбинации, и оценке фармакокинетических свойств соединения в качестве отдельного средства или в комбинации.

Вмешательство: пациентам вводили 100-2000 мг соединения I или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата в день в качестве отдельного средства или в комбинации.

Подробное описание: пациентам давали соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват перорально один или два раза в день в качестве отдельного средства или в комбинации. Перед каждым циклом введения доз проводили объективный осмотр, анализ крови и оценку любых побочных эффектов.

Пригодность: субъекты мужского и женского пола возрастом от 21 до 80 лет с раком поджелудоч-

ной железы на поздних стадиях.

Критерии включения: рентгенографические или клинические доказательства поддающейся измерению прогрессирующей карциномы поджелудочной железы (II, III, IV стадия). Субъекты должны иметь поддающееся измерению заболевание диаметром не менее 2 см.

Показатель общего состояния по ECOG, равный 0 или 1.

Критерии исключения: предшествующий анамнез злокачественного новообразования (за исключением базальноклеточной или плоскоклеточной карциномы или карциномы молочной железы *in situ*), если только у субъекта не было заболевания в течение 1 года или более. Умеренное или тяжелое заболевание сердца; активная инфекция; не беременна или не кормит грудью; отрицательный тест на беременность; способные к деторождению пациентки должны использовать эффективную контрацепцию во время и в течение  $\geq 3$  месяцев после завершения исследуемого лечения; способен проглатывать пероральные препараты; не должно быть никаких других злокачественных новообразований за последние 5 лет, за исключением локальных форм рака или базальноклеточной или плоскоклеточной карциномы кожи; отсутствие гиперчувствительности или непереносимости статинов; нет другого незлокачественного системного заболевания, которое препятствовало бы назначению розувастатина или длительному последующему наблюдению.

Показатели первичных результатов: выживаемость без прогрессирования, общая выживаемость, ухудшение боли, появление боли.

Показатели вторичных результатов: размер опухоли / ответ (RECIST).

Пример В-31: клиническое испытание в отношении гепатоклеточной карциномы (HCC).

Ниже описан неограничивающий пример клинического испытания в отношении гепатоклеточной карциномы на людях.

Цель: цели данного исследования заключались в оценке эффективности соединения I или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата в качестве отдельного средства или в комбинации при лечении пациентов с гепатоклеточной карциномой, сборе информации о любых побочных эффектах, которые соединение может вызывать в качестве отдельного средства или в комбинации, и оценке фармакокинетических свойств соединения в качестве отдельного средства или в комбинации.

Вмешательство: пациентам вводили 100-2000 мг соединения I или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата в день в качестве отдельного средства или в комбинации.

Подробное описание: пациентам давали соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват перорально один или два раза в день в качестве отдельного средства или в комбинации. Перед каждым циклом введения доз проводили объективный осмотр, анализ крови и оценку любых побочных эффектов.

Пригодность: субъекты мужского и женского пола возрастом от 21 до 80 лет.

Критерии включения: пациенты с гистопатологически или клинически подтвержденным диагнозом гепатоклеточной карциномы; которые не отвечают на стандартную терапию, или для которых стандартная терапия является непереносимой, или для которых нет подходящей терапии; показатель общего состояния по ECOG, равный 0-2.

Критерии исключения: пациенты с первичной злокачественной опухолью; наличие в анамнезе пересадки печени; метастазы в головной мозг; психическое расстройство, которое может вызвать трудности в получении информированного согласия или в проведении испытания; не беременна или не кормит грудью; способные к деторождению пациентки должны использовать эффективную контрацепцию во время и в течение  $\geq 3$  месяцев после завершения исследуемого лечения; не должно быть никаких других злокачественных новообразований за последние 5 лет, за исключением локальных форм рака или базальноклеточной или плоскоклеточной карциномы кожи; отсутствие гиперчувствительности или непереносимости статинов; нет другого незлокачественного системного заболевания, которое препятствовало бы назначению розувастатина или длительному последующему наблюдению.

Показатели первичных результатов: время до прогрессирования, выживаемость без прогрессирования, общий ответ (RECIST).

Показатели вторичных результатов: функциональные тесты печени, биомаркеры опухоли.

Описанные в настоящем документе примеры и варианты осуществления предназначены только с целью иллюстрации, и различные модификации или изменения, предложенные специалистам в настоящей области техники, подразумеваются как входящие в сущность и область применения настоящей заявки и объем прилагаемой формулы изобретения.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение соединения для лечения заболевания или состояния у млекопитающего, которое получит положительный эффект от ингибирования или уменьшения активности LOXL2,

где соединение представляет собой низкомолекулярный ингибитор LOXL2, который является по меньшей мере в 100 раз более селективным в отношении ингибирования или связывания с LOXL2, чем в отношении LOX;

где низкомолекулярный ингибитор LOXL2 представляет собой:

R,R-транс-(3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанон или его фармацевтически приемлемую соль; и

где заболевание или состояние представляет собой первичный миелофиброз или вторичный миелофиброз.

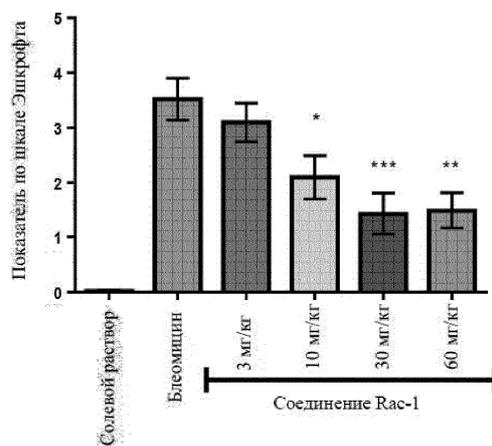
2. Применение по п.1, где (R,R)-транс-(3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанон вводят млекопитающему в виде мезилатной соли.

3. Применение по п.1, где миелофиброз представляет собой первичный миелофиброз.

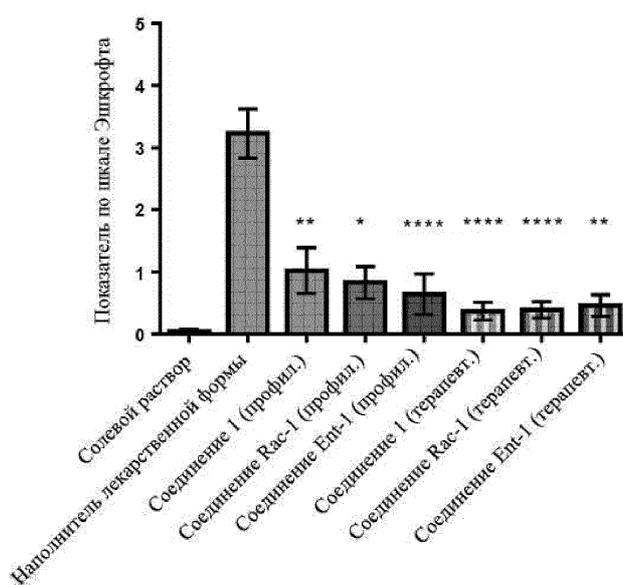
4. Применение по п.1, где миелофиброз представляет собой вторичный миелофиброз.

5. Применение по п.1, где миелофиброз представляет собой первичный, возникший после истинной полицитемии или после эссенциальной тромбоцитемии миелофиброз.

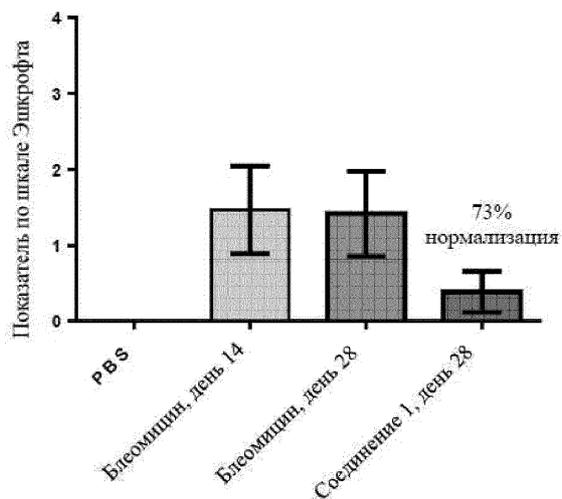
6. Применение по любому из пп.1-5, где млекопитающим является человек.



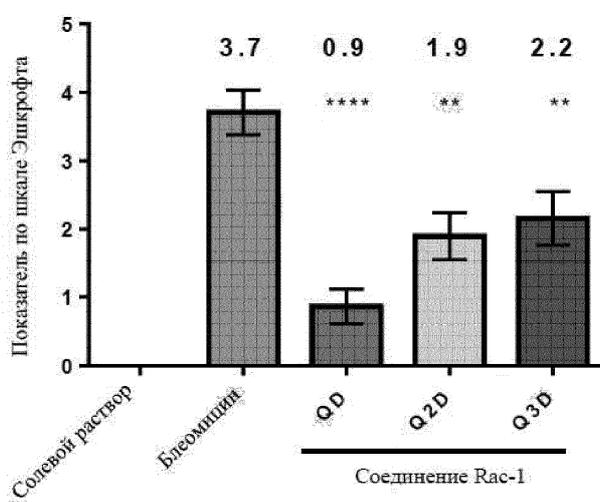
Фиг. 1



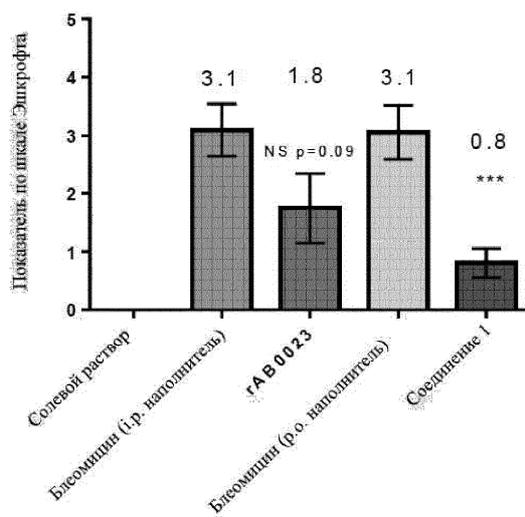
Фиг. 2



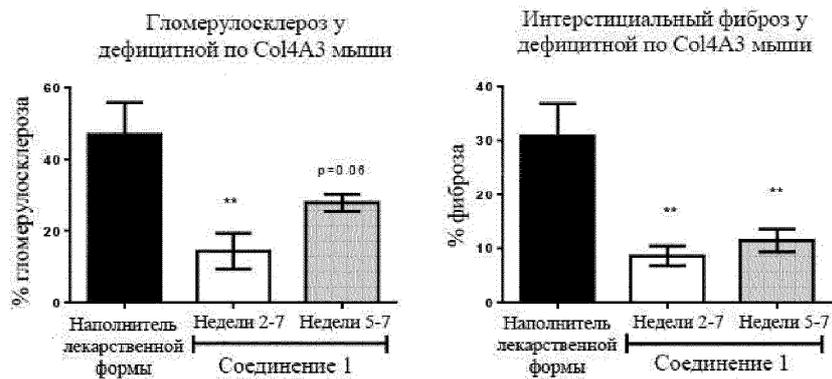
Фиг. 3



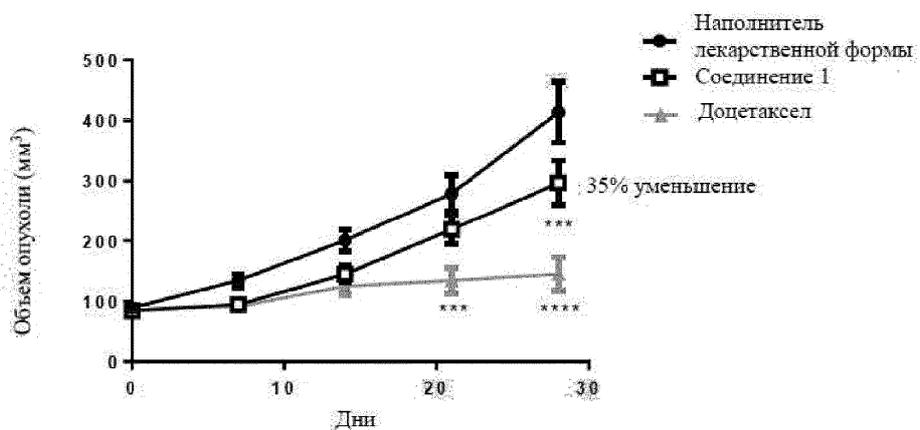
Фиг. 4



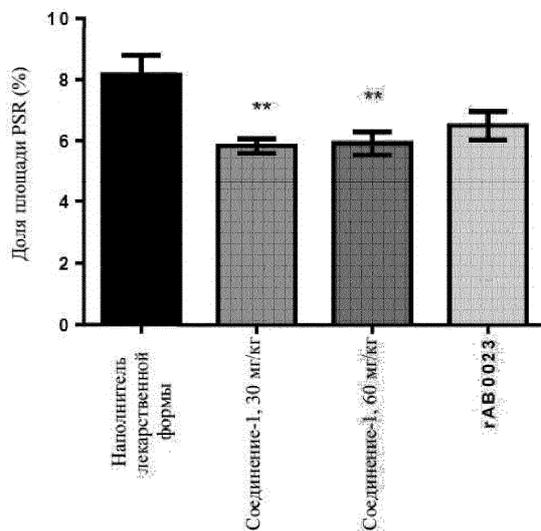
Фиг. 5



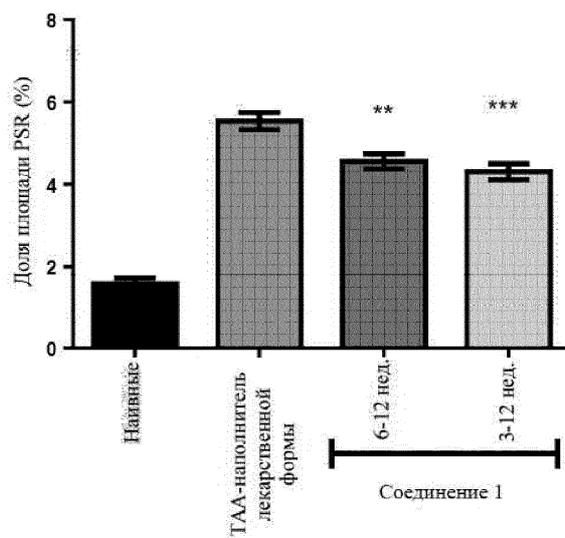
Фиг. 6a



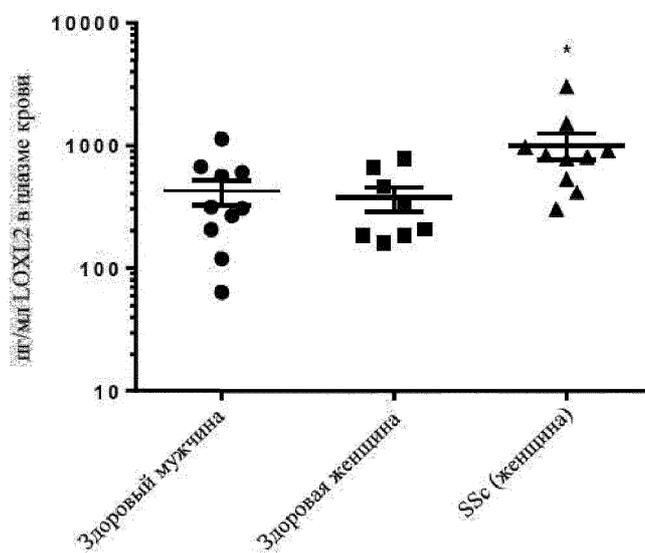
Фиг. 6b



Фиг. 7



Фиг. 8



Фиг. 9

