

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202392002** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки  
2023.09.13

(51) Int. Cl. *A61K 31/496* (2006.01)  
*A61P 13/12* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2022.01.13

---

(54) **СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ ПОЧЕК**

---

(31) 21305036.2; 21306466.0

(32) 2021.01.14; 2021.10.20

(33) EP

(86) PCT/EP2022/050592

(87) WO 2022/152773 2022.07.21

(71) Заявитель:  
**ЭНИО ФАРМА; ИНСЕРМ  
(ЭНСТИТЮ НАСЪОНАЛЬ ДЕ  
ЛЯ САНТЭ Э ДЕ ЛЯ РЕШЕРШ  
МЕДИКАЛЬ) (FR)**

(72) Изобретатель:

**Терци Фабиола, Дартейль Рафаэль  
(FR), Скальфари Пьетро (CH),  
Вондершер Джеки, Гирма Хьюго (FR)**

(74) Представитель:

**Фелицына С.Б. (RU)**

---

(57) Настоящее изобретение относится к способу лечения хронических заболеваний почек.

**A1**

**202392002**

**202392002**

**A1**

## СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ ПОЧЕК

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к области медицины, в частности, к лечению хронических болезней почек (ХБП (СКД)).

Предпосылки создания изобретения

Хроническая болезнь почек (ХБП) является длительным заболеванием, при котором почки работают неправильно. Она имеет высокую распространенность и, по оценкам, поражает сотни миллионов людей. Диабет и гипертония являются двумя основными причинами ХБП. Хотя почка обладает способностью к регенерации после острой травмы, в условиях хронической травмы регенерация и выздоровление протекают гораздо сложнее. Соответственно, такой процесс часто необратим, приводя к терминальной стадии болезни почки, ситуации, требующей диализа или трансплантации почки.

Прогрессирование ХБП характеризуется потерей нефронов – функциональных единиц почек, и их заменой внеклеточным матриксом (ЕСМ), независимо от сопутствующего заболевания. Таким образом, одним из последствий ХБП является гломерулосклероз и тубулоинтерстициальный фиброз, вызванные дисбалансом между избыточным синтезом и сниженным распадом ЕСМ. В настоящее время не существует эффективных методов лечения для предотвращения прогрессирования фиброза почек. Наличие фиброза при ХБП тесно связано с будущим проявлением почечной недостаточности и, таким образом, связано с плохим долгосрочным прогнозом.

Точнее, прогрессирующую ХБП можно рассматривать как имеющую три фазы. Во-первых, существует травма, обусловленная конкретной причиной, и острая реакция на такую травму. Во второй фазе неправильно направленное восстановление приводит к фиброзу и дисфункции. В этой фазе, хотя фиброз является патологическим и деструктивным явлением, по существу, он является самоограничивающимся процессом восстановления для ограничения повреждения. Третья и заключительная стадия является относительно устойчивой прогрессирующей потерей оставшихся нефронов, которая требует множественного зарождающегося повреждения каждого нефрона или группы нефронов.

Фарнезоидный X-рецептор (FXR) является активируемым желчными кислотами (ВА) ядерным рецептором, высоко экспрессируемым в печени, желчном пузыре, кишечнике и почках, который при активации регулирует выработку, конъюгацию и транспорт желчных кислот. FXR инициирует гомеостатические реакции для контроля

уровня желчных кислот путем индуцирования генов, участвующих в оттоке желчных кислот, конъюгации, детоксикации и почечной экскреции. Агонисты FXR предложены для лечения диабетической нефропатии. Конкретнее, в настоящее время агонист FXR нидуфексор (LMB763) исследуется в рамках II фазы клинических испытаний для лечения пациентов с NASH и диабетической нефропатией.

В ряде заявок на патент, раскрывающих агонисты FXR, предлагается использовать их для лечения заболеваний почек. Для иллюстрации см. WO2009/127321, WO2020/231917, WO2020/168143, WO2020/150136, но не ограничиваясь ими.

Существующие методы лечения имеют ограниченную эффективность и только задерживают прогрессирование заболевания, что подчеркивает необходимость разработки новых терапевтических подходов для того, чтобы или остановить, или реверсировать прогрессирование. Таким образом, существует острая неудовлетворенная потребность в лечении для достижения реверсии/устранения почечного фиброза.

#### Сущность изобретения

Авторы изобретения неожиданно идентифицировали соединения (вонафексор и dEF2572), которые более эффективны для лечения заболевания почек, чем два эталонных агониста FXR, таких как нидуфексор или обетихоловая кислота. Действительно, даже если нидуфексор является более мощным агонистом FXR в почках, чем идентифицированные соединения (фиг. 4), указанные соединения обладают большей эффективностью по неизвестной и непредсказуемой причине. Такой же дифференциальный эффект наблюдают при сравнении с обетихоловой кислотой (фиг. 6). Конкретнее, соединения по настоящему изобретению способны частично, но в значительной степени обращать интерстициальный фиброз вспять, тогда как значительного действия нидуфексора или обетихоловой кислоты не наблюдали (фиг. 1 и 6). Идентифицированные соединения, особенно вонафексор, также продемонстрировали более высокие полезные действия, чем лозартан, стандарт лечения при ХБП. Терапевтическая польза для почек подтверждена в ходе клинического испытания вонафексора.

Соответственно, настоящее изобретение относится к 4-галоген-5-[4-(2,6-дихлорбензолсульфонил)пиперазин-1-ил]бензофуран-2-карбоновой кислоте или ее фармацевтической соли, или фармацевтической композиции, включающей ее, для применения при лечении заболевания почек.

4-Галоген-5-[4-(2,6-дихлорбензолсульфонил)пиперазин-1-ил]бензофуран-2-карбоновая кислота может представлять собой 4-бром-5-[4-(2,6-дихлорбензолсульфонил)пиперазин-1-ил]бензофуран-2-карбоновую кислоту или 4-хлор-5-[4-(2,6-дихлорбензолсульфонил)пиперазин-1-ил]бензофуран-2-карбоновую кислоту или

их фармацевтические соли.

Предпочтительно, чтобы заболевание почек было хроническим заболеванием почек (ХБП).

Необязательно, субъект, подлежащий лечению, страдает гипертонией, диабетом 2 типа, диабетом 1 типа, ожирением, неалкогольным стеатогепатитом (NASH), старением, инфекционным гломерулонефритом, очаговым сегментарным гломерулосклерозом, IgA-нефропатией, гломерулопатией с минимальными изменениями, мембранозной нефропатией, почечным васкулитом, обструкцией мочевыводящих путей, генетическими изменениями, аутоиммунными заболеваниями, такими как системная красная волчанка (SLE), и нефропатией, вызванной лекарственными средствами или токсинами. Необязательно, у субъекта, подлежащего лечению, имеется фиброз почек, особенно тубулоинтерстициальный фиброз.

Краткое описание фигур

Фиг. 1. Обработка соединением dEF2572 значительно уменьшает интерстициальный фиброз почек у мышей Nx. Мышей подвергают субтотальной нефрэктомии (Nx). Обработку начинают через 5 недель после Nx и продолжают 3 недели. Почки собирают при умерщвлении, и оценивают фиброз путем количественного определения положительных участков окрашивания пикросириусом красным (PSR). На графике указывают р-значения.

Фиг. 2. Обработка соединением dEF2572 значительно уменьшает расширение почечных канальцев у мышей Nx. Мышей подвергают субтотальной нефрэктомии (Nx). Обработку начинают через 5 недель после Nx и продолжают 3 недели. Почки собирают при умерщвлении, и расширение канальцев оценивают путем количественного определения положительных участков окрашивания реактивом Шиффа (PAS). На графике указывают р-значения.

Фиг. 3. Обработка соединением dEF2572 значительно уменьшает повреждения почечных клубочков у мышей Nx. Мышей подвергают субтотальной нефрэктомии (Nx). Обработку начинают через 5 недель после Nx и продолжают 3 недели. Почки собирают при умерщвлении, и оценивают степень поражения клубочков с использованием полуколичественной балльной системы. Результаты выражают как среднее значение баллов по 40-60 клубочкам на мышь. На графике указывают р-значения.

Фиг. 4. Обработка как соединением dEF2572, так и нидуфексором значительно увеличивает почечную экспрессию двух генов-мишеней FXR (OSTA и OSTB) у мышей Nx. Мышей подвергают субтотальной нефрэктомии (Nx). Обработку начинают через 5 недель после Nx и продолжают 3 недели. Почки собирают при умерщвлении, и оценивают

уровни мРНК OSTA и OSTB с помощью количественной ОТ-ПЦР. На графиках указывают р-значения.

Фиг. 5. Классификация хронических заболеваний почек, основанная на скорости клубочковой фильтрации и альбуминурии. Данные взяты из KDIGO. Summary of recommendation statements. *Kidney Int.* 2013, 3 (suppl), 5; и National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification, *Am J Kidney Dis* 2002, 39 (Suppl 1): S1.

Фиг. 6. Обработка вонафексором значительно уменьшает интерстициальный фиброз почек у мышей Nx. Мышей подвергают субтотальной нефрэктомии (Nx). Лечение начинают через 5 недель после Nx и продолжают 3 недели. Почки собирают при умерщвлении, и оценивают фиброз путем количественного определения положительных участков окрашивания пикросириусом красным (PSR). На графике указывают р-значения.

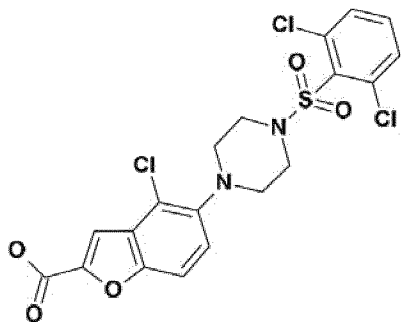
#### Подробное описание изобретения

Примеры на животной модели показывают, что соединения по изобретению частично реверсируют фиброз почек, особенно интерстициальный фиброз, расширение канальцев и клубочковые поражения, причем все эффекты являются значимыми.

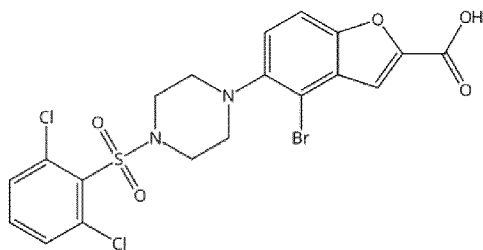
Настоящее изобретение относится к 4-галоген-5-[4-(2,6-дихлорбензолсульфонил)-пиперазин-1-ил]бензофуран-2-карбоновой кислоте или ее фармацевтической соли, или фармацевтической композиции, включающей ее, для применения при лечении заболевания почек у субъекта. Оно также относится к применению 4-галоген-5-[4-(2,6-дихлорбензолсульфонил)пиперазин-1-ил]бензофуран-2-карбоновой кислоты или ее фармацевтической соли или фармацевтической композиции, включающей ее, для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания почек у субъекта. Оно также относится к способу лечения заболевания почек у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение терапевтического количества 4-галоген-5-[4-(2,6-дихлорбензолсульфонил)пиперазин-1-ил]бензофуран-2-карбоновой кислоты или ее фармацевтической соли, или фармацевтической композиции, включающей ее.

Соответственно, соединением для применения в соответствии с настоящим изобретением является 4-галоген-5-[4-(2,6-дихлорбензолсульфонил)пиперазин-1-ил]бензофуран-2-карбоновая кислота или ее фармацевтическая соль. Конкретнее, соединение может представлять собой 4-бром-5-[4-(2,6-дихлорбензолсульфонил)пиперазин-1-ил]бензофуран-2-карбоновую кислоту (dEF2572) или ее фармацевтическую соль. С другой стороны, соединение может представлять собой 4-хлор-5-[4-(2,6-дихлорбензолсульфонил)пиперазин-1-ил]бензофуран-2-карбоновую кислоту (EYP001) или ее фармацевтическую соль.

Соединение 4-хлор-5-[4-(2,6-дихлорбензолсульфонил)пиперазин-1-ил]бензофуран-2-карбоновая кислота также называется EYP001 или вонафексором (CAS N° 1192171-69-9). Его структура является следующей:



Соединение 4-бром-5-[4-(2,6-дихлорбензолсульфонил)пиперазин-1-ил]бензофуран-2-карбоновая кислота (CAS N° 1192171-67-7) также называется dEF2572 и имеет следующую структуру:



### Определения

Согласно настоящему изобретению, приведенные ниже термины имеют указанные далее значения.

«Фармацевтические соли» включают соли как неорганических, так и органических кислот. Характерные примеры подходящих неорганических кислот включают хлороводородную, бромистоводородную, йодоводородную, фосфорную кислоту и т.п. Характерные примеры подходящих органических кислот включают муравьиную, уксусную, трихлоруксусную, трифторуксусную, пропионовую, бензойную, коричную, лимонную, фумаровую, малеиновую, метансульфоновую и подобные кислоты. Другие примеры солей присоединения фармацевтических неорганических или органических кислот включают фармацевтические соли, перечисленные в *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66, 2, и в *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, edited by P. Heinrich Stahl and Camille G. Wermuth 2002. В предпочтительном воплощении соль выбирают из группы, состоящей из малеата, хлоргидрата, бромгидрата и метансульфоната. «Фармацевтические соли» также включают соли как неорганических, так и органических оснований. Характерные примеры подходящих солей неорганических оснований включают натриевую или калиевую соль, соль щелочноземельного металла, такую как соль кальция или магния, или соль аммония. Характерные примеры подходящих солей органических

оснований включают, например, соль метиламина, диметиламина, триметиламина, пиперидина, морфолина или трис-(2-гидроксиэтил)амина. В предпочтительном воплощении соль выбирают из группы, состоящей из натриевой и калиевой соли.

Используемые в настоящем описании термины «лечение», «лечить» или «лечащий» относятся к любому действию, направленному на улучшение состояния здоровья пациентов, такому как терапия, предупреждение, профилактика и замедление течения заболевания. В некоторых воплощениях такие термины относятся к облегчению или уничтожению заболевания или симптомов, связанных с ним. В других воплощениях указанный термин относится к минимизации распространения или обострения заболевания, являющейся результатом введения одного или нескольких терапевтических агентов субъекту с таким заболеванием.

Используемые в настоящем описании термины «субъект», «индивидуум» или «пациент» являются взаимозаменяемыми и относятся к животному, предпочтительно к млекопитающему, еще предпочтительнее к человеку, включая взрослого и ребенка. Однако термин «субъект» может также относиться к животным, не относящимся к человеку, в частности к млекопитающим, таким как, среди прочих, собаки, кошки, лошади, коровы, свиньи, овцы и не являющиеся людьми приматы.

Термины «количество», «уровень» и «доза» используются в настоящем описании взаимозаменяемо и могут относиться к определению абсолютного количества молекулы.

Используемый в настоящем описании термин «терапевтическое действие» относится к действию, индуцируемому активным ингредиентом или фармацевтической композицией согласно изобретению, способному предотвращать или отсрочивать появление или развитие заболевания или расстройства, или излечивать или ослаблять результаты заболевания или расстройства.

Используемый в настоящем описании термин «эффективное количество» относится к количеству активного ингредиента или фармацевтической композиции, которое предотвращает, устраняет или уменьшает вредные результаты заболевания. Очевидно, что количество, подлежащее введению, может быть адаптировано специалистом в данной области в соответствии с субъектом, подлежащим лечению, природой заболевания и т.д. В частности, дозы и режим введения могут являться функцией природы, стадии и тяжести заболевания, подлежащего лечению, а также массы, возраста и общего состояния здоровья субъекта, подлежащего лечению, а также суждения врача.

Используемый в настоящем описании термин «эксципиент или фармацевтически приемлемый носитель» относится к любому ингредиенту, за исключением активных

ингредиентов, который присутствует в фармацевтической композиции. Его добавление может быть направлено на придание конечному продукту определенной консистенции или других физических или вкусовых свойств. Эксципиент или фармацевтически приемлемый носитель не должен никоим образом взаимодействовать, в частности химически, с активными ингредиентами.

#### Заболевание почек

В определенном аспекте соединения по настоящему изобретению способны уменьшать фиброз почек. Например, снижение могло бы составлять 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 100% при сравнении с фиброзом почек в отсутствие лечения соединением. Уменьшение можно измерить любым способом, доступным специалисту в данной области техники, например, на животной модели, как подробно описано в примере. Необязательно, фиброз почек является гломерулосклерозом. Необязательно, фиброз почек является, в частности, гломерулосклерозом. Необязательно, фиброз почек является, в частности, тубулоинтерстициальным фиброзом. Необязательно, фиброз почек представляет собой как гломерулосклероз, так и тубулоинтерстициальный фиброз.

Кроме того, соединения по настоящему изобретению способны уменьшать расширение канальцев. Например, снижение могло бы составлять 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 100% при сравнении с расширением канальцев в отсутствие лечения соединением. Уменьшение можно измерить любым способом, доступным специалисту в данной области техники, например, на животной модели, как подробно описано в примере.

Соединения по настоящему изобретению способны уменьшать повреждения клубочков. Например, снижение могло бы составлять 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 100% при сравнении с поражениями клубочков при отсутствии лечения соединением. Уменьшение можно измерить любым способом, доступным специалисту в данной области техники, например, на животной модели, как подробно описано в примере.

В одном аспекте у субъекта, подлежащего лечению, имеется фиброз почек. Фиброз почек можно диагностировать на основании биопсии почки. С другой стороны, его можно диагностировать на основе альтернативного анализа, такого как магнитно-резонансная томография (МРТ) или протеомика мочевых путей (например, СКД273).

В определенном аспекте фиброз почек может включать гломерулосклероз. В другом определенном аспекте фиброз почек может включать тубулоинтерстициальный фиброз. В дополнительном определенном аспекте фиброз почек может включать как гломерулосклероз, так и тубулоинтерстициальный фиброз.

В определенном аспекте заболевание почек является хроническим заболеванием



почек. Предпочтительно, субъект имеет фиброз почек и страдает хроническим заболеванием почек.

Хроническая болезнь почек (ХБП) определяется как наличие повреждения почек (обычно выявляемого по экскреции альбумина с мочой  $\geq 30$  мг/сут или эквивалента) или снижения функции почек (определяемого как расчетная скорость клубочковой фильтрации [eGFR]  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) в течение трех или более месяцев, независимо от причины.

В определенном аспекте ХБП представляет собой ХБП со стадией, выбранной из G1, G2, G3a, G3b, G4 или G5, предпочтительно G1, G2, G3a, G3b или G4, на основе скорости клубочковой фильтрации (eGFR), как показано на фиг. 5, предпочтительнее G2, G3a, G3b, или G4, еще определеннее G2, G3a или G3b. Предпочтительно у субъекта имеется фиброз почек.

В другом определенном аспекте ХБП является ХБП со стадией ХБП, выбранной из A1, A2 или A3 на основе альбуминурии (ACR), как показано на фиг. 5.

Таблица 1. Стадии ХБП

Стадии		ACR		
		A1	A2	A3
GFR	G1	1*, если присутствует повреждение почек	1	2
	G2	1*, если присутствует повреждение почек	1	2
	G3a	1	2	3
	G3b	2	3	3
	G4	3	4+	4+
	G5	4+	4+	4+

Необязательно, ХБП имеет стадию, выбираемую из стадии 1\*, стадии 1, стадии 2 или стадии 3, определенных в таблице 1. Необязательно, ХБП имеет стадию, выбираемую из стадии 1, стадии 2 или стадии 3, определенных в таблице 1. Необязательно, ХБП имеет стадию, выбираемую из стадии 1 или стадии 2, определенных в таблице 1.

В первом конкретном аспекте ХБП представляет собой ХБП стадии 1\*, определенной в таблице 1, или G1 или G2 на основе eGFR, как показано на фиг. 5, и A1 на основе ACR, как показано на фиг. 5.

Во втором конкретном аспекте ХБП представляет собой ХБП стадии 1, определенной в таблице 1, или G1 или G2 на основе eGFR, как показано на фиг. 5, и A2 на основе ACR, как показано на фиг. 5, или G3a на основе eGFR и A1 на основе ACR.

В третьем конкретном аспекте ХБП представляет собой ХБП стадии 2, определенной в таблице 1, или G1 или G2 на основе eGFR, как показано на фиг. 5, и A3 на основе ACR, как показано на фиг. 5, или G3a на основе eGFR и A2 на основе ACR, или G3b на основе eGFR и A1 на основе ACR.

В четвертом конкретном аспекте ХБП представляет собой ХБП стадии 3,

определенной в таблице 1, или G3a на основе eGFR, как показано на фиг. 5, и A3 на основе ACR, как показано на фиг. 5, или G3b на основе eGFR и A2 или A3 на основе ACR, или G4 на основе eGFR и A1 на основе ACR.

Влияние соединения на течение заболевания можно, например, оценить путем измерения eGFR и/или ACR. Терапевтическим действием может быть улучшение eGFR и/или ACR. Терапевтическим действием может являться стабилизация eGFR и/или ACR. Терапевтическим действием также может являться задержка прогрессирования заболевания или замедление прогрессирования заболевания, например, по оценке eGFR и/или ACR-анализов.

В конкретном аспекте субъект имеет фиброз почек и страдает заболеванием, выбранным из группы, включающей гипертонию, диабет 2 типа, диабет 1 типа, ожирение, неалкогольный стеатогепатит (NASH), старение, инфекционный гломерулонефрит, в частности такие инфекции, как сифилис, малярия, гепатит В, гепатит С или ВИЧ, очаговый сегментарный гломерулосклероз, IgA-нефропатию, гломерулопатию с минимальными изменениями, мембранозную нефропатию, почечный васкулит, обструкцию мочевых путей, генетические изменения, аутоиммунные заболевания, такие как системная красная волчанка (SLE), и нефропатию, вызванную лекарственными препаратами или токсинами, такую как нефропатия, вызванная лекарственными препаратами, такими как каптоприл, NSAID, пеницилламин, пробенецид, буцилламин, терапия анти-TNF и тиопронин, или токсинами, такими как неорганические соли (например, золота, ртути).

Необязательно, субъект имеет фиброз почек и страдает первичным заболеванием почек, таким как очаговый сегментарный гломерулосклероз, IgA-нефропатия, гломерулопатия с минимальными изменениями, мембранозная нефропатия, инфекции мочевых путей, камни, обструктивные заболевания и почечный васкулит. Необязательно, у субъекта имеется тубулоинтерстициальный фиброз.

Необязательно, субъект имеет ХБП, в частности, любой определенной стадии, указанной выше, и страдает первичным заболеванием почек, таким как очаговый сегментарный гломерулосклероз, IgA-нефропатия, гломерулопатия с минимальными изменениями, мембранозная нефропатия, инфекции мочевых путей, камни, обструктивные заболевания и почечный васкулит. Необязательно, у субъекта имеется фиброз почек, особенно тубулоинтерстициальный фиброз.

В другом конкретном аспекте субъект имеет фиброз почек и страдает системным заболеванием, поражающим почки, например заболеванием, выбранным из группы, включающей гипертонию, диабет 2 типа, диабет 1 типа, неалкогольный стеатогепатит

(NASH), инфекционный гломерулонефрит, в частности такие инфекции, как сифилис, малярия, гепатит В, гепатит С или ВИЧ, почечный васкулит, аутоиммунные заболевания, такие как системная красная волчанка (SLE), и нефропатия, вызванная лекарственными препаратами или токсинами, такая как нефропатия, вызванная лекарственными препаратами, такими как каптоприл, NSAID, пеницилламин, пробенецид, буцилламин, терапия анти-TNF и тиопронин, или токсинами, такими как неорганические соли (например, золота, ртути). Необязательно, у субъекта имеется тубулоинтерстициальный фиброз.

Необязательно, субъект имеет ХБП, в частности, любой конкретной стадии, определенной выше, и страдает системным заболеванием, поражающим почки, например заболеванием, выбранным из группы, включающей гипертонию, диабет 2 типа, диабет 1 типа, неалкогольный стеатогепатит (NASH), инфекционный гломерулонефрит, в частности, инфекции, такие как сифилис, малярия, гепатит В, гепатит С или ВИЧ, почечный васкулит, аутоиммунные заболевания, такие как системная красная волчанка (SLE), и нефропатию, вызванную лекарственными препаратами или токсинами, такую как нефропатия, вызванная лекарственными препаратами, такими как каптоприл, NSAID, пеницилламин, пробенецид, буцилламин, терапия анти-TNF и тиопронин, или токсинами, такими как неорганические соли (например, золота, ртути). Необязательно, у субъекта имеется фиброз почек, особенно тубулоинтерстициальный фиброз.

Необязательно, субъект страдает гипертонией. У субъекта может быть ХБП 1, 2 или 3 стадии, определенных выше в таблице 1. Необязательно, у субъекта имеется фиброз почек, особенно тубулоинтерстициальный фиброз.

Необязательно, субъект страдает диабетом 2 типа или диабетом 1 типа. У субъекта может иметься ХБП 1, 2 или 3 стадии, определенных выше в таблице 1. Необязательно, у субъекта имеется фиброз почек, особенно тубулоинтерстициальный фиброз.

Необязательно, субъект страдает системной красной волчанкой (SLE). У субъекта может иметься ХБП 1, 2 или 3 стадии, определенных выше в таблице 1. В таком контексте субъект может иметь волчаночную нефропатию III, IV, V или VI класса. Необязательно, у субъекта имеется фиброз почек, особенно тубулоинтерстициальный фиброз.

Необязательно, субъект страдает NASH или NAFLD. У субъекта может иметься ХБП 1, 2 или 3 стадии, определенных выше в таблице 1. Неалкогольный стеатогепатит (NASH) является заболеванием, характеризующимся чрезмерным накоплением жира, воспалением и разрастающейся дегенерацией гепатоцитов, с фиброзом печени или без него. Кроме того, у некоторых пациентов, пораженных NASH, также может иметься хроническое заболевание почек. Для таких конкретных субъектов соединения по

изобретению могут представлять особый интерес. Действительно, соединения по изобретению способны значительно сокращать воспаление и фиброз дозозависимым образом в печени, и они также способны значительно подавлять фиброз в почках и даже реверсировать существующий фиброз, а также сокращать воспаление почек. Соответственно, соединения по настоящему изобретению могут быть полезны для защиты субъекта, страдающего NASH при поражениях печени и почек, или для лечения субъекта, страдающего NASH, таким образом, чтобы ограничить, замедлить или реверсировать поражения печени и почек. Тогда субъект, в частности, является субъектом, страдающим NASH или NAFLD и имеющим фиброз почек. Необязательно, субъект является субъектом, страдающим NASH или NAFLD и от ХБП. Необязательно, у субъекта имеется фиброз почек, особенно тубулоинтерстициальный фиброз.

Необязательно заболевание почек выбирают из группы, включающей СПИД-ассоциированную нефропатию, ишемическую нефропатию, тубулоинтерстициальную нефропатию, гепаторенальный синдром, гидронефроз, дисплазию почек, медуллярно-кистозную болезнь почек, медуллярно-губчатую почку, мультикистозную диспластическую почку, подоцитопатию, некроз почечных сосочков, нефрит, включая гломерулонефрит, наследственный нефрит, интерстициальный нефрит, пиелит, нефрокальциноз, нефросклероз, синдром Альпорта, болезнь Фабри, саркоидоз почек, диабетическую нефропатию, очаговый сегментарный гломерулосклероз (FSGS), гипертонический нефросклероз, хронический гломерулонефрит, хроническую трансплантационную гломерулопатию, хронический интерстициальный нефрит, синдром Шегрена, синдром Алажиля, дефицит альфа-1-антитрипсина и поликистоз почек.

Необязательно заболевание почек выбирают из группы, включающей СПИД-ассоциированную нефропатию, ишемическую нефропатию, тубулоинтерстициальную нефропатию, гепаторенальный синдром, гидронефроз, дисплазию почек, медуллярно-кистозную болезнь почек, медуллярно-губчатую почку, мультикистозную диспластическую почку, подоцитопатию, некроз почечных сосочков, нефрит, включая гломерулонефрит, наследственный нефрит, интерстициальный нефрит, пиелит, нефрокальциноз, нефросклероз, синдром Альпорта, болезнь Фабри и саркоидоз почек.

Необязательно заболевание почек выбирают из группы, включающей диабетическую нефропатию, фокально-сегментарный гломерулосклероз (FSGS), гипертонический нефросклероз, хронический гломерулонефрит, хроническую трансплантационную гломерулопатию, хронический интерстициальный нефрит, синдром Шегрена, синдром Алажиля, дефицит альфа-1-антитрипсина и поликистозную болезнь почек.

В конкретном аспекте заболевание почек выбирают из группы, включающей диабетическую нефропатию, фокально-сегментарный гломерулосклероз (FSGS), гипертонический нефросклероз, хронический гломерулонефрит, хроническую трансплантационную гломерулопатию, хронический интерстициальный нефрит, синдром Шегрена, синдром Алажиля, дефицит альфа-1-антитрипсина и поликистозную болезнь почек, и соединение представляет собой 4-бром-5-[4-(2,6-дихлорбензолсульфонил)пиперазин-1-ил]бензофуран-2-карбоновую кислоту или ее фармацевтическую соль.

В другом конкретном аспекте заболевание почек выбирают из группы, включающей диабетическую нефропатию, фокально-сегментарный гломерулосклероз (FSGS), гипертонический нефросклероз, хронический гломерулонефрит, хроническую трансплантационную гломерулопатию, хронический интерстициальный нефрит, синдром Шегрена, синдром Алажиля, дефицит альфа-1-антитрипсина и поликистозную болезнь почек, и соединение следует принимать два или три раза в день.

#### Комбинации

Соединения по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с другими терапевтическими агентами. Дополнительные терапевтические агенты можно выбрать из агентов, уже используемых для лечения одного из заболеваний, указанных выше. В частности, дополнительным терапевтическим агентом может являться противовоспалительное средство.

#### Фармацевтическая композиция

Фармацевтическая композиция включает соединение по настоящему изобретению и, необязательно, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

Соединение согласно настоящему изобретению или фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению можно вводить любым традиционным способом введения. В частности, соединение или фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно вводить путем местного, энтерального, перорального, парентерального, интраназального, внутривенного, внутриартериального, внутримышечного, подкожного или внутриглазного введения и т.п.

В частности, соединение согласно настоящему изобретению или фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению можно составить для местного, энтерального, перорального, парентерального, интраназального, внутривенного, внутриартериального, внутримышечного, подкожного или внутриглазного введения и т.п.

Предпочтительно соединение согласно изобретению или фармацевтическую

композицию согласно настоящему изобретению вводят энтеральным или парентеральным путем введения. При парентеральном введении соединение согласно настоящему изобретению или фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению предпочтительно вводят внутривенным путем введения. При энтеральном введении соединение согласно настоящему изобретению или фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению предпочтительно вводят пероральным путем введения.

Фармацевтическую композицию, включающую молекулу, составляют в соответствии со стандартной фармацевтической практикой (Lippincott Williams & Wilkins, 2000, и Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick and J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York), известной специалисту в данной области техники.

Для перорального введения композицию можно составить в обычных пероральных лекарственных формах, таких как таблетки, капсулы, порошки, гранулы и жидкие препараты, такие как сиропы, эликсиры и капли из концентрированных растворов. Можно использовать нетоксичные твердые носители или разбавители, которые включают, например, фармацевтические сорта маннита, лактозы, крахмала, стеарата магния, сахарина натрия, талька, целлюлозы, глюкозы, сахарозы, карбоната магния и т.п. Для прессованных таблеток также необходимы связующие вещества, которые являются агентами, придающими порошкообразным материалам когезионные свойства. Например, в качестве связующих веществ можно использовать крахмал, желатин, сахара, такие как лактоза или декстроза, и натуральные или синтетические смолы. В таблетках также необходимы дезинтегранты для облегчения расщепления таблетки. Дезинтегранты включают крахмалы, глины, целлюлозу, альгины, камеди и сшитые полимеры. Кроме того, в таблетки также включают лубриканты и глйданты, предотвращающие прилипание материала таблеток к поверхностям в процессе производства и для улучшения характеристики текучести порошкообразного материала в процессе изготовления. В качестве глйданта чаще всего используют коллоидный диоксид кремния, а соединения, такие как тальк или стеариновая кислота, чаще всего используют в качестве лубрикантов.

Для трансдермального введения композицию можно составить в форме мази, крема или геля, и для облегчения проникновения можно использовать соответствующие пенетранты или детергенты, такие как диметилсульфоксид, диметилацетамид и диметилформамид.

Для трансмукозального введения можно использовать назальные спреи, ректальные или вагинальные свечи. Активное соединение может быть введено в любую из известных основ для суппозиторий способами, известными в данной области техники. Примеры таких основ включают масло какао, полиэтиленгликоли (карбоваксы),

полиэтиленсорбитанамоностеарат и их смеси с другими совместимыми материалами для изменения температуры плавления или скорости растворения.

Фармацевтические композиции согласно изобретению можно составить для высвобождения активного лекарственного средства по существу немедленно после введения или в любое заранее определенное время или период времени после введения.

Соединение согласно изобретению или фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению можно вводить в виде однократной дозы или нескольких доз.

Предпочтительно введение лекарства для лечения проводят регулярно, предпочтительно ежедневно и ежемесячно, предпочтительнее ежедневно и каждые две недели, предпочтительнее ежедневно и еженедельно, еще предпочтительнее лечение проводят ежедневно.

В конкретном воплощении введение лекарства для лечения проводят ежедневно, необязательно 1, 2 или 3 раза в день. В конкретном аспекте введение лекарства для лечения проводят по меньшей мере два раза в день, в частности, 2 или 3 раза в день. В альтернативном аспекте введение лекарства для лечения проводят один раз в день.

Продолжительность лечения соединением согласно изобретению или фармацевтической композицией согласно изобретению может составлять недели, месяцы или даже годы. В частности, продолжительность лечения может длиться до тех пор, пока сохраняется заболевание.

Количество соединения согласно настоящему изобретению или фармацевтической композиции согласно настоящему раскрытию, подлежащее введению, следует определить стандартной процедурой, хорошо известной специалистам в данной области техники. Физиологические данные пациента (например, возраст, размер и масса) и способы введения следует принять во внимание для определения соответствующей дозы, с тем, чтобы вводить пациенту терапевтически эффективное количество.

В конкретном аспекте общая доза соединения для каждого введения соединения согласно настоящему изобретению или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению составляет от 0,00001 до 1 г.

Форма фармацевтических композиций, способ введения и доза вводимого соединения согласно настоящему изобретению или фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению могут быть скорректированы специалистами в данной области техники в соответствии с типом и тяжестью заболевания и с пациентом, в частности его возрастом, массой, полом и общим физическим состоянием.

Другие аспекты и преимущества настоящего изобретения будут описаны в следующих далее примерах, которые следует рассматривать как иллюстративные, а не

ограничивающие.

Примеры

Пример 1

Материалы и методы

План эксперимента

Анализ сосредотачивается на экспериментальной модели ХБП, т.е. субтотальной нефрэктомии (Nx). На такой модели проводят «лечебное исследование», т.е. лечение начинают через 5 недель после Nx, когда повреждения уже развились.

Проводят исследование 42 девятидневных самок мышей FVB, из которых 6 были подвергнуты фиктивной операции (контроль) и 36 подвергнуты субтотальной нефрэктомии (Nx), которая заключается в удалении правой почки и двух полюсов левой почки для достижения 75%-ного уменьшения общей массы почек. Операцию выполняют под ксилазиновой (ромпун 2%; Bayer, Leverkusen, Франция) (6 мкг/г массы тела) и кетаминовой (клоркетам 1000; Vetoquinol SA, Litre, Франция) (120 мкг/г массы тела) анестезией.

Через 5 недель мышей разделяют на 4 группы:

- фиктивные мыши для обработки носителем (n = 6),
- мыши Nx для обработки носителем (n = 10),
- мыши Nx для обработки агонистом FXR dEF2572 (4-бром-5-[4-(2,6-дихлорбензолсульфонил)пиперазин-1-ил]бензофуран-2-карбоновая кислота) в дозе 100 мг/кг/день (n = 11),
- мыши Nx для обработки агонистом FXR нидуфексором (LMB763) в дозе 30 мг/кг/день (n = 10).

Соединения вводят один раз в день (QD) через пероральный зонд.

Мышей умерщвляют через 3 недели. Кровь собирают непосредственно перед умерщвлением. При умерщвлении почки отбирают для морфологического анализа и анализа мРНК.

Гистологические методы

Почки фиксируют в 4% параформальдегиде, заливают парафином, и 4-мкм срезы окрашивают реактивом Шиффа (PAS), трихромом Массона, гематоксилином и эозином и пикросириусом красным (PSR). Изображения получают с использованием цифровой фотокамеры Nikon Dх/m/1200. Все срезы оценивает патологоанатом, которому неизвестно, что получали группы.

Степень поражения клубочков оценивают по периодическому окрашиванию реактивом Шиффа (PAS) с использованием полуколичественной балльной методики.



Коротко, оценивают 40-60 клубочков на мышь при увеличении  $\times 400$ , используя следующую систему оценки: 0 = отсутствие поражения, 1 = легкий склероз с участием 10-25% клубочков, 2 = умеренный склероз с участием 25%-50% клубочков, 3 = тяжелый склероз с участием 50%-75% клубочков, и 4 = глобальный склероз  $> 75\%$  клубочков. Результаты выражают как среднее значение баллов по 40-60 клубочкам на мышь.

Степень расширения канальцев автоматически определяют количественно при окрашивании PAS с использованием программного обеспечения Image J/Fiji версии 2.1.0. Степень интерстициального фиброза также определяют количественно с использованием программного обеспечения Image J/Fiji. Окрашивание всех образцов почек пикросириусом красным (PSR) выполняют одновременно, и интенсивность красного цвета, превышающая определенный порог, определяют как фиброз. Для определения расширения канальцев и интерстициального фиброза анализируют по меньшей мере 10-15 произвольно выбранных полей (увеличение  $\times 200$ ) поперек кортикомедуллярного соединения на каждом срезе почки, и результаты выражают в процентах от общей площади выбранных полей.

#### Результаты

Оценивают два агониста FXR, соединение dEF2572 (4-бром-5-[4-(2,6-дихлорбензолсульфонил)пиперазин-1-ил]бензофуран-2-карбоновая кислота) и нидуфексор (также называемый LMB763), на мышинной модели хронической болезни почек (ХБП). Мышей подвергают субтотальной нефрэктомии (Nx), и через 5 недель после индукции заболевания начинают лечение продолжительностью 3 недели. Почки собирают при умерщвлении для оценки почечных поражений по гистопатологии. Как видно на фиг. 1, 2 и 3, обработка соединением dEF2572 значительно уменьшает интерстициальный фиброз почек, расширение канальцев и поражения клубочков соответственно у мышей Nx.

Следует отметить, что такие благоприятные воздействия на почки, индуцированные соединением dEF2572, не наблюдают при обработке нидуфексором, несмотря на сильное воздействие обоих соединений на мишень почечный FXR, как показывает индукция экспрессии генов OSTA и OSTB в почках (фиг. 4).

#### Пример 2

##### Материалы и методы

##### План эксперимента

Анализ сосредотачивается на экспериментальной модели ХБП, т.е. субтотальной нефрэктомии (Nx). На такой модели проводят «исследование лечущей способности», т.е. лечение начинают через 5 недель после Nx, когда повреждения уже развились.

Проводят исследование 54 девятинедельных самок мышей FVB, из которых 6 были подвергнуты фиктивной операции (контроль) и 48 подвергнуты субтотальной

нефрэктомии (Nx), которая заключается в удалении правой почки и двух полюсов левой почки для достижения 75%-ного уменьшения общей массы почек. Операцию выполняют под ксилазиновой (ромпун 2%; Bayer, Leverkusen, Франция) (6 мкг/г массы тела) и кетаминевой (клоркетам 1000; Vetoquinol SA, Litre, Франция) (120 мкг/г массы тела) анестезией.

Через 5 недель мышей разделяют на 5 групп:

- фиктивные мыши для обработки носителем (n = 6),
- мыши Nx для обработки носителем (n = 9),
- мыши Nx для обработки агонистом FXR вонифексором в дозе 100 мг/кг/день (n = 12),
- мыши Nx для обработки агонистом FXR обетихоловой кислотой (OCA) в дозе 30 мг/кг/день (n = 12),
- мыши Nx для обработки лозартаном в дозе 30 мг/кг/день (n = 12).

Соединения вводят один раз в день (QD) через пероральный зонд.

Мышей умерщвляют через 3 недели. При умерщвлении почки собирают для морфологического анализа и анализа мРНК.

Гистологические методы

Почки фиксируют в 4% параформальдегиде, заливают парафином, и 4-мкм срезы окрашивают пикросириусом красным (PSR). Изображения получают с использованием цифровой фотокамеры Nikon Dх/m/1200. Все срезы оценивает патологоанатом, которому неизвестно, что получали группы.

Выполняют окрашивание всех образцов почек пикросириусом красным (PSR), и интенсивность красного цвета, превышающую определенный порог, определяют как фиброз. Для определения интерстициального фиброза анализируют по меньшей мере 10-15 произвольно выбранных полей (увеличение  $\times 200$ ) поперек кортикомедуллярного соединения на каждом срезе почки, и результаты выражают в процентах от общей площади выбранных полей.

Результаты

Оценивают два агониста FXR вонифексор и OCA и лозартан на мышинной модели хронической болезни почек (ХБП). Мышей подвергают субтотальной нефрэктомии (Nx), и через 5 недель после индукции заболевания начинают лечение продолжительностью 3 недели. Почки собирают при умерщвлении для оценки интерстициального фиброза по гистопатологии. Как видно на фиг. 6, обработка вонифексором значительно уменьшает интерстициальный фиброз у мышей Nx.

Следует отметить, что такие благоприятные воздействия на почки,

индуцированные вонифексором, не наблюдаются при лечении ОСА, причем вонифексор значительно лучше, чем ОСА. Кроме того, вонифексор демонстрирует также более благоприятные воздействия, чем лозартан – стандартное лечение при ХБП.

### Пример 3

Вонифексор вызывает улучшение состояния печени и почек в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании Livify NASH

Вонифексор оказывает антифибротическое действие на моделях NASH и хронической болезни почек (ХБП). До 64% пациентов с NASH имеют сниженную расчетную скорость клубочковой фильтрации ( $eGFR < 90$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), которая может развиваться в ХБП. Ниже приведены результаты фазы 2а у пациентов с NASH с нормальной или слегка сниженной  $eGFR$ , получавших лечение.

### Методы

Рандомизируют 96 пациентов в соотношении 1:1:1 на ежедневное пероральное плацебо (PBO, n=32) или VONA (вонифексор) в дозе 100 мг (n=31) или 200 мг (n=33) в течение 12 недель (W12). Критерии включения требовали наличия стадии фиброза 2 или 3 при фенотипическом NASH с абсолютным содержанием жира в печени (LFC по MRI-PDFF)  $\geq 10\%$  и жесткостью печени по транзитной эластографии [LSTE]  $\geq 8,5$  кПа или NASH, подтвержденный предыдущей биопсией. Рандомизацию стратифицируют по диабету и LFC.

### Результаты

Исходные характеристики одинаковые у разных групп. Имеется статистически значимое снижение абсолютного LFC (содержания жира в печени) при W12 у пациентов, получавших VONA (-6,3% при 100 мг, -5,5% при 200 мг и -2,3% при PBO,  $p < 0,001$ ) (таблица 2). Снижение абсолютного LFC  $> 5\%$  достигается у 58% пациентов в группе 100 мг против 22% в группе PBO, а снижение относительного LFC  $> 30\%$  достигается у 50% пациентов, получавших VONA, по сравнению с 13% пациентов, получавших PBO.

Лечение VONA приводит к значительному снижению уровня ALT в среднем на 26% по сравнению с 13% при PBO. Быстрое и устойчивое снижение GGT в среднем на 42% также наблюдают у субъектов, получавших VONA ( $p < 0,001$ ). Маркер фиброза-воспаления печени сT1 (Liver Multiscan) снижается на 81 мс в группе VONA, получающей дозу 100 мг, по сравнению с 10 мс в группе PBO ( $p < 0,001$ ).

Наблюдается увеличение уровня холестерина-липопротеинов низкой плотности (LDL-C) на 34%. Коррекция дозы статинов нормализует уровень LDL-C до 70 мг/дл. Прекращают прием VONA, получавших дозу 100 мг, 9% пациентов из-за зуда, который в основном легкий, преходящий и локализованный. О повышении ALT  $\geq 2$  степени не

сообщается. Сообщается о пяти серьезных нежелательных явлениях, не связанных с приемом лекарств (1 в группе PBO и по 2 в каждой из групп, получавших VONA в дозе 100 мг и 200 мг).

Что касается почечного аспекта, то значительное среднее улучшение eGFR [ $+5,6$  мл/мин/ $1,73$  м<sup>2</sup>] наблюдают у пациентов, получавших VONA в дозе 100 мг или 200 мг, в то время как в группе PBO наблюдают снижение eGFR [ $-2,8$  мл/мин/ $1,73$  м<sup>2</sup>]. В течение 12-недельного периода лечения и у пациентов, получавших VONA в дозе 100 мг, у 76% пациентов, получавших VONA, имеется увеличение eGFR  $>0,1$  мл/мин/ $1,73$  м, в то время как у 66% пациентов, получавших плацебо, имеется снижение функции почек.

Лечение VONA показывает значительное улучшение eGFR, а также снижение уровней альфа-2-макроглобулина (A2M) в плазме. A2M и eGFR являются параметрами при оценке заболевания почек. A2M является основным белком плазмы крови человека с различными функциями, включая транспорт ионов, белка-переносчика и ингибирование протеиназ. Повышенные уровни наблюдают при таких клинических состояниях, таких как цирроз и фиброз печени, нефротический синдром, тяжелые ожоги, остеонекроз головки бедренной кости и диабет. Уровни A2M коррелируют с eGFR у пациентов с диабетом, страдающих ХБП, но не с параметрами контроля гликемии. У таких пациентов повышены уровни A2M, и соотношение альбумин:креатинин в моче (AcR) коррелирует с уровнями A2M. Неожиданно, но агонизм вонафексора к FXR снижает уровни A2M в плазме у пациентов с NASH, и такое снижение коррелирует с улучшением eGFR ( $p < 0,05$ ). Снижение A2M можно рассматривать как биомаркер улучшения функции почек благодаря вонафексору и использовать для мониторинга реакции на вонафексор.

Все вместе, и неожиданно кроме благоприятного воздействия на печень лечение VONA ассоциируется с пользой для почек. В целом VONA безопасен и хорошо переносится, при этом доза в 100 мг демонстрирует более благоприятный профиль переносимости и эффективности.

Таблица 2. Исходные значения и изменения по сравнению с исходными значениями при W12 в ключевых результатах исследования

	Плацебо (n=32)	VONA 100 мг (n=31)	VONA 200 мг (n=33)
<b>Содержание жира в печени</b>			
Исходный уровень LFC, %	20.9 (7.2)	19.8 (6.3)	20.1 (6.7)
Изменение абсолютного LFC, %	-2.3 (0.9)	-6.3 (0.9) #,§	-5.5 (0.9) #,§
% пациентов с уменьшением абсолютного LFC >5%	22%	57% §	43% §
<b>Содержание жира в печени</b>			
% пациентов с абсолютным уменьшением >30%	13%	50% §	39% §
<b>Неинвазивные биомаркеры NASH</b>			
Исходный уровень ALT (МЕ/л)	51.7 (28.0)	53.4 (29.9)	49.8 (27.7)
ALT, абсолютное изменение (МЕ/л)	-11.5 (3.2)	-19.3 (3.2) §	-10.8 (3.3)
% пациентов с уменьшением > -17 МЕ/л	25%	52% §	36%
GGT, абсолютное изменение (МЕ/л)	-3.9 (3.1) #	-40.6 (3.3) #,§	-34.1 (3.3) #,§
Альфа-2-макроглобулин, абсолютное изменение (мг/дл)	+4.3 (3.8) #	-25.9 (4.3) #,§	-18.4 (4.5) #,§
Исходный уровень маркера фиброза-воспаления сТ1 (м.с)	903 (95)	874 (128)	925 (99)
сТ1, абсолютное изменение (м.с)	-10.2 (14.5)	-80.6 (15.4) #,§	-71.9 (14.2) #,§
% пациентов с абсолютным уменьшением > 88 м.с	12%	36% *	36% *
<b>Клинические биомаркеры</b>			
Исходный уровень BMI	34.3 (4.3)	34.3 (4.1)	35.4 (5.1)
Масса тела, абсолютное изменение (кг)	-0.1 (0.5)	-1.7 (0.5) #,§	-2.5 (0.5) #,§
Отношение талия-бедро, абсолютное изменение	0.01 (0.0)	-0.02 (0.0) #,§	-0.01 (0.0)
Исходный уровень eGFR (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	91.4 (18.7)	86.4 (16.4)	93.0 (21.7)
eGFR, абсолютное изменение (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	-2.9 (14.2)	+6.0 (9.5) #,§	+2.5 (14.5) #,§
% пациентов с любым увеличением eGFR	34%	76% §	65% §

Показаны средние значения (SD) или % пациентов на исходном уровне и изменения при W12.

LFC измеряют магнитно-резонансной томографией протонной плотности жировой фракции (MRI-PDFF)

# p<0,05 против исходного уровня, § p<0,05 против плацебо

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение для применения для лечения заболеваний почек, представляющее собой 4-галоген-5-[4-(2,6-дихлорбензолсульфонил)пиперазин-1-ил]бензофуран-2-карбоновую кислоту или ее фармацевтическую соль.
2. Соединение для применения по п. 1, представляющее собой 4-бром-5-[4-(2,6-дихлорбензолсульфонил)пиперазин-1-ил]бензофуран-2-карбоновую кислоту или ее фармацевтическую соль.
3. Соединение для применения по п. 1, представляющее собой 4-хлор-5-[4-(2,6-дихлорбензолсульфонил)пиперазин-1-ил]бензофуран-2-карбоновую кислоту или ее фармацевтическую соль.
4. Соединение для применения по любому из пп. 1-3, причем заболеванием почек является хроническая болезнь почек (ХБП).
5. Соединение для применения по п. 4, причем ХБП имеет стадию, выбираемую из стадии 1\*, стадии 1, стадии 2 или стадии 3, определенных в таблице 1.
6. Соединение для применения по п. 4, причем ХБП имеет стадию, выбираемую из стадии 1, стадии 2 или стадии 3, определенных в таблице 1.
7. Соединение для применения по п. 4, причем ХБП имеет стадию, выбираемую из стадии 1 или стадии 2, определенных в таблице 1.
8. Соединение для применения по любому из пп. 1-7, причем субъект страдает гипертонией, диабетом типа 2, диабетом типа 1, ожирением, неалкогольным стеатогепатитом (NASH), старением, инфекционным гломерулонефритом, очаговым сегментарным гломерулосклерозом, IgA-нефропатией, гломерулопатией с минимальными изменениями, мембранозной нефропатией, почечным васкулитом, обструкцией мочевыводящих путей, генетическими изменениями, аутоиммунными заболеваниями, такими как системная красная волчанка (SLE), и нефропатией, вызванной лекарственными средствами или токсинами.
9. Соединение для применения по любому из пп. 1-7, причем у субъекта имеется фиброз почек, особенно тубулоинтерстициальный фиброз.
10. Соединение для применения по любому из пп. 1-9, причем заболевание почек выбирают из группы, включающей СПИД-ассоциированную нефропатию, ишемическую нефропатию, тубулоинтерстициальную нефропатию, гепаторенальный синдром, гидронефроз, дисплазию почек, медуллярно-кистозную болезнь почек, медуллярно-губчатую почку, мультикистозную диспластическую почку, подоцитопатию, некроз почечных сосочков, нефрит, включая гломерулонефрит, наследственный нефрит, интерстициальный нефрит, пиелит, нефрокальциноз, нефросклероз, синдром Альпорта,

болезнь Фабри и саркоидоз почек.

11. Соединение для применения по любому из пп. 1-9, причем заболевание почек выбирают из группы, включающей диабетическую нефропатию, очаговый сегментарный гломерулосклероз (FSGS), гипертонический нефросклероз, хронический гломерулонефрит, хроническую трансплантационную гломерулопатию, хронический интерстициальный нефрит, синдром Шегрена, синдром Алажиля, дефицит альфа-1-антитрипсина и поликистоз почек.

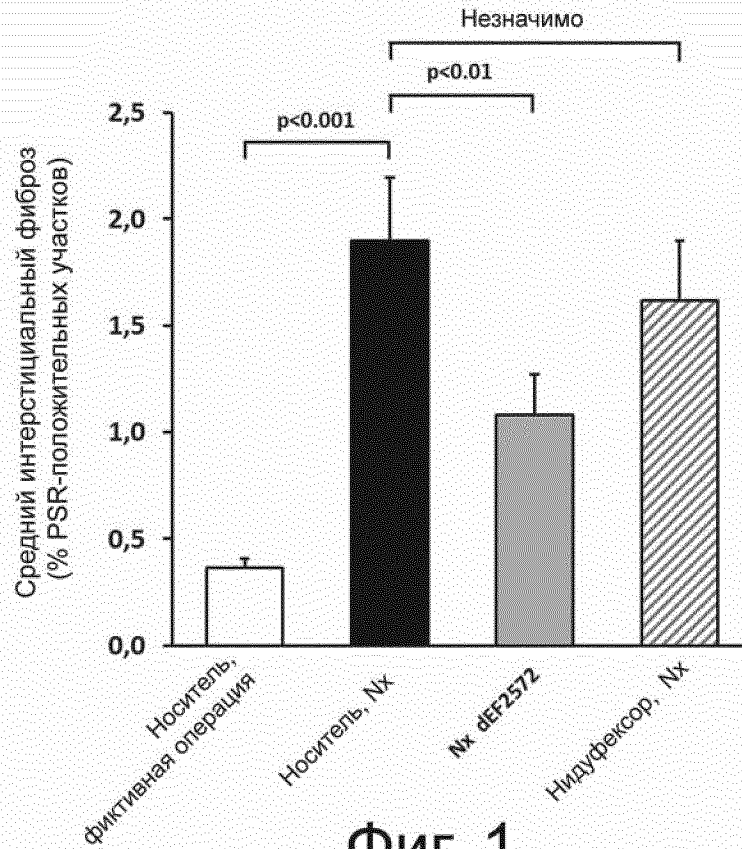
12. Соединение для применения по любому из пп. 1-9, причем заболевание почек выбирают из группы, включающей диабетическую нефропатию, очаговый сегментарный гломерулосклероз (FSGS), гипертонический нефросклероз, хронический гломерулонефрит, хроническую трансплантационную гломерулопатию, хронический интерстициальный нефрит, синдром Шегрена, синдром Алажиля, дефицит альфа-1-антитрипсина и поликистоз почек, и соединение представляет собой 4-бром-5-[4-(2,6-дихлорбензолсульфонил)пиперазин-1-ил]бензофуран-2-карбоновую кислоту или ее фармацевтическую соль.

13. Соединение для применения по любому из пп. 1-9, причем заболевание почек выбирают из группы, включающей диабетическую нефропатию, очаговый сегментарный гломерулосклероз (FSGS), гипертонический нефросклероз, хронический гломерулонефрит, хроническую трансплантационную гломерулопатию, хронический интерстициальный нефрит, синдром Шегрена, синдром Алажиля, дефицит альфа-1-антитрипсина и поликистоз почек, и соединение следует вводить два или три раза в день.

14. Соединение для применения по любому из пп. 1-13, которое следует вводить два или три раза в день.

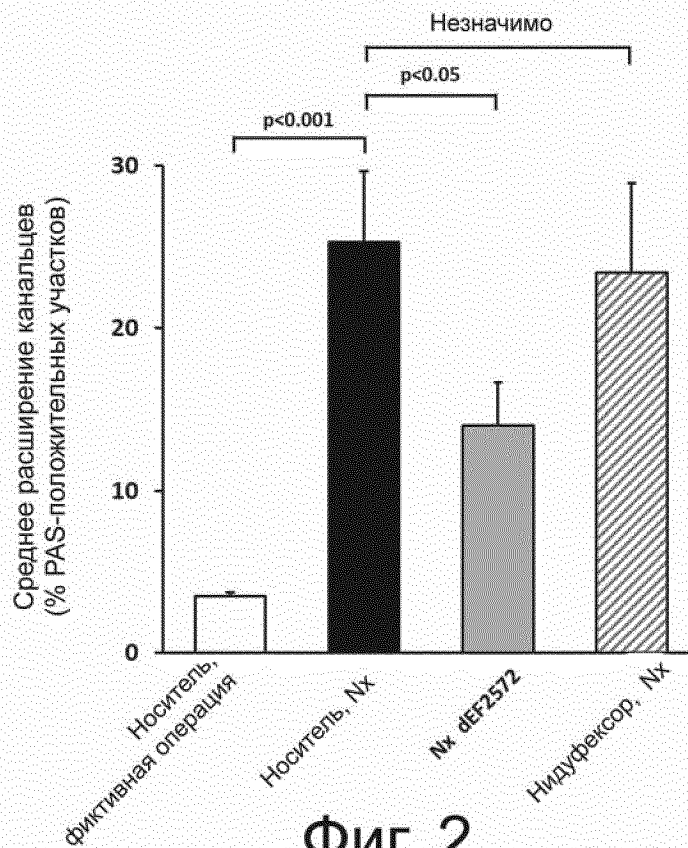
15. Соединение для применения по любому из пп. 1-13, которое следует вводить один раз в день.

## Интерстициальный фиброз



Фиг. 1

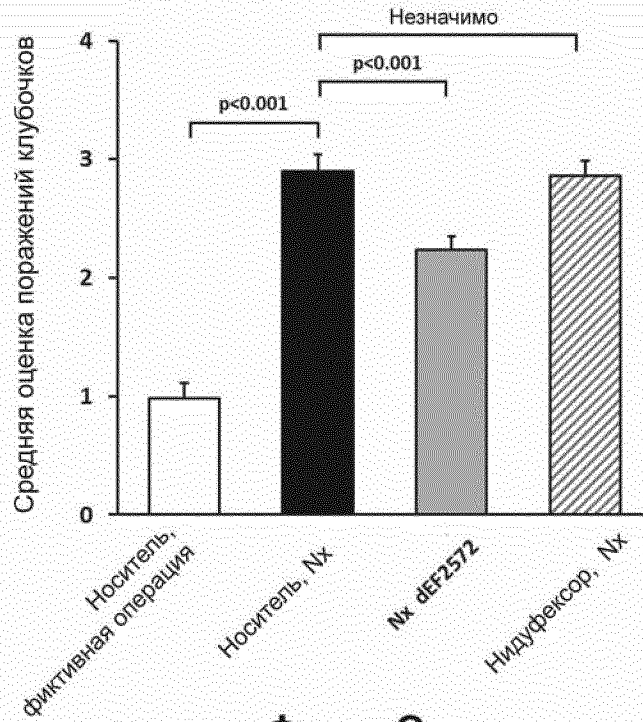
## Расширение канальцев



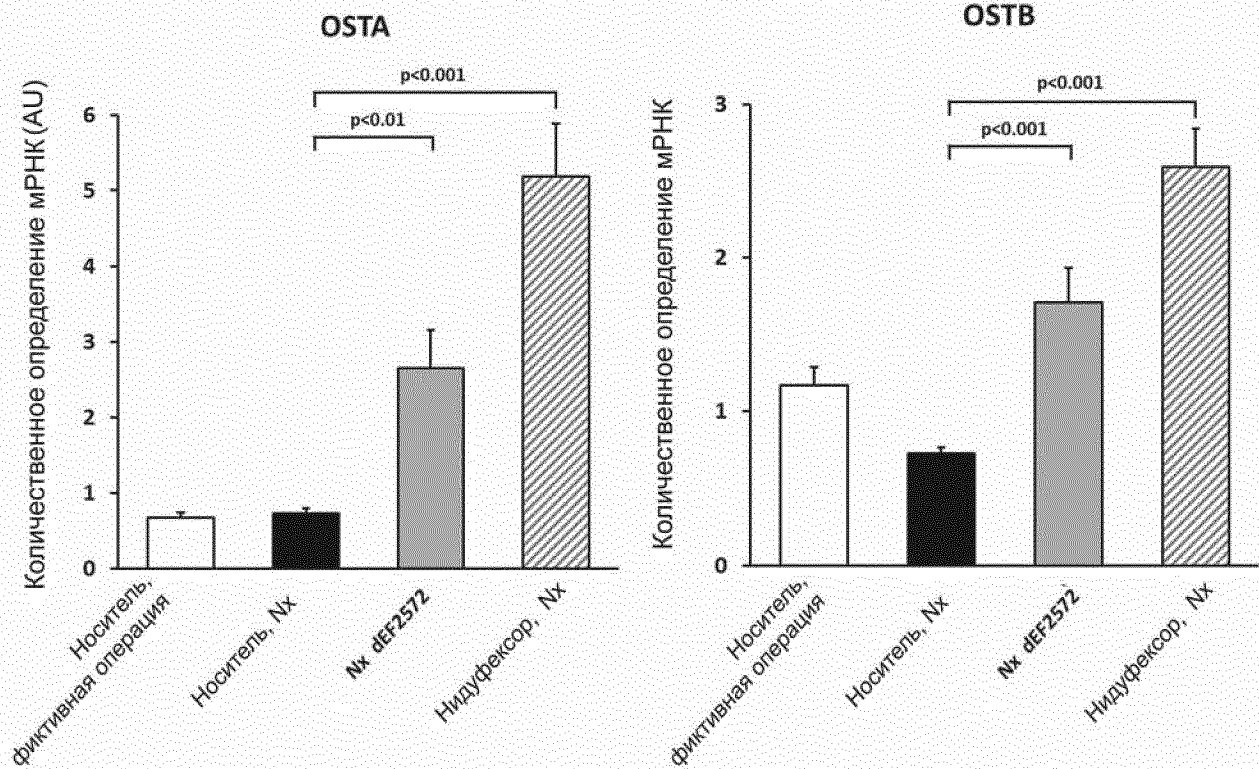
Фиг. 2



## Поражения клубочков





Фиг. 3



Фиг. 4

Категории GFR и ACR и риск нежелательных последствий			Категории ACR (мг/ммоль), описание и диапазон		
			<3 от нормального до слегка повышенного	3–30 Умеренно повышенное	>30 Сильное повышение
			A1	A2	A3
Категории GFR (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ), описание и диапазон	≥90 Нормальная и выше	G1	Не имеется ХБП в отсутствие маркеров повреждения почек		
	60–89 Умеренное уменьшение до нормального диапазона у молодых	G2			
	45–59 Слабое-умеренное уменьшение	G3a <sup>1</sup>			
	30–44 Умеренное-сильное уменьшение	G3b			
	15–29 Сильное уменьшение	G4			
	<15 Почечная недостаточность	G5			


  
 Возрастающий риск

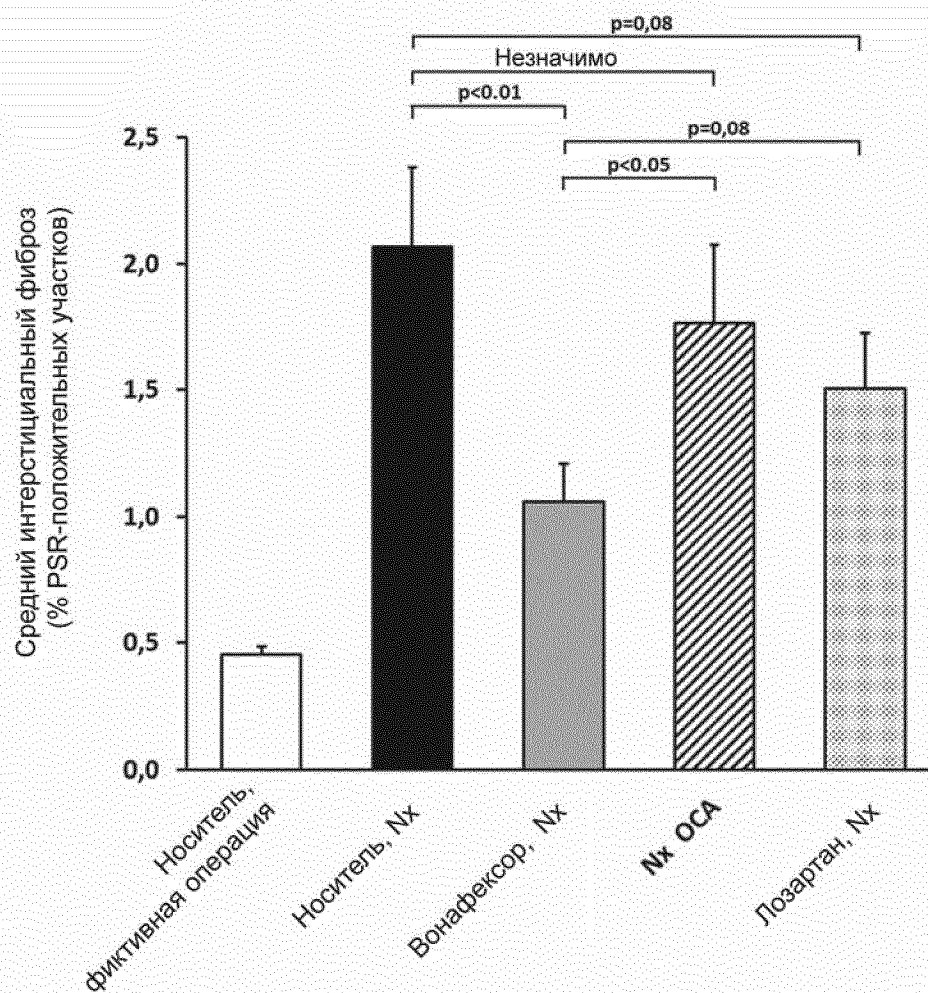

  
 Возрастающий риск

<sup>1</sup>Рассматривается возможность применения анализа на скорость клубочковой фильтрации на основе цистатина С у людей с ХБП G3aA1 (см. рекомендации 1.1.14 и 1.1.15)

Аббревиатуры: ACR – отношение альбумин:креатинин; ХБП – хроническая болезнь почек; GFR – скорость клубочковой фильтрации

Фиг. 5

## Интерстициальный фиброз



Фиг. 6