



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **123948** (13) **C2**

(51) МПК (2021.01)

A61K 31/56 (2006.01)**A61K 31/57** (2006.01)**A61K 31/575** (2006.01)**C07J 43/00****C07J 9/00**

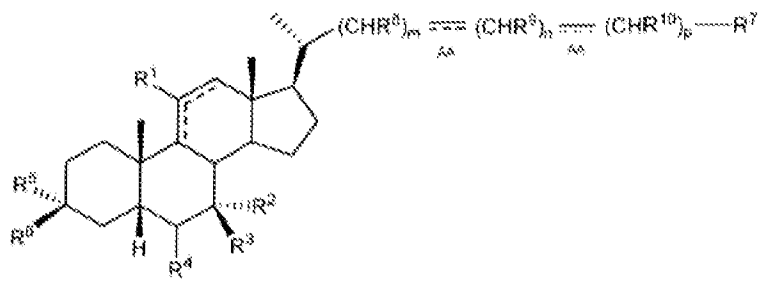
НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**(21)** Номер заявки: **а 2018 04942****(22)** Дата подання
заявки: **07.10.2016****(24)** Дата, з якої є
чинними права
інтелектуальної
власності: **01.07.2021****(31)** Номер
попередньої
заявки
відповідно до
Паризької
конвенції: **62/238,246****(32)** Дата подання
попередньої
заявки
відповідно до
Паризької
конвенції: **07.10.2015****(33)** Код держави-
учасниці
Паризької
конвенції, до
якої подано
попередню
заявку: **US****(41)** Публікація
відомостей про
заявку: **25.09.2018, Бюл.№ 18****(46)** Публікація
відомостей про
державну
реєстрацію: **30.06.2021, Бюл.№ 26****(86)** Номер та дата
подання
міжнародної
заявки, поданої
відповідно до
Договору РСТ **PCT/US2016/055980,
07.10.2016****(72)** Винахідник(и):**Пеллічарі Роберто (ІТ),
Джойєлло Антімо (ІТ)****(73)** Володілець (володільці):**ІНТЕРСЕПТ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ІНК.,
10 Hudson Yards, 37th Floor, New York, NY 10001, United
States of America (US)****(74)** Представник:**Бреус Наталія Володимирівна, реєстр. №167****(56)** Перелік документів, взятих до уваги експертизою:

US 2 599 481 A
WILLIAM P LONG ET AL: "PARTIAL SYNTHESIS OF
COMPOUNDS RELATED TO ADRENAL CORTICAL HORMONES
IX. STEPWISE DEGRADATION OF THE SIDE CHAIN OF
3alpha,11alpha- DIHYDROXYCHOLANIC ACID*", JOURNAL OF
BIOLOGICAL CHEMISTRY, 1 January 1946 (1946-01-01), vol. 165,
no. 1, pages 197-209
HITOSHI ISHIDA ET AL, "Study on the Bile Salts from Sunfish, Mola
mola L. I. The Structures of Sodium Cyprinol Sulfates, the Sodium
Salt of a New Bile Acid Conjugated with Taurine, and a New Bile
Alcohol and Its New Sodium Sulfates.", CHEMICAL &
PHARMACEUTICAL BULLETIN, vol. 46, no. 1, 1 January 1998
(1998-01-01), pages 12-16
VIDIC H-J ET AL, "Microbial transformations of steroids, XV.
Microbial hydroxylation of 3.alpha.-acetoxy-5.beta.-pregnane-20-
carboxylic acid and of its methyl ester by Calonectria decora and
Syncephalastrum racemosum", CHEMISCHE BERICHTE, VCH, DE,
vol. 111, no. 6, 1 January 1978 (1978-01-01), pages 2143-2151
WO 2014/184271 A1
VANDENHEUVEL, "Gas-liquid chromatographic studies of reactions
and structural relationships of steroids : II. Positions 3, 11, and 20 in
the pregnane series.", Journal of Chromatography A, vol. 103, no. 1,
1975, pages 113-134, URL:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021967300838066>
CARMEN FESTA ET AL, "Exploitation of Cholane Scaffold for the
Discovery of Potent and Selective Farnesoid X Receptor (FXR) and
G-Protein Coupled Bile Acid Receptor 1 (GP-BAR1) Ligands",
JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 57, no. 20, 23 October
2014 (2014-10-23), pages 8477-84958495
CLAUDIO D'AMORE ET AL, "Design, Synthesis, and Biological
Evaluation of Potent Dual Agonists of Nuclear and Membrane Bile
Acid Receptors", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 57,
no. 3, 13 February 2014 (2014-02-13), pages 937-954

(54) МОДУЛЯТОРИ ФАРНЕЗОЇДНОГО Х-РЕЦЕПТОРА**(57)** Реферат:**UA 123948 C2**

У даній заявці представлена сполука формули I



або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або кон'югат із амінокислотою, як описано в даному документі. Загалом, даний винахід стосується модуляторів FXR і способів одержання і застосування вказаних сполук.

Рівень техніки

Фарнезоїдний X-рецептор (FXR) являє собою ядерний рецептор, який функціонує як сенсор жовчних кислот, що контролює гомеостаз жовчних кислот. FXR експресується у різних органах та, як показано, залучений до багатьох захворювань і станів, таких як захворювання печінки, захворювання легень, захворювання нирок, захворювання кишківника та захворювання серця, і біологічних процесів, у тому числі метаболізмі глюкози, метаболізмі інсуліну та метаболізмі ліпідів. Багато природних жовчних кислот є модуляторами FXR і вони здатні регулювати FXR-опосередковані захворювання і стани (Gioiello, et al., 2014 Curr. Top. Med. Chem. 14, 2159). Наприклад, природні жовчні кислоти, такі як хенодезоксихолева кислота (CDCA), дезоксихолева кислота (DCA), літоохолева кислота (LCA) та таурин, а також їхні гліцинові кон'югати виступають як ліганди FXR.

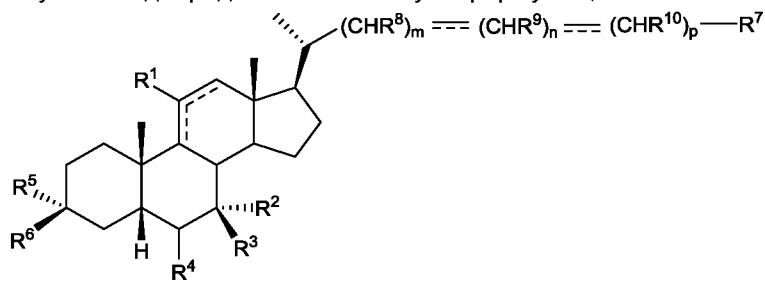
Похідні природних жовчних кислот також були описані як модулятори FXR. У європейському патенті № 0312867 описані 6-метильні похідні природних жовчних кислот, таких як урсодезоксихолева кислота, урсоохолева кислота, хенодезоксихолева кислота та холева кислота. У WO 2002/75298 розкриті 3 α ,7 α -дигідрокси-6 α -етил-5 β -холан-24-ова кислота (далі у даному документі також називається 6-етилхенодезоксихолевою кислотою або 6-ECDCА), її солі, сольвати та кон'югати з амінокислотами як модулятори FXR, які можна застосовувати для попередження або лікування FXR-опосередкованих захворювань або станів.

Тим не менш, добре відомо, що природні жовчні кислоти та похідні жовчних кислот модулюють не лише інші рецептори ядерних гормонів, але також є модуляторами для G-білокспряженого рецептора (GPCR) TGR5. Селективність рецептора є проблемою, пов'язаною з розробкою терапевтичної сполуки, яка направлена на модулювання рецептора ядерного гормону, наприклад FXR. Неселективна терапевтична сполука може забезпечувати підвищений ризик побічних ефектів. Інші перешкоди, які необхідно подолати під час розробки терапевтичної сполуки, включають непридатний фармакокінетичний профіль, проблеми безпеки, такі як токсичність (наприклад, для печінки) і небажані взаємодії між лікарськими засобами.

Таким чином, залишається потреба у додаткових селективних модуляторах FXR, що придатні для розробки лікарського засобу, наприклад, сполуки, яка є селективною щодо інших ядерних рецепторів та/або не активує значною мірою GPCR TGR5 жовчних кислот.

Короткий опис

Метою даного винаходу є забезпечення сполук, які модулюють FXR. В одному аспекті у даному винаході представлена сполука формули I,



(I),

або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або кон'югат із амінокислотою, де:

R¹ являє собою OH, алкокси, галоген або оксо;

кожен із R² і R³ незалежно являє собою H, OH, галоген або алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома з галогену або OH, або R² і R³, взяті разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють карбоніл;

R⁴ являє собою H, галоген, алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома з галогену або OH, алкеніл або алкініл;

кожен із R⁵ і R⁶ незалежно являє собою H, OH, OSO₃H, OCOCH₃, OPO₃H₂ або галоген, або R⁵ і R⁶, взяті разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють карбоніл;

R⁷ являє собою OH, OSO₃H, SO₃H, OSO₂NH₂, SO₂NH₂, OPO₃H₂, PO₃H₂, CO₂H, C(O)NHOH, тетразоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, 5-оксо-1,2,4-оксадіазоліл, 5-оксо-1,2,4-тіадіазоліл, оксазолідин-діоніл, тіазолідин-діоніл, 3-гідроксиізоксазоліл, 3-гідроксиізотіазоліл або 2,4-дифтор-3-гідроксифеніл;

кожен із R⁸, R⁹ і R¹⁰ незалежно являє собою H, OH, галоген або алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома з галогену або OH, або R⁸ і R⁹, взяті разом із атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють 3-6-членне карбоциклічне або гетероциклічне кільце, що містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з N, O та S, або R⁹ і R¹⁰, взяті разом із атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють 3-6-членне карбоциклічне або гетероциклічне кільце, що містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з N, O та S;

m дорівнює 0, 1 або 2;

n дорівнює 0 або 1;

r дорівнює 0 або 1; та

=== являє собою одинарний або подвійний зв'язок, за умови, якщо кожен === являє собою

5 одинарний зв'язок, сума m , n і r дорівнює 2, R^1 являє собою OH, та кожен із R^8 , R^9 і R^{10} являє собою H, то R^7 не являє собою CO_2H .

У даному винаході додатково представлена фармацевтична композиція, що містить сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват або кон'югат із амінокислотою і фармацевтично прийнятний носій або допоміжний засіб.

10 У даному винаході також представлений спосіб лікування або попередження захворювання або стану, опосередкованого FXR, що включає введення суб'єкту, який потребує цього, ефективною кількістю сполуки формули I або її фармацевтичної солі, сольвату або кон'югата з амінокислотою.

15 У даному винаході також представлений спосіб виготовлення лікарського препарату, що призначений для лікування або попередження захворювання або стану, опосередкованого FXR, при цьому лікарський препарат містить сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват або кон'югат із амінокислотою.

20 У даному винаході додатково представлені композиції, у тому числі фармацевтичні композиції, призначені для застосування у лікуванні або попередженні захворювання або стану, опосередкованого FXR, при цьому композиція містить сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват або кон'югат із амінокислотою.

25 Якщо не визначено інше, всі технічні та наукові терміни, які застосовуються в даному документі, мають таке саме значення, яке зазвичай є зрозумілим для фахівця у даній галузі, до якої належить даний винахід. Хоча способи та матеріали, аналогічні або еквівалентні тим, що описані в даному документі, можна застосовувати в практичному здійсненні або тестуванні даного винаходу, придатні способи та матеріали описані нижче. Матеріали, способи та приклади є лише ілюстративними і не призначені для обмеження.

Інші ознаки та переваги даного винаходу стануть очевидні з нижченаведеного докладного опису.

30 Докладний опис

Визначення

Певні терміни, що використовуються в описі та формулі винаходу, зібрані у цій частині.

35 Застосовувана в даному документі фраза "сполука за даним винаходом" стосується сполуки будь-якої із формул I, II, III, IV, V, VI, VII, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, Id або будь-якої сполуки, розкритої у явній формі у даному документі.

40 Застосовуваний у даному документі термін "алкіл" стосується насиченого вуглеводневого фрагмента з прямим або розгалуженим ланцюгом. Термін " C_1 - C_6 алкіл" стосується вуглеводневого фрагмента з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містить 1, 2, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю. " C_1 - C_4 алкіл" стосується вуглеводневого фрагмента з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містить 1, 2, 3 або 4 атоми вуглецю, у тому числі метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил і трет-бутил.

45 Термін "алкеніл" стосується вуглеводневого фрагмента з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містить щонайменше один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок. Як транс-, так і цис-ізомери вуглець-вуглецевого подвійного зв'язку охоплені терміном "алкеніл". Приклади алкенільних фрагментів включають без обмеження вініл, аліл, 1-бутеніл, 2-бутеніл, 3-бутеніл і 2-гексеніл.

50 Як використовується у даному документі, "алкініл" стосується вуглеводневого фрагмента з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містить щонайменше один вуглець-вуглецевий потрійний зв'язок. Приклади алкінільних фрагментів включають без обмеження етиніл, 2-пропініл, 5-бут-1-ен-3-ініл і 3-гексиніл.

Термін "алкокси" стосується насиченого вуглеводню з прямим або розгалуженим ланцюгом, ковалентно зв'язаного з атомом кисню. Приклади алкоксифрагментів включають без обмеження метокси, етокси, ізопропілокси, н-пропокси, н-бутокси, трет-бутокси та пентокси.

55 Застосовуваний у даному документі термін "галоген" стосується фтору, бром, хлору та йоду.

Термін "необов'язково заміщений" стосується вказаного фрагмента, який може бути заміщеним або не заміщеним, та, у разі заміщення, означає моно-, ди- або тризаміщений, наприклад, 1, 2 або 3 замісниками. У деяких випадках замісник являє собою галоген або OH.

60 Як використовується у даному документі, "карбоцикл", "карбоциклічний" або "карбоциклічне кільце" призначені для включення будь-якого стабільного моноциклічного або біциклічного

кільця, що містить певне число атомів вуглецю, кожне з яких може бути насиченим, ненасиченим або ароматичним. Карбоциклічне кільце включає циклоалкіл та арил. Наприклад, C_3 - C_8 карбоциклічне кільце призначене для включення моноциклічного або біциклічного кільця, що містить 3, 4, 5, 6, 7 або 8 атомів вуглецю. Приклади карбоциклів включають без обмеження циклопропіл, циклобутил, циклобутеніл, циклопентил, циклопентеніл, циклогексил, циклогептеніл, циклогептил, циклогептеніл, адамантил, циклооктил, циклооктеніл і феніл.

Як використовується у даному документі, "гетероцикл", "гетероциклічний" або "гетероциклічна група" включають будь-яку кільцеву структуру (насичену, ненасичену або ароматичну), яка містить щонайменше один кільцевий гетероатом (наприклад, N, O або S). Гетероцикл включає гетероциклоалкіл і гетероарил. Приклади гетероциклів включають без обмеження морфолін, піролідін, тетрагідротіофен, піперидин, піперазин, оксетан, піран, тетрагідропіран, азетидин і тетрагідрофуран. Приклади гетероциклічних груп включають без обмеження бензімідазоліл, бензофураніл, бензотіофураніл, тетрагідрофуран, фураніл, фуразаніл, імідазолідиніл, імідазолініл, імідазоліл, 1H-індазоліл, індоленіл, індолініл, індолізиніл, індоліл, 3H-індоліл, ізатіноіл, ізобензофураніл, ізоіндазоліл, ізоіндолініл, ізоіндоліл, ізохінолініл, ізотіазоліл, ізоксазоліл, метилендіоксифеніл, морфолініл, піридиніл, піридил і піримідиніл.

Застосовуваний у даному документі термін "циклоалкіл" стосується насиченої або ненасиченої неароматичної вуглеводневої моно- або багатокільцевої (наприклад, конденсованої, місткової або спіро-кільцевої) системи, що містить 3-10 атомів вуглецю (наприклад, C_3 - C_6). Приклади циклоалкілу включають без обмеження циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклопентеніл, циклогексеніл і циклогептеніл.

Термін "гетероциклоалкіл" стосується насиченої або ненасиченої неароматичної 3-8-членної моноциклічної або біциклічної (конденсованої, місткової або спіро-кільцевої) системи, що містить один або декілька гетероатомів (таких як O, N або S), якщо не вказане інше. Приклади гетероциклоалкільних груп включають без обмеження піперидиніл, піперазиніл, піролідиніл, діоксаніл, тетрагідрофураніл, ізоіндолініл, індолініл, імідазолідиніл, піразолідиніл, оксазолідиніл, ізоксазолідиніл, триазолідиніл, тетрагідрофураніл, оксираніл, азетидиніл, оксетаніл, тіетаніл, 1,2,3,6-тетрагідропіридиніл, тетрагідропіраніл, дигідропіраніл, піраніл, морфолініл і тетрагідротіопіраніл тощо.

Як використовується у даному документі, будь-який вказаний фрагмент, що включає без обмеження алкіл, алкеніл, алкініл, алкокси, карбоциклічне кільце, гетероциклічне кільце, циклоалкіл, гетероциклоалкіл тощо, може бути необов'язково заміщений.

Термін "модулятор FXR" стосується будь-якої сполуки, яка взаємодіє із рецептором FXR. Взаємодія не обмежена дією сполуки як антагоніста, агоніста, часткового агоніста або зворотного агоніста рецептора FXR. В одному варіанті здійснення сполука за даним винаходом діє як антагоніст рецептора FXR. В іншому аспекті сполука за даним винаходом діє як агоніст рецептора FXR. В іншому аспекті сполука за даним винаходом діє як частковий агоніст рецептора FXR. В іншому аспекті сполука за даним винаходом діє як зворотний агоніст рецептора FXR.

"Сольват", застосовуваний у даному документі, стосується форми приєднання розчинника сполуки за даним винаходом, яка містить або стехіометричні, або нестехіометричні кількості розчинника. Деякі сполуки мають схильність захоплювати молекули розчинника у фіксованому молярному відношенні в кристалічному твердому стані, утворюючи, таким чином, сольват. Якщо розчинником є вода, то утворений сольват являє собою гідрат, і, якщо розчинником є спирт, то утворений сольват являє собою алкоголят. Гідрати утворюють шляхом об'єднання однієї або декількох молекул води з однією з речовин, в яких вода зберігає свій молекулярний стан H_2O , при цьому така комбінація здатна утворювати один або декілька гідратів.

Застосовуваний у даному документі термін "кон'югати з амінокислотами" стосується кон'югатів сполуки за даним винаходом із будь-якою придатною амінокислотою. Таурин ($-NH(CH_2)_2SO_3H$), гліцин ($-NHCH_2CO_2H$) і саркозин ($-N(CH_3)CH_2CO_2H$) є прикладами кон'югатів із амінокислотами. Придатні кон'югати сполук із амінокислотами мають додаткову перевагу підвищеної цілісності в жовчі або кишковому соку. Придатні амінокислоти не обмежені таурином, гліцином і саркозином.

Використовуваний у даному документі термін "метаболіт" стосується глюкуронідованих і сульфатованих похідних сполук, описаних в даному документі, де один або декілька фрагментів глюкуронової кислоти або сульфатних фрагментів зв'язані зі сполукою за даним винаходом. Фрагменти, що являють собою залишки глюкуронової кислоти, можуть бути зв'язані зі сполуками за допомогою глікозидних зв'язків із гідроксильними групами сполук (наприклад, 3-гідроксил, 7-гідроксил, 11-гідроксил та/або гідроксил R^7 групи). Сульфатовані похідні сполук

можуть бути утворені шляхом сульфатування гідроксильних груп (наприклад, 3-гідроксил, 7-гідроксил, 11-гідроксил та/або гідроксил R⁷ групи). Приклади метаболітів включають без обмеження 3-О-глюкуронід, 7-О-глюкуронід, 11-О-глюкуронід, 3-О-7-О-диглюкуронід, 3-О-11-О-триглюкуронід, 7-О-11-О-триглюкуронід і 3-О-7-О-11-О-триглюкуронід сполук, описаних у даному документі, та 3-сульфат, 7-сульфат, 11-сульфат, 3,7-бісульфат, 3,11-бісульфат, 7,11-бісульфат і 3,7,11-трисульфат сполук, описаних у даному документі.

Як використовується у даному документі, фраза "фармацевтично прийнятні солі" стосується похідних сполуки за даним винаходом, де вихідна сполука модифікована шляхом утворення її кислих або основних солей. Приклади фармацевтично прийнятних солей включають без обмеження солі мінеральних або органічних кислот основних залишків, таких як аміни; лужні або органічні солі кислотних залишків, таких як карбонові кислоти тощо. Фармацевтично прийнятні солі включають стандартні нетоксичні солі або солі четвертинного амонію вихідної сполуки, утворені, наприклад, за допомогою нетоксичних неорганічних або органічних кислот. Наприклад, такі стандартні нетоксичні солі включають без обмеження солі, утворені за допомогою неорганічних і органічних кислот, вибраних із 2-ацетоксибензойної, 2-гідроксиетансульфонової, оцтової, аскорбінової, бензолсульфонової, бензойної, бікарбонної, карбонної, лимонної, етилендіамінтетраоцтової, етандисульфоновної, фумарової, глюконової, глютамної, гліколевой, гліколіларсанілової, гексилрезорцинової, гідрабамової, бромистоводневої, хлористоводневої, йодистоводневої, гідроксималеїнової, гідроксинафтоїної, ізетіонової, молочної, лактобіонової, лаурилсульфонової, малеїнової, яблучної, мигдалевої, метансульфонової, напсилової, азотної, щавлевої, павової, пантотенової, фенілоцтової, фосфорної, полігалактуринової, пропіонової, саліцилової, стеаринової, субоцтової, бурштинової, сульфамової, сульфанілової, сірчаної, дубильної, винної і толуолсульфонової кислот.

Фраза "фармацевтично прийнятний носій" відома у даній галузі та включає, наприклад, фармацевтично прийнятні матеріали, композиції або середовища-носії, такі як рідкий або твердий наповнювач, розріджувач, допоміжний засіб, розчинник або інкапсулювальний матеріал, залучені до переносу або транспортування будь-якої заявленої композиції із одного органа або частини тіла до іншого органа або частини тіла. Кожен носій є "прийнятним" з погляду сумісності з іншими інгредієнтами заявленої композиції і відсутності шкоди для пацієнта. У певних варіантах здійснення фармацевтично прийнятний носій є апірогенним. Деякі приклади матеріалів, які можуть виступати як фармацевтично прийнятні носії, включають наступні: (1) цукри, такі як лактоза, глюкоза та сахароза; (2) крохмалі, такі як кукурудзяний крохмаль і картопляний крохмаль; (3) целюлозу та її похідні, такі як натрій-карбоксиметилцелюлоза, етилцелюлоза та ацетат целюлози; (4) порошкоподібна трагакантова камедь; (5) мальтоза; (6) желатин; (7) тальк; (8) допоміжні засоби, такі як масло какао і супозиторні воски; (9) олії, такі як арахісова олія, бавовняна олія, соняшникова олія, кунжутна олія, оливкова олія, кукурудзяна олія і соєва олія; (10) гліколі, такі як пропіленгліколь; (11) поліолі, такі як гліцерин, сорбіт, маніт і поліетиленгліколь; (12) естери, такі як етилолеат та етиллаурат; (13) агар; (14) буферні засоби, такі як гідроксид магнію і гідроксид алюмінію; (15) альгінову кислоту; (16) апірогенну воду; (17) ізотонічний сольовий розчин; (18) розчин Рінгера; (19) етиловий спирт; (20) фосфатно-буферні розчини та (21) інші нетоксичні сумісні речовини, використовувані у фармацевтичних складах.

"Композиція" або "фармацевтична композиція" являє собою склад, який містить сполуку за даним винаходом або її сіль, сольват або кон'югат із амінокислотою. В одному варіанті здійснення фармацевтична композиція знаходиться у вигляді нерозфасованої або стандартної лікарської форми. Одинична лікарська форма являє собою будь-яку з багатьох форм, у тому числі, наприклад, капсулу, пакет для IV-вливання, таблетку, одноциліндровий насос в аерозольному інгаляторі або флакон. Кількість активного інгредієнта (наприклад, складу на основі сполуки за даним винаходом або її солей) у стандартній дозі композиції являє собою ефективну кількість і варіює відповідно до конкретного застосовуваного лікування. Фахівцеві в даній галузі буде зрозуміло, що може бути необхідне проведення стандартних змін дози залежно від віку та стану пацієнта. Доза також буде залежати від шляху введення. Розглядаються різні шляхи, у тому числі пероральний, в око, офтальмічний, внутрішньолегевний, ректальний, парентеральний, трансдермальний, підшкірний, внутрішньовенний, внутрішньом'язовий, внутрішньочеревинний, інтраназальний, тощо. Лікарські форми для місцевого або трансдермального введення сполуки за даною заявкою включають порошки, спреї, мазі, пасту, креми, лосьйони, гелі, розчини, пластирі та засоби для інгаляції. В іншому варіанті здійснення активну сполуку змішують у стерильних умовах із фармацевтично прийнятним носієм і з іншими консервантами, буферами або газами-витискувачами, які є

необхідними.

Термін "лікування", застосовуваний у даному документі, стосується полегшення, послаблення, зниження, усунення, модулювання або нейтралізації, тобто забезпечення регресії хворобливого стану або стану.

Термін "попередження", застосовуваний у даному документі, стосується повного або практично повного купірування хворобливого стану або стану, що виникають у пацієнта або суб'єкта, зокрема, якщо пацієнт або суб'єкт схильний або піддається ризику виникнення у нього хворобливого стану або стану. Передбачення також може включати пригнічення, тобто зупинку розвитку хворобливого стану або стану, та полегшення або нейтралізацію, тобто забезпечення регресії хворобливого стану або стану, наприклад, якщо хворобливий стан або стан вже можна діагностувати.

Фраза "зниження ризику", застосовувана у даному документі, стосується зниження вірогідності або можливості виникнення захворювання центральної нервової системи, запального захворювання та/або метаболічного захворювання, що виникають у пацієнта, особливо якщо суб'єкт схильний до їх виникнення.

"Комбінована терапія" (або "котерапія") стосується введення сполуки за даним винаходом і щонайменше другого засобу як частини конкретної схеми лікування, призначеної для забезпечення сприятливого ефекту від спільної дії даних терапевтичних засобів (тобто сполуки за даним винаходом і щонайменше другого засобу). Сприятливий ефект комбінації включає без обмеження фармакокінетичну або фармакодинамічну спільну дію у результаті об'єднання терапевтичних засобів. Введення даних терапевтичних засобів у комбінації, як правило, здійснюють протягом визначеного періоду часу (зазвичай хвилин, годин, днів або тижнів залежно від вибраної комбінації). Вираз "комбінована терапія" може бути призначено, але, як правило, не призначено, для охоплення введення двох або більше із даних терапевтичних засобів як частини окремих схем монотерапії, які випадковим і довільним чином забезпечують у результаті комбінації за даним винаходом. "Комбінована терапія" призначена для включення введення даних терапевтичних засобів послідовно, тобто коли кожен терапевтичний засіб вводять у різний час, а також введення даних терапевтичних засобів або щонайменше двох терапевтичних засобів, по суті, одночасно. По суті, одночасне введення можна виконувати, наприклад, шляхом введення суб'єкту однієї капсули з фіксованим співвідношенням кожного терапевтичного засобу або декількох окремих капсул для кожного терапевтичного засобу. Послідовне або, по суті, одночасне введення кожного терапевтичного засобу можна здійснювати будь-яким доступним шляхом, у тому числі без обмеження пероральним шляхом, внутрішньовенним шляхом, внутрішньом'язовим шляхом і безпосереднім поглинанням через тканини слизової оболонки. Терапевтичні засоби можна вводити за допомогою одного і того самого шляху або за допомогою різних шляхів. Наприклад, перший терапевтичний засіб із вибраної комбінації можна вводити шляхом внутрішньовенної ін'єкції, при цьому інші терапевтичні засоби можна вводити шляхом внутрішньовенної ін'єкції, при цьому інші терапевтичні засоби можна вводити перорально або всі терапевтичні засоби можна вводити шляхом внутрішньовенної ін'єкції. Послідовність, у якій вводять терапевтичні засоби, значною мірою необмежена.

"Комбінована терапія" також охоплює введення терапевтичних засобів, як описано вище, у наступній комбінації з іншими біологічно активними інгредієнтами та застосуванням немедикаментозних засобів терапії (наприклад, хірургічного втручання або механічних способів лікування). Якщо комбінована терапія додатково включає немедикаментозне лікування, то немедикаментозне лікування можна здійснювати у будь-який слушний час, допоки не досягається сприятливий ефект спільної дії комбінації терапевтичних засобів і немедикаментозного лікування. Наприклад, у відповідних випадках сприятливий ефект все ще досягається, якщо немедикаментозне лікування тимчасово виключають із спільного з введенням терапевтичних засобів застосування, можливо, на дні або навіть тижні.

"Ефективна кількість" сполуки за даним винаходом або комбінації сполук являє собою кількість (вміст або концентрацію) сполуки або сполук. В одному варіанті здійснення, якщо терапевтично ефективну кількість сполуки вводять суб'єкту, який потребує лікування, то симптоми, що виникають під час захворювання, нейтралізуються негайно або після введення сполуки один або декілька разів. Кількість сполуки, що підлягає введенню суб'єкту, буде залежати від конкретного порушення, способу введення, сполук, що спільно вводять, якщо такі є, та характеристик суб'єкта, таких як загальний стан здоров'я, інші захворювання, вік, стать, генотип, вага тіла і переносимість лікарських засобів. Фахівець у даній галузі буде здатен визначити відповідні дози залежно від даних та інших факторів.

Термін "профілактично ефективна кількість" означає кількість (вміст або концентрацію)

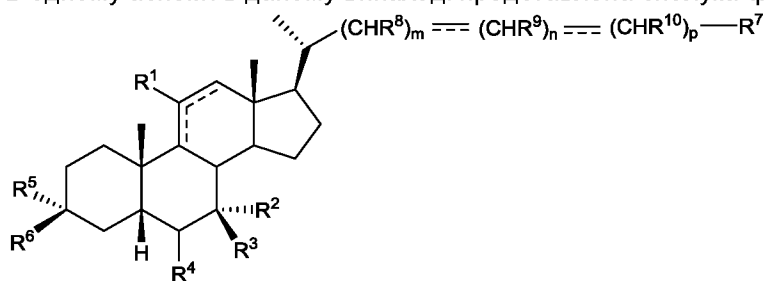
сполуки за даним винаходом або комбінації сполук, які вводять для попередження або зниження ризику виникнення захворювання – іншими словами, у кількості, необхідній для забезпечення попереджувального або профілактичного ефекту. Кількість сполуки за даним винаходом, що підлягає введенню суб'єкту, буде залежати від конкретного порушення, способу введення, сполук, що спільно вводять, якщо такі є, і характеристик суб'єкта, таких як загальний стан здоров'я, інші захворювання, вік, стать, генотип, вага тіла та переносимість лікарських засобів. Фахівець у даній галузі буде здатен визначити відповідні дози залежно від даних та інших факторів.

"Суб'єкт" включає ссавців, наприклад, людей, домашніх тварин (наприклад, собак, котів, птахів тощо), сільськогосподарських тварин (наприклад, корів, овець, свиней, коней тощо) і лабораторних тварин (наприклад, щурів, мишей, морських свинок тощо). Як правило, суб'єктом є людина.

Застосовуваний у даному документі термін фарнезоїдний X-рецептор або FXR стосується всіх форм такого рецептора, що зустрічається у ссавців, у тому числі, наприклад, альтернативно сплайсовані ізоформи й ізоформи, що зустрічаються у природі (див., наприклад, Huber et al., Gene 290:35-43 (2002)). Ілюстративні види FXR включають без обмеження FXR щура (№ доступу GenBank NM 021745), FXR миші (№ доступу GenBank NM 009108) та FXR людини (№ доступу GenBank NM 005123).

Сполуки за даним винаходом

В одному аспекті в даному винаході представлена сполука формули I,



(I),

або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або кон'югат із амінокислотою, де:

R¹ являє собою OH, алкокси, галоген або оксо;

кожен із R² і R³ незалежно являє собою H, OH, галоген або алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома з галогену або OH, або R² і R³, взяті разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють карбоніл;

R⁴ являє собою H, галоген, алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома з галогену або OH, алкеніл або алкініл;

кожен із R⁵ і R⁶ незалежно являє собою H, OH, OSO₃H, OCOCH₃, OPO₃H₂ або галоген, або R⁵ і R⁶, взяті разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють карбоніл;

R⁷ являє собою OH, OSO₃H, SO₃H, OSO₂NH₂, SO₂NH₂, OPO₃H₂, PO₃H₂, CO₂H, C(O)NHOH, тетразоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, 5-оксо-1,2,4-оксадіазоліл, 5-оксо-1,2,4-тіадіазоліл, оксазолідин-діоніл, тіазолідин-діоніл, 3-гідроксиізоксазоліл, 3-гідроксиізотіазоліл або 2,4-дифтор-3-гідроксифеніл;

кожен із R⁸, R⁹ і R¹⁰ незалежно являє собою H, OH, галоген або алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома з галогену або OH, або R⁸ і R⁹, взяті разом із атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють 3-6-членне карбоциклічне або гетероциклічне кільце, що містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з N, O та S, або R⁹ і R¹⁰, взяті разом із атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють 3-6-членне карбоциклічне або гетероциклічне кільце, що містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з N, O та S;

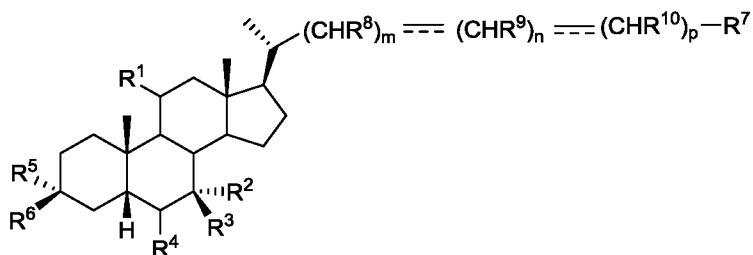
m дорівнює 0, 1 або 2;

n дорівнює 0 або 1;

p дорівнює 0 або 1; та

=== являє собою одинарний або подвійний зв'язок, за умови, якщо кожен === являє собою одинарний зв'язок, сума m, n і p дорівнює 2, R¹ являє собою OH, та кожен із R⁸, R⁹ і R¹⁰ являє собою H, то R⁷ не являє собою CO₂H.

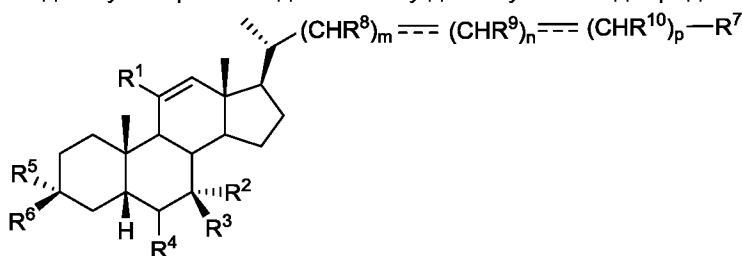
В одному з варіантів здійснення у даному винаході представлена сполука формули Ia,



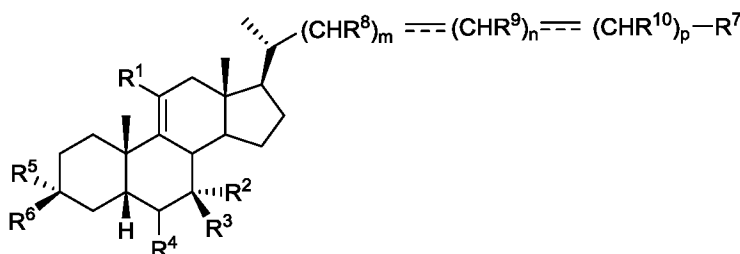
(Ia),

або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або кон'югат із амінокислотою.

В одному з варіантів здійснення у даному винаході представлена сполука формули Ib або Ic,



(Ib) або



(Ic),

або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або кон'югат із амінокислотою.

В одному з варіантів здійснення у даному винаході представлені сполуки формул I і Ia-Ic, де R¹ являє собою OH, алкокси або оксо.

В одному з варіантів здійснення у даному винаході представлені сполуки формул I і Ia-Ic, де R¹ являє собою OH або алкокси.

В одному з варіантів здійснення у даному винаході представлені сполуки формул I і Ia-Ic, де R¹ являє собою галоген.

В одному з варіантів здійснення у даному винаході представлені сполуки формул I і Ia-Ic, де R¹ являє собою OH.

В одному з варіантів здійснення у даному винаході представлені сполуки формул I і Ia-Ic, де R¹ являє собою алкокси.

В одному з варіантів здійснення у даному винаході представлені сполуки формул I і Ia-Ic, де R³ являє собою H.

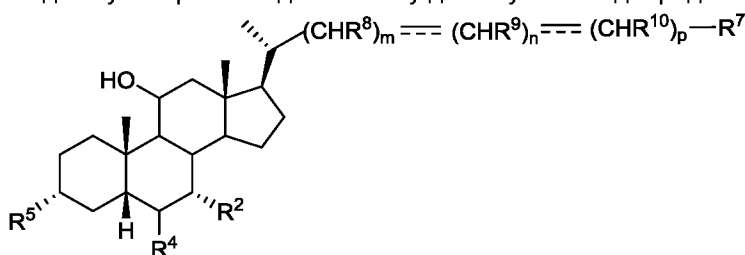
В одному з варіантів здійснення у даному винаході представлені сполуки формул I і Ia-Ic, де R³ являє собою OH або галоген.

В одному з варіантів здійснення у даному винаході представлені сполуки формул I і Ia-Ic, де R³ являє собою C₁-C₆алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома з галогену або OH.

В одному з варіантів здійснення у даному винаході представлені сполуки формул I і Ia-Ic, де R⁶ являє собою OH або H.

В одному з варіантів здійснення у даному винаході представлені сполуки формул I і Ia-Ic, де R⁶ являє собою OSO₃H, OCOCH₃ або OPO₃H₂.

В одному з варіантів здійснення у даному винаході представлена сполука формули Id,

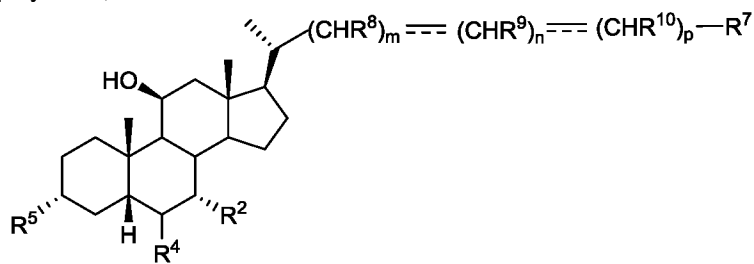


(Id),

або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або кон'югат із амінокислотою.

В одному з варіантів здійснення у даному винаході представлена сполука, що стосується

формули Іе,



або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або кон'югат із амінокислотою.

В одному з варіантів здійснення у даному винаході представлені сполуки формул І і Іа-Ід, де R^7 являє собою OH, OSO_3H , SO_3H , OSO_2NH_2 , SO_2NH_2 , OPO_3H_2 , PO_3H_2 , CO_2H або $C(O)NHOH$.

В одному з варіантів здійснення у даному винаході представлені сполуки формул І і Іа-Ід, де R^7 являє собою OH, OSO_3H , OSO_2NH_2 , OPO_3H_2 або CO_2H .

В одному з варіантів здійснення у даному винаході представлені сполуки формул І і Іа-Ід, де R^7 являє собою OH.

В одному з варіантів здійснення у даному винаході представлені сполуки формул І і Іа-Ід, де R^7 являє собою CO_2H .

В одному з варіантів здійснення у даному винаході представлені сполуки формул І і Іа-Ід, де R^7 являє собою OSO_3H .

В одному з варіантів здійснення у даному винаході представлені сполуки формул І і Іа-Ід, де R^7 являє собою SO_3H .

В одному з варіантів здійснення у даному винаході представлені сполуки формул І і Іа-Ід, де R^7 являє собою OSO_2NH_2 або SO_2NH_2 .

В одному з варіантів здійснення у даному винаході представлені сполуки формул І і Іа-Ід, де R^7 являє собою OPO_3H_2 , PO_3H_2 або $C(O)NHOH$.

В одному з варіантів здійснення у даному винаході представлені сполуки формул І і Іа-Ід, де R^7 являє собою тетразоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, 5-оксо-1,2,4-оксадіазоліл, 5-оксо-1,2,4-тіадіазоліл, оксазолідин-діоніл, тіазолідин-діоніл, 3-гідроксиіоксазоліл, 3-гідроксиізотіазоліл або 2,4-дифтор-3-гідроксифеніл.

В одному з варіантів здійснення у даному винаході представлені сполуки формул І і Іа-Ід, де R^7 являє собою OH, OSO_3H , OSO_2NH_2 , OPO_3H_2 , CO_2H , тетразоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, 5-оксо-1,2,4-оксадіазоліл, 5-оксо-1,2,4-тіадіазоліл, оксазолідин-діоніл, тіазолідин-діоніл, 3-гідроксиіоксазоліл, 3-гідроксиізотіазоліл або 2,4-дифтор-3-гідроксифеніл.

В одному з варіантів здійснення у даному винаході представлені сполуки формул І і Іа-Ід, де R^2 являє собою OH.

В одному з варіантів здійснення у даному винаході представлені сполуки формул І і Іа-Ід, де R^2 являє собою H або галоген.

В одному з варіантів здійснення у даному винаході представлені сполуки формул І і Іа-Ід, де R^2 являє собою C_1 - C_6 алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома з галогену або OH.

В одному з варіантів здійснення у даному винаході представлені сполуки формул І і Іа-Ід, де R^5 являє собою OH або H.

В одному з варіантів здійснення у даному винаході представлені сполуки формул І і Іа-Ід, де R^5 являє собою OSO_3H , $OCOCH_3$ або OPO_3H_2 .

В одному з варіантів здійснення у даному винаході представлені сполуки формул І і Іа-Ід, де R^5 та R^6 , взяті разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють карбоніл.

В одному з варіантів здійснення у даному винаході представлені сполуки формул І і Іа-Ід, де R^4 являє собою H або галоген.

В одному з варіантів здійснення у даному винаході представлені сполуки формул І і Іа-Ід, де R^4 являє собою C_1 - C_6 алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома з галогену або OH.

В одному з варіантів здійснення у даному винаході представлені сполуки формул І і Іа-Ід, де R^4 являє собою C_2 - C_6 алкеніл або C_2 - C_6 алкініл.

В одному з варіантів здійснення у даному винаході представлені сполуки формул І і Іа-Ід, де R^4 являє собою метил, етил або пропіл.

В одному з варіантів здійснення у даному винаході представлені сполуки формул І і Іа-Ід, де m дорівнює 0.

В одному з варіантів здійснення у даному винаході представлені сполуки формул І і Іа-Ід, де m дорівнює 1.

В одному з варіантів здійснення у даному винаході представлені сполуки формул І і Іа-Ід, де m дорівнює 2.

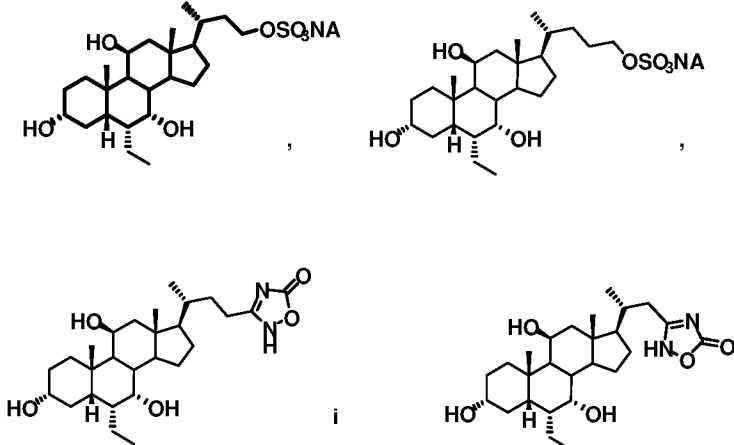
В одному з варіантів здійснення у даному винаході представлені сполуки формул I і Ia-Ic, де n дорівнює 1.

В одному з варіантів здійснення у даному винаході представлені сполуки формул I і Ia-Ic, де p дорівнює 0.

В одному з варіантів здійснення у даному винаході представлені сполуки формул I і Ia-Ic, де R^4 знаходиться у α -положенні.

В одному з варіантів здійснення у даному винаході представлені сполуки формул I і Ia-Ic, де R^1 знаходиться в β -положенні.

В одному з варіантів здійснення у даному винаході представлені сполуки формули I, де сполука вибрана із наступного:

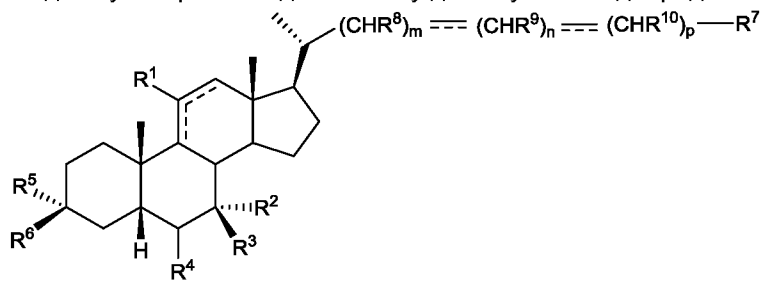


В одному з варіантів здійснення у даному винаході представлені солі сполук формул I і Ia-Ic.

В одному з варіантів здійснення у даному винаході представлені сполуки формул I і Ia-Ic, де R^7 являє собою OSO_3^- .

В одному з варіантів здійснення у даному винаході представлені сполуки формул I і Ia-Ic, де R^7 являє собою $OSO_3^-Na^+$.

В одному з варіантів здійснення у даному винаході представлена сполука формули I,



(I),

або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або кон'югат із амінокислотою, де:

R^1 являє собою алкокси або оксо;

кожен із R^2 і R^3 незалежно являє собою H, OH, галоген або алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома з галогену або OH, або R^2 і R^3 , взяті разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють карбоніл;

R^4 являє собою H, галоген, алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома з галогену або OH, алкеніл або алкініл;

кожен із R^5 і R^6 незалежно являє собою H, OH, OSO_3H , $OCOCH_3$, OPO_3H_2 або галоген, або R^5 і R^6 , взяті разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють карбоніл;

R^7 являє собою OH, OSO_3H , SO_3H , OSO_2NH_2 , SO_2NH_2 , OPO_3H_2 , PO_3H_2 , CO_2H , $C(O)NHOH$, тетразоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, 5-оксо-1,2,4-оксадіазоліл, 5-оксо-1,2,4-тіадіазоліл, оксазолідин-діоніл, тіазолідин-діоніл, 3-гідроксиізоксазоліл, 3-гідроксиізотіазоліл або 2,4-дифтор-3-гідроксифеніл;

кожен із R^8 , R^9 і R^{10} незалежно являє собою H, OH, галоген або алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома з галогену або OH, або R^8 і R^9 , взяті разом із атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють 3-6-членне карбоциклічне або гетероциклічне кільце, що містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з N, O та S, або R^9 і R^{10} , взяті разом із атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють 3-6-членне карбоциклічне або гетероциклічне кільце, що містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з N, O та S;

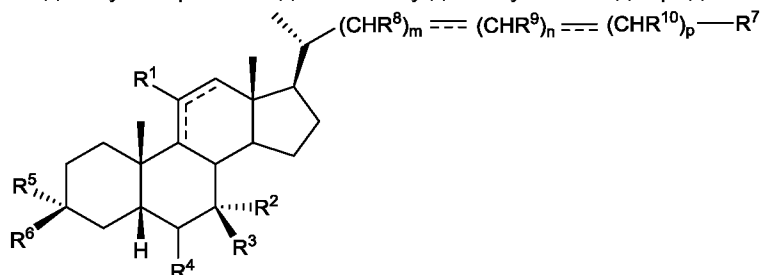
m дорівнює 0, 1 або 2;

n дорівнює 0 або 1;

p дорівнює 0 або 1; та

=== являє собою одинарний або подвійний зв'язок.

В одному з варіантів здійснення у даному винаході представлена сполука формули I,



(I),

або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або кон'югат із амінокислотою, де:

R¹ являє собою OH, алкокси, галоген або оксо;

кожен із R² і R³ незалежно являє собою H, OH, галоген або алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома з галогену або OH, або R² і R³, взяті разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють карбоніл;

R⁴ являє собою H, галоген, алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома з галогену або OH, алкеніл або алкініл;

кожен із R⁵ і R⁶ незалежно являє собою H, OH, OSO₃H, OCOCH₃, OPO₃H₂ або галоген, або R⁵ і R⁶, взяті разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють карбоніл;

R⁷ являє собою OSO₃H, OSO₂NH₂, OPO₃H₂, C(O)NHOH, 5-оксо-1,2,4-оксадіазоліл, 5-оксо-1,2,4-тіадіазоліл, оксазолідин-діоніл, тіазолідин-діоніл, 3-гідроксиізоксазоліл, 3-гідроксиізотіазоліл або 2,4-дифтор-3-гідроксифеніл;

кожен із R⁸, R⁹ і R¹⁰ незалежно являє собою H, OH, галоген або алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома з галогену або OH, або R⁸ і R⁹, взяті разом із атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють 3-6-членне карбоциклічне або гетероциклічне кільце, що містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з N, O та S, або R⁹ і R¹⁰, взяті разом із атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють 3-6-членне карбоциклічне або гетероциклічне кільце, що містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з N, O та S;

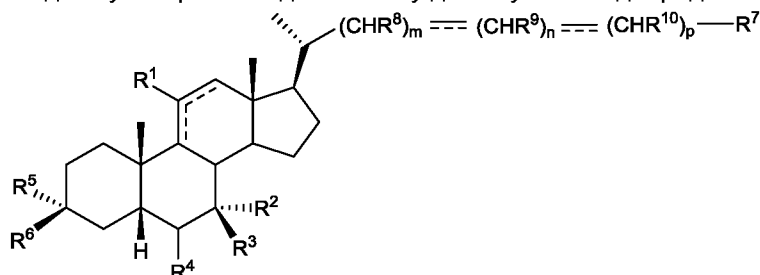
m дорівнює 0, 1 або 2;

n дорівнює 0 або 1;

p дорівнює 0 або 1; та

=== являє собою одинарний або подвійний зв'язок.

В одному з варіантів здійснення у даному винаході представлена сполука формули I,



(I),

або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або кон'югат із амінокислотою, де:

R¹ являє собою OH, алкокси, галоген або оксо;

R² являє собою H, OH, галоген або алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома з галогену або OH, або R² та R³, взяті разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють карбоніл;

R³ являє собою OH, галоген або алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома з галогену або OH, або R² та R³, взяті разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють карбоніл;

R⁴ являє собою H, галоген, алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома з галогену або OH, алкеніл або алкініл;

кожен із R⁵ і R⁶ незалежно являє собою H, OH, OSO₃H, OCOCH₃, OPO₃H₂ або галоген, або R⁵ і R⁶, взяті разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють карбоніл;

R⁷ являє собою OH, OSO₃H, SO₃H, OSO₂NH₂, SO₂NH₂, OPO₃H₂, PO₃H₂, CO₂H, C(O)NHOH, тетразоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, 5-оксо-1,2,4-оксадіазоліл, 5-оксо-1,2,4-тіадіазоліл, оксазолідин-діоніл, тіазолідин-діоніл, 3-гідроксиізоксазоліл, 3-гідроксиізотіазоліл або 2,4-

дифтор-3-гідроксифеніл;

кожен із R^8 , R^9 і R^{10} незалежно являє собою H, OH, галоген або алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома з галогену або OH, або R^8 і R^9 , взяті разом із атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють 3-6-членне карбоциклічне або гетероциклічне кільце, що містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з N, O та S, або R^9 і R^{10} , взяті разом із атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють 3-6-членне карбоциклічне або гетероциклічне кільце, що містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з N, O та S;

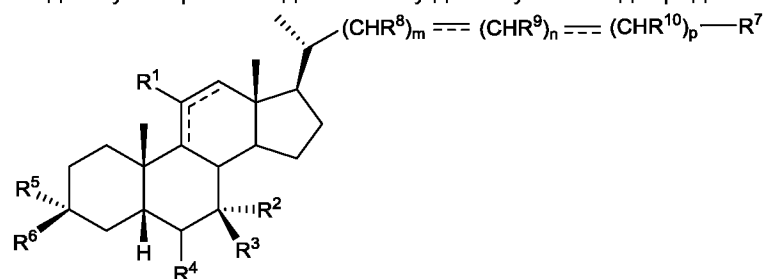
m дорівнює 0, 1 або 2;

n дорівнює 0 або 1;

p дорівнює 0 або 1; та

=== являє собою одинарний або подвійний зв'язок.

В одному з варіантів здійснення у даному винаході представлена сполука формули I,



(I),

або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або кон'югат із амінокислотою, де:

R^1 являє собою OH, алкокси, галоген або оксо;

кожен із R^2 і R^3 незалежно являє собою H, OH, галоген або алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома з галогену або OH, або R^2 і R^3 , взяті разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють карбоніл;

R^4 являє собою H, галоген, алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома з галогену або OH, алкеніл або алкініл;

R^5 являє собою OH, OSO_3H , $OCOCH_3$, OPO_3H_2 або галоген;

R^6 являє собою H, OH, OSO_3H , $OCOCH_3$, OPO_3H_2 або галоген,

або R^5 та R^6 , взяті разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють карбоніл;

R^7 являє собою OH, OSO_3H , SO_3H , OSO_2NH_2 , SO_2NH_2 , OPO_3H_2 , PO_3H_2 , CO_2H , $C(O)NHOH$, тетразоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, 5-оксо-1,2,4-оксадіазоліл, 5-оксо-1,2,4-тіадіазоліл, оксазолідин-діоніл, тіазолідин-діоніл, 3-гідроксиізоксазоліл, 3-гідроксиізотіазоліл або 2,4-дифтор-3-гідроксифеніл;

кожен із R^8 , R^9 і R^{10} незалежно являє собою H, OH, галоген або алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома з галогену або OH, або R^8 і R^9 , взяті разом із атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють 3-6-членне карбоциклічне або гетероциклічне кільце, що містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з N, O та S, або R^9 і R^{10} , взяті разом із атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють 3-6-членне карбоциклічне або гетероциклічне кільце, що містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з N, O та S;

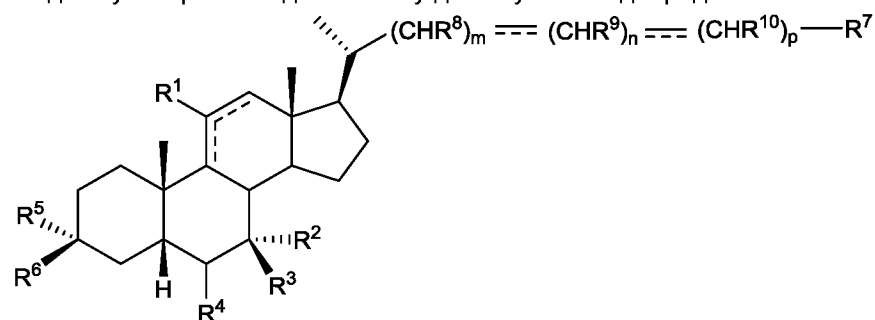
m дорівнює 0, 1 або 2;

n дорівнює 0 або 1;

p дорівнює 0 або 1; та

=== являє собою одинарний або подвійний зв'язок.

В одному з варіантів здійснення у даному винаході представлена сполука формули I,



(I),

або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або кон'югат із амінокислотою, де:

R^1 являє собою OH, алкокси, галоген або оксо;

кожен із R^2 і R^3 незалежно являє собою H, OH, галоген або алкіл, необов'язково заміщений

одним або декількома з галогену або OH, або R^2 і R^3 , взяті разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють карбоніл;

R^4 являє собою H, галоген, алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома з галогену або OH, алкеніл або алкініл;

5 R^5 являє собою H, OH, OSO_3H , $OCOCH_3$, OPO_3H_2 або галоген;

R^6 являє собою OH, OSO_3H , $OCOCH_3$, OPO_3H_2 або галоген,

або R^5 та R^6 , взяті разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють карбоніл;

10 R^7 являє собою OH, OSO_3H , SO_3H , OSO_2NH_2 , SO_2NH_2 , OPO_3H_2 , PO_3H_2 , CO_2H , $C(O)NHOH$, тетразоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, 5-оксо-1,2,4-оксадіазоліл, 5-оксо-1,2,4-тіадіазоліл, оксазолідин-діоніл, тіазолідин-діоніл, 3-гідроксиізоксазоліл, 3-гідроксиізотіазоліл або 2,4-дифтор-3-гідроксифеніл;

кожен із R^8 , R^9 і R^{10} незалежно являє собою H, OH, галоген або алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома з галогену або OH, або R^8 і R^9 , взяті разом із атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють 3-6-членне карбоциклічне або гетероциклічне кільце, що містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з N, O та S, або R^9 і R^{10} , взяті разом із атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють 3-6-членне карбоциклічне або гетероциклічне кільце, що містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з N, O та S;

m дорівнює 0, 1 або 2;

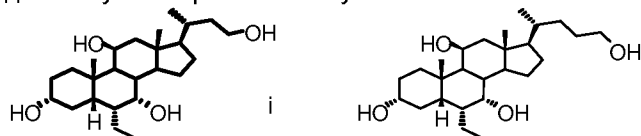
n дорівнює 0 або 1;

20 p дорівнює 0 або 1; та

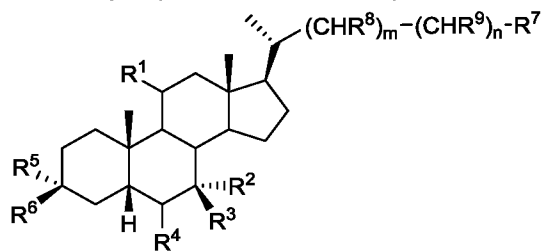
=== являє собою одинарний або подвійний зв'язок.

В одному з варіантів здійснення у даному винаході представлена сполука формули I, де R_7 являє собою OH.

25 В одному з варіантів здійснення у даному винаході представлена сполука формули I, де сполука вибрана із наступного:

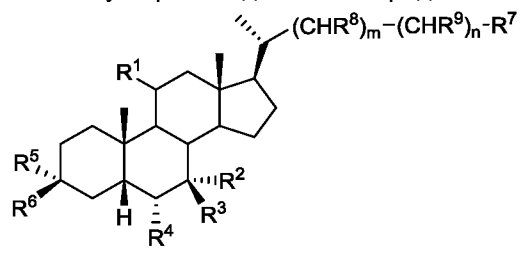


В одному варіанті здійснення представлена сполука, що стосується формули II,



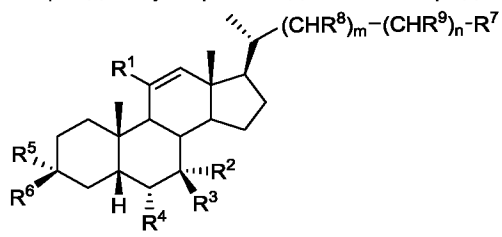
або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або кон'югат із амінокислотою.

30 В іншому варіанті здійснення представлена сполука, що стосується формули III,



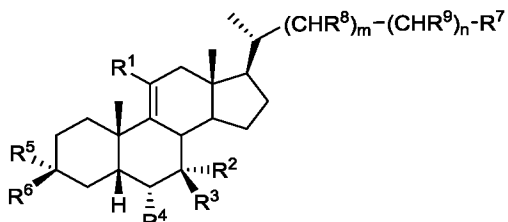
або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або кон'югат із амінокислотою.

У ще одному варіанті здійснення представлена сполука, що стосується формули IV,



35 або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або кон'югат із амінокислотою.

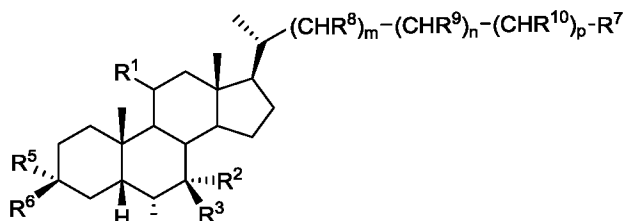
В одному варіанті здійснення представлена сполука, що стосується формули V,



(V),

або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або кон'югат із амінокислотою.

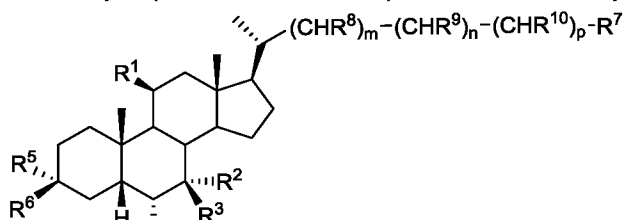
В іншому варіанті здійснення представлена сполука, що стосується формули VI,



(VI),

або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або кон'югат із амінокислотою.

В іншому варіанті здійснення представлена сполука, що стосується формули VII,



(VII),

або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або кон'югат із амінокислотою.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I, II, III, IV, V, VI або VII, де R¹ являє собою OH. В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I, II, III, IV, V, VI або VII, де R¹ являє собою галоген. В іншому варіанті здійснення R¹ являє собою фтор. В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I, II, III, IV, V, VI або VII, де R¹ являє собою C₁-C₆алкокси. В одному варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I, II або III, де R¹ являє собою оксо.

В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I, II, III, IV, V, VI або VII, де R² являє собою OH. В одному варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I, II, III, IV, V, VI або VII, де R² являє собою H або галоген. В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I, II, III, IV, V, VI або VII, де R² являє собою C₁-C₆алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома з галогену або OH.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I, II, III, IV, V, VI або VII, де R¹ являє собою OH, і R² являє собою OH.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I, II, III, IV, V, VI або VII, де R¹ являє собою OH, і R² являє собою H або галоген.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I, II, III, IV, V, VI або VII, де R¹ являє собою OH, і R² являє собою C₁-C₆алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома з галогену або OH.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I, II, III, IV, V, VI або VII, де R³ являє собою H. В одному варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I, II, III, IV, V, VI або VII, де R³ являє собою OH або галоген. В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I, II, III, IV, V, VI або VII, де R³ являє собою C₁-C₆алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома з галогену або OH.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I, II, III, IV, V, VI або VII, де R¹ являє собою OH, R² являє собою OH, та R³ являє собою H.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I, II, III, IV, V, VI або VII, де R¹ являє собою OH, R² являє собою OH, і R³ являє собою OH або галоген.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I, II, III, IV, V, VI або VII, де R¹ являє собою OH, R² являє собою OH, та R³ являє собою C₁-C₆алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома з галогену або OH.

В одному варіанті здійснення даних винахід стосується сполуки формули I, II, III, IV, V, VI або VII, де R^2 і R^3 , взяті разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють карбоніл.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I, II, III, IV, V, VI або VII, де R^4 являє собою H або галоген. В одному варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I, II, III, IV, V, VI або VII, де R^4 являє собою C_1 -С6алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома з галогену або OH. В одному варіанті здійснення R^4 являє собою C_2 -С6алкеніл або алкініл. В одному варіанті здійснення R^4 являє собою метил, етил або пропіл. В одному варіанті здійснення R^4 являє собою етил.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I, II, III, IV, V, VI або VII, де R¹ являє собою OH, R² являє собою OH, R³ являє собою H, і R⁴ являє собою метил, етил або пропіл.

В одному варіанті здійснення даних винахід стосується сполуки формули I, II, III, IV, V, VI або VII, де R¹ являє собою OH, R² являє собою OH, R³ являє собою H, і R⁴ являє собою C₁-C₆алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома з галогену або OH.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I, II, III, IV, V, VI або VII, де R¹ являє собою OH, R² являє собою OH, R³ являє собою H, і R⁴ являє собою C₂-С₆алкелніл або алкініл.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I, II, III, IV, V, VI або VII, де R^5 являє собою OH або H. В іншому варіанті здійснення R^5 являє собою OSO_3H , $OC(=O)CH_3$ або $OP(=O)(OH)_2$. В іншому варіанті здійснення R^5 являє собою галоген.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I, II, III, IV, V, VI або VII, де R¹ являє собою OH, R² являє собою OH, R³ являє собою H, R⁴ являє собою метил, етил або пропіл, і R⁵ являє собою OH або H.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I, II, III, IV, V, VI або VII, де R¹ являє собою OH, R² являє собою OH, R³ являє собою H, R⁴ являє собою C₁-C₆алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома з галогену або OH, і R⁵ являє собою OH або H.

В одному варіанті здійснення даних винахід стосується сполуки формули I, II, III, IV, V, VI або VII, де R⁶ являє собою OH або H. В іншому варіанті здійснення даних винахід стосується сполуки формули I, II, III, IV, V, VI або VII, де R⁶ являє собою OSO₃H, OCOCH₃ або OPO₃H₂. В іншому варіанті здійснення R⁶ являє собою галоген.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I, II, III, IV, V, VI або VII, де R⁵ і R⁶, взяті разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють карбоніл.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I, II, III, IV, V, VI або VII, де R^7 являє собою OH. В одному варіанті здійснення R^7 являє собою CO_2H . В одному варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I, II, III, IV, V, VI або VII, де R^7 являє собою OSO_3H . В окремому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I, II, III, IV, V, VI або VII, де R^7 являє собою SO_3H . В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I, II, III, IV, V, VI або VII, де R^7 являє собою OSO_2NH_2 або SO_2NH_2 . В окремому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I, II, III, IV, V, VI або VII, де R^7 являє собою OPO_3H_2 , PO_3H_2 або $C(O)NHOH$.

В окремому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I, II, III, IV, V, VI або VII, де R⁷ являє собою тетразоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, 5-оксо-1,2,4-оксадіазоліл, 5-оксо-1,2,4-тіадіазоліл, оксазолідин-діоніл, тіазолідин-діоніл, 3-гідроксиізоксазоліл, 3-гідроксиізотіазоліл або 2,4-дифтор-3-гідроксифеніл. В окремому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I, II, III, IV, V, VI або VII, де R⁷ являє собою тетразоліл. В окремому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I, II, III, IV, V, VI або VII, де R⁷ являє собою оксадіазоліл. В окремому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I, II, III, IV, V, VI або VII, де R⁷ являє собою тіадіазоліл. В окремому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I, II, III, IV, V, VI або VII, де R⁷ являє собою 5-оксо-1,2,4-оксадіазоліл. В одному варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I, II, III, IV, V, VI або VII, де R⁷ являє собою оксазолідин-діоніл. В одному варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I, II, III, IV, V, VI або VII, де R⁷ являє собою тіазолідин-діоніл. В одному варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I, II, III, IV, V, VI або VII, де R⁷ являє собою 2,4-дифтор-3-гідроксифеніл.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується сполучи формули I, II, III, IV, V, VI або VII, де R^8 являє собою H. В одному варіанті здійснення R^8 незалежно являє собою H або OH. В одному варіанті здійснення R^8 незалежно являє собою H або галоген. В одному варіанті здійснення R^8 незалежно являє собою H або алкіл. В одному варіанті здійснення R^8 незалежно являє собою H або алкіл, заміщений одним або декількома з галогену або OH.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I, II, III, IV, V, VI або VII, де R^9 являє собою H. В одному варіанті здійснення R^9 являє собою H або OH. В одному варіанті здійснення R^9 являє собою H або галоген. В одному варіанті здійснення R^9 являє собою H або алкіл. В одному варіанті здійснення R^9 являє собою H або алкіл, заміщений одним або декількома з галогену або OH.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I, II, III, IV, V, VI або VII, де R^8 і R^9 являють собою алкіл і взяті разом із атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють кільце з 3, 4, 5 або 6 атомів.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I, VI або VII, де R^{10} являє собою H. В одному варіанті здійснення R^{10} являє собою H або OH. В одному варіанті здійснення R^{10} являє собою H або галоген. В одному варіанті здійснення R^{10} являє собою H або алкіл. В одному варіанті здійснення R^{10} являє собою H або алкіл, заміщений одним або декількома з галогену або OH.

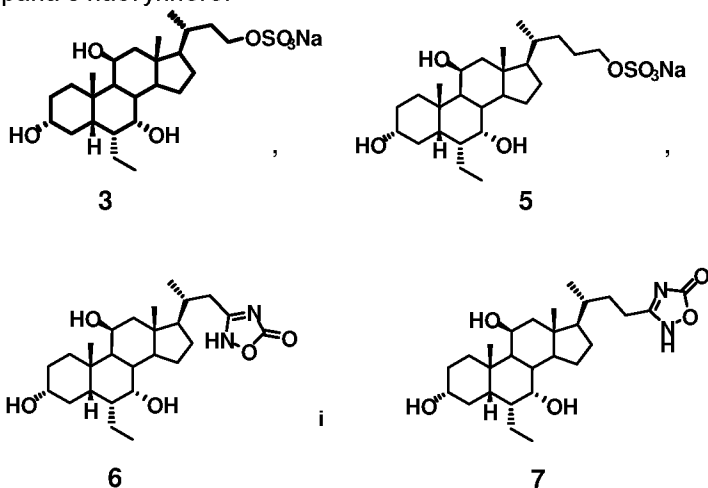
В одному варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I, VI або VII, де R^9 та R^{10} являють собою алкіл і взяті разом із атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють кільце з 3, 4, 5 або 6 атомів.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I, II, III, IV, V, VI або VII, де m дорівнює 0. В одному варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I, II, III, IV, V, VI або VII, де m дорівнює 1. В одному варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I, II, III, IV, V, VI або VII, де m дорівнює 2.

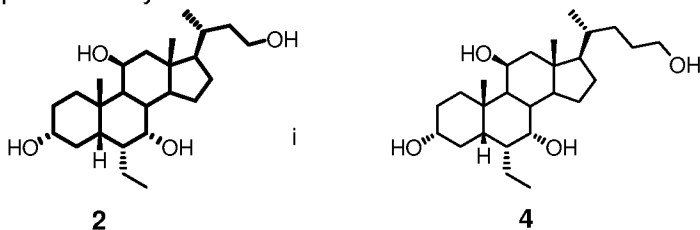
В одному варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I, II, III, IV, V, VI або VII, де n дорівнює 0. В одному варіанті здійснення n дорівнює 1.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I, VI або VII, де p дорівнює 0. В одному варіанті здійснення p дорівнює 1.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I, де сполука вибрана з наступного:



В одному з варіантів здійснення даний винахід стосується сполуки формули I, де сполука вибрана з наступного:



Сполуки за даним винаходом мають центри асиметрії і можуть бути виділені в оптично активних або рацемічних формах. У даній галузі добре відомо, як одержати оптично активні форми, наприклад, шляхом розділення рацемічних форм або шляхом синтезу з оптично активних вихідних матеріалів. Безліч геометричних ізомерів олефінів та їм подібних також можуть бути присутні в сполуках, описаних у даному документі, та всі подібні стабільні ізомери розглядаються в даному винаході. Цис- і транс- геометричні ізомери сполук за даним винаходом і можуть бути виділені у вигляді суміші ізомерів або у вигляді окремих ізомерних

форм. Передбачаються усі хіральні, діастереомерні, рацемічні та геометричні ізомерні форми структури, якщо чітко не вказана конкретна стереохімічна або ізомерна форма. Усі способи, застосовувані для одержання сполук за даним винаходом і проміжних сполук, одержаних згідно із даним документом, вважаються частиною даного винаходу. Усі таутомери показаних або

5 описаних сполук також вважаються частиною даного винаходу. Крім того, даний винахід також включає метаболіти сполук, описаних у даному документі.

Даний винахід також охоплює мічені ізотопами сполуки за даним винаходом або їхні фармацевтично прийнятні солі, сольвати або кон'югати із амінокислотами, що ідентичні наведеним у формулі даної заявки та з урахуванням її, але за винятком того факту, що один або декілька атомів замінені атомом з атомною масою або масовим числом, відмінним від атомної маси або масового числа, що найчастіше зустрічаються у природі. Приклади ізотопів, які можна вводити у сполуки за даним винаходом або їхні фармацевтично прийнятні солі, сольвати або кон'югати з амінокислотами, включають ізотопи водню, вуглецю, азоту, фтору, такі як ^3H , ^{11}C , ^{14}C і ^{18}F .

15 Ізотопи тритій, тобто ^3H , та вуглець-14, тобто ^{14}C , можна застосовувати з урахуванням простоти їх одержання та виявлення. Крім того, заміна на важчі ізотопи, такі як дейтерій, тобто ^2H , може забезпечувати певні терапевтичні переваги, зумовлені кращою метаболічною стабільністю, наприклад збільшенням періоду напіввиведення *in vivo* або зниженням потреб відносно доз, і, отже, може застосовуватися за певних умов. Мічені ізотопами сполуки за даним

20 винаходом або їхні фармацевтично прийнятні солі, сольвати або кон'югати з амінокислотами, як правило, можна одержувати шляхом здійснення процедур, розкритих у розділах Схеми та/або в розділі Приклади, шляхом заміни не міченого ізотопом реагенту легко доступним міченим ізотопом реагентом. Однак фахівцям у даній галузі буде зрозуміло, що не всі ізотопи можуть бути включені шляхом заміни не міченого ізотопом реагенту. В одному варіанті здійснення сполуки за даним винаходом або їхні фармацевтично прийнятні солі, сольвати або кон'югати з

25 амінокислотами не є міченими ізотопами. В одному варіанті здійснення дейтеровані сполуки за даним винаходом придатні для біоаналітичних аналізів. В іншому варіанті здійснення сполуки за даним винаходом або їхні фармацевтично прийнятні солі, сольвати або кон'югати з амінокислотами є міченими радіоактивним ізотопом.

30 Фармацевтичні композиції

"Фармацевтична композиція" являє собою склад, що містить одну або декілька сполук за даним винаходом у формі, придатній для введення суб'єкту. В одному варіанті здійснення фармацевтична композиція знаходиться у вигляді нерозфасованої або стандартної лікарської форми. Може бути переважним складання композицій у вигляді стандартної лікарської форми для полегшення введення та забезпечення рівномірності дозування. Стандартна лікарська форма, як використовується в даному документі, означає фізично окремі одиниці, придатні як

35 одиничні дози для суб'єкта, лікування якого здійснюється; при цьому кожна одиниця містить попередньо визначену кількість активного реагенту, розраховану на одержання бажаного терапевтичного ефекту, спільно з необхідним фармацевтичним носієм. Технічні вимоги до одиничних лікарських форм продиктовані унікальними характеристиками активних реагентів, а також конкретним терапевтичним ефектом, який повинен бути досягнутий, і обмеженнями, притаманними галузі одержання такого активного засобу для лікування індивідумів, і безпосередньо залежать від них.

Можливі склади включають склади, придатні для перорального, сублінгвального,

45 букального, парентерального

(наприклад, підшкірного, внутрішньом'язового або внутрішньовенного), ректального, місцевого, у тому числі трансдермального, інтраназального та інгаляційного введення. Найбільш придатні засоби введення для конкретного пацієнта будуть залежати від природи та тяжкості захворювання, що підлягає лікуванню, або природи застосовуваної терапії й від природи активної сполуки, але, де це можливо, для попередження та лікування FXR-опосередкованих захворювань і станів можна застосовувати пероральне введення. Склади, придатні для перорального введення, можуть бути представлені у вигляді окремих одиниць, таких як пігулки, капсули, саше, пастилки для розсмоктування, при цьому кожна із них містить попередньо визначену кількість активної сполуки; у вигляді порошків або гранул; у вигляді розчинів або суспензій у водних або неводних рідинах; або у вигляді емульсій типу "масло у воді" або "вода у маслі". Склади, придатні для сублінгвального або букального введення, включають пастилки для розсмоктування, що містять активну сполуку та, як правило, ароматизовану основу, наприклад, цукор і акацієву камедь або трагакантову камедь, і пастилки, що містять активну сполуку в інертній основі, такі як желатин і гліцерин або сахарозу й акацієву

50 камедь.

55

60

Склади, придатні для парентерального введення, зазвичай включають стерильні водні розчини, що містять попередньо визначену концентрацію активної сполуки; розчин може бути ізотонічним з кров'ю ймовірного одержувача. Додаткові склади, придатні для парентерального введення, включають склади, що містять фізіологічно придатні співрозчинники та/або

5

комплексоутворювачі, наприклад, поверхнево-активні речовини та циклодекстрини. Емульсії типу "масло у воді" також є придатними формами для складів для парентерального введення. Незважаючи на те, що такі розчини можна вводити внутрішньовенно, їх також можна вводити за допомогою підшкірної або внутрішньом'язової ін'єкції.

10

Склади, придатні для ректального введення, можуть бути представлені у вигляді супозиторіїв із одиничною дозою, що містять активний інгредієнт в одному або декількох твердих носіях, які утворюють основу супозиторію, наприклад, масло какао.

Склади, придатні для місцевого або інтраназального застосування, включають мазі, креми, лосьйони, пасти, гелі, розчини для розпилення, аерозолі та масла. Придатні носії для таких складів включають вазелінове масло, ланолін, поліетиленгліколи, спирти та їх комбінації.

15

Склади за даним винаходом можна одержувати за допомогою будь-якого придатного способу, зазвичай шляхом однорідного та ретельного змішування активної сполуки з рідинами або тонкоподрібненими твердими носіями або і тим, і іншим, у необхідних пропорціях, а потім, за необхідності, надання одержаній у результаті суміші необхідної форми.

20

Наприклад, пігулку можна одержати шляхом пресування однорідної суміші, що містить порошок або гранули активного інгредієнта та один або декілька необов'язкових інгредієнтів, таких як зв'язувальна речовина, змащувальний засіб, інертний розріджувач або поверхнево-активний диспергувальний засіб, або шляхом формування однорідної суміші порошкоподібного активного інгредієнта та інертного рідкого розріджувача. Придатні склади для введення шляхом інгаляції включають пилоподібні речовини з тонкодисперсними частинками або аерозолі, які

25

можуть бути утворені за допомогою різних типів дозувальних аерозольних балонів, що знаходяться під тиском, небулайзерів або інсуфляторів. Для внутрішньолегенового введення через порожнину рота розмір частинок порошку або крапель зазвичай знаходиться у діапазоні 0,5-10 мкм або може становити приблизно 1-5 мкм для забезпечення доставки у бронхіальне дерево. Для введення через носову порожнину можна застосовувати частинки з розміром у діапазоні 10-500 мкм для забезпечення утримування в порожнині носа.

30

Дозувальні інгалятори являють собою аерозольні дозатори під тиском, що зазвичай містять суспендований або розчинений склад активного інгредієнта в зрідженому газі-витискувачі. Під час застосування дані пристрої вивільняють склад через клапан, пристосований для доставки дозованого об'єму, зазвичай від 10 до 150 мкм із одержанням тонкодисперсного розпиленого складу, що містить активний інгредієнт. Придатні газі-витискувачі включають певні хлорофторуглеводневі сполуки, наприклад, дихлордифторметан, трихлорфторметан, дихлортетрафторетан та їх суміші. Склад може додатково містити один або декілька співрозчинників, наприклад, етанольні поверхнево-активні речовини, наприклад, олеїнову кислоту або сорбітан триолеат, антиоксиданти і придатні ароматизувальні засоби.

40

Небулайзери являють собою комерційно доступні пристрої, які трансформують розчини або суспензії активного інгредієнта в терапевтичний аерозоль або шляхом прискорення стисненого газу, як правило, повітря або кисню, через вузький дифузійний отвір, або шляхом ультразвукової активації. Придатні склади для застосування в небулайзерах складаються із активного інгредієнта в рідкому носії і містять не більше 40 % вага/вага складу, переважно менше 20 % вага/вага. Носієм, як правило, є вода або розведений водний розчин спирту, переважно зроблений ізотонічним із фізіологічними рідинами шляхом додавання, наприклад, хлориду натрію. Необов'язкові добавки включають консерванти, якщо склад одержаний нестерильним, наприклад, метилгідроксибензоат, антиоксиданти, ароматизувальні засоби, леткі

45

50

масла, буферні засоби та поверхнево-активні речовини. Придатні склади для введення шляхом інсуфляції включають дрібно подрібнені порошки, які можуть бути доставлені за допомогою інсуфлятора або вносяться у порожнину носа шляхом вдихання. В інсуфляторі порошок міститься у капсулах або картриджах, зазвичай зроблених із желатину або пластику, які або прокалюються, або відкриваються *in situ* і порошок доставляється повітрям, що проходить крізь пристрій під час інгаляції або за допомогою насоса з ручним управлінням. Порошок, застосовуваний в інсуфляторі, складається або лише з активного інгредієнта, або з порошкової суміші, що містить активний інгредієнт, придатний порошковий розріджувач, наприклад лактозу, та необов'язково поверхнево-активну речовину. Активний інгредієнт зазвичай становить від 0,1 до 100 % вага/вага складу.

55

60

У наступному варіанті здійснення у даному винаході представлена фармацевтична

композиція, що містить як активний інгредієнт сполуку за даним винаходом разом і/або в суміші щонайменше з одним фармацевтичним носієм або розріджувачем. Дані фармацевтичні композиції можна застосовувати для попередження або лікування представлених вище захворювань або станів.

5 Носій є фармацевтично прийнятним і повинен бути сумісним, тобто не мати шкідливої дії на інші інгредієнти у композиції. Носій може бути твердим або рідким і переважно складений у вигляді складу стандартної дози, наприклад, пігулки, яка може містити від 0,05 до 95 % за вагою активного інгредієнта. За необхідності, інші фізіологічно активні інгредієнти також можуть бути включені у фармацевтичні композиції за даним винаходом.

10 Окрім інгредієнтів, конкретно згаданих вище, склади за даним винаходом можуть включати інші засоби, відомі фахівцям у галузі фармацевтики, з урахуванням типу складу. Наприклад, склади, придатні для перорального введення, можуть включати ароматизувальні засоби, а склади, придатні для інтраназального введення можуть включати віддушки.

15 В одному з варіантів здійснення у даному винаході представлена фармацевтична композиція, що містить сполуки формули I і Ia-Iд та фармацевтично прийнятний носій або допоміжний засіб.

Способи лікування

Сполуки за даним винаходом придатні для терапії суб'єктів, наприклад ссавців, у тому числі людей. Зокрема, сполуки за даним винаходом придатні для способу лікування або
20 попередження захворювання або стану в суб'єкта, що включає введення суб'єкту, який потребує цього, ефективної кількості сполуки за даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або кон'югата з амінокислотою. В одному варіанті здійснення захворювання або стан опосередковані FXR (наприклад, FXR відіграє роль в ініціюванні або прогресуванні захворювання або стану). В одному варіанті здійснення захворювання або стан
25 опосередковані зниженою активністю FXR. В одному варіанті здійснення захворювання або стан вибраний із серцево-судинного захворювання, хронічного захворювання печінки, порушення ліпідного обміну, шлунково-кишкового захворювання, захворювання нирок, метаболічного захворювання, раку та неврологічного захворювання.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується способу лікування або
30 попередження серцево-судинного захворювання у суб'єкта, що включає введення суб'єкту, який потребує цього, ефективної кількості сполуки за даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або кон'югата з амінокислотою. В одному варіанті здійснення даний винахід стосується способу лікування серцево-судинного захворювання. В одному варіанті здійснення серцево-судинне захворювання вибране з атеросклерозу, артеріосклерозу,
35 дисліпідемії, гіперхолестеринемії, гіперліпідемії, гіперліпопротеїнемії і гіпертригліцеридемії.

Термін "гіперліпідемія" стосується наявності аномально підвищеного рівня ліпідів у крові. Гіперліпідемія може виникати щонайменше у трьох формах: (1) гіперхолестеринемія, тобто підвищений рівень холестерину; (2) гіпертригліцеридемія, тобто підвищений рівень
40 тригліцеридів; і (3) об'єднана гіперліпідемія, тобто комбінація гіперхолестеринемії й гіпертригліцеридемії.

Термін "дисліпідемія" стосується аномального рівня ліпопротеїнів у плазмі крові, у тому числі знижені та/або підвищені рівні ліпопротеїнів (наприклад, підвищені рівні LDL, VLDL і
знижені рівні HDL).

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується способу, вибраного із зниження
45 рівнів холестерину або модулювання метаболізму холестерину, катаболізму, поглинання харчового холестерину та зворотного транспорту холестерину в суб'єкта, що включає введення суб'єкту, який потребує цього, ефективної кількості сполуки за даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або кон'югата з амінокислотою.

В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується способу лікування або попередження
50 захворювання, що негативно впливає на рівні холестерину, тригліцериду або жовчних кислот у суб'єкта, який включає введення суб'єкту, який потребує цього, ефективної кількості сполуки за даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або кон'югата з амінокислотою.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується способу зниження кількості
55 тригліцеридів у суб'єкта, що включає введення суб'єкту, який потребує цього, ефективної кількості сполуки за даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або кон'югата з амінокислотою.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується способу лікування або
60 попередження хворобливого стану, пов'язаного з підвищеним рівнем холестерину в суб'єкта, що включає введення суб'єкту, який потребує цього, ефективної кількості сполуки за даним

винаходом або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або кон'югата з амінокислотою. В одному варіанті здійснення даний винахід стосується способу лікування хворобливого стану, пов'язаного з підвищеним рівнем холестерину в суб'єкта. В одному варіанті здійснення даний винахід стосується способу попередження хворобливого стану, пов'язаного з підвищеним рівнем холестерину в суб'єкта. В одному варіанті здійснення хворобливий стан вибраний з ішемічної хвороби серця, стенокардії, захворювання сонної артерії, інсультів, артеріосклерозу головного мозку та ксантоми.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується способу лікування або попередження розладу ліпідного обміну в суб'єкта, що включає введення суб'єкту, який потребує цього, ефективної кількості сполуки за даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або кон'югата з амінокислотою. В одному варіанті здійснення даний винахід стосується способу лікування розладу ліпідного обміну. В одному варіанті здійснення даний винахід стосується способу попередження розладу ліпідного обміну.

Порушення ліпідного обміну являють собою термін для аномалій, пов'язаних із холестеринем і тригліцеридами. Ліпідні аномалії пов'язані з підвищеним ризиком судинного захворювання й, зокрема, серцевих нападів та інсультів. Аномалії у випадку порушень ліпідного обміну являють собою комбінацію генетичної схильності, а також природи харчового раціону. Безліч порушень ліпідного обміну пов'язані з наявністю зайвої ваги. Порушення ліпідного обміну також можуть бути пов'язані з іншими захворюваннями, у тому числі з діабетом, метаболічним синдромом (іноді називається синдромом резистентності до інсуліну), гіпоактивною щитовидною залозою, або результатом деяких лікарських препаратів (таких як препарати, застосовувані у схемах для попередження відторгнення у людей, у яких були трансплантації органів).

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується способу лікування або попередження одного або декількох симптомів захворювання, що негативно впливає на метаболізм ліпідів (тобто ліподистрофії) у суб'єкта, та включає введення суб'єкту, який потребує цього, ефективної кількості сполуки за даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або кон'югата з амінокислотою. В одному варіанті здійснення даний винахід стосується способу лікування одного або декількох симптомів захворювання, що негативно впливає на метаболізм ліпідів. В одному варіанті здійснення даний винахід стосується способу попередження одного або декількох симптомів захворювання, що негативно впливає на метаболізм ліпідів.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується способу зменшення накопичення ліпідів у суб'єкта, що включає введення суб'єкту, який потребує цього, ефективної кількості сполуки за даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або кон'югата з амінокислотою.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується способу лікування або попередження хронічного захворювання печінки у суб'єкта, що включає введення суб'єкту, який потребує цього, ефективної кількості сполуки за даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або кон'югата з амінокислотою. В одному варіанті здійснення даний винахід стосується способу лікування хронічного захворювання печінки. В одному варіанті здійснення даний винахід стосується способу попередження хронічного захворювання печінки. В одному варіанті здійснення хронічне захворювання печінки вибране з первинного біліарного цирозу (PBC), церебросухожильного ксантоматозу (CTX), первинного склерозивного холангіту (PSC), холестази, спричиненого лікарськими засобами, внутрішньопечінкового холестази вагітних, пов'язаного з парентеральним харчуванням холестази (PNAC), пов'язаного з надмірним ростом бактерій або сепсисом холестази, автоімунного гепатиту, хронічного вірусного гепатиту, алкогольної хвороби печінки, неалкогольної жирової хвороби печінки (NAFLD), неалкогольного стеатогепатиту (NASH), пов'язаної із трансплантацією печінки хвороби "трансплантат проти хазяїна", регенерації печінки живого донора, вродженого фіброхолангіокістозу печінки, холедохолітіазу, гранулематозного захворювання печінки, внутрішньо- або зовнішньопечінкового злоякісного новоутворення, синдрому Шегрена, саркоїдозу, хвороби Вільсона, хвороби Гоше, гемохроматозу і дефіциту альфа-1-антитрипсину.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується способу лікування або попередження одного або декількох симптомів холестази, у тому числі ускладнень холестази в суб'єкта, що включає введення суб'єкту, який потребує цього, ефективної кількості сполуки за даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або кон'югата з амінокислотою. В одному варіанті здійснення даний винахід стосується способу лікування одного або декількох симптомів холестази. В одному варіанті здійснення даний винахід стосується попередження одного або декількох симптомів холестази.

Холестаз зазвичай спричинений факторами всередині печінки (внутрішньопечінковими) або ззовні печінки (зовнішньопечінковими) і призводить до накопичення жовчних солей, жовчного пігменту білірубину і ліпідів у кровотоці замість нормального виведення. Внутрішньопечінковий холестаз характеризується поширеним закупорюванням невеликих каналів або порушеннями, такими як гепатит, який погіршує здатність організму виводити жовч. Внутрішньопечінковий холестаз також може бути спричинений алкогольною хворобою печінки, первинним біліарним цирозом, раком, який розповсюдився (метастазував) з іншої частини організму, первинним склерозивним холангітом, каменями у жовчному міхурі, жовчною колікою і гострим холециститом. Він також може виникати як ускладнення внаслідок хірургічного втручання, серйозної травми, муковісцидозу, інфекції або внутрішньовенного харчування або може бути спричинений застосуванням лікарських засобів. Холестаз також може виникати як ускладнення під час вагітності та часто розвивається протягом другого та третього триместрів.

Зовнішньопечінковий холестаз найчастіше спричинений холедохолітіазом (каменями у жовчних протоках), доброякісними біліарними стриктурами (незловияснене звуження загальної протоки), холангіокарциномою (карциномою із епітелію проток) та карциномою підшлункової залози. Зовнішньопечінковий холестаз може виникати як побічний ефект багатьох лікарських препаратів.

Сполуку за даним винаходом можна застосовувати для лікування або попередження одного або декількох симптомів внутрішньопечінкового або зовнішньопечінкового холестаза, у тому числі без обмеження атрезії жовчних проток, холестаза вагітних, неонатального холестаза, холестаза, спричиненого лікарськими засобами, холестаза, що виникає у випадку зараження гепатитом С, хронічного холестатичного захворювання печінки, такого як первинний біліарний цироз (PBC) і первинний склерозивний холангіт (PSC).

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується способу підвищення регенерації печінки у суб'єкта, що включає введення суб'єкту, який потребує цього, ефективної кількості сполуки за даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі, сольову або кон'югата з амінокислотою. В одному варіанті здійснення спосіб являє собою підвищення регенерації печінки для трансплантації печінки.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується способу лікування або попередження фіброзу в суб'єкта, що включає введення суб'єкту, який потребує цього, ефективної кількості сполуки за даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі, сольову або кон'югата з амінокислотою. В одному варіанті здійснення даний винахід стосується способу лікування фіброзу. В одному варіанті здійснення даний винахід стосується способу попередження фіброзу.

Відповідно, застосовуваний у даному документі термін фіброз стосується всіх визнаних фіброзних порушень, у тому числі фіброзу внаслідок патологічних станів або захворювань, фіброзу внаслідок фізичної травми ("травматичний фіброз"), фіброзу внаслідок радіаційного пошкодження та фіброзу внаслідок дії хіміотерапії. Застосовуваний у даному документі термін "фіброз органів" включає без обмеження фіброз печінки, фіброз нирок, фіброз легені та фіброз кишечника. "Травматичний фіброз" включає без обмеження фіброз, що виникає після хірургічного втручання (хірургічне рубцювання), випадкову фізичну травму, опіки та гіпертрофічне рубцювання.

Як використовується у даному документі "фіброз печінки" включає фіброз печінки внаслідок будь-якої причини, у тому числі без обмеження вірусний фіброз печінки, який, наприклад, спричинений вірусом гепатиту В або С;

дією алкоголю (алкогольна хвороба печінки), певних фармацевтичних сполук, у тому числі без обмеження метотрексатом, деякими хіміотерапевтичними засобами і тривалим прийомом миш'яковистих препаратів або вітаміну А в дуже великих дозах, окислювальним стресом, променевою терапією раку або певними промисловими хімічними речовинами, у тому числі без обмеження тетраклоридом вуглецю і диметилнітрозаміну; та захворюваннями, такими як первинний біліарний цироз, первинний склерозивний холангіт, жирова дегенерація печінки, ожиріння, неалкогольний стеатогепатит, муковісцидоз, гемохроматоз, аутоімунний гепатит і стеатогепатит. Наявна в даний час терапія фіброзу печінки перш за все направлена на видалення збудника захворювання, наприклад, видалення надлишкового заліза (наприклад, у випадку гемохроматозу), зниження вірусного навантаження (наприклад, у випадку хронічного вірусного гепатиту) або усунення чи зменшення дії токсинів (наприклад, у випадку алкогольної хвороби печінки). Протизапальні лікарські засоби, такі як кортикостероїди та колхіцин, також відомі для застосування при лікуванні запалення, яке може призвести до фіброзу печінки. Як відомо у даній галузі, фіброз печінки може бути клінічно класифікований на п'ять ступенів тяжкості (S0, S1, S2, S3 і S4), зазвичай на основі гістологічного дослідження біопсійного зразка.

S0 вказує на відсутність фіброзу, тоді як S4 вказує на цироз. Хоча існують різні критерії встановлення тяжкості фіброзу печінки, загалом на ранніх стадіях фіброзу виявляють окремі локалізовані ділянки рубцювання в одному порталі (зоні) печінки, тоді як пізніші стадії фіброзу ідентифікують за містковим фіброзом (рубцювання, яке перетинає зони печінки).

5 В одному варіанті здійснення даний винахід стосується способу лікування або попередження фіброзу органів у суб'єкта, що включає введення суб'єкту, який потребує цього, ефективної кількості сполуки за даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або кон'югата з амінокислотою. В одному варіанті здійснення фіброз являє собою фіброз печінки.

10 В одному варіанті здійснення даний винахід стосується способу лікування або попередження шлунково-кишкового захворювання в суб'єкта, що включає введення суб'єкту, який потребує цього, ефективної кількості сполуки за даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або кон'югата з амінокислотою. В одному варіанті здійснення даний винахід стосується способу лікування захворювання шлунково-кишкового тракту. В одному
15 варіанті здійснення даний винахід стосується способу попередження захворювання шлунково-кишкового тракту. В одному варіанті здійснення захворювання шлунково-кишкового тракту вибрано із запального захворювання кишківника (IBD), синдрому подразненого кишківника (IBS), надмірного росту бактерій, мальабсорбції, пострадіаційного коліту та мікроскопічного коліту. В одному варіанті здійснення запальне захворювання кишківника вибрано з хвороби Крона та виразкового коліту.

20 В одному варіанті здійснення даний винахід стосується способу лікування або попередження захворювання нирок у суб'єкта, що включає введення суб'єкту, який потребує цього, ефективної кількості сполуки за даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або кон'югата з амінокислотою. В одному варіанті здійснення даний винахід стосується способу лікування захворювання нирок. В одному варіанті здійснення даний винахід стосується способу попередження захворювання нирок. В одному варіанті здійснення захворювання нирок вибрано з діабетичної нефропатії, фокально-сегментарного гломерулосклерозу (FSGS), гіпертонічного нефросклерозу, хронічного гломерулонефриту, хронічної посттрансплантаційної нефропатії, хронічного інтерстиціального нефриту та полікістозного захворювання нирок.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується способу лікування або попередження метаболічного захворювання у суб'єкта, що включає введення суб'єкту, який потребує цього, ефективної кількості сполуки за даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або кон'югата з амінокислотою. В одному варіанті здійснення даний
35 винахід стосується способу лікування захворювання нирок. В одному варіанті здійснення даний винахід стосується способу попередження захворювання нирок. В одному варіанті здійснення метаболічне захворювання вибрано з резистентності до інсуліну, гіперглікемії, цукрового діабету, спричиненого ожирінням діабету та ожиріння. В одному варіанті здійснення цукровий діабет являє собою діабет I типу. В одному варіанті здійснення цукровий діабет являє собою
40 діабет II типу.

Цукровий діабет, більш відомий як діабет, стосується захворювання або стану, який зазвичай характеризується метаболічними дефектами у виробленні та утилізації глюкози, що призводить до нездатності підтримувати рівень цукру в крові та організмі.

У випадку діабету II типу, захворювання характеризується резистентністю до інсуліну, під час якої інсулін втрачає здатність проявляти свої біологічні ефекти у широкому діапазоні концентрацій. Ця резистентність, що перешкоджає чутливості до інсуліну, призводить до недостатньої активації інсуліну під час поглинання глюкози, окиснення та зберігання у м'язах, а також недостатнього пригнічення інсуліном ліполізу в жировій тканині та вироблення глюкози і секреції в печінці. У результаті виникає підвищений рівень глюкози в крові, що називають
50 "гіперглікемією". Неконтрольована гіперглікемія пов'язана з підвищеною та передчасною смертністю внаслідок підвищеного ризику мікросудинних і макросудинних захворювань, у тому числі ретинопатії (погіршення або втрата зору через пошкодження кровоносних судин в очах); нейропатії (пошкодження нервів і проблеми з ногами внаслідок пошкодження кровоносних судин нервової системи) і нефропатії (захворювання нирок внаслідок пошкодження кровоносних судин у нирках), підвищеного кров'яного тиску, порушення мозкового кровообігу та ішемічної хвороби серця. Таким чином, контроль гомеостазу глюкози є критично важливим підходом для лікування діабету.

Була сформована гіпотеза, що резистентність до інсуліну об'єднує кластеризацію гіпертонії, порушення толерантності до глюкози, гіперінсулінемію, підвищені рівні тригліцеридів і знижений холестерин HDL і центральне та загальне ожиріння. Асоціація резистентності до інсуліну з
60

порушенням толерантності до глюкози, збільшенням рівня тригліцеридів у плазмі та зниженням концентрації холестерину ліпопротеїнів високої щільності, гіпертонією, гіперурікемією, меншими щільнішими частинками ліпопротеїнів низької щільності та вищими рівнями циркулюючої інгібітора активатора плазміногену 1-го типу була названа "синдром Х". Відповідно, представлені способи лікування або попередження будь-яких порушень, пов'язаних з резистентністю до інсуліну, у тому числі кластер захворювань, станів або порушень, які становлять "синдром Х". В одному варіанті здійснення даний винахід стосується способу лікування або попередження метаболічного синдрому в суб'єкта, що включає введення суб'єкту, який потребує цього, ефективною кількістю сполуки за даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі, сольову або кон'югату з амінокислотою. В одному варіанті здійснення даний винахід стосується способу лікування метаболічного синдрому. В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується способу попередження метаболічного синдрому.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується способу лікування або попередження раку в суб'єкта, що включає введення суб'єкту, який потребує цього, ефективною кількістю сполуки за даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі, сольову або кон'югату з амінокислотою. В одному варіанті здійснення даний винахід стосується способу лікування раку. В одному варіанті здійснення раку вибраний із гепатоцелюлярної карциноми, колоректального раку, раку шлунка, раку нирок, раку передміхурової залози, раку наднирників, раку підшлункової залози, раку молочної залози, раку сечового міхура, раку слинних залоз, раку яєчників, раку тіла матки та раку легень. В одному варіанті здійснення раку являє собою гепатоцелюлярну карциному. В одному варіанті здійснення раку являє собою колоректальний рак. В одному варіанті здійснення раку являє собою рак шлунка. В одному варіанті здійснення раку являє собою рак нирок. В одному варіанті здійснення раку являє собою рак передміхурової залози. В одному варіанті здійснення раку являє собою рак наднирників. В одному варіанті здійснення раку являє собою рак підшлункової залози. В одному варіанті здійснення раку являє собою рак молочної залози. В одному варіанті здійснення раку являє собою рак сечового міхура. В одному варіанті здійснення раку являє собою рак слинних залоз. В одному варіанті здійснення раку являє собою рак яєчників. В одному варіанті здійснення раку являє собою рак тіла матки. В одному варіанті здійснення раку являє собою рак легень.

В іншому варіанті здійснення щонайменше один із засобів, вибраних із сорафенібу, сунітинібу, ерлотинібу або іматинібу, вводять спільно зі сполукою за даним винаходом для лікування раку. В одному варіанті здійснення щонайменше один із засобів, вибраних із абареліксу, алдеслейкіну, алопуринолу, алтретаміну, аміфостину, анастразолу, бевацизумабу, капецитабіну, карбоплатину, цисплатину, доцетакселу, доксорубіцину, ерлотинібу, ексеместану, 5-фторурацилу, фулвестранту, гемцитабіну, ацетату гозереліну, іринотекану, лапатинібу, дитозилату, петрозолу, лейковорину, левамизолу, оксаліплатину, паклітакселу, панітумумабу, пеметрекседу, натрію, порфимеру натрію, тамоксифену, топотекану та трастузумабу, вводять спільно зі сполукою за даним винаходом для лікування раку.

Відповідне лікування видів раку залежить від типу клітини, із якої утворена пухлина, ступеня та тяжкості злоякісного новоутворення та генетичного порушення, яке сприяє розвитку пухлини.

Системи встановлення стадії раку описують ступінь прогресування раку. Загалом, системи встановлення стадії описують, як далеко розповсюдилась пухлина, та розподіляють пацієнтів із подібним прогнозом і лікуванням у групу з тією самою стадією. Як правило, існують гірші прогнози для пухлин, які стали інвазивними або метастазованими.

В одному типі системи встановлення стадії випадки групують у чотири стадії, позначені римськими цифрами від I до IV. На стадії I види раку часто локалізовані та зазвичай виліковні. Види раку на стадії II і IIIA зазвичай більш розвинені та, можливо, розповсюдились у навколишні тканини та поширились на лімфатичні вузли. Види раку на стадії IV включають метастатичні види раку, які поширились на ділянки за межами лімфатичних вузлів.

Інша система встановлення стадії являє собою встановлення стадії TNM, що позначає категорії: пухлина, вузли та метастази. У цій системі злоякісні пухлини описані залежно від тяжкості окремих категорій. Наприклад, T класифікує ступінь первинної пухлини від 0 до 4, при цьому 0 являє собою злоякісну пухлину, яке не має інвазивної активності, а 4 являє собою злоякісну пухлину, яка розповсюдилась в інші органи, поширюючись із вихідної ділянки. N класифікує ступінь залученості лімфатичних вузлів, при цьому 0 являє собою злоякісне новоутворення без участі лімфатичних вузлів, а 4 являє собою злоякісне новоутворення з великим залученням лімфатичних вузлів. M класифікує ступінь метастазування від 0 до 1, при цьому 0 являє собою злоякісне новоутворення без метастазів, а 1 являє собою злоякісне новоутворення з метастазами.

Дані системи встановлення стадії або варіації даних систем встановлення стадії або інші придатні системи встановлення стадії можна застосовувати для опису пухлини, наприклад, гепатоцелюлярної карциноми. Для лікування гепатоцелюлярного раку в залежності від стадії та особливостей раку доступно лише декілька варіантів. Варіанти лікування включають хірургічне втручання, лікування за допомогою сорафенібу та види таргетної терапії. Загалом, хірургічне втручання є першою лінією лікування ранньої стадії локалізованого гепатоцелюлярного раку. Для лікування інвазивних і метастатичних пухлин можуть використовуватись додаткові систематичні способи лікування.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується способу лікування або попередження каменів у жовчному міхурі у суб'єкта, що включає введення суб'єкту, який потребує цього, ефективною кількістю сполуки за даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або кон'югата з амінокислотою. В одному варіанті здійснення даний винахід стосується способу лікування каменів у жовчному міхурі. В одному варіанті здійснення даний винахід стосується способу попередження каменів у жовчному міхурі.

Жовчний камінь являє собою кристалічний конкремент, утворений у жовчному міхурі шляхом відкладення жовчних компонентів. Ці камені утворюються у жовчному міхурі, але можуть дистально проходити в інші частини жовчного тракту, такі як міхурова протока, загальна жовчна протока, протока підшлункової залози або фатерова ампула. Рідко, у випадках сильного запалення, жовчні камені можуть прориватись через жовчний міхур у суміжну кишку, потенційно спричиняючи обструкцію, яку називають жовчнокам'яною непрохідністю кишківника. Наявність каменів у жовчному міхурі може призводити до гострого холециститу, запального стану, який характеризується утриманням жовчі в жовчному міхурі та часто вторинною інфекцією кишковими мікроорганізмами, переважно *Escherichia coli*, і видами бактероїдів.

Наявність жовчних каменів у інших частинах міхурової протоки може спричинити обструкцію міхурових проток, яка може призводити до серйозних станів, таких як висхідний холангіт або панкреатит.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується способу лікування або попередження холестеринової жовчнокам'яної хвороби у суб'єкта, що включає введення суб'єкту, який потребує цього, ефективною кількістю сполуки за даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або кон'югата з амінокислотою. В одному варіанті здійснення даний винахід стосується способу лікування холестеринової жовчнокам'яної хвороби. В одному варіанті здійснення даний винахід стосується способу попередження холестеринової жовчнокам'яної хвороби.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується способу лікування або попередження неврологічного захворювання у суб'єкта, що включає введення суб'єкту, який потребує цього, ефективною кількістю сполуки за даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або кон'югата з амінокислотою. В одному варіанті здійснення даний винахід стосується способу лікування неврологічного захворювання. В одному варіанті здійснення даний винахід стосується способу попередження неврологічного захворювання. В одному варіанті здійснення неврологічне захворювання являє собою інсульт.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується способу, описаного в даному документі, та в якому, крім того, сполуку вводять за допомогою шляху, вибраного із перорального, парентерального, внутрішньом'язового, інтраназального, сублінгвального, інтратрахеального, інгаляційного, очного, вагінального, ректального й інтрацеребровентрикулярного. В одному варіанті здійснення шлях являє собою пероральний шлях.

В одному варіанті здійснення сполука, використовувана в одному або декількох способах, описаних у даному документі, являє собою агоніст FXR. В одному варіанті здійснення сполука являє собою селективний агоніст FXR. В іншому варіанті здійснення сполука не активує TGR5. В одному варіанті здійснення сполука не активує інші ядерні рецептори, залучені до метаболічних шляхів (наприклад, як виміряно за допомогою аналізу AlphaScreen). В одному варіанті здійснення такі інші ядерні рецептори, залучені до метаболічних шляхів, вибрані з LXR β , PXR, CAR, PPAR α , PPAR δ , PPAR γ , RAR, RAR α , VDR, TR, PR, RXR, GR і ER. В одному варіанті здійснення сполука індукує апоптоз.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується способу регулювання рівня експресії одного або декількох генів, залучених до гомеостазу жовчної кислоти.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується способу зниження рівня експресії одного або декількох генів, вибраних із CYP7a1 і SREBP-IC, в клітині шляхом введення у клітину сполуки за даним винаходом. В одному варіанті здійснення даний винахід стосується способу підвищення регулювання рівня експресії одного або декількох генів, вибраних із OST α , OST β ,

BSEP, SHP, UGT2B4, MRP2, FGF-19, PPAR γ , PLTP, APOCII і PEPCK, в клітині шляхом введення у клітину сполуки за даним винаходом.

Даний винахід також стосується виготовлення лікарського препарату для лікування або попередження захворювання або стану (наприклад, захворювання або стану, опосередкованих FXR), де лікарський препарат містить сполуку за даним винаходом або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват або кон'югат із амінокислотою. В одному варіанті здійснення даний винахід стосується виготовлення лікарського препарату для лікування або попередження будь-якого з захворювань або станів, описаних вище в даному документі, де лікарський препарат містить сполуку за даним винаходом або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват або кон'югат із амінокислотою.

Даний винахід також стосується композиції для застосування у способі лікування або попередження захворювання або стану (наприклад, захворювання або стану, опосередкованих FXR), де композиція містить сполуку за даним винаходом або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват або кон'югат із амінокислотою. В одному варіанті здійснення даний винахід стосується композиції для застосування у способі лікування або попередження будь-якого з захворювань або станів, описаних вище в даному документі, де композиція містить сполуку за даним винаходом або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват або кон'югат із амінокислотою.

Способи за даним винаходом включають стадію введення ефективної кількості сполуки за даним винаходом. Застосовуваний у даному документі термін "ефективна кількість" стосується кількості сполуки за даним винаходом, яка є достатньою для досягнення вказаного ефекту.

Відповідно, ефективна кількість сполуки за даним винаходом, застосовувана в способі попередження або лікування опосередкованих FXR захворювань або станів, буде являти собою кількість, достатню для попередження або лікування опосередкованого FXR захворювання або стану.

Подібним чином, ефективна кількість сполуки за даним винаходом для застосування у способі попередження або лікування холестатичного захворювання печінки або збільшення відтоку жовчі буде являти собою кількість, достатню для підвищення відтоку жовчі в кишківник.

Кількість сполуки за даним винаходом, яка потрібна для досягнення необхідного біологічного ефекту, буде залежати від ряду факторів, таких як застосування, для якого вона призначена, засобів введення й одержувача, та в кінцевому рахунку буде на розсуд супутнього лікаря або ветеринара. Як правило, очікується, що звичайна добова доза для лікування опосередкованого FXR захворювання та стану, наприклад, буде знаходитися у діапазоні від приблизно 0,01 мг/кг до приблизно 100 мг/кг. Дану дозу можна вводити у вигляді одиничної дози або у вигляді декількох окремих стандартних доз або у вигляді неперервної інфузії. Подібні дозування будуть застосовуватись для лікування інших захворювань, станів та в способах лікування, у тому числі в профілактиці та лікуванні холестатичних захворювань печінки.

В одному з варіантів здійснення у даному винаході представлений спосіб лікування або попередження захворювання або стану в суб'єкта, який потребує цього, що включає введення ефективної кількості сполуки формули I або Ia-IId або її фармацевтично прийнятої солі, сольвату або кон'югата з амінокислотою, та при цьому захворювання або стан опосередковані FXR.

В одному з варіантів здійснення у даному винаході представлений спосіб лікування або попередження захворювання або стану в суб'єкта, який потребує цього, що включає введення ефективної кількості сполуки формули I або Ia-IId, де захворювання вибране із серцево-судинного захворювання, хронічного захворювання печінки, порушення ліпідного обміну, захворювання шлунково-кишкового тракту, захворювання нирок, метаболічного захворювання, раку та неврологічного захворювання.

В одному з варіантів здійснення у даному винаході представлений спосіб лікування або попередження захворювання або стану в суб'єкта, який потребує цього, що включає введення ефективної кількості сполуки формули I або Ia-IId, де захворювання являє собою серцево-судинне захворювання, вибране з атеросклерозу, артеріосклерозу, дисліпідемії, гіперхолестеринемії, гіперліпідемії, гіперліпопротеїнемії та гіпертригліцеридемії.

В одному з варіантів здійснення у даному винаході представлений спосіб лікування або попередження захворювання або стану в суб'єкта, який потребує цього, що включає введення ефективної кількості сполуки формули I або Ia-IId, де захворювання являє собою хронічне захворювання печінки, вибране з первинного біліарного цирозу (PBC), церебросухожильного ксантоматозу (CTX), первинного склерозивного холангіту (PSC), холестази, спричиненого лікарськими засобами, внутрішньопечінкового холестази вагітних, пов'язаного із парентеральним харчуванням холестази (PNAC), пов'язаного з надмірним ростом бактерій або сепсисом холестази, автоімунного гепатиту, хронічного вірусного гепатиту, алкогольної хвороби

печінки, неалкогольної жирової хвороби печінки (NAFLD), неалкогольного стеатогепатиту (NASH), пов'язаної з трансплантацією печінки хвороби "трансплантат проти хазяїна", регенерації печінки живого донора, вродженого фіброхолангіокістозу печінки, холедохолітазу, гранулематозного захворювання печінки, внутрішньо- або зовнішньопечінкового злоякісного новоутворення, синдрому Шегрена, саркоїдозу, хвороби Вільсона, хвороби Гоше, гемохроматозу та дефіциту альфа-1-антитрипсину.

В одному з варіантів здійснення у даному винаході представлений спосіб лікування або попередження захворювання або стану в суб'єкта, який потребує цього, що включає введення ефективної кількості сполуки формули I або Ia-Ic, де захворювання являє собою захворювання шлунково-кишкового тракту, вибране із запального захворювання кишківника (IBD), синдрому подразненого кишківника (IBS), надмірного росту бактерій, мальабсорбції, пострадіаційного коліту та мікроскопічного коліту.

В одному з варіантів здійснення у даному винаході представлений спосіб лікування або попередження захворювання або стану в суб'єкта, який потребує цього, що включає введення ефективної кількості сполуки формули I або Ia-Ic, де запальне захворювання кишківника являє собою хворобу Крона або виразковий коліт.

В одному з варіантів здійснення у даному винаході представлений спосіб лікування або попередження захворювання або стану в суб'єкта, який потребує цього, що включає введення ефективної кількості сполуки формули I або Ia-Ic, де захворювання являє собою захворювання нирок, вибране з діабетичної нефропатії, фокально-сегментарного гломерулосклерозу (FSGS), гіпертонічного нефросклерозу, хронічного гломерулонефриту, хронічної посттрансплантаційної нефропатії, хронічного інтерстиціального нефриту та полікістозного захворювання нирок.

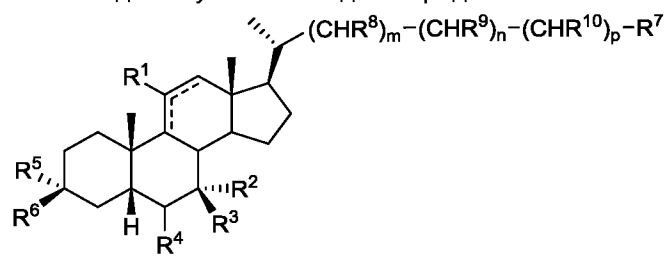
В одному з варіантів здійснення у даному винаході представлений спосіб лікування або попередження захворювання або стану в суб'єкта, який потребує цього, що включає введення ефективної кількості сполуки формули I або Ia-Ic, де захворювання являє собою метаболічне захворювання, вибране з резистентності до інсуліну, гіперглікемії, цукрового діабету, спричиненого ожирінням діабету та ожиріння.

В одному з варіантів здійснення у даному винаході представлений спосіб лікування або попередження захворювання або стану в суб'єкта, який потребує цього, що включає введення ефективної кількості сполуки формули I або Ia-Ic, де захворювання являє собою рак, вибраний із гепатоцелюлярної карциноми, колоректального раку, раку шлунка, раку нирок, раку передміхурової залози, раку наднирників, раку підшлункової залози, раку молочної залози, раку сечового міхура, раку слинних залоз, раку яєчників, раку тіла матки та раку легень.

Синтез сполук за даним винаходом

Наступні схеми та приклади є ілюстративними і не повинні будь-яким чином розумітися як такі, що обмежують обсяг даного винаходу.

У даному винаході представлений спосіб синтезу сполук формули I,



або їхньої фармацевтично прийнятної солі, сольвату або кон'югата з амінокислотою, де R¹-R¹⁰, m, n, p, та --- визначені в даному документі.

Спосіб синтезу за даним винаходом може допускати широке різноманіття функціональних груп, відтак, можна застосовувати різні заміщені вихідні матеріали. Зазвичай способи забезпечують бажану кінцеву сполуку в кінці або ближче до кінця всього способу, хоча у деяких випадках може бути бажано додатково перетворити сполуку на її фармацевтично прийнятну сіль, сольват або кон'югат із амінокислотою.

Сполуки за даним винаходом можуть бути одержані різними способами з використанням комерційно доступних вихідних матеріалів, сполук, відомих у літературі, або з легко одержуваних проміжних продуктів, шляхом використання стандартних способів синтезу та процедур, або відомих фахівцю у даній галузі, або які будуть очевидні досвідченому фахівцеві з огляду на викладені у даному документі ідеї. Стандартні способи синтезу та процедури одержання органічних молекул і трансформації та перетворення функціональної групи можуть бути одержані з відповідної наукової літератури або зі стандартних підручників у даній галузі. Хоча, без обмеження одним або декількома джерелами, класичні тексти, такі як Smith, M. B.,

March, J., March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th edition, John Wiley & Sons: New York, 2001; and Greene, T.W., Wuts, P.G. M., Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons: New York, 1999, включені в даний документ за допомогою посилання, є придатними та визнаними довідковими підручниками з органічного синтезу, відомі фахівцям у даній галузі. Наступні описи способів синтезу призначені для ілюстрації, а не обмеження, загальних процедур одержання сполук за даним винаходом.

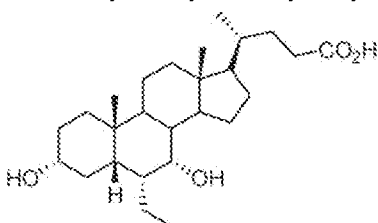
Всі скорочення, застосовувані у даній заявці, знаходяться в "Protective Groups in Organic Synthesis" by John Wiley & Sons, Inc., або в MERCK INDEX by MERCK & Co., Inc., або в інших хімічних книгах або хімічних каталогах постачальників хімічних речовин, такими як Aldrich, або відповідно до використання, відомого в даній галузі.

Спосіб синтезу для одержання сполук за даним винаходом можна застосовувати згідно з процедурами, що наведені нижче на схемах 1-6.

Фармакологія сполук за даним винаходом

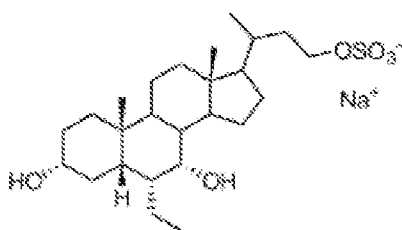
Як правило, потенціал сполуки за даним винаходом як лікарського засобу-кандидата може бути протестований з використанням різних аналізів, відомих у даній галузі. Наприклад, для підтвердження in-vitro FXR, її активність і селективність можна оцінювати з використанням AlphaScreen (біохімічного аналізу); експресію генів можна оцінювати з використанням RT-PCR (цільовий ген FXR); і цитотоксичність (наприклад, HepG2) можна оцінювати з використанням вмісту ATP, вивільнення LDH та активації каспази-3. Для підтвердження in-vitro для TGR5 її активність і селективність можна оцінювати з використанням HTR-FRET (клітинний аналіз); експресію генів можна оцінювати з використанням RT-PCR (цільовий ген TGR5 (тобто, cFOS)); і цитотоксичність (наприклад, HepG2) можна оцінювати з використанням вмісту ATP, вивільнення LDH та активації каспази-3. Наступні сполуки можна застосовувати як контролю у прикладах нижче.

Застосовувана у даному документі сполука А являє собою



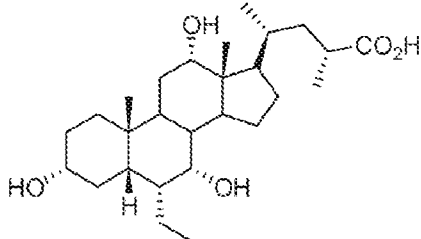
, яка також відома як обетихолева кислота, INT-747, 6-ECDCA, 6-альфа-етилхенодезоксихолева кислота або 6α-етил-3α,7α-дигідрокси-5β-холан-24-ова кислота.

Застосовувана у даному документі сполука В являє собою



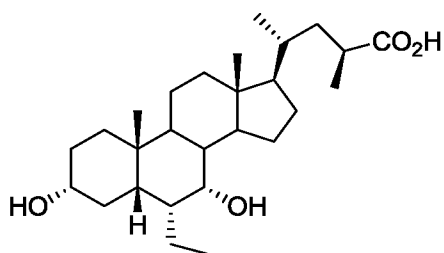
, яка також відома як INT-767 або 6α-етил-3α,7α,23-тригідрокси-24-нор-5β-холан-23-сульфатна натрієва сіль.

Застосовувана у даному документі сполука С являє собою



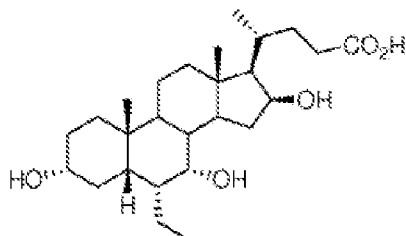
, яка також відома як INT-777 або 6α-етил-23(S)-метил-3α,7α,12α тригідрокси-5β-холан-24-ова кислота.

Застосовувана у даному документі сполука D являє собою

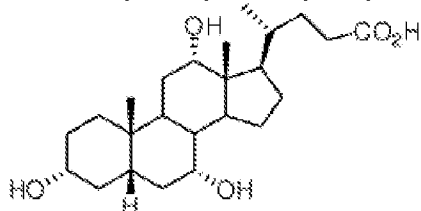


, яка також відома як 6α-етил-23(R)-метилхенодезоксихолева кислота, та S-EMCDCA.

Застосовувана у даному документі сполука Е являє собою

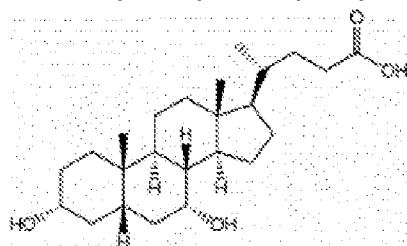


5 Застосовувана у даному документі холева кислота являє собою



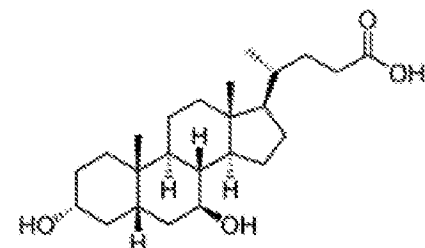
, яка також відома як СА.

Застосовувана у даному документі хенодезоксихолева кислота являє собою



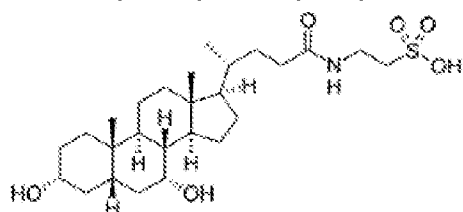
, яка також відома CDCA.

Застосовувана у даному документі урсодезоксихолева кислота являє собою



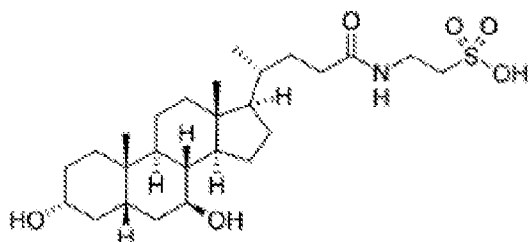
10 , яка також відома UDCA.

Застосовувана у даному документі таурохенодезоксихолева кислота являє собою



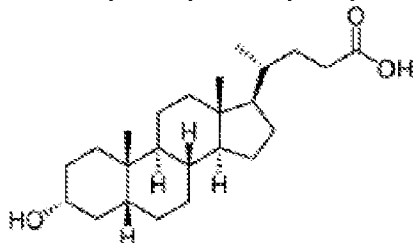
, яка також відома TCDCA.

Застосовувана у даному документі тауроурсодезоксихолева кислота являє собою



, яка також відома TUDCA.

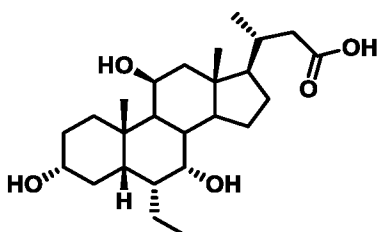
Застосовувана у даному документі літохолева кислота являє собою



, яка також відома LCA.

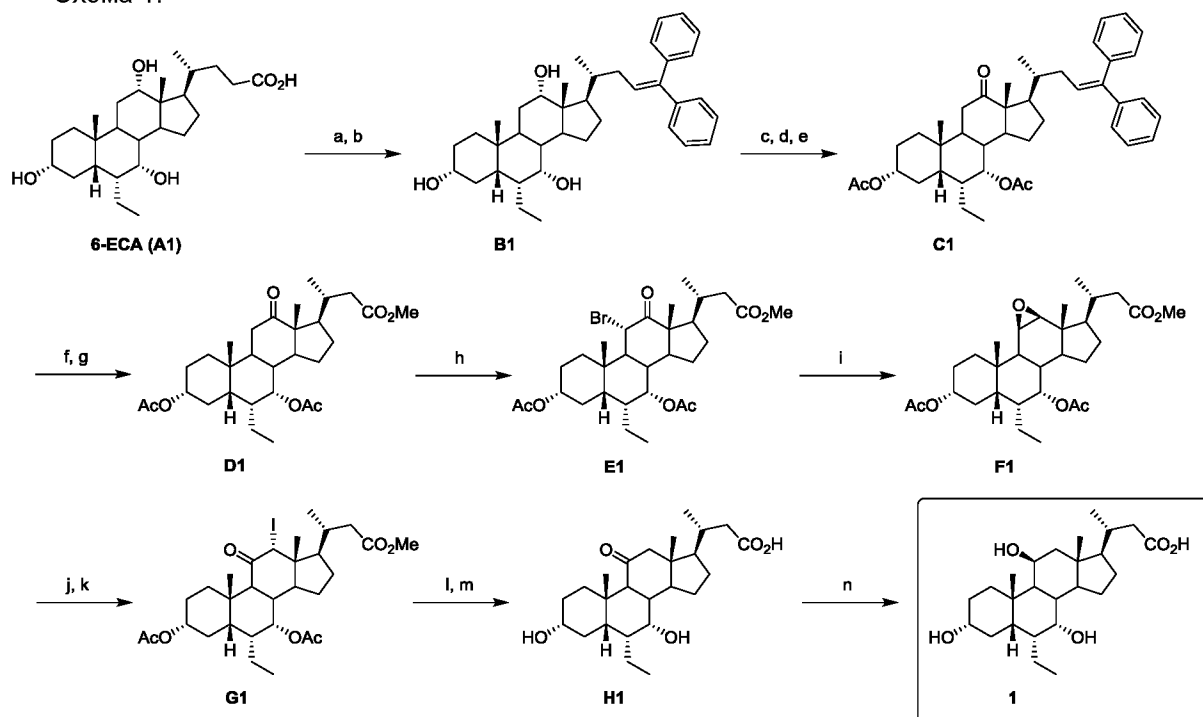
ПРИКЛАДИ

- 5 Приклад 1. Синтез 3 α ,7 α ,11 β -тригідрокси-6 α -етил-24-нор-5 β -холан-23-ової кислоти (сполука 1)



10 Сполуку 1 одержували згідно з процедурами, описаними на схемі 1 та з 6-етилхолової кислоти (6-ECA, сполука A1) як вихідного матеріалу. Сполуку A1 одержували за допомогою способів, відомих у даній галузі. Наприклад, сполука A1 може бути одержана за допомогою процедур, описаних у Pellicciari, R., et al., J. Med. Chem. 2009, 52, 7958-7961.

Схема 1.



- 15 Схема 1. Реагенти й умови: а) MeOH, p-TSA, ультразвук; б) PhMgBr в Et₂O, THF, за температури утворення флегми; HCl, EtOH, за температури утворення флегми, а потім за

кімнатної температури; c) MeOAc, p-TSA, за температури утворення флегми; d) PCC, CH₂Cl₂; e) Ac₂O, Bi(OTf)₃, CH₂Cl₂; f) NaIO₄, H₂O, H₂SO₄, RuCl₃, MeCN, EtOAc; g) MeOH, p-TSA, за температури утворення флегми; h) Br₂, бензол, 30 °C; i) NaBH₄, NaOAc, піридин, 25 °C; j) HI, AcOH; k) CrO₃, AcOH; l) Zn пил, NaOAc, AcOH, за температури утворення флегми; m) NaOH, MeOH, H₂O, за температури утворення флегми; та n) NaBH₄, THF, H₂O.

3α,7α,12α-Тригідрокси-6α-етил-5β-біснорхоланілдіфенілетилен (сполука B1)

Розчин сполуки A1 (8 г, 18,32 ммоль) і пара-толуолсульфонової кислоти (p-TSA) (352 мг, 1,83 ммоль) в MeOH (200 мл) обробляли ультразвуком протягом 3 год. Суміш концентрували під вакуумом, розбавляли CHCl₃ та промивали насиченим розчином NaHCO₃. Органічну фазу промивали сольовим розчином, висушували над безводним Na₂SO₄, і концентрували за зниженого тиску з одержанням 7,96 г похідної метил-6α-етилхолату. Метилловий естер, утворений таким чином (17,66 ммоль), розчиняли в свіжодистильованому THF (80 мл) і суміш нагрівали до 50 °C під час магнітного перемішування та в атмосфері аргону. Потім по краплях додавали PhMgBr в Et₂O (176,6 ммоль) та одержану в результаті суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 14 год. Суспензію обробляли водним HCl (50 мл) та екстрагували EtOAc (3 × 120 мл). Зібрані органічні шари промивали насиченим розчином NaHCO₃, сольовим розчином, висушували над безводним Na₂SO₄ і концентрували за зниженого тиску. Одержане в результаті масло обробляли 160 мл HCl:EtOH (3:1, об./об.), нагрівали зі зворотним холодильником протягом 3 год. і перемішували за кімнатної температури протягом ночі. EtOH видаляли під вакуумом і суміш екстрагували EtOAc (3 × 100 мл). Об'єднані органічні фази промивали насиченим розчином NaHCO₃, сольовим розчином, висушували над безводним Na₂SO₄ і концентрували за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі з одержанням необхідного продукту B1 з 76 % виходом (7,7 г, 13,85 ммоль).

3α,7α-Діацетокси-12-оксо-6α-етил-5β-біснорхоланілдіфенілетилен (сполука C1)

Розчин сполуки B1 (7,7 г, 13,85 ммоль) і p-TSA (266 мг, 1,38 ммоль) у MeOAc (70 мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2 днів. Суміш промивали насиченим розчином NaHCO₃, сольовим розчином, висушували над безводним Na₂SO₄ і концентрували під вакуумом з одержанням 8,15 г 3α-ацетокси-7α,12α-дигідрокси-6α-етил-5β-біснорхоланілдіфенілетилену. Неочищений продукт (8,18 г) розчиняли в сухому CH₂Cl₂ (270 мл). Додавали піридинію хлорхромат (PCC) (2,95 г) і суміш перемішували протягом 4 год. Одержану в результаті коричневу суспензію фільтрували, обробляли водним HCl та органічний шар промивали H₂O і сольовим розчином. Після висушування над безводним Na₂SO₄ і концентрування за зниженого тиску неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі з одержанням 5,6 г (9,39 ммоль) необхідної 12-оксо похідної. Проміжну сполуку потім розчиняли в CH₂Cl₂ (80 мл), обробляли Ac₂O (4,5 мл, 46,95 ммоль), Bi(OTf)₃ (306 мг, 0,469 ммоль) і перемішували протягом 40 хв. Суспензію, одержану таким чином, фільтрували та підкислювали водним HCl. Органічну фазу промивали H₂O і сольовим розчином, висушували над безводним Na₂SO₄ та концентрували під вакуумом. Неочищений продукт фільтрували на подушці з силікагелем із одержанням 5,3 г (8,29 ммоль) сполуки C1 з 60 % виходом.

Метил-3α,7α-діацетокси-12-оксо-6α-етил-24-нор-5β-холан-23-оат (сполука D1)

NaIO₄ (15,97 г, 74,66 ммоль) перемішували в 15 мл H₂O і 2 N. H₂SO₄ (2,4 мл). Через 1 год. розчин охолоджували за 0 °C, додавали RuCl₃ (85,9 мг, 0,415 ммоль) та суміш перемішували на магнітній мішалці протягом 1 год. MeCN (23,5 мл) додавали як засіб для фазового переносу та через 5 хв. розчин сполуки C1 (5,3 г, 8,29 ммоль) в EtOAc (32,5 мл) по краплях додавали та залишали реагувати протягом 1 год. Суміш відфільтровували, виливали в H₂O та екстрагували EtOAc (3 × 100 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, висушували над Na₂SO₄ та концентрували за зниженого тиску. Одержаний у результаті залишок фільтрували на подушці з силікагелем з одержанням похідної 5,33 г 6α-етил-24-норхолової кислоти, яку розчиняли в MeOH (90 мл), обробляли ультразвуком у присутності p-TSA (160 мг, 0,829 ммоль) протягом 3 год., а потім нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1 год. Суміш концентрували під вакуумом, розбавляли CHCl₃ та промивали насиченим розчином NaHCO₃. Органічну фазу промивали сольовим розчином, висушували над безводним Na₂SO₄ та концентрували під вакуумом. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі з одержанням сполуки D1 з 86 % виходом (3,73 г, 7,19 ммоль).

Метил-11α-бром-3α,7α-діацетокси-12-оксо-6α-етил-24-нор-5β-холан-23-оат (сполука E1)

Розчин Br₂ у безводному бензолі (2 M, 4,67 мл) по краплях додавали до розчину сполуки D1 (3,73 г, 7,19 ммоль) у бензолі (156 мл). Одержаний у результаті червоний розчин залишали реагувати за 30 °C під вакуумом в атмосфері аргону протягом 3 днів. Суміш виливали у водний розчин Na₂S₂O₃ і жовту суспензію екстрагували EtOAc (3 × 100 мл). Зібрані органічні шари

промивали H_2O та сольовим розчином, висушували над безводним Na_2SO_4 і концентрували під вакуумом. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі з одержанням сполуки E1 у вигляді біло-жовтої твердої речовини (2,65 г, 4,43 ммоль).

Метил-3 α ,7 α -діацетокси-11 β ,12 β -оксо-6 α -етил-24-нор-5 β -холан-23-оат (сполука F1)

5 $NaOAc$ (2,65 г, 32,81 ммоль) і $NaBH_4$ (808 мг, 21,27 ммоль) додавали до розчину сполуки E1 (2,65 г, 4,43 ммоль) у свіжо дистильованому піридині (27,5 мл) та суспензію залишали реагувати за 25 °C в атмосфері N_2 протягом 14 год. Суміш обробляли водним HCl та екстрагували $EtOAc$ (3 $\times$ 80 мл). Об'єднані органічні фази промивали H_2O , сольовим розчином і висушували під вакуумом. Неочищене масло очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі з одержанням 1,52 г (2,85 ммоль) сполуки F1 з 64 % виходом.

Метил-12 α -йод-3 α ,7 α -діацетокси-11-оксо-6 α -етил-24-нор-5 β -холан-23-оат (сполука G1)

10 До розчину сполуки F1 (1,52 г, 2,85 ммоль) в $AcOH$ (40 мл) по краплях додавали HI 57 % (3,6 г, 28,5 ммоль) і суміш залишали реагувати за кімнатної температури протягом 30 хв. Суміш обробляли водним розчином $NaHSO_3$, виливали в льодяну H_2O , фільтрували та одержану в результаті тверду речовину розчиняли в $AcOH$ (35 мл). По краплях додавали розчин CrO_3 (1,4 г, 14,3 ммоль) в $AcOH$ (40 мл) і H_2O (8 мл) та суміш перемішували протягом 45 хв. Реакцію гасили водним розчином $NaHSO_3$ та виливали у льодяну воду. Суспензію фільтрували та тверду речовину розчиняли в $CHCl_3$. Розчин потім промивали H_2O , сольовим розчином, висушували над безводним Na_2SO_4 і концентрували за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі з одержанням сполуки G1 у вигляді чистого продукту (1 г, 1,67 ммоль).

3 α ,7 α -Дигідрокси-11-оксо-6 α -етил-24-нор-5 β -холан-23-ова кислота (сполука H1)

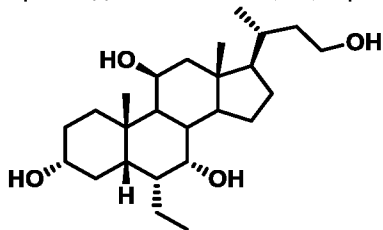
25 $NaOAc$ (3,8 г, 46,76 ммоль) і Zn пил (3,8 г, 58,45 ммоль) додавали до розчину сполуки G1 (1 г, 1,69 ммоль) в $AcOH$ (30 мл) й одержану в результаті суспензію нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2 год. Суміш фільтрували та фільтрат обробляли H_2O за 0 °C до осадження. Осад розчиняли в $CHCl_3$ і водну фазу екстрагували $CHCl_3$ (3 $\times$ 50 мл). Зібрані органічні шари обробляли насиченим розчином $NaHCO_3$, промивали сольовим розчином, висушували над безводним Na_2SO_4 , а потім концентрували під вакуумом. Неочищений продукт (880 мг) розчиняли в $MeOH$ і H_2O , додавали $NaOH$ (25,45 ммоль) та суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 36 год. Одержаний у результаті розчин концентрували за зниженого тиску, розбавляли H_2O та обробляли водним HCl . Його екстрагували $CHCl_3$ (3 $\times$ 50 мл) та об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином, висушували над безводним Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом з одержанням сполуки H1.

3 α ,7 α ,11 β -Тригідрокси-6 α -етил-24-нор-5 β -холан-23-ова кислота (сполука 1)

35 До розчину сполуки H1 (650 мг, 1,54 ммоль) у $THF:H_2O$ (33 мл, 4:1 об./об.) додавали порціями $NaBH_4$ (407 мг, 10,78 ммоль) за 0 °C та одержану в результаті суспензію залишали реагувати за кімнатної температури протягом 5 год. Після обробки H_2O і водним HCl неочищену реакційну суміш екстрагували $CHCl_3$ (3 $\times$ 50 мл). Зібрані органічні шари промивали сольовим розчином, висушували над безводним Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом з одержанням 650 мг сполуки 1 (1,69 ммоль, кількісний вихід) (9 % загальний вихід із 1).

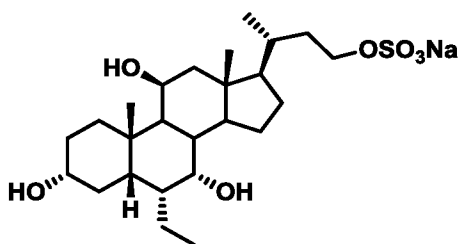
40 Сполука 1: 1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 0,89 (3H, t, J=7,33 Гц, CH_3 -25), 0,94 (3H, s, CH_3 -18), 1,04 (3H, d, J=5,46 Гц, CH_3 -21), 1,13 (3H, s, CH_3 -19), 3,30-3,35 (1H, m, CH -3), 3,71 (1H, s, CH -7), 4,19 (1H, s, CH -11). ^{13}C -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): 12,0, 14,6, 19,9, 23,5, 24,6, 27,7, 29,1, 31,9, 34,7, 35,2, 36,4, 36,9, 38,3 (2 x), 42,6 (2 x), 42,8, 49,5, 49,9, 52,2, 57,9, 69,0, 71,4, 73,3, 177,7.

45 Приклад 2. Синтез 3 α ,7 α ,11 β -тригідрокси-6 α -етил-24-нор-5 β -холан-23-олу (сполука 2)



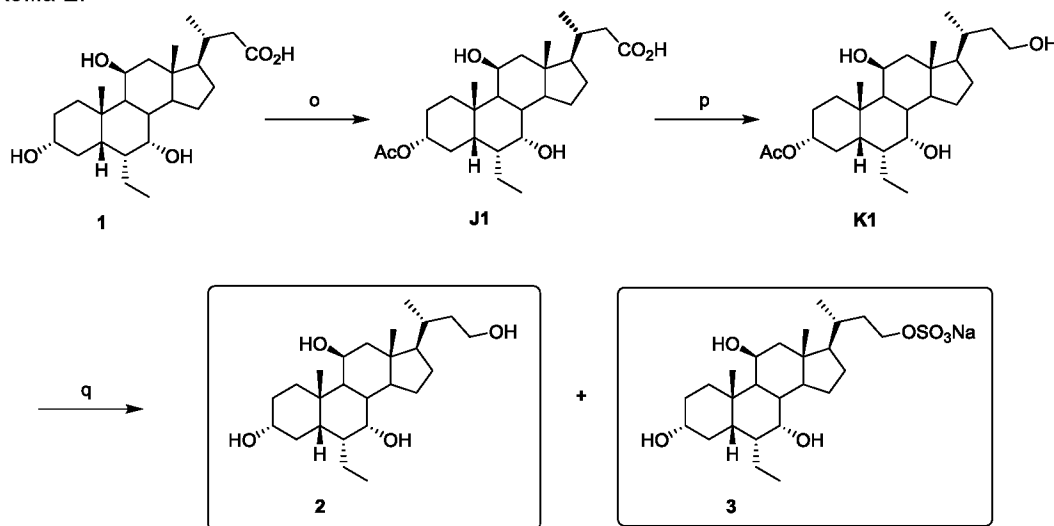
Сполуку 2 одержували згідно з процедурами, наведеними на схемі 2. Сполуку 2 одержували зі сполуки 1 як вихідного матеріалу.

50 Приклад 3. Синтез 3 α ,7 α ,11 β ,23-тетрагідрокси-6 α -етил-24-нор-5 β -холан-23-О-сульфатної натрієвої солі (сполука 3)



Сполуку 3 одержували згідно з процедурами, наведеними на схемі 2. Сполуку 3 одержували зі сполуки 1 як вихідного матеріалу.

Схема 2.



5

Схема 2. Реагенти та умови: о) Ac_2O , THF, за температури утворення флегми; р) EtCOCl , Et_3N , THF; NaBH_4 , THF, H_2O ; та q) PyrSO_3 , піридин; NaOH , MeOH , H_2O , за температури утворення флегми.

10 3α-Ацетокси-7α,11β-дигідрокси-6α-етил-24-нор-5β-холан-23-ова кислота (сполука J1)

Ac_2O (2,08 мл, 21,6 ммоль) додавали до розчину сполуки 1 (460 мг, 1,08 ммоль) в THF (35 мл) і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 18 год. Одержаний у результаті розчин обробляли водним HCl , екстрагували EtOAc (3 × 30 мл). Об'єднані органічні фази промивали H_2O , сольовим розчином, висушували над безводним Na_2SO_4 та концентрували за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі з одержанням сполуки J1 (255 мг, 0,548 ммоль).

15

3α-Ацетокси-7α,11β-дигідрокси-6α-етил-24-нор-5β-холан-23-ол (сполука K1)

Розчин сполуки J1 (250 мг, 0,538 ммоль), EtCOCl (0,51 мл, 5,326 ммоль) і Et_3N (0,81 мл, 5,649 ммоль) в THF (7,5 мл) залишали реагувати протягом 14 год. за кімнатної температури. Потім реакційну суміш фільтрували, обробляли суспензією NaBH_4 (306 мг, 8,07 ммоль) в H_2O (2,5 мл) і перемішували протягом 2 год. Суміш підкислювали водним HCl й екстрагували EtOAc (3×30 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином, висушували над Na_2SO_4 і концентрували під вакуумом. Неочищений продукт фільтрували на подушці з силікагелем з одержанням сполуки K1 (150 мг, 0,333 ммоль).

20

3α,7α,11β-Тригідрокси-6α-етил-24-нор-5β-холан-23-ол (2) і 3α,7α,11β,23-тетрагідрокси-6α-етил-24-нор-5β-холан-23-О-сульфатна натрієва сіль (сполука 3)

До розчину сполуки K1 (150 мг, 0,333 ммоль) у піридині (6 мл) додавали PyrSO_3 (133 мг, 0,832 ммоль) та одержану в результаті суміш перемішували в атмосфері аргону протягом 24 год. Реакційну суміш розбавляли H_2O (2 мл) і концентрували за зниженого тиску для видалення піридину. Залишок обробляли розчином NaOH (200 мг, 4,995 ммоль) в $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$ (10 мл) і нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Суміш висушували під вакуумом із видаленням MeOH , розбавляли H_2O (2 мл) і промивали Et_2O (3 × 20 мл): об'єднані етерні фази промивали сольовим розчином, висушували над безводним Na_2SO_4 та очищали за допомогою флеш-хроматографії з одержанням 3α,7α,11β-тригідрокси-6α-етил-24-нор-5β-холан-23-олу (2) у вигляді чистої білої твердої речовини (55 мг, 0,134 ммоль). Водну лужну фазу фільтрували на подушці RP-18 для обернено-фазової хроматографії з одержанням сполуки 3 у вигляді чистої білої твердої речовини (60 мг, 0,117 ммоль).

25

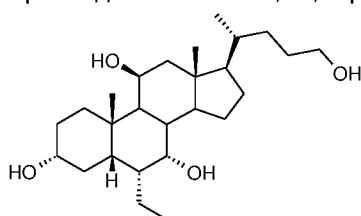
30

35

Сполука 2: ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 0,88-0,92 (6H, m, CH_3 -25, CH_3 -18), 0,97 (3H, d, $J=6,5$ Гц, CH_3 -21), 1,14 (3H, s, CH_3 -19), 3,40-3,47 (1H, m, CH -3), 3,62-3,72 (2H, m, CH_2 -23), 3,80 (1H, s, CH -7), 4,25 (1H, d, $J=2,72$ Гц, CH -11). ^{13}C -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 11,6, 14,4, 18,8, 22,2, 23,8, 27,0, 28,0, 31,1, 32,9, 34,1, 35,3, 35,7, 36,4, 37,1, 38,8, 40,6, 41,6, 47,7, 48,8, 50,9, 56,8, 60,7, 68,8, 71,0, 72,3.

Сполука 3: ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 0,90-0,94 (6H, m, CH_3 -25, CH_3 -18), 1,04 (3H, d, $J=6,4$ Гц, CH_3 -21), 1,15 (3H, s, CH_3 -19), 3,32-3,40 (1H, m, CH -3), 3,74 (1H, s, CH -7), 4,02-4,08 (2H, m, CH_2 -23), 4,21 (1H, s, CH -11). ^{13}C -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): 12,0, 14,6, 19,1, 23,5, 24,7, 27,7, 29,1, 31,9, 34,3, 34,8, 36,4, 36,5, 36,9, 38,3 (x2), 42,6, 42,8, 49,5, 50,0, 52,2, 58,2, 67,2, 69,0, 71,4, 73,3.

Приклад 4. Синтез 3 α ,7 α ,11 β -тригідрокси-6 α -етил-5 β -холан-24-олу (сполука 4)



4 одержували згідно з процедурами, наведеними на схемі 3. Синтез 4 проводили зі сполуки L1 як вихідного матеріалу. Сполуку L1 одержували за допомогою способів, відомих у даній галузі. Наприклад, сполука L1 може бути одержана за допомогою процедур, описаних у публікації заявки на патент США № 2014/0371190.

Схема 3.

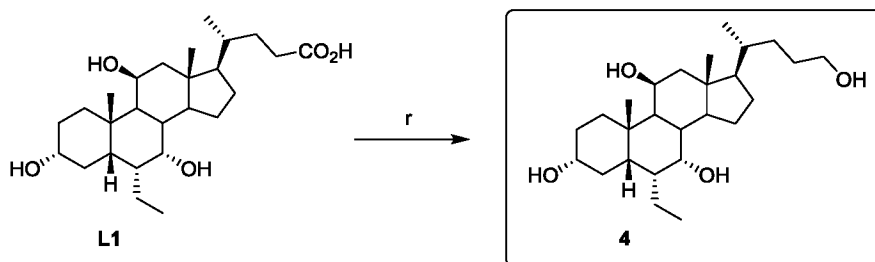


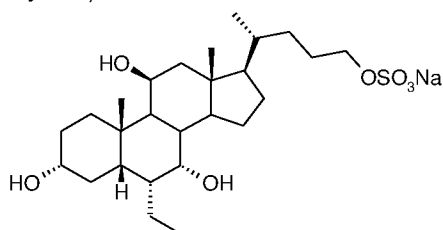
Схема 3. Реагенти та умови: r) LiAlH_4 , THF, від 0 °C до кімнатної температури.

3 α ,7 α ,11 β -Тригідрокси-6 α -етил-5 β -холан-24-ол (сполука 4)

Розчин сполуки L1 (25 мг, 0,057 ммоль) в THF (2 мл) по краплях додавали до суспензії LiAlH_4 (21,8 мг, 0,572 ммоль) в THF (1 мл), охолоджували за 0 °C. Одержану в результаті суміш залишали реагувати в атмосфері аргону та за кімнатної температури протягом 12 год. Суспензію розбавляли EtOAc (5 мл), обробляли спочатку H_2O , а потім водним HCl , а в кінці екстрагували EtOAc (3 $\times$ 5 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, висушували над безводним Na_2SO_4 і концентрували під вакуумом. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії з одержанням сполуки 4 у вигляді чистої білої твердої речовини (21 мг, 0,051 ммоль, 90 % вихід).

Сполука 4: ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 0,88-0,92 (6H, m, CH_3 -26, CH_3 -18), 1,00 (3H, d, $J=6,25$ Гц, CH_3 -21), 1,14 (3H, s, CH_3 -19), 3,31-3,40 (1H, m, CH -3), 3,48-3,55 (2H, m, CH_2 -24), 3,73 (1H, s, CH -7), 4,19 (1H, s, CH -11). ^{13}C -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): 12,0, 14,6, 19,2, 23,5, 24,7, 27,7, 29,1, 30,3, 31,9, 33,2, 34,8, 36,4, 36,9, 37,2, 38,3 (x2), 42,6, 42,7, 49,5, 50,1, 52,2, 58,1, 63,6, 69,1, 71,4, 73,3.

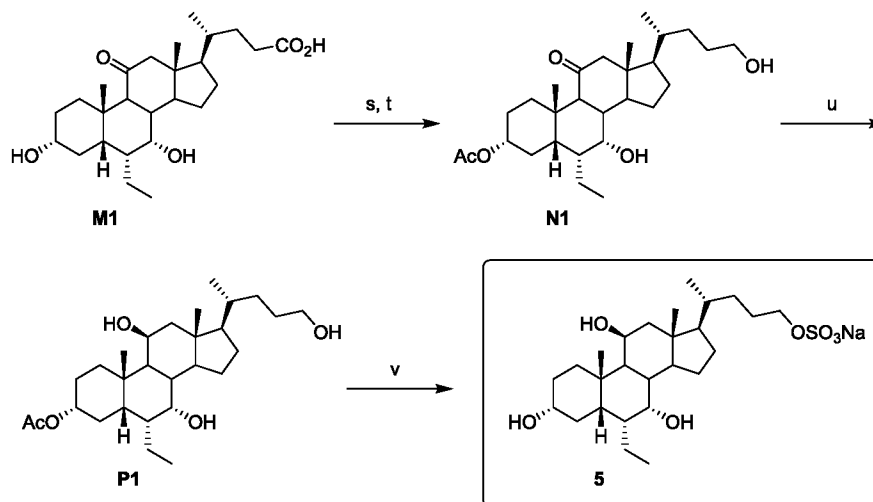
Приклад 5. Синтез 3 α ,7 α ,11 β -тригідрокси-6 α -етил-5 β -холан-24-О-сульфату, натрієвої солі (сполука 5)



Сполуку 5 одержували згідно з процедурами, наведеними на схемі 4. Синтез сполуки 5 проводили зі сполуки M1 як вихідного матеріалу. Сполуку M1 одержували за допомогою

способів, відомих у даній галузі. Наприклад, сполука M1 може бути одержана за допомогою процедур, описаних у публікації заявки на патент США № 2014/0371190.

Схема 4.



5

Схема 4. Реагенти та умови: s) Ac_2O , NaHCO_3 , THF, температура утворення флегми; t) Et_3N , ClCO_2Et , THF, к.т.; NaBH_4 , THF, H_2O ; u) NaBH_4 , THF, H_2O ; та v) PyrSO_3 , піридин; NaOH , MeOH , H_2O .

3α-Ацетокси-7α-гідрокси-11-оксо-6α-етил-5β-холан-24-ол (сполука N1)

10 До розчину сполуки M1 (120 мг, 0,27 ммоль) у свіжо дистильованому THF (4 мл) додавали NaHCO_3 (417 мг, 4,97 ммоль) і Ac_2O (0,47 мл, 4,97 ммоль) та суспензію нагрівали зі зворотним холодильником протягом 24 год. в атмосфері аргону. Суміш охолоджували до кімнатної температури, обробляли водним HCl та екстрагували EtOAc (3×10 мл). Зібрані органічні фази послідовно промивали водним HCl , водою, насиченим розчином NaHCO_3 , сольовим розчином і висушували над безводним Na_2SO_4 . Після концентрування за зниженого тиску, неочищений продукт розчиняли в свіжодистильованому THF (3 мл), обробляли Et_3N (0,22 мл, 1,54 ммоль) і ClCO_2Et (0,14 мл, 1,45 ммоль) та суміш залишали реагувати за кімнатної температури протягом 2 год. в атмосфері аргону. Суспензію фільтрували та фільтрат обробляли суспензією NaBH_4 (125 мг, 3,30 ммоль) в H_2O (1 мл) і перемішували протягом 3 год. Суміш підкислювали водним HCl й екстрагували за допомогою EtOAc (3×10 мл). Об'єднані органічні шари промивали H_2O , сольовим розчином, висушували над безводним Na_2SO_4 і концентрували під вакуумом. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії з одержанням таким чином сполуки N1 (70 мг, 0,15 ммоль).

3α-Ацетокси-7α,11β-дигідрокси-6α-етил-5β-холан-24-ол (сполука P1)

25 До розчину сполуки N1 (0,15 ммоль) у двокомпонентній суміші THF і H_2O додавали NaBH_4 (3,75 ммоль) та суміш перемішували за кімнатної температури протягом 24 год. Суспензію обробляли водним HCl та екстрагували EtOAc (3×10 мл). Зібрані органічні фази промивали H_2O , сольовим розчином, висушували над безводним Na_2SO_4 і концентрували за зниженого тиску з одержанням сполуки P1 із кількісним виходом.

30 3α,7α,11β-Тригідрокси-6α-етил-5β-холан-24-О-сульфат, натрієва сіль (сполука 5)

35 PyrSO_3 (48 мг, 0,30 ммоль) додавали до розчину сполуки P1 (70 мг, 0,15 ммоль) у піридині (2,7 мл) та залишали реагувати за кімнатної температури протягом 30 год. в атмосфері аргону. Піридин видаляли під вакуумом та залишок перемішували з розчином NaOH (60 мг, 1,5 ммоль) у суміші MeOH та H_2O протягом 3 днів. Суміш концентрували за зниженого тиску для випарювання MeOH , розбавляли H_2O (2 мл) і промивали Et_2O (3 × 10 мл). Водну лужну фазу фільтрували на подушці RP-18 для обернено-фазової хроматографії з одержанням сполуки 5 (47 мг, 0,085 ммоль, 57 % вихід) у вигляді чистої білої твердої речовини.

40 Сполука 5: ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 0,88-0,92 (6H, m, CH_3 -18, CH_3 -26), 1,00 (3H, d, $J=6,3$ Гц, CH_3 -21), 1,14 (3H, s, CH_3 -19), 3,32-3,35 (1H, brm, CH-3), 3,72 (1H, brs, CH-7), 3,94-3,97 (2H, brm, CH_2 -24), 4,20 (1H, brs, CH-11). ^{13}C -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): 12,1, 14,7, 19,1, 23,6, 24,7, 27,1, 27,7, 29,1, 31,9, 33,1, 34,8, 36,4, 36,9, 37,0, 38,3 (x 2), 42,6, 42,7, 49,5, 50,1, 52,2, 58,0, 69,1, 69,7, 71,4, 73,3.

Приклад 6. Синтез 3α,7α,11β-тригідрокси-6α-етил-22-(1,2,4-оксадіазол-5-оксо-3-іл)-23,24-біснор-5β-холану (сполука 6)

45 Схема 5.

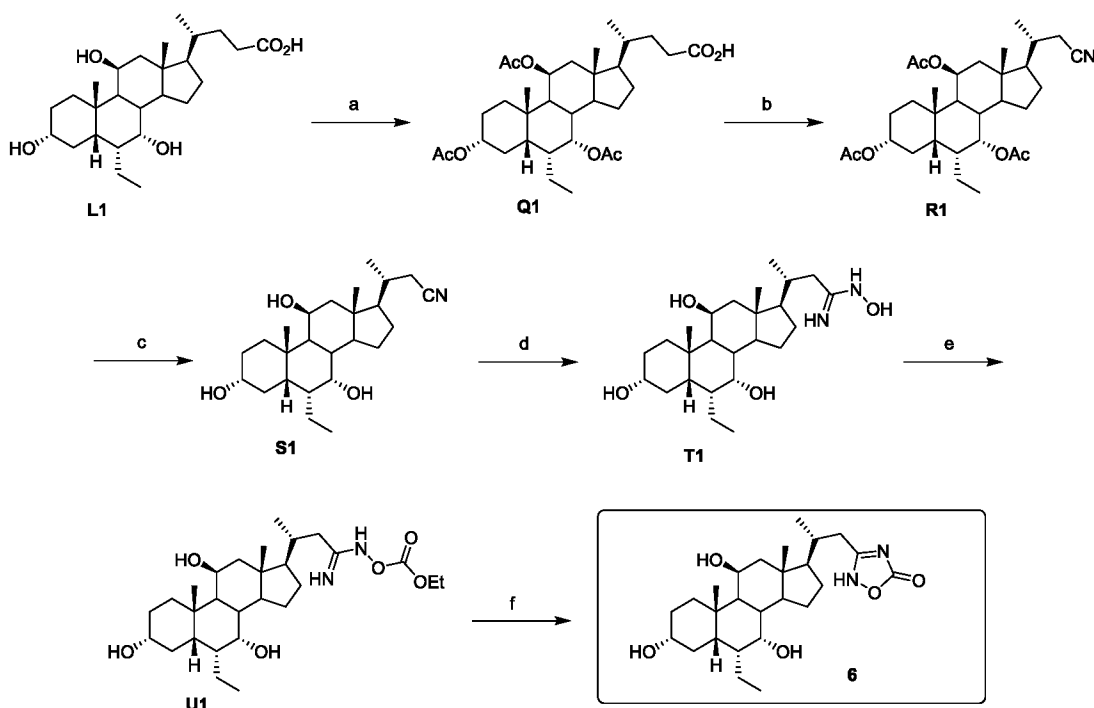


Схема 5. Реагенти та умови: а) Ac_2O , $\text{Bi}(\text{OTf})_3$, CH_2Cl_2 ; б) TFAA, NaNO_2 , TFA; в) NaOH , MeOH ; д) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, $\text{Na}_2\text{CO}_3\cdot 10 \text{ H}_2\text{O}$, EtOH ; е) ClCO_2Et , піридин, THF; ф) піридин, толуол.

5 $3\alpha,7\alpha,11\beta$ -Триацетокси-6 α -етил-5 β -холан-24-ова кислота (сполука Q1)

До суспензії сполуки L1 (660 мг, 1,5 ммоль) в CH_2Cl_2 (15 мл) додавали Ac_2O (22,7 ммоль) і $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ (0,08 ммоль) та суміш перемішували за кімнатної температури протягом 1 год. Реакційну суміш фільтрували та фільтрат обробляли 37 % HCl . Органічну фазу промивали H_2O , насиченим розчином NaHCO_3 і сольовим розчином, висушували над безводним Na_2SO_4 та концентрували за зниженого тиску з одержанням Q1 (820 мг, 1,46 ммоль, 96 % вихід), яку застосовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Сполука Q1: ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 0,76 (3H, s, CH_3 -18), 0,87-0,90 (6H, m, CH_3 -21, CH_3 -26), 1,04 (3H, s, CH_3 -19), 2,03-2,05 (6H, m, $\text{OCOCH}_3 \times 2$), 2,08 (3H, s, OCOCH_3), 4,52-4,61 (1H, m, CH-3), 5,20 (1H, s, CH-7), 5,25 (1H, s, CH-11).

15 $3\alpha,7\alpha,11\beta$ -Триацетокси-6 α -етил-24-нор-5 β -холан-23-нітрил (сполука R1)

Суспензію сполуки Q1 (820 мг, 1,46 ммоль) в TFA (4,6 мл) за 0 °C обробляли TFAA (1,55 мл) та перемішували за 0 °C протягом 45 хв. Додавали NaNO_2 (4,4 ммоль) та суміш піддавали реакції за 0 °C протягом 45 хв. і за 50 °C протягом ще 45 хв. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та виливали у подрібнений лід. Водну фазу фільтрували під вакуумом та одержану в результаті жовто-оранжеву тверду речовину розчиняли в EtOAc (30 мл), промивали насиченим розчином NaHCO_3 , H_2O і сольовим розчином. Органічний шар висушували над безводним Na_2SO_4 , концентрували за зниженого тиску та з одержанням сполуки R1 (770 мг) у вигляді неочищеного продукту, яку застосовували на наступній стадії без додаткового очищення.

25 Сполука R1: ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 0,76 (3H, s, CH_3 -18), 0,84-0,87 (3H, m, CH_3 -25), 1,02 (3H, s, CH_3 -19), 1,08 (3H, d, $J=6,4$ Гц, CH_3 -21), 2,01 (6H, brs, $\text{OCOCH}_3 \times 2$), 2,07 (3H, s, OCOCH_3), 4,52-4,61 (1H, m, CH-3), 5,18 (1H, s, CH-7), 5,24 (1H, s, CH-11).

$3\alpha,7\alpha,11\beta$ -Тригідрокси-6 α -етил-24-нор-5 β -холан-23-нітрил (сполука S1)

30 Сполуку R1 (770 мг) розчиняли в MeOH (10 мл) і нагрівали зі зворотним холодильником протягом 3 днів із NaOH (1,2 г). Після видалення розчинника залишок розчиняли в CHCl_3 (30 мл) та обробляли 1 N. HCl . Водну фазу екстрагували CHCl_3 та об'єднані органічні шари промивали H_2O і сольовим розчином, висушували над безводним Na_2SO_4 та концентрували за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі з використанням CH_2Cl_2 і MeOH як елюювальних розчинників із одержанням сполуки S1 (180 мг, 0,445 ммоль) з високим ступенем чистоти.

35 Сполука S1: ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 0,87-0,91 (6H, m, CH_3 -18, CH_3 -25), 1,13 (3H, s, CH_3 -19), 1,17 (3H, d, $J=6,5$ Гц, CH_3 -21), 3,42-3,50 (1H, m, CH-3), 3,77 (1H, s, CH-7), 4,28 (1H, s, CH-11).

$3\alpha,7\alpha,11\beta$ -Тригідрокси-6 α -етил-24-нор-N-гідрокси-5 β -холан-23-амідин (сполука T1)

NH₂OH·HCl (557 мг) і Na₂CO₃·10 H₂O (2,30 г) додавали до розчину сполуки S1 (180 мг, 0,445 ммоль) в EtOH (8 мл) та одержану в результаті суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2 днів. Суспензію охолоджували до кімнатної температури та фільтрували під вакуумом. Тверду речовину промивали EtOAc та органічну фазу промивали

H₂O, сольовим розчином, висушували над безводним Na₂SO₄ і концентрували за зниженого тиску. Неочищений продукт, що містить необхідну проміжну сполуку T1, застосовували на наступній стадії без додаткового очищення.

сполука T1: ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 0,90 (3H, t, J=7,3 Гц, CH₃-25), 0,96-0,98 (6H, m, CH₃-18, CH₃-21), 1,14 (3H, s, CH₃-19), 3,31-3,40 (1H, m, CH-3), 3,72 (1H, s, CH-7), 4,20 (1H, s, CH-11).

3α,7α,11β-Тригідрокси-6α-етил-24-нор-N-[(етоксикарбоніл)окси]-5β-холан-23-амідин (сполука U1)

До розчину сполуки T1 (180 мг) в THF (2 мл) та піридину (50 мкл, 0,6 ммоль), охолодженого за 0 °С, по краплях додавали розчин ClCO₂Et (0,45 ммоль) в THF (1 мл) та одержану в результаті суспензію перемішували в атмосфері аргону протягом 30 хв. Суміш обробляли H₂O та екстрагували EtOAc (3 × 10 мл). Зібрані органічні фази промивали сольовим розчином, висушували над безводним Na₂SO₄, концентрували під вакуумом з одержанням сполуки U1, яку застосовували на наступній стадії без додаткового очищення.

сполука U1: ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 0,86-0,92 (6H, m, CH₃-25, CO₂CH₂CH₃), 1,00 (3H, d, J=6,1 Гц, CH₃-21), 1,11 (3H, s, CH₃-18), 1,23 (3H, s, CH₃-19), 3,35-3,44 (1H, m, CH-3), 3,77 (1H, s, CH-7), 4,13-4,39 (3H, m, CH-11, CO₂CH₂CH₃), 4,90-5,05 (1H, m, NH).

3α,7α,11β-Тригідрокси-6α-етил-22-(1,2,4-оксадіазол-5-оксо-3-іл)-23,24-біснор-5β-холан (сполука 6)

Сполуку U1 (210 мг, 0,412 ммоль) розчиняли в толуолі (6 мл) та піридині (0,6 мл) та нагрівали зі зворотним холодильником в атмосфері аргону протягом 20 год. Після охолодження до кімнатної температури суміш розбавляли EtOAc (10 мл) і промивали 1 N. HCl, H₂O, насиченим розчином NaHCO₃ та сольовим розчином. Органічний шар висушували над безводним Na₂SO₄, концентрували за зниженого тиску та очищали з одержанням сполуки 6 (35 мг, 0,076 ммоль).

сполука 6: ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 0,89-0,93 (3H, t, J=7,3 Гц, CH₃-24), 0,96-0,99 (6H, m, CH₃-18, CH₃-21), 1,15 (3H, s, CH₃-19), 2,09 (1H, d, J=14,1 Гц), 2,37 (1H, d, J=12,3 Гц), 2,57 (1H, d, J=13,4 Гц), 3,31-3,40 (1H, m, CH-3), 3,66 (1H, s, OH), 3,73 (1H, s, CH-7), 4,21 (1H, s, CH-11). ¹³C-ЯМР (100,6 МГц, CD₃OD): δ 12,0, 14,7, 19,2, 23,5, 24,7, 27,6, 29,1, 31,9, 34,5, 34,7, 36,1, 36,4, 36,9, 38,2 (x2), 42,6, 43,0, 49,4, 49,9, 52,2, 58,4, 68,9, 71,3, 73,3, 169,3, 173,0.

Приклад 7. Синтез 3α,7α,11β-тригідрокси-6α-етил-23-(1,2,4-оксадіазол-5-оксо-3-іл)-23-нор-5β-холану (сполука 7)

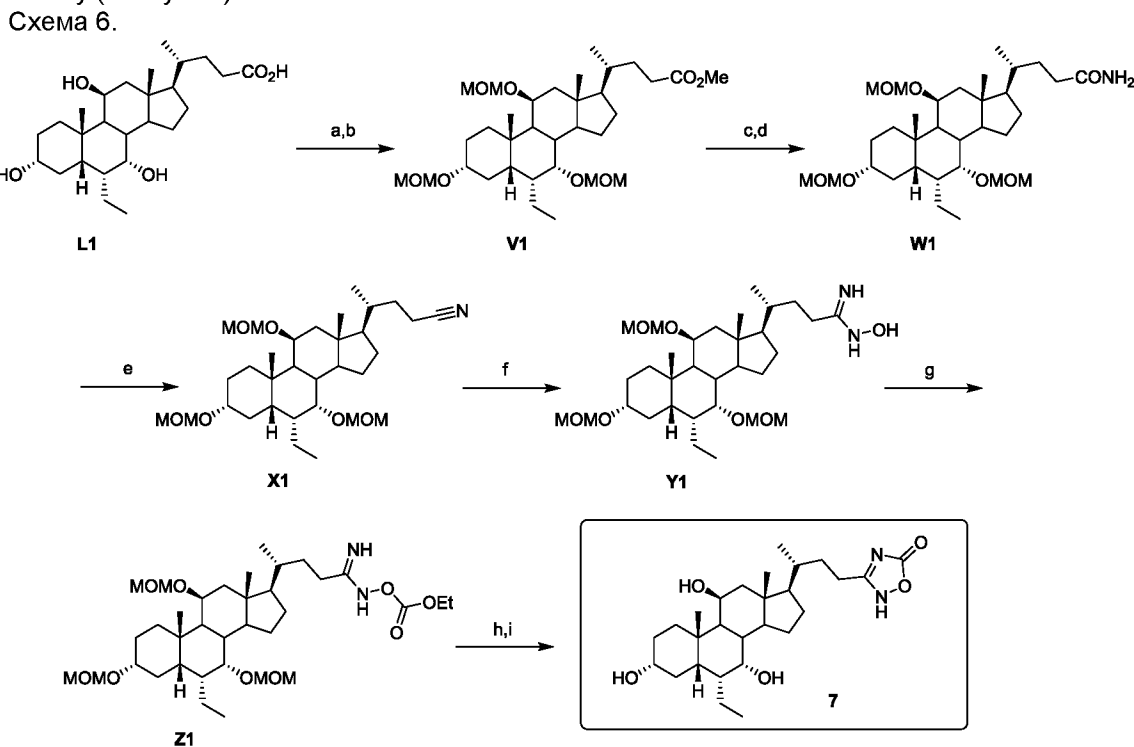


Схема 6. Реагенти та умови: а) MeOH, p-TSA, ультразвук; б) MOMCl, DIPEA, DMAP, CH₂Cl₂; в) NaOH, MeOH; г) ClCO₂iBu, Et₃N, THF, NH₄OH 30 %; д) CNCl, DMF; е) NH₂OH·HCl, Na₂CO₃·10 H₂O, EtOH; ж) ClCO₂Et, піридин, THF; з) піридин, толуол; и) 3 н. HCl, ацетон.

Метил-6α-етил-3α,7α,11β-триметоксиметилокси-5β-холан-24-оат (сполука V1)

Розчин сполуки L1 (730 мг, 1,7 ммоль) і p-TSA (0,17 ммоль) в MeOH (10 мл) обробляли ультразвуком протягом 3 год. Розчинник видаляли, залишок розчиняли в EtOAc (10 мл) і промивали насиченим розчином NaHCO₃. Водну фазу екстрагували EtOAc (2 × 10 мл) та об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, висушували над безводним Na₂SO₄ і концентрували під вакуумом. Неочищений продукт (700 мг, 1,55 ммоль) розчиняли в CH₂Cl₂ (20 мл) та нагрівали зі зворотним холодильником із DIPEA (18,6 ммоль), DMAP (0,16 ммоль) і MOMCl (15,5 ммоль) протягом 3 днів. Суміш охолоджували до кімнатної температури та послідовно промивали насиченим розчином NH₄Cl, H₂O і сольовим розчином. Органічну фазу висушували над безводним Na₂SO₄, концентрували за зниженого тиску та одержували неочищену сполуку V1, яку застосовували на наступній стадії без додаткового очищення.

сполука V1: ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 0,81 (3H, s, CH₃-18), 0,85-0,89 (3H, m, CH₃-26), 0,93 (3H, d, J=6,2 Гц, CH₃-21), 1,10 (3H, s, CH₃-19), 3,34-3,40 (10H, m, CH-3, OCH₂OCH₃ × 3), 3,53 (1H, s, CH-7), 3,65 (3H, s, CO₂CH₃), 3,93 (1H, s, CH-11), 4,55-4,70 (6H, m, OCH₂OCH₃ × 3).

6α-Етил-3α,7α,11β-триметоксиметилокси-5β-холан-24-амід (сполука W1)

До розчину сполуки V1 (980 мг, 1,6 ммоль) в MeOH (10 мл) додавали NaOH (15,5 ммоль) та суміш залишали реагувати за 50 °С. Розчинник видаляли під вакуумом, залишок розчиняли в H₂O (5 мл) та обробляли 1 н. HCl. Суспензію екстрагували CHCl₃ (3×10 мл) та об'єднані органічні фази промивали H₂O і сольовим розчином, висушували над безводним Na₂SO₄ та концентрували за зниженого тиску. Неочищений продукт (840 мг) розчиняли в свіжодистильованому THF (18 мл), охолоджували за 0 °С та перемішували з Et₃N (0,288 мл) і ClCO₂iBu (0,250 мл) протягом 20 хв. в атмосфері аргону. Додавали 30 % NH₄OH (0,28 мл) та одержану в результаті суспензію піддавали реакції протягом 40 хв. за кімнатної температури. Суміш обробляли H₂O та екстрагували EtOAc (3 × 10 мл). Зібрані органічні фази промивали 1 н. HCl, H₂O, насиченим розчином NaHCO₃, H₂O і сольовим розчином, висушували над безводним Na₂SO₄ та концентрували за зниженого тиску з одержанням сполуки W1 (900 мг), яку застосовували на наступній стадії без додаткового очищення.

сполука W1: ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 0,62-0,82 (9H, m, CH₃-18, CH₃-21, CH₃-26), 0,99 (3H, s, CH₃-19), 3,22-3,30 (10H, m, CH-3, OCH₂OCH₃ × 3), 3,42 (1H, s, CH-7), 3,82 (1H, s, CH-11), 4,46-4,57 (6H, m, OCH₂OCH₃ × 3), 6,03 (1H, brs, CONH₂), 6,27 (1H, brs, CONH₂).

6α-Етил-3α,7α,11β-триметоксиметилокси-5β-холан-24-нітрил (сполука X1)

Розчин сполуки W1 (890 мг) і CNCl (578 мг) в DMF (22 мл) перемішували за кімнатної температури в атмосфері аргону протягом 12 год. Одержану в результаті суспензію розбавляли EtOAc (50 мл) і промивали H₂O (3 × 15 мл). Органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над безводним Na₂SO₄ і концентрували за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі з використанням PET-EtOAc як системи елюювальних розчинників з одержанням сполуки X1 у вигляді блідо-жовтого масла (260 мг, 0,473 ммоль).

сполука X1: ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 0,83-0,88 (6H, m, CH₃-18, CH₃-26), 0,95 (3H, d, J=6,0 Гц, CH₃-21), 1,05 (3H, s, CH₃-19), 3,33-3,40 (10H, m, CH-3, OCH₂OCH₃ × 3), 3,52 (1H, s, CH-7), 3,91 (1H, s, CH-11), 4,55-4,69 (6H, m, OCH₂OCH₃ × 3).

6α-Етил-3α,7α,11β-триметоксиметилокси-N-гідрокси-5β-холан-24-амідин (сполука Y1)

NH₂OH·HCl (386 мг) і Na₂CO₃ (1,6 г) додавали до розчину сполуки X1 (170 мг, 0,309 ммоль) в EtOH (6 мл) та нагрівали зі зворотним холодильником до витрати вихідного матеріалу. Суспензію охолоджували до кімнатної температури та фільтрували під вакуумом. Тверду речовину, що залишилася, промивали EtOAc (15 мл) і фільтровану органічну фазу промивали H₂O, сольовим розчином, висушували над безводним Na₂SO₄ і концентрували за зниженого тиску. Неочищений продукт, що містить необхідну проміжну сполуку Y1, застосовували на наступній стадії без додаткового очищення.

сполука Y1: ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 0,77 (3H, s, CH₃-18), 0,81-0,84 (3H, t, J=6,8 Гц, CH₃-26), 0,90 (3H, d, J=6,2 Гц, CH₃-21), 1,05 (3H, s, CH₃-19), 3,30-3,36 (10H, m, CH-3, OCH₂OCH₃ × 3), 3,48 (1H, s, CH-7), 3,88 (1H, s, CH-11), 4,51-4,65 (6H, m, OCH₂OCH₃ × 3), 4,76 (2H, brs, NH, NH-OH).

6α-Етил-3α,7α,11β-триметоксиметилокси-N-[(етоксикарбоніл)окси]-5β-холан-24-амідин (сполука Z1)

До розчину сполуки Y1 (200 мг) в THF (2 мл) та піридину (0,46 ммоль), охолодженого за 0 °С, по краплях додавали розчин ClCO₂Et (0,34 ммоль) в THF (1 мл) та одержану в результаті

суспензію перемішували в атмосфері аргону протягом 30 хв. Суміш обробляли H_2O й екстрагували EtOAc (3×10 мл). Зібрані органічні фази промивали сольовим розчином, висушували над безводним Na_2SO_4 , концентрували під вакуумом з одержанням сполуки Z1, яку застосовували на наступній стадії без додаткового очищення.

5 сполука Z1: ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 0,77 (3H, s, CH_3 -18), 0,81-0,84 (3H, t, $J=6,8$ Гц, CH_3 -26), 0,92 (3H, d, $J=6,1$ Гц, CH_3 -21), 1,05 (3H, s, CH_3 -19), 1,27 (3H, t, $J=7,0$ Гц, OCH_2CH_3), 3,30-3,36 (10H, m, CH -3, $\text{OCH}_2\text{OCH}_3 \times 3$), 3,48 (1H, s, CH -7), 3,88 (1H, s, CH -11), 4,21 (2H, q, $J=7,0$ Гц, OCH_2CH_3), 4,51-4,65 (6H, m, $\text{OCH}_2\text{OCH}_3 \times 3$), 4,88 (2H, brm, NH, NH-OH).

3 α ,7 α ,11 β -Тригідрокси-6 α -етил-23-(1,2,4-оксадіазол-5-оксо-3-іл)-24-нор-5 β -холан (сполука 7)

10 Сполуку Z1 (200 мг), одержану на попередній стадії, розчиняли в толуолі (5 мл) та піридині (0,5 мл), нагрівали зі зворотним холодильником в атмосфері аргону протягом 8 год. і перемішували за кімнатної температури протягом ще 12 год. Суміш розбавляли EtOAc (10 мл) та послідовно промивали 1 н. HCl , H_2O , насиченим розчином NaHCO_3 і сольовим розчином. Органічний шар висушували над безводним Na_2SO_4 та концентрували за зниженого тиску.
15 Одержаний у результаті неочищений продукт розчиняли в ацетоні (15 мл) та перемішували з 3 н. HCl (1,5 мл) за 40°C протягом 6 год. Суміш розбавляли H_2O та органічний шар концентрували за зниженого тиску. Водну фазу потім екстрагували EtOAc (3×10 мл) та об'єднані органічні шари обробляли насиченим розчином NaHCO_3 , промивали сольовим розчином, висушували над безводним Na_2SO_4 і концентрували під вакуумом. Неочищений
20 продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії з одержанням сполуки 7 (29,6 мг, 0,062 ммоль) у вигляді білої твердої речовини.

Сполука 7: ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 0,89-0,93 (6H, m, CH_3 -18, CH_3 -25), 1,05 (3H, d, $J=6,3$ Гц, CH_3 -21), 1,15 (3H, s, CH_3 -19), 2,07-2,11 (1H, m), 2,20-2,24 (1H, m), 2,45-2,50 (1H, m, CH -23), 2,58-2,68 (1H, m, CH -23), 3,32-3,36 (1H, m, CH -3), 3,73 (1H, s, CH -7), 4,20 (1H, s, CH -11). ^{13}C -ЯМР (100,6 МГц, CD_3OD): 12,0, 14,6, 18,7, 23,0, 23,5, 24,7, 27,7, 29,1, 30,8, 31,9, 33,1, 34,7, 36,4, 36,8, 36,9, 38,3 ($\times 2$), 42,6, 42,8, 50,0, 52,2, 57,6, 69,0, 71,4, 73,3, 162,2, 162,8.

Приклад 6. Активність щодо FXR/TGR5 сполук 1-7

У ядрі зв'язані з лігандом ядерні рецептори (NR) модулюють ініціювання транскрипції шляхом безпосередньої взаємодії з базальним транскрипційним механізмом або шляхом
30 контактування із факторами, що забезпечують утворення містків, які називають коактиваторами (Onate, et al., Science, 1995, 270, 1354-1357; Wang, et al., J Biol Chem, 1998, 273, 30847-30850; i Zhu, et al., Gene Expr, 1996, 6, 185-195). Ліганд-залежна взаємодія NR з їхніми коактиваторами відбувається між активаційною функціональною ділянкою 2 (AF-2), розташованою в ліганд-зв'язувальному домені (LBD) рецептора, та боксами для ядерного рецептора (NR бокс),
35 розташованими на коактиваторах (Nolte, et al., Nature, 1998, 395, 137-143). Деякі дані показали, що пептидна послідовність LXXLL, яка присутня у NR боксі, являє собою розпізнавальний мотив, що полегшує взаємодію різних білків з ділянкою AF-2 (Heery, et al., Nature, 1997, 387, 733-736; i Torchia, et al., Nature, 1997, 387, 677-684).

AlphaScreen застосовували з метою ідентифікації нових модуляторів, використовуючи перевагу біомолекулярної взаємодії між FXR та мотивом LXXLL, що присутній у NR боксі коактиватора 1 стероїдних рецепторів (SRC-1).

FXR-LBD-GST людини інкубували зі зростаючими концентраціями вказаних лігандів у присутності біотинільованого пептиду LXXLL SRC-1. Сигнал AlphaScreen збільшується, коли утворюється комплекс рецептор-коактиватор. Сполуки за даним винаходом є сильними
45 агоністами FXR. Дані наведені у таблицях 1 і 2.

Жовчні кислоти (BA) модулюють не лише декілька рецепторів ядерних гормонів, але також є агоністами для G-білокспряженого рецептора (GPCR) TGR5 (Makishima, et al., Science, 1999, 284, 1362-1365; Parks, et al., Science, 1999, 284, 1365-1368; Maruyama, et al., Biochem Biophys Res Commun, 2002, 298, 714-719; i Kawamata, et al., J Biol Chem, 2003, 278, 9435-9440).
50 Передача сигналу за допомогою FXR та TGR5 модулює декілька метаболічних шляхів, що регулюють не лише синтез BA і кишково-печінкову рециркуляцію, але також гомеостаз тригліцеридів, холестерину, глюкози й енергетичний гомеостаз. Для оцінювання здатності сполуки за даним винаходом активувати TGR5 сполуку за даним винаходом та інші порівняльні сполуки піддавали скринінгу стосовно підвищення рівня внутрішньоклітинного cAMP як
55 показника активації TGR5. Ентероендокринні клітини NCI-H716 людини, які конститутивно експресують TGR5, піддавали дії зростаючих концентрацій сполук за даним винаходом і внутрішньоклітинні рівні cAMP вимірювали за допомогою TR-FRET. Літохолову кислоту (LCA) застосовували як позитивний контроль. Сполуки за даним винаходом демонструють високу селективність щодо FXR порівняно з TGR5. Дані наведені в

60

Таблиця 1

Активність щодо FXR/TGR5 сполук 1-5

Сполука	Аналіз AlphaScreen FXR людини	HTR-FRET (сAMP) TGR5 людини (клітини NCI-H716)
	Етал. CDCA=15±3 мкМ	Етал. LCA=7±3 мкМ
Сполука 1	0,68	>100
Сполука 2	0,23	93
Сполука 3	0,0075±0,0005	83±7
Сполука 4	0,264±0,016	13,7±2,3
Сполука 5	0,015±0,004	78±1
Сполука А	0,2±0,018	15±5
Сполука В	0,03	0,63
Сполука С	175	0,9

Таблиця 2

Активність щодо FXR/TGR5 сполук L1, 3, 5, 6 і 7

Сполука	AlphaScreen FXR людини EC ₅₀ (мкМ)	HTR-FRET (сAMP) TGR5 людини EC ₅₀ (мкМ)
L1	0,15±0,5	Відсутність активності
Сполука 3	0,0075±0,0005	83±7
Сполука 5	0,015±0,004	78±1
Сполука 6	0,042±0,002	Відсутність активності
Сполука 7	0,029±0,005	Відсутність активності

Таблиця 3

Активність агоніста FXR в ортологах людини, миші, пацюка та собаки

Сполука	AlphaScreen hFXR EC ₅₀ (мкМ)	AlphaScreen mFXR EC ₅₀ (мкМ)	AlphaScreen rFXR EC ₅₀ (мкМ)	AlphaScreen dFXR EC ₅₀ (мкМ)
L1	0,15±0,5	0,99±0,05	1,0±0,03	4±1
Сполука 3	0,0075±0,0005	0,25±0,04	0,13±0,01	0,9±0,1
Сполука 5	0,015±0,004	0,12±0,02	0,14±0,02	0,73±0,01
Сполука 6	0,042±0,002	0,27±0,02	0,24±0,01	0,8±0,1
Сполука 7	0,029±0,005	0,21±0,01	0,2±0,01	0,7±0,01

Таблиця 4

Активність щодо TGR5 у різних видах

Сполука	hTGR5 CHO EC ₅₀ (мкМ)	mTGR5 CHO EC ₅₀ (мкМ)	rTGR5 CHO EC ₅₀ (мкМ)	dTGR5 CHO EC ₅₀ (мкМ)
L1	Відсутність активності	Відсутність активності	Відсутність активності	Відсутність активності
Сполука 3	5±1	3±0,5	Відсутність активності	Відсутність активності
Сполука 5	3±1	4±1	Відсутність активності	Відсутність активності
Сполука 6	Відсутність активності	Відсутність активності	Відсутність активності	1,5±0,3
Сполука 7	Відсутність активності	9,5±2	Відсутність активності	7,6±0,01

Приклад 7. Профіль селективності щодо ядерного рецептора

З використанням аналізу AlphaScreen можна оцінити селективність сполуки за даним винаходом щодо наступних ядерних рецепторів, залучених до метаболічних шляхів: LXRβ, PXR, CAR, PPARα, PPARδ, PPARγ, RAR, RARα, VDR, TR, PR, RXR, GR і ER.

Сполуки L1, 3, 5, 6 і 7 тестували щодо ряду доступних ядерних рецепторів як в агоністичному, так і в антагоністичному режимах дії. Жодна сполука не активувала який-небудь із рецепторів в агоністичному режимі дії (дозозалежний ефект не більше 200 мкМ) або антагоністичному режимі дії (фіксована концентрація за 10 мкМ).

Приклад 8. Панель цільових генів FXR

Для оцінювання здатності сполуки за даним винаходом модулювати цільові гени FXR проводили кількісні RT-PCR-аналізи. Клітини HepG2 були вибрані як відповідна клітинна лінія для визначення того, чи може сполука за даним винаходом регулювати генну мережу ендогенного FXR. Здатність сполуки за даним винаходом індукувати цільові гени FXR оцінювали шляхом виділення загальної РНК із клітин, оброблених протягом ночі за допомогою 1 мкМ сполук А, В і сполуки за даним винаходом. Сполуку А визначали як сильний селективний агоніст FXR, а сполуку В визначали як подвійний агоніст FXR/TGR5.

FXR регулює експресію декількох цільових генів, що залучені до гомеостазу ВА. Коротко, FXR відіграє центральну роль у декількох метаболічних шляхах, у тому числі, наприклад, метаболізмі ліпідів, метаболізмі жовчних кислот і вуглеводневого обміні. Що стосується визначення профілю експресії генів, гени, які кодують білки, що залучені до метаболізму ліпідів, включають, наприклад, APOCII, APOE, APOAI, SREBP-1C, VLDL-R, PLTP і LPL; гени, що кодують білки, залучені до метаболізму жовчних кислот, включають, наприклад, OSTα/β, BSEP, MRP2, SHP, CYP7A1, FGF19, SULT2A1 і UGT2B4; та гени, що кодують білки, залучені до вуглеводневого обміну, включають, наприклад, PGCIa, PEPCCK і GLUT2. Цільові гени FXR: BSEP, SHP, OSTβ і CYP7A1 оцінювали після стимуляції за допомогою сполук 3, 5, 6 та 7 на клітинах HepG2 протягом 18 годин. Сполуку L1 застосовували як контроль. Сполуки 3, 5, 6 і 7 значною мірою зв'язуються з FXR у клітинах печінки, модулюючи цільові гени FXR.

Приклад 9. Цитотоксичність in-vitro

Для оцінювання in-vitro цитотоксичності сполук за даним винаходом застосовували два різних способи аналізу. Під час аналізів оцінювали життєздатність клітин за допомогою вимірювання рівнів ATP та цитотоксичності за допомогою вимірювання вивільнення LDH. Нуклеотидна похідна аденозинтрифосфат (ATP) являє собою джерело енергії на основному молекулярному рівні, оскільки він являє собою багатофункціональну молекулу, яка використовується у кожній клітині як кофермент та є невід'ємною частиною мітохондріальної ДНК (Kangas, et al., Medical Biology, 1984, 62, 338-343; Crouch, et al., J Immunol. Methods, 1993, 160, 81-88; і Petty, et al., J Biolumin. Chemilumin. 1995, 10, 29-34). Його називають "молекулярною одиницею валюти", коли мова заходить про внутрішньоклітинну передачу енергії. Це роблять для відображення важливої ролі ATP у метаболізмі, а зниження вмісту ATP є першою стадією під час виявлення клітинного пошкодження (Storer, et al., Mutation Research, 1996, 368, 59-101; і Cree and Andreotti, Toxicology In-Vitro, 1997, 11, 553-556).

Додатковим способом визначення життєздатності клітин є визначення цілісності мембрани,

яка визначає клітинну компартменталізацію. Вимірювання витоку компонентів із цитоплазми у разі пошкоджених клітинних мембран вказує на втрату цілісності мембрани, а вивільнення LDH являє собою спосіб, що застосовується для визначення загальної токсичності у клітинах. Клітини HepG2 обробляли за допомогою сполуки за даним винаходом і здійснювали послідовні розбавлення. Розбавлені розчини LCA додавали до висіяних клітин як контролю аналізу разом зі зразком без клітин і необробленими клітинами. Аналіз проводили в трьох повторностях для кожної концентрації тестової сполуки.

Життєздатність клітин визначали у вигляді кількісної оцінки внутрішньоклітинного рівня ATP, пов'язаного з часом дії і концентрації тестових сполук (Sussman, Promega Cell Notes, Issue 3, 2002). Дані наведені в таблицях 5A і 5B.

Таблиця 5A

Цитотоксичність in vitro сполук 3 і 5

Сполука	Вміст ATP EC ₅₀ (мкМ) Етал. тамоксифен EC ₅₀ 49±9 мкМ
Сполука 3	Відсутність токсичності (100 % живих клітин)
Сполука 5	Відсутність токсичності (100 % живих клітин)
Сполука A*	230
Сполука B*	800

* Rizzo et al., Mol. Pharm. 2010, 78, 617-630.

Таблиця 5B

Цитотоксичність in vitro сполук 6 і 7 (вивільнення LDH і вміст ATP у разі стимуляції за допомогою сполук 6 і 7 на HepG2.

Сполука	Цілісність мембрани (кількісна оцінка LDH) LC ₅₀ (мкМ)	Вміст ATP EC ₅₀ (мкМ)
Тамоксифен	35±10	20±5
LCA	100±5	75±5
Сполука 6	Відсутність токсичності	Відсутність токсичності
Сполука 7	Відсутність токсичності	Відсутність токсичності
Сполука L1	Відсутність токсичності (100 % живих клітин)	Відсутність токсичності

Тамоксифен використовували як позитивний контроль аналізу, а LCA використовували як еталон.

Приклад 10. Скринінг CYP450

Для оцінювання потенціалу сполуки за даним винаходом під час взаємодії між лікарськими засобами були досліджені шість основних ізоформ CYP450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4) (Obach, et al., J Pharmacol. Exp. Ther, 2006, 316, 336-348).

Для визначення взаємодії між сполукою за даним винаходом і ферментами цитохрому P450 сполуку за даним винаходом аналізували щодо її здатності пригнічувати (або не пригнічувати) генерування флуоресцентного сигналу з використанням рекомбінантних білків CYP450 (baculosomes, Invitrogen), субстратів та інгібіторів (Bidstrup, et al., Br J Clin. Pharmacol, 2003, 56, 305-14). Як позитивний контроль селективний інгібітор для кожної ізоформи CYP450 тестують у тому самому планшеті.

Таблиця 6

Інгібування CYP450 (тест щодо 6 основних ізоферментів)

CYP450	Сполука 3 IC ₅₀ (мкМ)	Сполука 5 IC ₅₀ (мкМ)	Сполука 6 IC ₅₀ (мкМ)	Сполука 7 IC ₅₀ (мкМ)	Сполука L1 IC ₅₀ (мкМ)
CYP1A2	>10	>10	>10	>10	>10
CYP3A4 (субстрат, що забезпечує зелену флуоресценцію)	>10	>10	>10	>10	>10
CYP3A4 (субстрат, що забезпечує синю флуоресценцію)	>10	>10	>10	>10	>10
CYP2C9	>10	>10	>10	>10	>10
CYP2C19	>10	>10	>10	>10	>10
CYP2D6	>10	>10	>10	>10	>10
CYP2E1	>10	>10	>10	>10	>10

Приклад 11. Калієвий канал ERG людини

Для визначення функціонування іонного каналу застосовували флуоресцентний поляризаційний аналіз Predictor™ hERG, оскільки він забезпечує ефективний спосіб початкового визначення схильності тестових сполук до блокування каналу hERG (Dorn, et al. J Biomol. Screen, 2005, 10, 339-347). Аналіз ґрунтується на припущенні, що активність калієвого каналу hERG сприяє збереженню мембранного потенціалу в стабільно трансфікованих клітинах, і, таким чином, блокування hERG-каналів повинно приводити до деполяризації клітинної мембрани. Аналіз призначений для виявлення потенційних блокаторів каналів hERG шляхом одержання даних, які точно корелюють із електрофізіологічним дослідженням із використанням способу локальної фіксації потенціалу. Результати аналізу Predictor™ демонструють високу кореляцію з результатами, одержаними за допомогою методик локальної фіксації потенціалу (Dorn, et al. J Biomol Screen, 2005, 10, 339-347).

Мембранні препарати з клітин яєчника китайського хом'ячка, стабільно трансфіковані калієвим каналом hERG, використовували для оцінювання потенційної інгібувальної дії сполуки за даним винаходом щодо даного каналу з використанням флуоресцентного поляризаційного аналізу Predictor™. Зменшення поляризації мембрани в результаті інгібування калієвого каналу hERG безпосередньо корелює зі зменшенням поляризації флуоресценції (FP).

Аналіз проводили у трьох повторностях із використанням кривої доза-ефект, побудованої на 16 точках, для тестової сполуки та позитивних контролів Е-4031 і тамоксифену. Були одержані IC₅₀ 15 нМ (AmP=163) для Е-4031 і 1,4 мкМ (ΔnTP=183) для тамоксифену. Вікно аналізу більше ніж 100 мП (міліполяризація) вважається добрим. Криві нелінійної регресії були одержані за допомогою аналізу GraphPad Prism (GraphPad Software Inc.) для розрахунку значень IC₅₀.

Таблиця 7

Інгібування калієвого каналу ERG людини

Сполука	Інгібування hERG IC ₅₀ (мкМ)
Сполука 3	>100
Сполука 5	>100
Сполука 6	>100
Сполука 7	>100
Сполука L1	>100

Сполуки L1, 3, 5, 6 і 7 не інгібували калієвий канал hERG.

Приклад 12. Фізико-хімічні властивості

Фізико-хімічні властивості сполуки за даним винаходом, такі як розчинність у воді, критична концентрація міцелотворення, поверхневий натяг і LogP_A, визначали з використанням способів, відомих у даній галузі. Дані наведені у таблиці 8.

Фізико-хімічні властивості

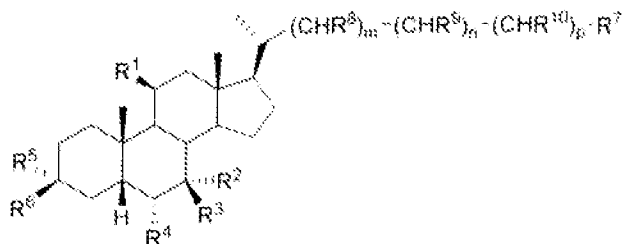
Похідна жовчних кислот	CMC ^(a) (мМ)	LogP _A ^(b)
Сполука 3	12,5	0,12
Сполука 5	8,5	0,61
Сполука 6	28	1,7
Сполука 7	-	2,0
Сполука L1	15,8	0,84
Сполука А	2,9	2,5
Сполука В	1,3	2,0
Сполука С	2	1,4
Сполука D	-	2,9
Сполука Е	5,9	1,6

^a CMC: критична концентрація міцелоутворення визначена в 0,15 М водному розчині NaCl

^b LogP_A: коефіцієнт розподілу 1-октанол-вода в досліджуваних жовчних кислотах у вигляді іонізованих форм

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

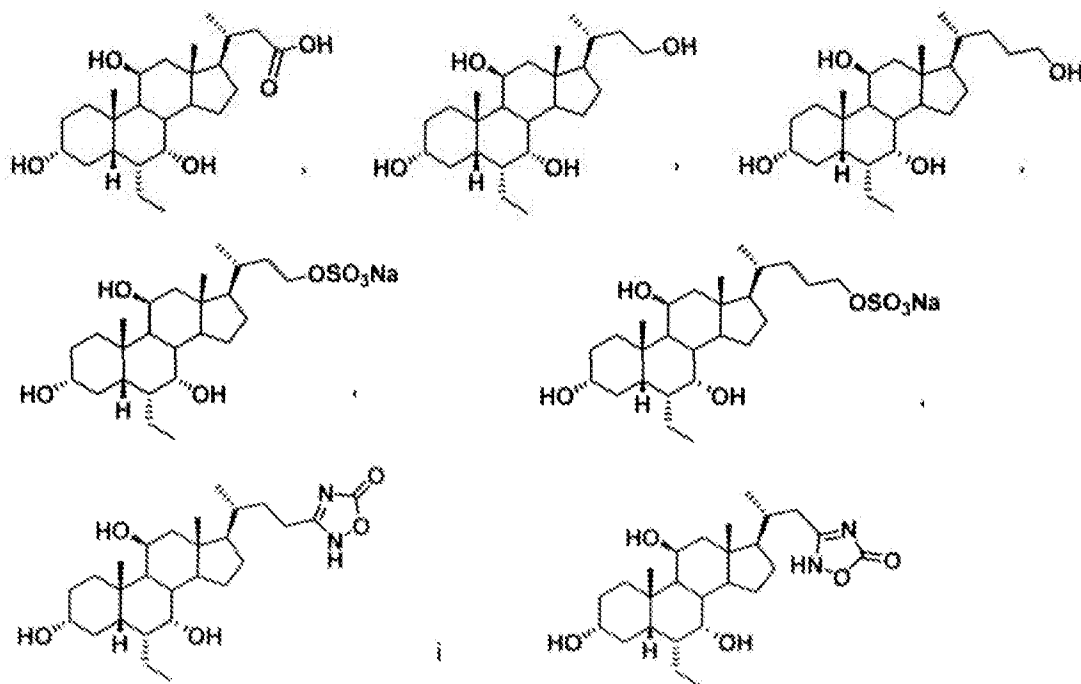
5 1. Сполука формули VII



(VII)

або її фармацевтично прийнятна сіль або тауриновий, гліциновий і саркозиновий кон'югати, де:

- 10 R¹ являє собою OH;
 R² являє собою OH;
 R³ являє собою H;
 R⁴ являє собою C₁-C₆алкіл;
 R⁵ являє собою OH;
 15 R⁶ являє собою H;
 R⁷ являє собою OH, OSO₃H, SO₃H, OSO₂NH₂, SO₂NH₂, CO₂H, тетразоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, 5-оксо-1,2,4-оксадіазоліл, 5-оксо-1,2,4-тіадіазоліл, оксазолідиндіоніл, тіазолідиндіоніл, 3-гідроксіізоксазоліл, 3-гідроксіізотіазоліл або 2,4-дифтор-3-гідроксифеніл;
 20 кожен із R⁸, R⁹ і R¹⁰ являє собою H;
 m дорівнює 0, 1 або 2;
 n дорівнює 0 або 1;
 p дорівнює 0 або 1;
 за умови, що, коли сума m, n і p дорівнює 2, то R⁷ не може означати CO₂H.
 25 2. Сполука за п. 1, де R⁷ являє собою OH, OSO₃H, OSO₂NH₂, CO₂H, тетразоліл, оксадіазоліл, 5-оксо-1,2,4-оксадіазоліл, оксазолідиндіоніл або 3-гідроксіізоксазоліл.
 3. Сполука за п. 1, де сполука вибрана із:



- 5 4. Фармацевтична композиція для лікування захворювання, опосередкованого FXR і вибраного
із серцево-судинного захворювання, хронічного захворювання печінки, порушення ліпідного
обміну, захворювання шлунково-кишкового тракту, захворювання нирок, метаболічного
за захворювання, раку і неврологічного захворювання, що містить сполуку за будь-яким із пп. 1-3
або її фармацевтично прийнятну сіль або тауриновий, гліциновий і саркозиновий кон'югати і
10 фармацевтично прийнятний носій або допоміжний засіб.
5. Спосіб лікування або попередження захворювання або стану у суб'єкта, який потребує цього,
що включає введення ефективної кількості сполуки за будь-яким із пп. 1-3 або її фармацевтично
прийнятної солі, сольову або кон'югату з амінокислотою, і при цьому захворювання або стан
15 опосередковані FXR і вибрані із серцево-судинного захворювання, хронічного захворювання
печінки, порушення ліпідного обміну, захворювання шлунково-кишкового тракту, захворювання
нирок, метаболічного захворювання, раку і неврологічного захворювання.
6. Спосіб за п. 5, де захворювання являє собою хронічне захворювання печінки, вибране з
первинного біліарного цирозу (PBC), церебросухожильного ксантоматозу (CTX), первинного
склерозуючого холангіту (PSC), холестазу, викликаного лікарськими засобами,
20 внутрішньопечінкового холестазу вагітних, холестазу, пов'язаного з парентеральним
харчуванням (PNAC), холестазу, пов'язаного з надмірним ростом бактерій або сепсисом,
автоімунного гепатиту, хронічного вірусного гепатиту, алкогольної хвороби печінки,
неалкогольної жирової хвороби печінки (NAFLD), неалкогольного стеатогепатиту (NASH),
хвороби "трансплантат проти хазяїна", пов'язаної з трансплантацією печінки, регенерації
25 печінки живого донора, вродженого фіброхолангіокістозу печінки, холедохолітазу,
грануломатозного захворювання печінки, внутрішньо- або позапечінкового злоякісного
новоутворення, синдрому Шегрена, саркоїдозу, хвороби Вільсона, хвороби Гоше,
гемохроматозу і дефіциту альфа-1-антитрипсину.