

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201992151 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.02.06

(51) Int. Cl. A61K 31/426 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2018.03.13

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

(31) 17305268.9; 17190723.1; 18305149.9

(32) 2017.03.13; 2017.09.12; 2018.02.13

(33) EP

(86) PCT/EP2018/056310

(87) WO 2018/167103 2018.09.20

(71) Заявитель:
ЖЕНФИТ (FR)

(72) Изобретатель:

Хам Дин, Вальчак Роберт, Беланже
Кароль, Фукар Коринн (FR)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к комбинированному продукту и его применению в терапии.

A1

201992151

201992151

A1

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

Настоящее изобретение относится к комбинированной терапии воспалительных, метаболических, фиброзных и холестатических заболеваний.

Было показано, что [2-[(5-нитро-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]фенил]этанوات (или нитазоксанид, или NTZ), впервые описанный в 1975 году (Rossignol and Cavier 1975) является высокоэффективным против анаэробных протозойных, гельминтов и широкого спектра микробов, включая как анаэробные, так и аэробные бактерии (Rossignol and Maisonneuve 1984; Dubreuil, Houcke et al. 1996; Megraud, Occhialini et al. 1998; Fox and Saravolatz 2005; Pankuch and Appelbaum 2006; Finegold, Molitoris et al. 2009). Он был впервые исследован у человека для лечения кишечных цестод (Rossignol and Maisonneuve 1984) и в настоящее время является лицензированным препаратом в США (Alinia®, Romark laboratories) для лечения диареи, вызванной протозойными паразитами *Crystosporidium parvum* и *Giardia intestinalis*. NTZ также широко представлен на рынке в Латинской Америке и в Индии, где он показан для лечения широкого спектра кишечных паразитарных инфекций (Hemphill, Mueller et al. 2006). Предполагаемым механизмом действия, по которому NTZ проявляет свою антипаразитическую активность, является ингибирование зависимых от фермента пируват:ферредоксин-оксидоредуктазы (PFOR) реакций с переносом электронов, которые необходимы для анаэробного метаболизма (Hoffman, Sisson et al. 2007). NTZ также проявлял активность против *Mycobacterium tuberculosis*, которые не обладают гомологом PFOR, что, таким образом, предполагает альтернативный механизм действия. Действительно, авторы показали, что NTZ также может действовать как разобщающий агент, нарушающий мембранный потенциал и pH гомеостаз в организме (de Carvalho, Darby et al. 2011).

Фармакологические эффекты NTZ не ограничиваются его антипаразитической или антибактериальной активностью, и за последние годы некоторые исследования показали, что NTZ также может проявлять противовирусную активность (Di Santo and Ehrisman 2014; Rossignol 2014). NTZ препятствует вирусной репликации разными путями, включая блокирование созревания гемагглютининового (грипп) или VP7 (ротавирус) белков или

активации белка PKR, вовлеченного во врожденный иммунный ответ (см. обзор (Rossignol 2014)). Также было показано, что NTZ обладает широкими противораковыми свойствами, вмешиваясь в ключевые метаболические и проапоптозные сигнальные пути ((Di Santo and Ehrisman 2014)).

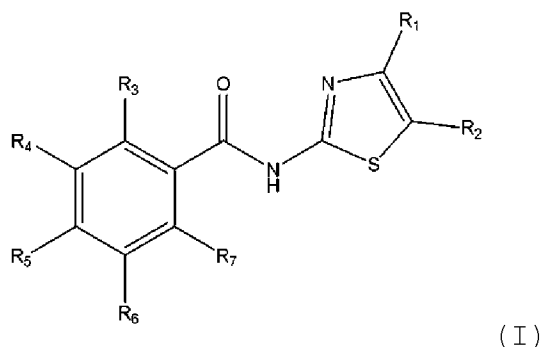
Настоящее изобретение описывает новые комбинации (i) NTZ или его аналога и (ii) анти-NASH, антифиброзного или антихолестатического средства и их применение в терапии, в частности в лечении воспалительных, метаболических, фиброзных и холестатических заболеваний.

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что NTZ, синтетическое антипротозойное средство, или его производные или его метаболиты в комбинации с анти-NASH, антифиброзным или антихолестатическим средством демонстрируют терапевтические активности, которые полезны в терапии, в частности для лечения иммунных, воспалительных, метаболических, фиброзных или холестатических заболеваний.

Поэтому настоящее изобретение относится к комбинированному продукту, включающему:

- (i) соединение, выбранное из NTZ и его аналога; и
- (ii) анти-NASH, антифиброзное или антихолестатическое средство.

В конкретном варианте осуществления соединение, являющееся компонентом (i) комбинированного продукта, представляет собой соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемую соль, в котором:

R1 представляет собой атом водорода (H), атом дейтерия (D), атом галогена, (C6-C14)арильную группу, гетероциклическую группу, (C3-C14)циклоалкильную группу, (C1-C6)алкильную группу, сульфонильную группу, сульфоксидную группу, (C1-C6)алкилкарбонильную группу, (C1-C6)алкилокси, карбоксильную группу, карбоксилатную группу, нитро группу (NO₂), amino группу

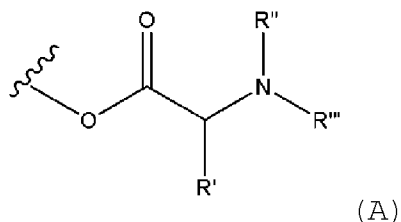
(NH₂), (C1-C6)алкиламино группу, амидо группу, (C1-C6)алкиламидо группу, (C1-C6)диалкиламидо группу.

R₂ представляет собой атом водорода, атом дейтерия, NO₂ группу, (C6-C14)арильную группу, гетероциклическую группу, атом галогена, (C1-C6)алкильную группу, (C3-C14)циклоалкильную группу, (C2-C6)алкинильную группу, (C1-C6)алкилокси группу, (C1-C6)алкилтио группу, (C1-C6)алкилкарбонильную группу, (C1-C6)алкилкарбониламино группу, (C6-C14)арилкарбониламино группу, карбоксильную или карбоксилатную группу, амидо группу, (C1-C6)алкиламидо группу, (C1-C6)диалкиламидо группу, NH₂ группу, (C1-C6)алкиламино группу,

или R₁ и R₂, вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют замещенную или незамещенную 5-8-членную циклоалкильную, гетероциклическую или арильную группу,

R₃, R₄, R₅, R₆ и R₇, одинаковые или отличные друг от друга, представляют собой атом водорода, атом дейтерия, атом галогена, гидроксильную группу, (C1-C6)алкилкарбонильную группу, (C1-C6)алкильную группу, (C1-C6)алкилокси группу, (C1-C6)алкилтио группу, (C1-C6)алкилкарбонилокси группу, (C6-C14)арилокси группу, (C6-C14)арильную группу, гетероциклическую группу, (C3-C14)циклоалкильную группу, NO₂ группу, сульфониламиноалкильную группу, NH₂ группу, амина (C1-C6)алкильную группу, (C1-C6)алкилкарбониламино группу, карбоксильную группу, карбоксилатную группу или R₉ группу;

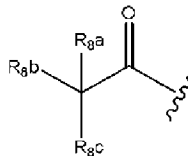
R₉ представляет собой O-R₈ группу или аминокислоту, выбранную из группы, состоящей из аланина, аргинина, аспарагина, аспарагиновой кислоты, цистеина, глутамина, глутаминовой кислоты, глицина, гистидина, изолейцина, лейцина, лизина, метионина, фенилаланина, пролина, серина, треонина, триптофана, тирозина, валина, или группу формулы (A):



где R' представляет собой (C1-C6)алкильную группу, (C2-C6)алкенильную группу, (C2-C6)алкинильную группу, (C3-C14)циклоалкильную группу, (C3-C14)циклоалкилалкильную группу, (C3-C14)циклоалкил (C2-C6)алкенильную группу, (C3-C14)циклоалкенильную группу, (C3-C14)циклоалкенил (C1-

C6) алкильную группу, (C3-C14) циклоалкенил (C2-C6) алкенильную группу, (C3-C14) циклоалкенил (C2-C6) алкинильную группу; R'' и R''' независимо представляют собой атом водорода, (C1-C6) алкильную группу или азот-защитную группу.

R8 представляет собой атом водорода, атом дейтерия,



глюкуронидильную группу или группу, где R8a, R8b и R8c, одинаковые или отличные друг от друга, представляют собой атом водорода или атом дейтерия.

Еще в одном конкретном варианте осуществления соединения, являющееся компонентом (i) комбинированного продукта, представляет собой соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, в котором:

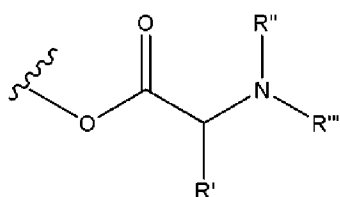
R1 представляет собой атом водорода (H), атом дейтерия (D), атом галогена, (C6-C14) арильную группу, гетероциклическую группу, (C3-C14) циклоалкильную группу, (C1-C6) алкильную группу, сульфонильную группу, сульфоксидную группу, (C1-C6) алкилкарбонильную группу, (C1-C6) алкилокси, карбоксильную группу, карбоксилатную группу, NO₂ группу, NH₂ группу, (C1-C6) алкиламино группу, амидо группу, (C1-C6) алкиламидо группу, (C1-C6) диалкиламидо группу.

R2 представляет собой атом водорода, атом дейтерия, NO₂ группу, (C6-C14) арильную группу, гетероциклическую группу, атом галогена, (C1-C6) алкильную группу, (C3-C14) циклоалкильную группу, (C2-C6) алкинильную группу, (C1-C6) алкилокси группу, (C1-C6) алкилтио группу, (C1-C6) алкилкарбонильную группу, (C1-C6) алкилкарбониламино группу, (C6-C14) арилкарбониламино группу, карбоксильную или карбоксилатную группу, амидо группу, (C1-C6) алкиламидо группу, (C1-C6) диалкиламидо группу, NH₂ группу, (C1-C6) алкиламино группу,

или R1 и R2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют замещенную или незамещенную 5-8-членную циклоалкильную, гетероциклическую или арильную группу,

R3 представляет собой атом водорода, атом дейтерия, атом галогена, O-R8 группу, (C1-C6) алкилкарбонильную группу, (C1-C6) алкильную группу, (C1-C6) алкилокси группу, (C1-C6) алкилтио группу, (C1-C6) алкилкарбонилокси группу, (C6-C14) арилокси

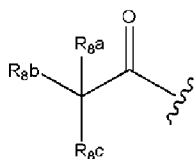
группу, (С6-С14) арильную группу, гетероциклическую группу, (С3-С14) циклоалкильную группу, NO₂, сульфоаминоалкильную группу, NH₂ группу, амина (С1-С6) алкильную группу, (С1-С6) алкилкарбониламино группу, карбоксильную группу, карбоксилатную группу, аминокислоту, выбранную из группы, состоящей из аланина, аргинина, аспарагина, аспарагиновой кислоты, цистеина, глутамина, глутаминовой кислоты, глицина, гистидина, изолейцина, лейцина, лизина, метионина, фенилаланина, пролина, серина, треонина, триптофана, тирозина, валина, или группу формулы (А):



(А)

где R' представляет собой (С1-С6) алкильную группу, (С2-С6) алкенильную группу, (С2-С6) алкинильную группу, (С3-С14) циклоалкильную группу, (С3-С14) циклоалкилалкильную группу, (С3-С14) циклоалкил (С2-С6) алкенильную группу, (С3-С14) циклоалкенильную группу, (С3-С14) циклоалкенил (С1-С6) алкильную группу, (С3-С14) циклоалкенил (С2-С6) алкенильную группу, (С3-С14) циклоалкенил (С2-С6) алкинильную группу; R'' и R''' независимо представляют собой атом водорода, (С1-С6) алкильную группу или азот-защитную группу.

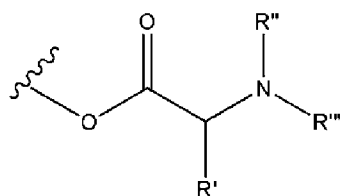
R₈ представляет собой атом водорода, атом дейтерия или



группу, где R_{8a}, R_{8b} и R_{8c}, одинаковые или различные друг от друга, представляют собой атом водорода или атом дейтерия.

R₄, R₅, R₆ и R₇, одинаковые или различные друг от друга, представляют собой атом водорода, атом дейтерия, атом галогена, гидроксильную группу, (С1-С6) алкилкарбонильную группу, (С1-С6) алкильную группу, (С1-С6) алкилокси группу, (С1-С6) алкилтио группу, (С1-С6) алкилкарбонилокси группу, (С6-С14) арилокси группу, (С6-С14) арильную группу, гетероциклическую группу, (С3-С14) циклоалкильную группу, NO₂, сульфоамино (С1-С6) алкильную

группу, NH₂ группу, amino (C1-C6) алкильную группу, (C1-C6) алкилкарбониламино группу, карбоксильную группу, карбоксилатную группу, аминокислоту, выбранную из группы, состоящей из аланина, аргинина, аспарагина, аспарагиновой кислоты, цистеина, глутамина, глутаминовой кислоты, глицина, гистидина, изолейцина, лейцина, лизина, метионина, фенилаланина, пролина, серина, треонина, триптофана, тирозина, валина, или группу формулы (A):



(A)

где R' представляет собой (C1-C6) алкильную группу, (C2-C6) алкенильную группу, (C2-C6) алкинильную группу, (C3-C14) циклоалкильную группу, (C3-C14) циклоалкил (C1-C6) алкильную группу, (C3-C14) циклоалкил (C1-C6) алкенильную группу, (C3-C14) циклоалкенильную группу, (C3-C14) циклоалкенил (C1-C6) алкильную группу, (C3-C14) циклоалкенил (C2-C6) алкенильную группу, (C3-C14) циклоалкенил (C2-C6) алкинильную группу; R'' и R''' независимо представляют собой атом водорода, (C1-C6) алкильную группу или азот-защитную группу.

В конкретном варианте осуществления в соединении формулы (I) по настоящему изобретению:

алкильная группа может представлять собой замещенную или незамещенную (C1-C6) алкильную группу, в частности замещенную или незамещенную (C1-C4) алкильную группу;

алкинильная группа может представлять собой замещенную или незамещенную (C2-C6) алкинильную группу;

циклоалкильная группа может представлять собой замещенную или незамещенную (C3-C14) циклоалкильную группу

алкилокси группа может представлять собой замещенную или незамещенную (C1-C6) алкилокси группу, такую как замещенная или незамещенная (C1-C4) алкилокси группа;

алкилтио группа может представлять собой замещенную или незамещенную (C1-C6) алкилтио группу, такую как замещенная или незамещенная (C1-C4) алкилтио группа;

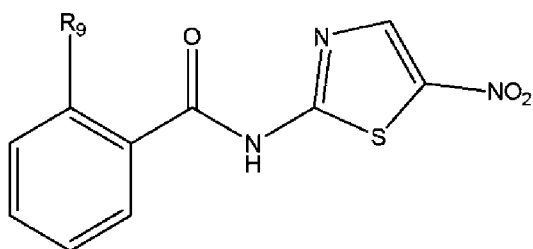
алкиламино группа может представлять собой (C1-C6) алкиламино группу, такую как (C1-C4) алкиламино группа;

диалкиламино группа может представлять собой (C1-C6)диалкиламино группу, такую как (C1-C4)диалкиламино группа;

арильная группа может представлять собой замещенную или незамещенную (C6-C14)арильную группу, такую как замещенная или незамещенная (C6-C14)арильная группа;

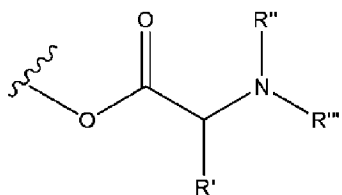
гетероциклическая группа может представлять собой замещенную или незамещенную гетероциклоалкильную или гетероарильную группу.

В конкретном варианте осуществления соединение, являющееся компонентом (i) комбинированного продукта, представляет собой соединение формулы (II)



(II),

в которой R₉ представляет собой атом водорода, атом дейтерия, O-R₈ группу (R₈ имеет значение, определенное выше), или аминокислоту, выбранную из группы, состоящей из аланина, аргинина, аспарагина, аспарагиновой кислоты, цистеина, глутамина, глутаминовой кислоты, глицина, гистидина, изолейцина, лейцина, лизина, метионина, фенилаланина, пролина, серина, треонина, триптофана, тирозина, валина, или группу формулы (A):



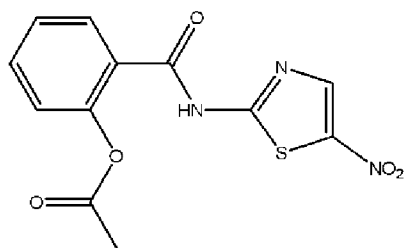
(A);

где R' представляет собой (C1-C6)алкильную группу, (C2-C6)алкенильную группу, (C2-C6)алкинильную группу, (C3-C14)циклоалкильную группу, (C3-C14)циклоалкил (C1-C6)алкильную группу, (C3-C14)циклоалкил (C1-C6)алкенильную группу, (C3-C14)циклоалкенильную группу, (C3-C14)циклоалкенил (C1-C6)алкильную группу, (C3-C14)циклоалкенил (C2-C6)алкенильную группу, (C3-C14)циклоалкенил (C2-C6)алкинильную группу; R'' и R''' независимо представляют собой атом водорода, (C1-C6)алкильную группу или азот-защитную группу, или его фармацевтически приемлемую соль.

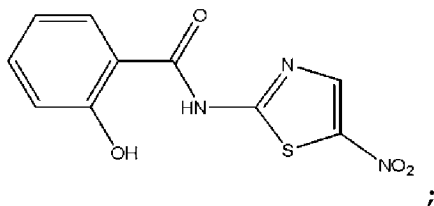
В конкретном варианте осуществления компонент (i)

комбинированного продукта по изобретению выбран из:

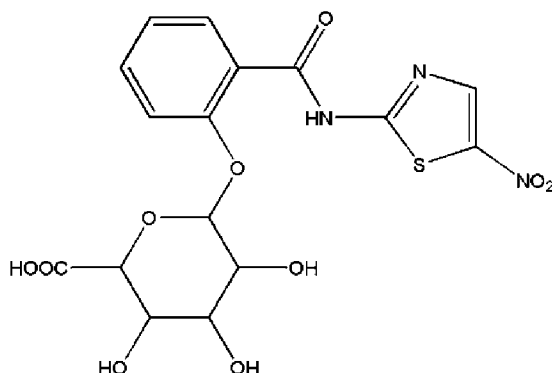
– NTZ:



– тизоксанида (TZ):



– тизоксанида глюкуронида (TZG):



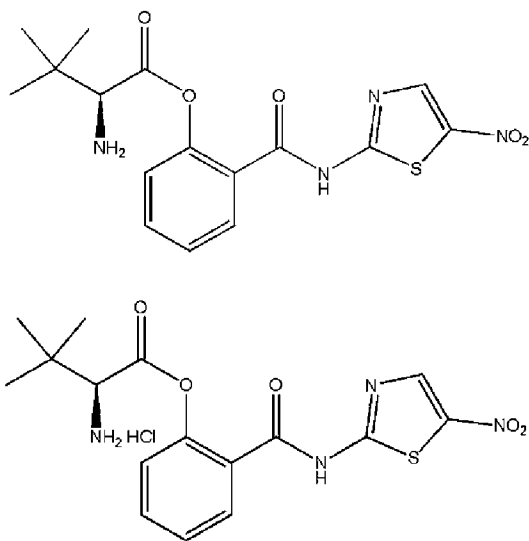
В другом варианте осуществления компонент (i) комбинированного продукта представляет собой соединение формулы (II), где R8a, R8b и R8c, одинаковые или отличные друг от друга, представляют собой атом водорода или атом дейтерия; и/или

где R1, R3, R4, R5 и R6, одинаковые или отличные друг от друга, представляют собой атом водорода или атом дейтерия, при условии, что R1, R2, R8a, R8b, R8c, R3, R4, R5 и R6 не являются одновременно атомом водорода.

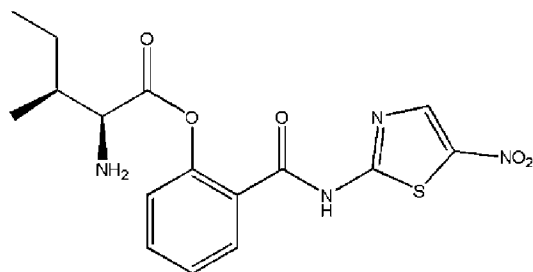
В конкретном варианте осуществления компонент (i) представляет собой [(5-нитро-1,3-тиазол-2-ил) карбамоил]фенил (d3)этанат, 2-[(5-нитро-1,3-тиазол-2-ил) карбамоил]фенил (d2) этанат; или 2-[(5-нитро-1,3-тиазол-2-ил) карбамоил]фенил (d1) этанат.

Еще в одном конкретном варианте осуществления компонент (i) представляет собой 2-(5-нитротиазол-2-илкарбамоил)фенил 2-амино-3,3-диметилбутаноат, в частности (S)-2-(5-нитротиазол-2-

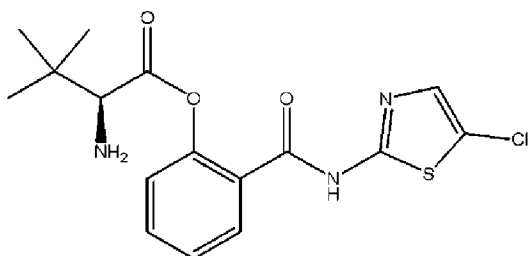
илкарбамоил) фенил 2-амино-3,3-диметилбутаноат, или его фармацевтически приемлемую соль, такую как его гидрохлоридная соль (RM5061) формулы:

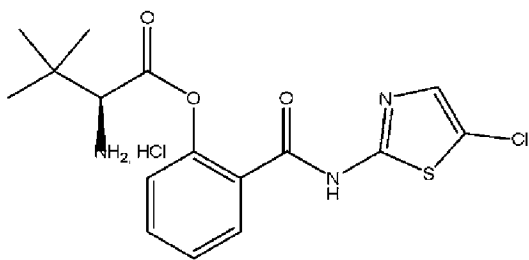


Еще в одном конкретном варианте осуществления компонент (i) представляет собой 2-(5-нитротиазол-2-илкарбамоил) фенил 2-амино-3-метилпентаноат, в частности (2S,3S)-2-(5-нитротиазол-2-илкарбамоил) фенил 2-амино-3-метилпентаноат, или его фармацевтически приемлемую соль, такую как его гидрохлоридная соль (RM5066) формулы:

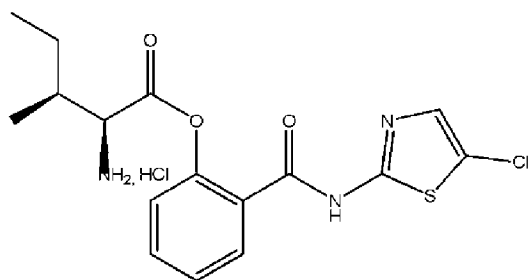
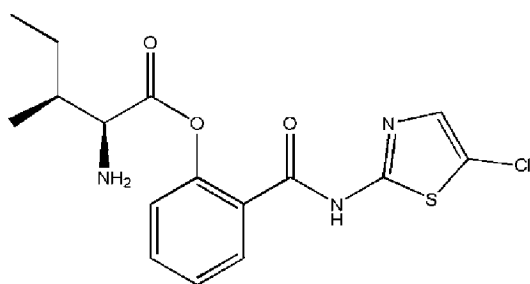


Еще в одном конкретном варианте осуществления компонент (i) представляет собой 2-(5-хлортиазол-2-илкарбамоил) фенил 2-амино-3,3-диметилбутаноат, в частности (S)-2-(5-хлортиазол-2-илкарбамоил) фенил 2-амино-3,3-диметилбутаноат, или его фармацевтически приемлемую соль, такую как его гидрохлоридная соль (RM5064) формулы:





Еще в одном конкретном варианте осуществления компонент (i) представляет собой -2-(5-хлортиазол-2-илкарбамоил)фенил 2-амино-3-метилпентаноат, в частности (2S,3S)-2-(5-хлортиазол-2-илкарбамоил)фенил 2-амино-3-метилпентаноат, или его фармацевтически приемлемую соль, такую как его гидрохлоридная соль (RM5065) формулы:



В конкретном варианте осуществления компонент (i) представляет собой NTZ или его фармацевтически приемлемую соль.

В настоящем изобретении компонент (ii) выбран из анти-NASH средства, антифиброзного средства или антихолестатического средства, при условии, что анти-NASH, антифиброзное или антихолестатическое средство

В конкретном варианте осуществления анти-NASH, антифиброзное или антихолестатическое средство не является агонистом PPAR.

Еще в одном конкретном варианте осуществления изобретения компонент (ii) представляет собой анти-NASH средство. Иллюстративные, неограничивающие, анти-NASH средства, полезные в практике осуществления настоящего изобретения, включают:

- ингибиторы ацетил-CoA карбоксилазы;
- анти-LPS антитела;

- ингибиторы апикальных ко-транспортеров натрия-желчных кислот;
- биоактивные липиды;
- антагонисты каннабиноидных CB1 рецепторов;
- ингибиторы каспазы;
- ингибиторы катепсина;
- антагонисты CCR;
- ингибиторы диацилглицерин-О-ацилтрансферазы (DGAT);
- ингибиторы дипептидилпептидазы IV (DPP4);
- двойные ингибиторы NOX (NADPH оксидазы) 1&4;
- модуляторы белков внеклеточного матрикса;
- ингибиторы стеароил CoA десатуразы-1/конъюгаты жирных кислот с желчными кислотами (FABAC);
- ингибиторы синтазы жирных кислот (FAS);
- рекомбинанты фактора роста фибробластов 19 (FGF-19);
- агонисты фактора роста фибробластов 21 (FGF-21);
- агонисты фарнезоидного X рецептора (FXR);
- ингибиторы галектина 3;
- аналоги глюкагон-подобного пептида-1 (GLP-1) и агонисты GLP-1 рецепторов;
- модуляторы связанных с G-белком рецепторов (GPCR);
- ингибиторы интегрина;
- ингибиторы лейкотриенов (LT)/фосфодиэстеразы (PDE)/липоксигеназы (LO);
- макролиды;
- антагонисты микроРНК;
- Моноклональные антитела;
- ингибиторы миелопероксидазы;
- модуляторы mTOR;
- лиганды ядерных рецепторов;
- агонисты белка P2Y13;
- антагонисты протеаза-активируемых рецепторов (PAR)-2;
- модуляторы протеинкиназ
- ингибиторы Rho-ассоциированной протеинкиназы 2 (ROCK2);
- ингибиторы натрий-зависимого переносчика глюкозы (SGLT) 1 и 2;
- ингибиторы сигнал-регулирующей киназы 1 (ASK1);
- агонисты рецепторов тиреоидных гормонов β (THR β);
- антагонисты Toll-подобных рецепторов 2 и 4 (TLR-2 и 4);
- модуляторы тирозинкиназных рецепторов (RTK);

- ингибиторы сосудистого адгезивного белка-1 (VAP-1); и
- агонисты рецепторов витамина D (VDR).

Еще в одном конкретном варианте осуществления компонент (ii) представляет собой анти-NASH средство. Иллюстративные, неограничивающие, анти-NASH средства, полезные в практике осуществления настоящего изобретения включают:

- ингибиторы ацетил-СоА карбоксилазы;
- анти-LPS антитела;
- ингибиторы апикальных ко-транспортеров натрия-желчных кислот;
- биоактивные липиды;
- антагонисты каннабиноидных CB1 рецепторов;
- ингибиторы каспазы;
- ингибиторы катепсина;
- антагонисты CCR;
- ингибиторы диацилглицерин-О-ацилтрансферазы (DGAT);
- ингибиторы дипептидилпептидазы IV (DPP4);
- Двойные ингибиторы NOX (NADPH оксидазы) 1&4;
- модуляторы белков внеклеточного матрикса;
- ингибиторы стеароил СоА десатуразы-1/конъюгаты жирных кислот с желчными кислотами (FABAC);
- рекомбинанты фактора роста фибробластов 19 (FGF-19);
- агонисты фактора роста фибробластов 21 (FGF-21);
- агонисты фарнезоидного X рецептора (FXR);
- ингибиторы галектина 3;
- аналоги глюкагон-подобного пептида-1 (GLP-1);
- модуляторы связанных с G-белком рецепторов (GPCR);
- ингибиторы интегрина;
- ингибиторы лейкотриенов (LT)/фосфодиэстеразы (PDE)/липоксигеназы (LO);
- макролиды;
- антагонисты микроРНК;
- Моноклональные антитела;
- модуляторы mTOR;
- лиганды ядерных рецепторов;
- агонисты белка P2Y13;
- антагонисты протеаза-активируемых рецепторов (PAR)-2;
- модуляторы протеинкиназ;
- ингибиторы Rho-ассоциированной протеинкиназы 2 (ROCK2);
- ингибиторы натрий-зависимого переносчика глюкозы (SGLT)

2;

- ингибиторы сигнал-регулирующей киназы 1 (ASK1);
- агонисты рецепторов тиреоидных гормонов β (THR β);
- антагонисты Toll-подобных рецепторов 4 (TLR- 4);
- модуляторы тирозинкиназных рецепторов (RTK);
- ингибиторы сосудистого адгезивного белка-1 (VAP-1) и
- агонисты рецепторов витамина D (VDR).

Другие анти-NASH средства включают KB-GE-001, NGM-386, NGM-395, NC-10 и TCM-606F.

В конкретном варианте осуществления изобретения компонент (ii) представляет собой антифиброзное средство. Иллюстративные, неограничивающие, антифиброзные средства, полезные в практике осуществления настоящего изобретения, включают:

- блокаторы рецепторов ангиотензина II
- антисмысловые олигонуклеотиды, таргетирующие трансформирующий ростовой фактор бета 2 (TGF- β 2);
- биоактивные липиды;
- ингибиторы каспазы;
- двойные агонисты фарнезоидного X рецептора (FXR)/TGR5;
- ингибиторы NOX (NADPH оксидазы), такие как двойные ингибиторы NOX (NADPH оксидазы) 1&4;
- ингибиторы галектина 3;
- Иммуномодуляторы;
- ингибиторы интегрина;
- модуляторы макрофагальных маннозных рецепторов;
- стимуляторы металлопротеазы-9 (MMP-9);
- моноклональные антитела;
- ингибиторы NF-каппа В;
- нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НСПВЛС); и
- модуляторы PDGFR.

Еще в одном конкретном варианте осуществления изобретения компонент (ii) представляет собой антифиброзное средство. Иллюстративные, неограничивающие, антифиброзные средства, полезные в практике осуществления настоящего изобретения включают:

- антисмысловые олигонуклеотиды, таргетирующие трансформирующий ростовой фактор бета 2 (TGF- β 2);
- биоактивные липиды;
- ингибиторы каспазы;

- двойные агонисты фарнезоидного X рецептора (FXR)/TGR5;
- двойные ингибиторы NOX (NADPH оксидазы) 1&4;
- ингибиторы галектина 3;
- иммуномодуляторы;
- ингибиторы интегрина;
- модуляторы макрофагальных маннозных рецепторов;
- стимуляторы металлопротеазы-9 (MMP-9);
- моноклональные антитела;
- ингибиторы NF-каппа В;
- нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НСПВЛС); и
- модуляторы PDGFR.

Другие антифиброзные средства включают HEC-585, INV-240, терапевтическую РНК-интерференцию (например, Silence Therapeutics) и SAMiRNA программу (Bioneer Corp).

Другие иллюстративные антифиброзные средства включают пирфенидон или ингибиторы рецепторных тирозинкиназ (RTKI), такие как Нинтеданиб, Сорафениб и другие RTKI, или блокаторы ангиотензиновых II (AT1) рецепторов, или ингибитор CTGF, или любое антифиброзное соединение, которое может влиять на TGF β и BMP-активируемые пути, включая активаторы латентного TGF β комплекса, такие как MMP2, MMP9, THBS1 или интегрин клеточной поверхности, рецепторы TGF β типа I (TGFBRI) или типа II (TGFBRII) и их лиганды, такие как TGF β , Активин, ингибин, Nodal, антимюллеров гормон, GDFs или BMPs, вспомогательные корецепторы (также известные как рецепторы III типа), или компоненты SMAD-зависимого канонического пути, включая регуляторные или ингибиторные SMAD белки, или члены SMAD-независимых или неканонических путей, включая различные ветви сигнальных путей MAPK, TAK1, сигнальные пути Rho-подобной ГТФазы, пути фосфатидилинозит-3 киназы/АКТ, TGF β -индуцированный EMT процесс, или канонические и неканонические сигнальные пути Hedgehog, включая Hh лиганды или гены-мишени, или любые члены WNT или Notch путей, которые могут влиять на TGF β .

В соответствии с конкретным вариантом осуществления, антифиброзное средство не является средством, выбранным из следующих: пирфенидон или ингибиторы рецепторных тирозинкиназ (RTKI), такие как Нинтеданиб, Сорафениб и другие RTKI, или блокаторы ангиотензиновых II (AT1) рецепторов, или ингибитор CTGF, или любое антифиброзное соединение, которое может влиять

на TGF β и BMP-активируемые пути, включая активаторы латентного TGF β комплекса, такие как MMP2, MMP9, THBS1 или интегрины клеточной поверхности, рецепторы TGF β типа I (TGFBRI) или типа II (TGFBRII) и их лиганды, такие как TGF β , Активин, ингибин, Nodal, антимюллеров гормон, GDFs или BMPs, вспомогательные корецепторы (также известные как рецепторы III типа), или компоненты SMAD-зависимого канонического пути, включая регуляторные или ингибиторные SMAD белки, или члены SMAD-независимых или неканонических путей, включая различные ветви сигнальных путей MAPK, TAK1, сигнальные пути Rho-подобной ГТФазы, пути фосфатидилинозит-3 киназы/АКТ, TGF β -индуцированный EMT процесс, или канонические и неканонические сигнальные пути Hedgehog, включая Hh лиганды или гены-мишени, или любые члены WNT или Notch путей, которые могут влиять на TGF β .

В конкретном варианте осуществления изобретения компонент (ii) представляет собой антихолестатическое средство. Иллюстративные, неограничивающие, антихолестатические средства, полезные в практике осуществления настоящего изобретения, включают:

- ингибиторы апикальных ко-транспортеров натрия-желчных кислот (ASBTi);
- желчные кислоты;
- ингибиторы катепсина;
- антагонисты CCR;
- ингибиторы CD40 ;
- ингибиторы CD80;
- ингибиторы NOX (NADPH оксидазы), такие как двойные ингибиторы NOX (NADPH оксидазы) 1&4;
- агонисты фарнезоидного X рецептора (FXR);
- рекомбинантный фактор роста фибробластов (FGF) 19;
- ингибиторы лиганда фракталкина;
- ингибиторы котранспортеров натрия-желчных кислот в подвздошной кишке; и
- моноклональные антитела.

Еще в одном конкретном варианте осуществления изобретения компонент (ii) представляет собой антихолестатическое средство. Иллюстративные, неограничивающие, антихолестатические средства, полезные в практике осуществления настоящего изобретения, включают:

- ингибиторы апикальных ко-транспортеров натрия-желчных

кислот (ASBTi);

- желчные кислоты;
- ингибиторы катепсина;
- антагонисты CCR;
- ингибиторы CD40 ;
- ингибиторы CD80;
- двойные ингибиторы NOX (NADPH оксидазы) 1&4;
- агонисты фарнезоидного X рецептора (FXR);
- рекомбинантный фактор роста фибробластов (FGF) 19;
- ингибиторы лиганда факталкина;
- ингибиторы котранспортеров натрия-желчных кислот в подвздошной кишке; и
- моноклональные антитела.

В соответствии с изобретением, термин "ингибиторы ацетил-СоА карбоксилазы", используемый в настоящей заявке, включает, но не ограничивается этим, GS-0976, ND-654, AC-8632 и PF05175157.

В соответствии с изобретением, термин "антагонисты ангиотензиновых рецепторов типа 1", используемый в настоящей заявке, включает, но не ограничивается этим, Ирбесартан.

В соответствии с изобретением, термин "анти-LPS антитела", используемый в настоящей заявке, включает, но не ограничивается этим, IMM-124-E.

В соответствии с изобретением, термин "антисмысловой олигонуклеотид, таргетирующий трансформирующий ростовой фактор бета 2", используемый в настоящей заявке, включает, но не ограничивается этим, ASPH-0047, IMC-TR1 и ISTH-0047.

В соответствии с изобретением, термин "ингибитор апикального натрий-зависимого транспортера желчных кислот", используемый в настоящей заявке, включает, но не ограничивается этим, A-4250, воликсibat, мараликсibat, ранее известный как SHP-625, GSK-2330672, элобиксibat и CJ-14199.

В соответствии с изобретением, термин "желчные кислоты", используемый в настоящей заявке, включает, но не ограничивается этим, обетихолевую кислоту, UDCA, норурсодезоксихолевую кислоту и урсодиол.

В соответствии с изобретением, термин "биоактивные липиды", используемый в настоящей заявке, включает, но не ограничивается этим, 5-гидроксиэйкозапентаеновую кислоту (15-HEPE, DS-102). Еще в одном конкретном варианте осуществления биоактивный липид может быть выбран из ненасыщенных жирных кислот, таких как

арахидоновая кислота, эйкозапентаеновая кислота и докозагексаеновая кислота.

В соответствии с изобретением, термин "антагонисты каннабиноидных CB1 рецепторов", используемый в настоящей заявке, включает, но не ограничивается этим, намацизумаб, GRC-10801, MRI-1569, MRI-1867, DBPR-211, AM-6527, AM-6545, NESS-11-SM, CXB-029, GCC-2680, TM-38837, Org-50189, PF-514273, BMS-812204, ZYO-1, AZD-2207, AZD-1175, отенабант, ибипинабант, суринабант, римонабант, дринабант, SLV-326, V-24343 и O-2093.

В соответствии с изобретением, термин "ингибиторы каспазы", используемый в настоящей заявке, включает, но не ограничивается этим, эмрикасан, белнакасан, нивокасан, IDN-7314, F-573, VX-166, YJP-60107, MX-1122, IDN-6734, TLC-144, SB-234470, IDN-1965, VX-799, SDZ-220-976 и L-709049.

В соответствии с изобретением, термин "ингибиторы катепсина", используемый в настоящей заявке, включает, но не ограничивается этим, VBY-376, VBY-825, VBY-036, VBY-129, VBY-285, Org-219517, LY3000328, RG-7236 и BF/PC-18.

В соответствии с изобретением, термин "антагонисты CCR", используемый в настоящей заявке, включает, но не ограничивается этим, ценикривирок (антагонист CCR2/5), PG-092, RAP-310, INCB-10820, RAP-103, PF-04634817 и CCX-872.

В соответствии с изобретением, термин "ингибиторы CD40", используемый в настоящей заявке, включает, но не ограничивается этим, FFP-104, xl-050, DOM-0800, XmAb-5485, KGY-15, FFP-106, TDI-0028 и ABI-793.

В соответствии с изобретением, термин "ингибиторы CD80", используемый в настоящей заявке, включает, но не ограничивается этим, RhuDex, FPT-155, ToleriMab, галиксимаб, SCH-212394, IGM-001, ASP-2408 и SCH-204698.

В соответствии с изобретением, термин "ингибиторы диацилглицерин-О-ацилтрансферазы", используемый в настоящей заявке, включает, но не ограничивается этим, IONIS-DGAT2Rx formerly ISIS-DGAT2Rx, LY-3202328, BH-03004, KR-69530, OT-13540, AZD-7687 и ABT-046.

В соответствии с изобретением, термин "ингибиторы дипептидил пептидазы IV", используемый в настоящей заявке, включает, но не ограничивается этим, эвоглиптин, видаглиптин, фотаглиптин, алоглиптин, саксаглиптин, тилоглиптин, анаглиптин, ситаглиптин, ретаглиптин, мелоглиптин, госоглиптин,

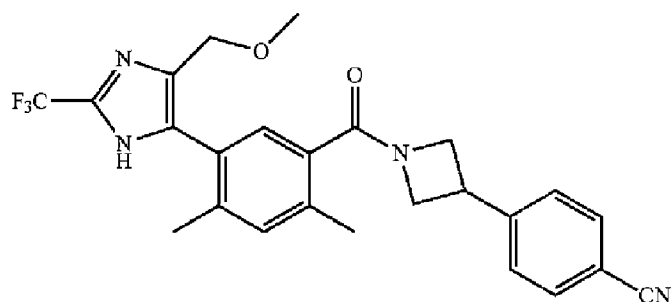
трелаглиптин, тенелиглиптин, дутоглиптин, линаглиптин, гемиглиптин, йоглиптин, бетаглиптин, имиглиптин, омариглиптин, видаглиптин и денаглиптин.

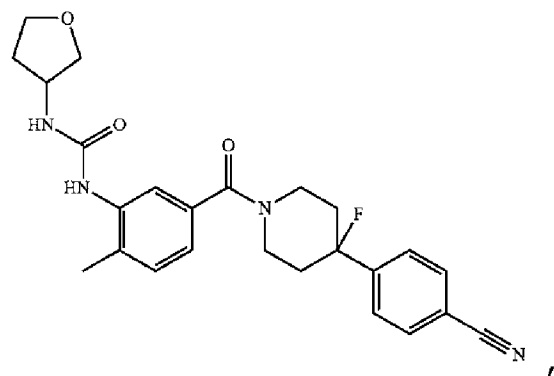
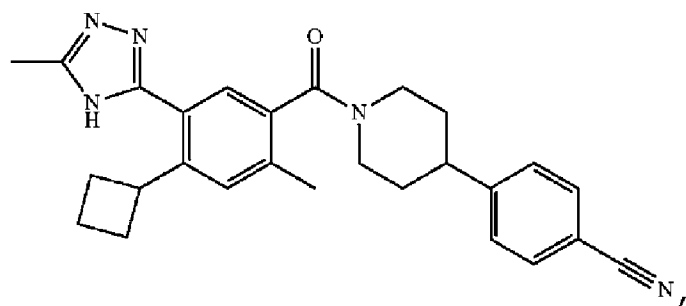
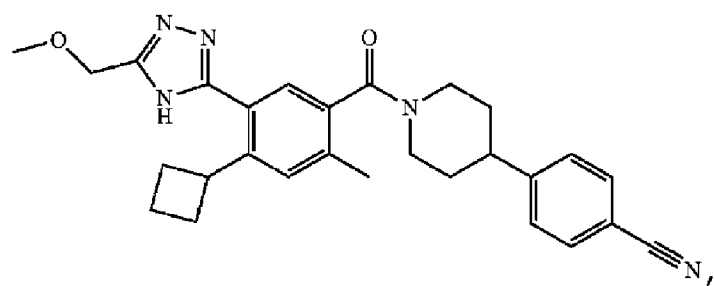
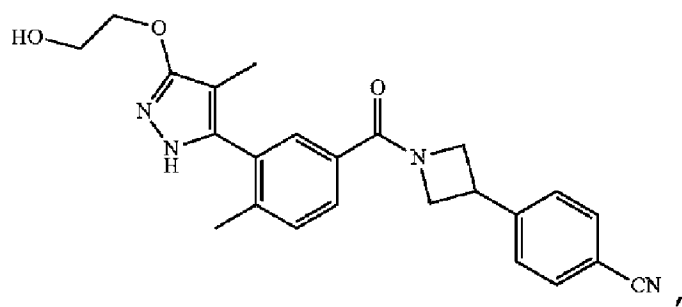
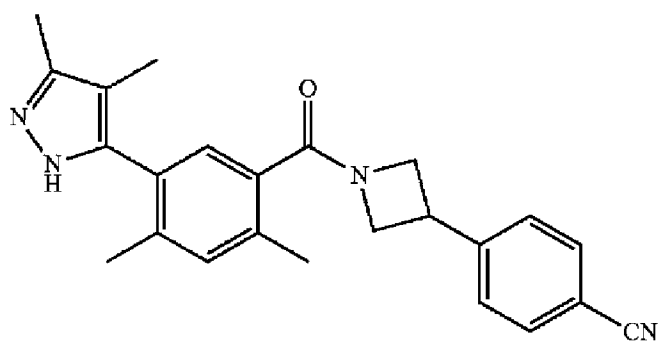
В соответствии с изобретением, термин "двойные агонисты фарнезоидного X рецептора (FXR)/TGR5", используемый в настоящей заявке, включает, но не ограничивается этим, INT-767.

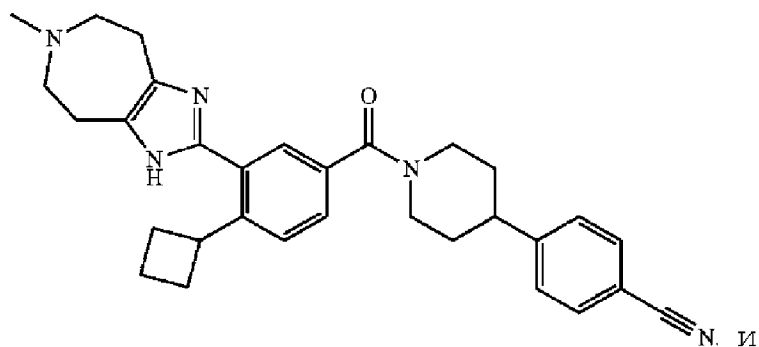
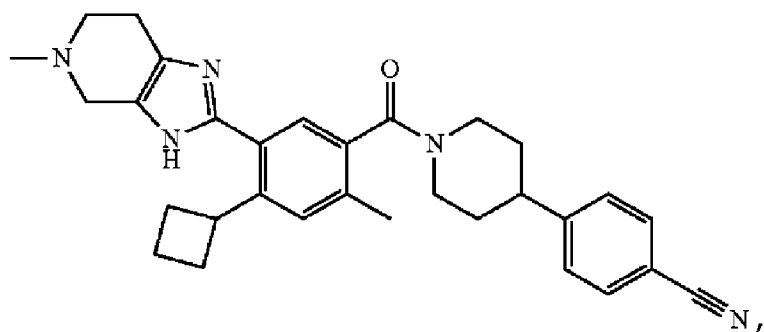
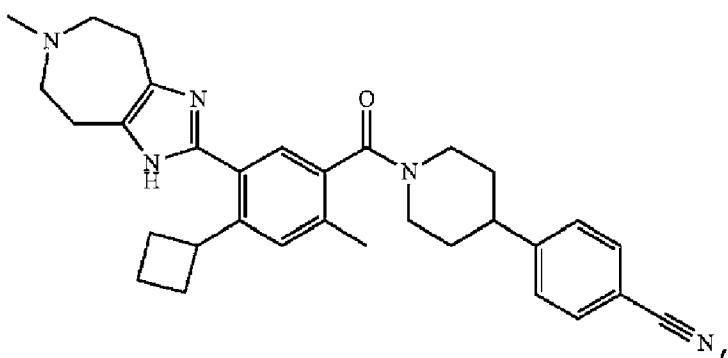
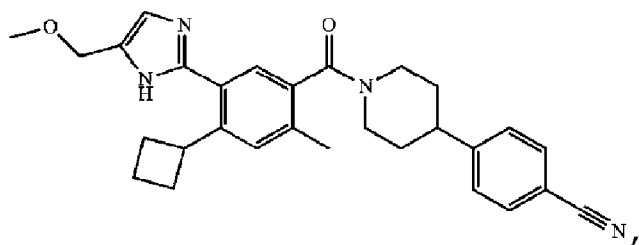
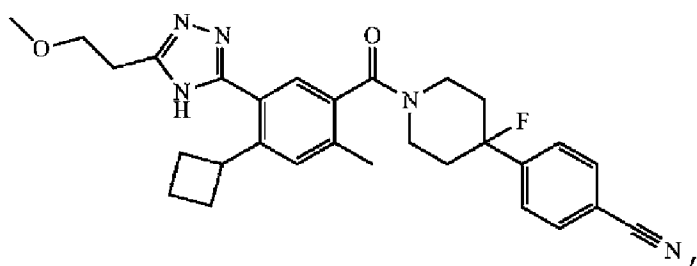
В соответствии с изобретением, термин "двойные ингибиторы NOX (NADPH оксидазы) 1&4", используемый в настоящей заявке, включает, но не ограничивается этим, GKT-831 (2-(2-хлорфенил)-4-[3-(диметиламино)фенил]-5-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2H,5H)-дион), ранее GKT137831, и GKT-901.

В соответствии с изобретением, термин "модуляторы белков внеклеточного матрикса", используемый в настоящей заявке, включает, но не ограничивается этим, CNX-024, CNX-025 и SB-030.

В соответствии с изобретением, термин "ингибиторы синтазы жирных кислот (FAS)", используемый в настоящей заявке, включает, но не ограничивается этим, TVB-2640; TVB-3664; TVB-3166; TVB-3150; TVB-3199; TVB-3693; BZL-101; 2-октадециновую кислоту; MDX-2; Fasnall; MT-061; G28UCM; MG-28; HS-160; GSK-2194069; KD-023; цилостазол. В конкретном варианте осуществления ингибитор FAS представляет собой соединение, выбранное из следующего перечня соединений:

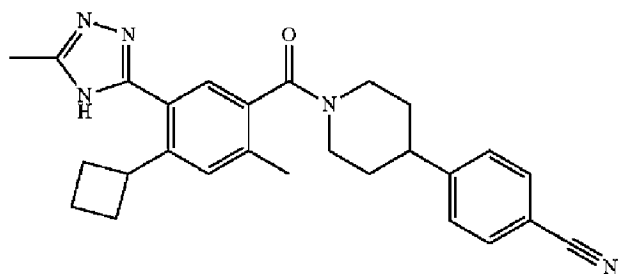
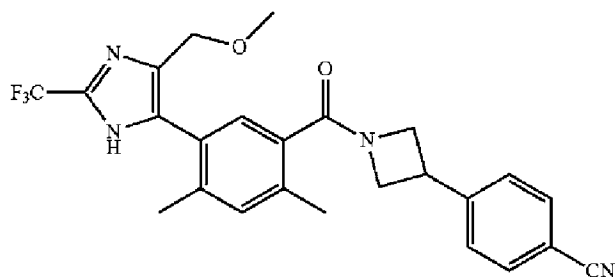






и TVB-2640.

Еще в одном конкретном варианте осуществления ингибитор FAS
выбран из:



и TVB-2640.

В конкретном варианте осуществления ингибитор FAS представляет собой TVB-2640.

В соответствии с изобретением, термин "агонисты фарнезоидного X рецептора (FXR)", используемый в настоящей заявке, включает, но не ограничивается этим, обетихолевую кислоту, GS-9674, LJN-452, LJN-763, LMB763, EDP-305, AKN-083, INT-767, GNF-5120, LY2562175, INV-33, NTX-023-1, EP-024297, EPY-001, Pх-103 и SR-45023.

В соответствии с изобретением, термин "конъюгаты жирных кислот с желчными кислотами, FABAC)", используемый в настоящей заявке, включает, но не ограничивается этим, Арамхол.

В соответствии с изобретением, термин "ингибиторы лиганда фракталкина", используемый в настоящей заявке, включает, но не ограничивается этим, E-6011 и KAN-0440567.

В соответствии с изобретением, термин "рекомбинанты фактора роста фибробластов 19 (FGF-19)", используемый в настоящей заявке, включает, но не ограничивается этим, NGM-282.

В соответствии с изобретением, используемый термин "агонисты фактора роста фибробластов 21 (FGF-21)" включает, но не ограничивается этим, PEG-FGF21, ранее называемый BMS-986036, YH-25348, BMS-986171, YH-25723, LY-3025876 и NNC-0194-0499.

В соответствии с изобретением, термин "ингибиторы галектина 3", используемый в настоящей заявке, включает, но не ограничивается этим, GR-MD-02, TD-139, ANG-4021, Галектин-3С, LJPC-201, TFD-100, GR-MD-03, GR-MD-04, GM-MD-01, GM-CT-01, GM-CT-02, Gal-100 и Gal-200.

В соответствии с изобретением, термин "аналоги глюкагон-

подобного пептида-1 (GLP-1)", используемый в настоящей заявке, включает, но не ограничивается этим, семаглутид, лираглутид, экзенатид, албиглутид, дулаглутид, ликсисенатид, локсенатид, эфпегленатид, таспоглутид, MKC-253, DLP-205 и ORMD-0901.

В соответствии с изобретением, термин "агонист рецептора глюкагон-подобного пептида-1 (GLP-1)", используемый в настоящей заявке, включает, но не ограничивается этим, LY-3305677 и Оксинтомодулин длительного действия.

В соответствии с изобретением, термин "модуляторы связанных с G-белком рецепторов (GPCR)", используемый в настоящей заявке, включает, но не ограничивается этим, CNX-023.

В соответствии с изобретением, термин "ингибиторы котранспортеров натрия-желчных кислот в подвздошной кишке", используемый в настоящей заявке, включает, но не ограничивается этим, A-4250, GSK-2330672, воликсibat, CJ-14199 и элобиксibat.

В соответствии с изобретением, термин "иммуномодуляторы", используемый в настоящей заявке, включает, но не ограничивается этим, PBI-4050 и AIC-649.

В соответствии с изобретением, термин "ингибиторы интегрина", используемый в настоящей заявке, включает, но не ограничивается этим, ингибиторы интегрина от Pliant Therapeutic, ингибиторы интегрина от Indalo Therapeutics, ингибиторы интегрина от St Louis University, ProAgio и GSK-3008348.

В соответствии с изобретением, используемый термин "ингибиторы лейкотриенов/фосфодиэстеразы/липоксигеназы" включает, но не ограничивается этим, типелукаст (ранее MN-001), томелукаст, сулукаст, мазилукаст, зафирлукаст, пранлукаст, монтелукаст, гемилукаст, верлукаст, аклукаст, побиликаст, циналукаст и иралукаст.

В соответствии с изобретением, термин "макролиды", используемый в настоящей заявке, включает, но не ограничивается этим, солитромицин, азитромицин и эритромицин.

В соответствии с изобретением, термин "модуляторы макрофагальных маннозных рецепторов", используемый в настоящей заявке, включает, но не ограничивается этим, AB-0023, MT-1001, [18F]FB18mHSA, Хемус, технеций Tc 99m тилманоцепт и CDX-1307.

В соответствии с изобретением, термин "антагонисты микроРНК", используемый в настоящей заявке, включает, но не ограничивается этим, RG-125, ранее называемый AZD4076, RGLS-5040, RG-101, MGN-5804 и MRG-201.

В соответствии с изобретением, термин "стимуляторы металлопротеазы-9 (ММР-9)", используемый в настоящей заявке, включает, но не ограничивается этим, ММР-9 стимулятор от Elastomics Ab.

В соответствии с изобретением, термин "ингибитор миелопероксидазы", используемый в настоящей заявке, включает, но не ограничивается этим, PF-06667272.

В соответствии с изобретением, используемый термин "моноклональные антитела" включает, но не ограничивается этим, бертилимумаб, NGM-313, IL-20 таргетирующие mAb, фрезолимумаб (анти-TGF β), ранее называемый GC1008, тимолумаб, ранее называемый BTT-1023, намацизумаб, омализумаб, ранибизумаб, бевацизумаб, лебрикизумаб, эпратузумаб, фелвизумаб, матузумаб, монализумаб, реслизумаб, инебилизумаб, форалумаб (NI-0401, анти-CD3), симтизумаб (GS-6624) mAb против LOXL2 и устекинумаб - анти-TNF антитело.

В конкретном варианте осуществления моноклональное антитело выбрано из группы, состоящей из анти-IL20 mAbs, анти-TGF β антител, анти-CD3 антител, анти-LOXL2 антител и анти-TNF антител.

В соответствии с изобретением, термин "модуляторы mTOR", используемый в настоящей заявке, включает, но не ограничивается этим, MSDC-0602, AAV генную терапию, совместно вводимую с SVP-сиролимусом.

В соответствии с изобретением, термин "ингибиторы NF-каппа В", используемый в настоящей заявке, включает, но не ограничивается этим, LC-280126.

В соответствии с изобретением, термин "нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НСПВЛС)", используемый в настоящей заявке, включает, но не ограничивается этим, F-351, салицилаты (аспирин), ацетаминофен, производные пропионовой кислот (ибупрофен, напроксен), производные уксусной кислоты (индометацин, диклофенак), производные эноловой кислоты (пироксикам, фенилбутазон), производные антраниловой кислоты (меклофенамовая кислота, флуфенамовая кислота), селективные ингибиторы COX-2 (целекоксиб, парекоксиб) и сульфонанилиды (нимесулид).

В соответствии с изобретением, термин "лиганды ядерных рецепторов", используемый в настоящей заявке, включает, но не ограничивается этим, DUR-928, ранее называемый DV 928.

В соответствии с изобретением, термин "агонисты белка P2Y₁₃", используемый в настоящей заявке, включает, но не ограничивается этим, CER-209.

В соответствии с изобретением, термин "модуляторы PDGFR", используемый в настоящей заявке, включает, но не ограничивается этим, BOT-501 и BOT-191.

В соответствии с изобретением, термин "модуляторы протеинкиназ", используемый в настоящей заявке, включает, но не ограничивается этим, CNX-014, MB-11055, ALF-1, мангиферин, амлексанокс, GS-444217, REG-101 и валин.

В соответствии с изобретением, термин "ингибиторы Rho-ассоциированной протеинкиназы 2 (ROCK2)", используемый в настоящей заявке, включает, но не ограничивается этим, KD-025, TRX-101, BA-1049, LYC-53976, INS-117548 и RKI-1447.

В соответствии с изобретением, термин "ингибиторы сигнальной регулирующей киназы 1 (ASK1)", используемый в настоящей заявке, включает, но не ограничивается этим, селонсертиб (ранее называемый GS-4997).

В соответствии с изобретением, термин "ингибиторы натрий-зависимого переносчика глюкозы (SGLT) 1 типа", используемый в настоящей заявке, включает, но не ограничивается этим, LIK-066 (Ликоглифозин).

В соответствии с изобретением, термин "ингибиторы натрий-зависимого переносчика глюкозы (SGLT) 2 типа", используемый в настоящей заявке, включает, но не ограничивается этим, ремоглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин, эртуглифлозин, сотаглифлозин, ипраглифлозин, тиааглифлозин, канаглифлозин, тофоглифлозин, йанаглифлозин, бексаглифлозин, лусеоглифлозин, серглифлозин, NEC-44616, AST-1935 и PLD-101.

В соответствии с изобретением, термин "ингибиторы стеароил CoA десатуразы-1/конъюгаты жирных кислот с желчными кислотами", используемый в настоящей заявке, включает, но не ограничивается этим, арамхол, GRC-9332, стеамхол, TSN-2998, GSK-1940029 и XEN-801.

В соответствии с изобретением, термин "агонисты рецепторов тиреоидных гормонов β (THR β)", используемый в настоящей заявке, включает, но не ограничивается этим, VK-2809; MGL-3196; MGL-3745; SKL-14763; собетиром; BCT-304; ZYT-1; MB-07811; и эпротиром.

В соответствии с изобретением, термин "антагонисты Toll-

подобных рецепторов 4 (TLR-4)", используемый в настоящей заявке, включает, но не ограничивается этим, налтрексон, JKB-121, также известный как Налмефен, M-62812, резаторвид, дендрофилин, CS-4771, AyuV-1, AyuV-25, NI-0101, EDA-HPVE7 и эриторан.

В соответствии с изобретением, термин "антагонисты Toll-подобных рецепторов 2 и 4 (TLR-2)", используемый в настоящей заявке, включает, но не ограничивается этим, CI-201, также известный как VB-201.

В соответствии с изобретением, термин "модуляторы тирозинкиназных рецепторов (RTK)", используемый в настоящей заявке, включает, но не ограничивается этим, ингибиторы RTK. В конкретном варианте осуществления изобретения модуляторы RTK включают CNX-025 и KBP-7018. В конкретном варианте осуществления модулятор RTK не является агонистом PPAR.

В соответствии с изобретением, термин "ингибиторы сосудистого адгезивного белка-1 (VAP-1)", используемый в настоящей заявке, включает, но не ограничивается этим, PXS-4728A, CP-664511, PRX-167700, ASP-8232, RTU-1096, RTU-007 и BTT-1023.

В соответствии с изобретением, термин "агонисты рецепторов витамина D (VDR)", используемый в настоящей заявке, включает, но не ограничивается этим, кальциферол, альфакальцидол, 1,25-дигидроксивитамин D3, Витамин D2, Витамин D3, кальцитриол, Витамин D4, Витамин D5, дигидротахистерол, кальципотриол, такальцитол 1,24-дигидроксивитамин D3 и парикальцитол.

В конкретном варианте осуществления комбинированного продукта по изобретению:

- компонент (ii) представляет собой анти-NASH, антифиброзное или антихолестатическое средство; и
- компонент (i) выбран из NTZ, TZ, TZG, 2-[(5-нитро-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]фенил (d3) этаноата, 2-[(5-нитро-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]фенил (d2) этаноата, 2-[(5-нитро-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]фенил (d1) этаноата, 2-(5-нитротиазол-2-илкарбамоил)фенил 2-амино-3,3-диметилбутаноата (такого как (S)-2-(5-нитротиазол-2-илкарбамоил)фенил 2-амино-3,3-диметилбутаноат или его гидрохлоридная соль), 2-(5-нитротиазол-2-илкарбамоил)фенил 2-амино-3-метилпентаноата (такого как (2S,3S)-2-(5-нитротиазол-2-илкарбамоил)фенил 2-амино-3-метилпентаноат или его гидрохлоридная соль), 2-(5-хлортиазол-2-илкарбамоил)фенил 2-амино-3,3-диметилбутаноата (такого как (S)-

2-(5-хлортиазол-2-илкарбамоил)фенил 2-амино-3,3-диметилбутаноат или его гидрохлоридная соль) и 2-(5-хлортиазол-2-илкарбамоил)фенил 2-амино-3-метилпентаноата (такого как (2S,3S)-2-(5-хлортиазол-2-илкарбамоил)фенил 2-амино-3-метилпентаноат или его гидрохлоридная соль).

В конкретном варианте этого варианта осуществления компонент (ii) не является агонистом PPAR.

В конкретном варианте осуществления компонент (i) выбран из NTZ, TZ, TZG, 2-[(5-нитро-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]фенил (d3)этаната, 2-[(5-нитро-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]фенил (d2)этаната, 2-[(5-нитро-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]фенил (d1)этаната, 2-(5-нитротиазол-2-илкарбамоил)фенил 2-амино-3,3-диметилбутаноата (такого как (S)-2-(5-нитротиазол-2-илкарбамоил)фенил 2-амино-3,3-диметилбутаноат или его гидрохлоридная соль), 2-(5-нитротиазол-2-илкарбамоил)фенил 2-амино-3-метилпентаноата (такого как (2S,3S)-2-(5-нитротиазол-2-илкарбамоил)фенил 2-амино-3-метилпентаноат или его гидрохлоридная соль), 2-(5-хлортиазол-2-илкарбамоил)фенил 2-амино-3,3-диметилбутаноата (такого как (S)-2-(5-хлортиазол-2-илкарбамоил)фенил 2-амино-3,3-диметилбутаноат или его гидрохлоридная соль) и 2-(5-хлортиазол-2-илкарбамоил)фенил 2-амино-3-метилпентаноата (такого как (2S,3S)-2-(5-хлортиазол-2-илкарбамоил)фенил 2-амино-3-метилпентаноат или его гидрохлоридная соль), и, в частности, компонент (i) представляет собой NTZ или его фармацевтически приемлемую соль; и

компонент (ii) представляет собой анти-NASH средство, выбранное из группы, состоящей из:

- ингибиторов ацетил-СоА карбоксилазы;
- анти-LPS антител;
- ингибиторов апикальных ко-транспортеров натрия-желчных кислот;
- биоактивных липидов;
- антагонистов каннабиноидных CB1 рецепторов;
- ингибиторов каспазы;
- ингибиторов катепсина;
- антагонистов CCR;
- ингибиторов диацилглицерин-О-ацилтрансферазы (DGAT);
- ингибиторов дипептидилпептидазы IV (DPP4);
- двойных ингибиторов NOX (NADPH оксидазы) 1&4;
- модуляторов белков внеклеточного матрикса;

- ингибиторов стеароил CoA десатуразы-1/конъюгатов жирных кислот с желчными кислотами (FABAC);
- ингибиторов синтазы жирных кислот (FAS);
- рекомбинантов фактора роста фибробластов 19 (FGF-19);
- агонистов фактора роста фибробластов 21 (FGF-21);
- агонистов фарнезоидного X рецептора (FXR);
- ингибиторов галектина 3;
- аналогов глюкагон-подобного пептида-1 (GLP-1) и агонистов рецепторов GLP-1;
- модуляторов связанных с G-белком рецепторов (GPCR);
- ингибиторов интегрин;
- ингибиторов лейкотриенов (LT)/фосфодиэстеразы (PDE)/липоксигеназы (LO);
- макролидов;
- антагонистов микроРНК;
- моноклональных антител;
- ингибиторов миелопероксидазы;
- модуляторов mTOR;
- лигандов ядерных рецепторов;
- агонистов белка P2Y₁₃;
- антагонистов протеаза-активируемых рецепторов (PAR)-2;
- модуляторов протеинкиназ
- ингибиторов Rho-ассоциированной протеинкиназы 2 (ROCK2);
- ингибиторов натрий-зависимого переносчика глюкозы (SGLT) 1 и 2;
- ингибиторов сигнал-регулирующей киназы 1 (ASK1);
- агонистов рецепторов тиреоидных гормонов β (THR β);
- антагонистов Toll-подобных рецепторов 2 и 4 (TLR-2 и 4);
- модуляторов тирозинкиназных рецепторов (RTK);
- ингибиторов сосудистого адгезивного белка-1 (VAP-1);
- агонистов рецепторов витамина D (VDR);
- KB-GE-001;
- NGM-386;
- NGM-395;
- NC-10; и
- TCM-606F.

В конкретном варианте осуществления компонент (i) выбран из NTZ, TZ, TZG, 2-[(5-нитро-1,3-тиазол-2-ил) карбамоил]фенил (d3) этаноата, 2-[(5-нитро-1,3-тиазол-2-ил) карбамоил]фенил (d2) этаноата, 2-[(5-нитро-1,3-тиазол-2-ил) карбамоил]фенил (d1)

этаната, 2-(5-нитротиазол-2-илкарбамоил) фенил 2-амино-3,3-диметилбутаноата (такого как (S)-2-(5-нитротиазол-2-илкарбамоил) фенил 2-амино-3,3-диметилбутаноат или его гидрохлоридная соль), 2-(5-нитротиазол-2-илкарбамоил) фенил 2-амино-3-метилпентаноата (такого как (2S,3S)-2-(5-нитротиазол-2-илкарбамоил) фенил 2-амино-3-метилпентаноат или его гидрохлоридная соль), 2-(5-хлортиазол-2-илкарбамоил) фенил 2-амино-3,3-диметилбутаноата (такого как (S)-2-(5-хлортиазол-2-илкарбамоил) фенил 2-амино-3,3-диметилбутаноат или его гидрохлоридная соль) и 2-(5-хлортиазол-2-илкарбамоил) фенил 2-амино-3-метилпентаноата (такого как (2S,3S)-2-(5-хлортиазол-2-илкарбамоил) фенил 2-амино-3-метилпентаноат или его гидрохлоридная соль), в частности, компонент (i) представляет собой NTZ или его фармацевтически приемлемую соль; и

компонент (ii) представляет собой анти-NASH средство, выбранное из группы, состоящей из:

- ингибиторов ацетил-CoA карбоксилазы;
- анти-LPS антитела;
- ингибиторов апикальных ко-транспортеров натрия-желчных кислот;
- биоактивных липидов;
- антагонистов каннабиноидных CB1 рецепторов;
- ингибиторов каспазы;
- ингибиторов катепсина;
- антагонистов CCR;
- ингибиторов диацилглицерин-О-ацилтрансферазы (DGAT);
- ингибиторов дипептидилпептидазы IV (DPP4);
- двойных ингибиторы NOX (NADPH оксидазы) 1&4;
- модуляторов белков внеклеточного матрикса;
- ингибиторов стеароил CoA десатуразы-1/конъюгатов жирных кислот с желчными кислотами (FABAC);
- рекомбинантов фактора роста фибробластов 19 (FGF-19);
- агонистов фактора роста фибробластов 21 (FGF-21);
- агонистов фарнезоидного X рецептора (FXR);
- ингибиторов галектина 3;
- аналогов глюкагон-подобного пептида-1 (GLP-1);
- модуляторов связанных с G-белком рецепторов (GPCR);
- ингибиторов интегрина;
- ингибиторов лейкотриенов (LT) /фосфодиэстеразы (PDE) /липоксигеназы (LO);

- макролидов;
- антагонистов микроРНК ;
- моноклональных антител;
- модуляторов mTOR;
- лигандов ядерных рецепторов;
- агонистов белка P2Y13;
- антагонистов протеаза-активируемых рецепторов (PAR)-2;
- модуляторов протеинкиназ;
- ингибиторов Rho-ассоциированной протеинкиназы 2 (ROCK2);
- ингибиторов натрий-зависимого переносчика глюкозы (SGLT)

2;

- ингибиторов сигнал-регулирующей киназы 1 (ASK1);
- агонистов рецепторов тиреоидных гормонов β (THR β);
- антагонистов Toll-подобных рецепторов 4 (TLR- 4);
- модуляторов тирозинкиназных рецепторов (RTK);
- ингибиторов сосудистого адгезивного белка-1 (VAP-1);
- агонистов рецепторов витамина D (VDR);
- KB-GE-001;
- NGM-386;
- NGM-395;
- NC-10; и
- TCM-606F.

В конкретном варианте осуществления компонент (i) выбран из NTZ, TZ, TZG, 2-[(5-нитро-1,3-тиазол-2-ил) карбамоил]фенил (d3) этаноата, 2-[(5-нитро-1,3-тиазол-2-ил) карбамоил]фенил (d2) этаноата, 2-[(5-нитро-1,3-тиазол-2-ил) карбамоил]фенил (d1) этаноата, 2-(5-нитротиазол-2-илкарбамоил)фенил 2-амино-3,3-диметилбутаноата (такого как (S)-2-(5-нитротиазол-2-илкарбамоил)фенил 2-амино-3,3-диметилбутаноат или его гидрохлоридная соль), 2-(5-нитротиазол-2-илкарбамоил)фенил 2-амино-3-метилпентаноата (такого как (2S,3S)-2-(5-нитротиазол-2-илкарбамоил)фенил 2-амино-3-метилпентаноат или его гидрохлоридная соль), 2-(5-хлортиазол-2-илкарбамоил)фенил 2-амино-3,3-диметилбутаноата (такого как (S)-2-(5-хлортиазол-2-илкарбамоил)фенил 2-амино-3,3-диметилбутаноат или его гидрохлоридная соль) и 2-(5-хлортиазол-2-илкарбамоил)фенил 2-амино-3-метилпентаноата (такого как (2S,3S)-2-(5-хлортиазол-2-илкарбамоил)фенил 2-амино-3-метилпентаноат или его гидрохлоридная соль), в частности, компонент (i) представляет собой NTZ или его фармацевтически приемлемую соль; и

компонент (ii) представляет собой антифиброзное средство, выбранное из группы, состоящей из:

- блокаторов рецепторов ангиотензина II
- антисмысловых олигонуклеотидов, таргетирующих трансформирующий ростовой фактор бета 2 (TGF- β 2);
- биоактивных липидов;
- ингибиторов каспазы;
- двойных агонистов фарнезоидного X рецептора (FXR)/TGR5;
- ингибиторов NOX (NADPH оксидазы), таких как двойные ингибиторы NOX (NADPH оксидазы) 1&4;
- ингибиторов галектина 3;
- иммуномодуляторов;
- ингибиторов интегрина;
- модуляторов макрофагальных маннозных рецепторов;
- стимуляторов металлопротеазы-9 (MMP-9);
- моноклональных антител;
- ингибиторов NF-каппа B;
- нестероидных противовоспалительных лекарственных средств (НСПВЛС);
- модуляторов PDGFR;
- HEC-585,
- INV-240,
- терапевтического средства на основе РНК-интерференции (например, Silence Therapeutics); и
- SAMiRNA программы (Bioneer Corp).

В конкретном варианте осуществления компонент (i) выбран из NTZ, TZ, TZG, 2-[(5-нитро-1,3-тиазол-2-ил) карбамоил]фенил (d3)этаната, 2-[(5-нитро-1,3-тиазол-2-ил) карбамоил]фенил (d2)этаната, 2-[(5-нитро-1,3-тиазол-2-ил) карбамоил]фенил (d1)этаната, 2-(5-нитротиазол-2-илкарбамоил)фенил 2-амино-3,3-диметилбутаноата (такого как (S)-2-(5-нитротиазол-2-илкарбамоил)фенил 2-амино-3,3-диметилбутаноат или его гидрохлоридная соль), 2-(5-нитротиазол-2-илкарбамоил)фенил 2-амино-3-метилпентаноата (такого как (2S,3S)-2-(5-нитротиазол-2-илкарбамоил)фенил 2-амино-3-метилпентаноат или его гидрохлоридная соль), 2-(5-хлортиазол-2-илкарбамоил)фенил 2-амино-3,3-диметилбутаноата (такого как (S)-2-(5-хлортиазол-2-илкарбамоил)фенил 2-амино-3,3-диметилбутаноат или его гидрохлоридная соль) и 2-(5-хлортиазол-2-илкарбамоил)фенил 2-амино-3-метилпентаноата (такого как (2S,3S)-2-(5-хлортиазол-2-

илкарбамоил) фенил 2-амино-3-метилпентаноат или его гидрохлоридная соль), в частности, компонент (i) представляет собой NTZ или его фармацевтически приемлемую соль; и

компонент (ii) представляет собой антифиброзное средство, выбранное из группы, состоящей из:

- антисмысловых олигонуклеотидов, таргетирующих трансформирующий ростовой фактор бета 2 (TGF- β 2);
- биоактивных липидов;
- ингибиторов каспазы;
- двойных агонистов фарнезоидного X рецептора (FXR)/TGR5;
- двойных ингибиторов NOX (NADPH оксидазы) 1&4;
- ингибиторов галектина 3;
- иммуномодуляторов;
- ингибиторов интегрина;
- модуляторов макрофагальных маннозных рецепторов;
- стимуляторов металлопротеазы-9 (MMP-9);
- моноклональных антител;
- ингибиторов NF-каппа B;
- нестероидных противовоспалительных лекарственных средств (НСПВЛС);
- модуляторов PDGFR;
- HEC-585,
- INV-240,
- терапевтического средства на основе РНК-интерференции (например, Silence Therapeutics); и
- SAMiRNA программы (Bioneer Corp).

В конкретном варианте осуществления компонент (i) выбран из NTZ, TZ, TZG, 2-[(5-нитро-1,3-тиазол-2-ил) карбамоил] фенил (d3) этаноата, 2-[(5-нитро-1,3-тиазол-2-ил) карбамоил] фенил (d2) этаноата, 2-[(5-нитро-1,3-тиазол-2-ил) карбамоил] фенил (d1) этаноата, 2-(5-нитротиазол-2-илкарбамоил) фенил 2-амино-3,3-диметилбутаноата (такого как (S)-2-(5-нитротиазол-2-илкарбамоил) фенил 2-амино-3,3-диметилбутаноат или его гидрохлоридная соль), 2-(5-нитротиазол-2-илкарбамоил) фенил 2-амино-3-метилпентаноата (такого как (2S,3S)-2-(5-нитротиазол-2-илкарбамоил) фенил 2-амино-3-метилпентаноат или его гидрохлоридная соль), 2-(5-хлортиазол-2-илкарбамоил) фенил 2-амино-3,3-диметилбутаноата (такого как (S)-2-(5-хлортиазол-2-илкарбамоил) фенил 2-амино-3,3-диметилбутаноат или его гидрохлоридная соль) и 2-(5-хлортиазол-2-илкарбамоил) фенил 2-

амино-3-метилпентаноата (такого как (2S,3S)-2-(5-хлортиазол-2-илкарбамоил)фенил 2-амино-3-метилпентаноат или его гидрохлоридная соль), в частности, компонент (i) представляет собой NTZ или его фармацевтически приемлемую соль; и

компонент (ii) представляет собой антихолестатическое средство, выбранное из группы, состоящей из:

- ингибиторов апикальных ко-транспортеров натрия-желчных кислот (ASBTi);
- желчных кислот;
- ингибиторов катепсина;
- антагонистов CCR;
- ингибиторов CD40;
- ингибиторов CD80;
- ингибиторов NOX (NADPH оксидазы), таких как двойные ингибиторы NOX (NADPH оксидазы) 1&4;
- агонистов фарнезоидного X рецептора (FXR);
- рекомбинанта фактора роста фибробластов (FGF) 19;
- ингибиторов лиганда фракталкина;
- ингибиторы котранспортеров натрия-желчных кислот в подвздошной кишке;
- моноклональных антител.

В конкретном варианте осуществления компонент (i) выбран из NTZ, TZ, TZG, 2-[(5-нитро-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]фенил (d3)этаната, 2-[(5-нитро-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]фенил (d2)этаната, 2-[(5-нитро-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]фенил (d1)этаната, 2-(5-нитротиазол-2-илкарбамоил)фенил 2-амино-3,3-диметилбутаноата (такого как (S)-2-(5-нитротиазол-2-илкарбамоил)фенил 2-амино-3,3-диметилбутаноат или его гидрохлоридная соль), 2-(5-нитротиазол-2-илкарбамоил)фенил 2-амино-3-метилпентаноата (такого как (2S,3S)-2-(5-нитротиазол-2-илкарбамоил)фенил 2-амино-3-метилпентаноат или его гидрохлоридная соль), 2-(5-хлортиазол-2-илкарбамоил)фенил 2-амино-3,3-диметилбутаноата (такого как (S)-2-(5-хлортиазол-2-илкарбамоил)фенил 2-амино-3,3-диметилбутаноат или его гидрохлоридная соль) и 2-(5-хлортиазол-2-илкарбамоил)фенил 2-амино-3-метилпентаноата (такого как (2S,3S)-2-(5-хлортиазол-2-илкарбамоил)фенил 2-амино-3-метилпентаноат или его гидрохлоридная соль), в частности, компонент (i) представляет собой NTZ или его фармацевтически приемлемую соль; и

компонент (ii) представляет собой антихолестатическое

средство, выбранное из группы, состоящей из:

- ингибиторов апикальных ко-транспортеров натрия-желчных кислот (ASBTi);
- желчных кислот;
- ингибиторов катепсина;
- антагонистов CCR;
- ингибиторов CD40;
- ингибиторов CD80;
- двойных ингибиторов NOX (NADPH оксидазы) 1&4;
- агонистов фарнезоидного X рецептора (FXR);
- рекомбинанта фактора роста фибробластов (FGF) 19;
- ингибиторов лиганда фракталкина;
- ингибиторов котранспортеров натрия-желчных кислот в подвздошной кишке; и
- моноклональных антител.

В конкретном варианте осуществления, компонент (i) выбран из NTZ, TZ, TZG, 2-[(5-нитро-1,3-тиазол-2-ил) карбамоил]фенил (d3) этаноата, 2-[(5-нитро-1,3-тиазол-2-ил) карбамоил]фенил (d2) этаноата, 2-[(5-нитро-1,3-тиазол-2-ил) карбамоил]фенил (d1) этаноата, 2-(5-нитротиазол-2-илкарбамоил)фенил 2-амино-3,3-диметилбутаноата (такого как (S)-2-(5-нитротиазол-2-илкарбамоил)фенил 2-амино-3,3-диметилбутаноат или его гидрохлоридная соль), 2-(5-нитротиазол-2-илкарбамоил)фенил 2-амино-3-метилпентаноата (такого как (2S,3S)-2-(5-нитротиазол-2-илкарбамоил)фенил 2-амино-3-метилпентаноат или его гидрохлоридная соль), 2-(5-хлортиазол-2-илкарбамоил)фенил 2-амино-3,3-диметилбутаноата (такого как (S)-2-(5-хлортиазол-2-илкарбамоил)фенил 2-амино-3,3-диметилбутаноат или его гидрохлоридная соль) и 2-(5-хлортиазол-2-илкарбамоил)фенил 2-амино-3-метилпентаноата (такого как (2S,3S)-2-(5-хлортиазол-2-илкарбамоил)фенил 2-амино-3-метилпентаноат или его гидрохлоридная соль), в частности, компонент (i) представляет собой NTZ или его фармацевтически приемлемую соль; и

компонент (ii) представляет собой ингибитор FAS.

В конкретном варианте осуществления комбинированного продукта по изобретению:

- компонент (ii) представляет собой ингибитор ROCK2 (в частности, KD-025), ингибитор ACC (в частности, (GS-0976), ингибитор ASK1 (в частности, Селонсертиб), двойной ингибитор NOX1 и NOX4 (в частности, GKT-831, ранее известный как

GKT137831), FАBАС (в частности, Арамхол), агонист FХR (в частности, Тропифексор) или антагонист CCR (в частности, CVC); и

- компонент (i) выбран из NTZ, TZ, TZG, 2-[(5-нитро-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]фенил (d3)этаната, 2-[(5-нитро-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]фенил (d2) этаната, 2-[(5-нитро-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]фенил (d1) этаната, 2-(5-нитротиазол-2-илкарбамоил)фенил 2-амино-3,3-диметилбутаноата (такого как (S)-2-(5-нитротиазол-2-илкарбамоил)фенил 2-амино-3,3-диметилбутаноат или его гидрохлоридная соль), 2-(5-нитротиазол-2-илкарбамоил)фенил 2-амино-3-метилпентаноата (такого как (2S,3S)-2-(5-нитротиазол-2-илкарбамоил)фенил 2-амино-3-метилпентаноат или его гидрохлоридная соль), 2-(5-хлортиазол-2-илкарбамоил)фенил 2-амино-3,3-диметилбутаноата (такого как (S)-2-(5-хлортиазол-2-илкарбамоил)фенил 2-амино-3,3-диметилбутаноат или его гидрохлоридная соль) и 2-(5-хлортиазол-2-илкарбамоил)фенил 2-амино-3-метилпентаноата (такого как (2S,3S)-2-(5-хлортиазол-2-илкарбамоил)фенил 2-амино-3-метилпентаноат или его гидрохлоридная соль).

В конкретном варианте осуществления комбинированного продукта по изобретению:

- компонент (ii) представляет собой ингибитор ROCK2 (в частности, KD-025), ингибитор ACC (в частности, (GS-0976), ингибитор ASK1 (в частности, Селонсертиб), двойной ингибитор NOX1 и NOX4 (в частности, GKT-831, ранее известный как GKT137831), FАBАС (в частности, Арамхол), агонист FХR (в частности, Тропифексор) или антагонист CCR (в частности, CVC); и

- компонент (i) выбран из NTZ, TZ, TZG, 2-[(5-нитро-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]фенил (d3)этаната, 2-[(5-нитро-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]фенил (d2) этаната, 2-[(5-нитро-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]фенил (d1) этаната, 2-(5-нитротиазол-2-илкарбамоил)фенил 2-амино-3,3-диметилбутаноата (такого как (S)-2-(5-нитротиазол-2-илкарбамоил)фенил 2-амино-3,3-диметилбутаноат или его гидрохлоридная соль), 2-(5-нитротиазол-2-илкарбамоил)фенил 2-амино-3-метилпентаноата (такого как (2S,3S)-2-(5-нитротиазол-2-илкарбамоил)фенил 2-амино-3-метилпентаноат или его гидрохлоридная соль), 2-(5-хлортиазол-2-илкарбамоил)фенил 2-амино-3,3-диметилбутаноата (такого как (S)-2-(5-хлортиазол-2-илкарбамоил)фенил 2-амино-3,3-диметилбутаноат или его гидрохлоридная соль) и 2-(5-хлортиазол-2-илкарбамоил)фенил 2-амино-3-метилпентаноата (такого как (2S,3S)-

2-(5-хлортиазол-2-илкарбамоил)фенил 2-амино-3-метилпентаноат или его гидрохлоридная соль).

В конкретном варианте осуществления компонент (i) представляет собой NTZ или его фармацевтически приемлемую соль, а компонент (ii) представляет собой ингибитор ROCK2 (в частности, KD-025), ингибитор ACC (в частности, (GS-0976), ингибитор ASK1 (в частности, Селонсертиб), двойной ингибитор NOX1 и NOX4 (в частности, GKT-831, ранее известный как GKT137831), FABAC (в частности, Арамхол), агонист FXR (в частности, Тропифексор) или антагонист CCR (в частности, SVC).

В конкретном варианте осуществления компонент (i) представляет собой NTZ или его фармацевтически приемлемую соль, а компонент (ii) представляет собой ингибитор ROCK2 (в частности, KD-025)

В конкретном варианте осуществления компонент (i) представляет собой NTZ или его фармацевтически приемлемую соль, а компонент (ii) представляет собой ингибитор ACC (в частности (GS-0976),

В конкретном варианте осуществления компонент (i) представляет собой NTZ или его фармацевтически приемлемую соль, а компонент (ii) представляет собой ингибитор ASK1 (в частности, Селонсертиб)

В конкретном варианте осуществления компонент (i) представляет собой NTZ или его фармацевтически приемлемую соль, а компонент (ii) представляет собой двойной ингибитор NOX1 и NOX4 (в частности, GKT-831, ранее известный как GKT137831).

В конкретном варианте осуществления компонент (i) представляет собой NTZ или его фармацевтически приемлемую соль, а компонент (ii) представляет собой FABAC (в частности, Арамхол).

В конкретном варианте осуществления компонент (i) представляет собой NTZ или его фармацевтически приемлемую соль, а компонент (ii) представляет собой агонист FXR (в частности, Тропифексор).

В конкретном варианте осуществления компонент (i) представляет собой NTZ или его фармацевтически приемлемую соль, а компонент (ii) представляет собой антагонист CCR (в частности, SVC).

В конкретном варианте осуществления комбинированный продукт по изобретению дополнительно включает по меньшей мере одно

другое терапевтически активное средство, выбранное из ингибиторов JAK/STAT и других противовоспалительных средств и/или иммуносупрессанта.

Иллюстративные противовоспалительные и/или иммуносупрессивные средства выбраны из группы, состоящей из глюкокортикоидов, НСПВЛС, циклофосфамида, нитрозомочевин, аналогов фолиевой кислоты, пуриновых аналогов, пиримидиновых аналогов, метотрексата, азатиоприна, меркаптопурина, циклоспорина, мириоцина, такролимуса, сиролимуса, производных микофеноловой кислоты, финголимода и других модуляторов рецепторов сфингозин-1-фосфата, моноклональных и/или поликлональных антител против таких мишеней, как провоспалительные цитокины и рецепторы провоспалительных цитокинов, Т-клеточных рецепторов и интегринов.

Еще в одном конкретном варианте осуществления синергическая комбинация по изобретению может также включать по меньшей мере одно терапевтически активное средство с известной антифиброзной активностью, выбранное из пирфенидона или ингибиторов рецепторных тирозинкиназ (RTKIs), таких как Нинтеданиб, Сорафениб и другие RTKI, или блокаторов ангиотензиновых II (AT1) рецепторов, или ингибиторов CTGF, или любого антифиброзного соединения, которое может влиять на TGF β и BMP-активируемые пути, включая активаторы латентного TGF β комплекса, такие как MMP2, MMP9, THBS1 или интегрины клеточной поверхности, рецепторы TGF β типа I (TGFBRI) или типа II (TGFBRII) и их лиганды, такие как TGF β , Активин, ингибин, Nodal, антимюллеров гормон, GDFs или BMPs, вспомогательные корецепторы (также известные как рецепторы III типа), или компоненты SMAD-зависимого канонического пути, включая регуляторные или ингибиторные SMAD белки, или члены SMAD-независимых или неканонических путей, включая различные ветви сигнальных путей MAPK, TAK1, сигнальные пути Rho-подобной ГТФазы, пути фосфатидилинозит-3 киназы/АКТ, TGF β -индуцированный EMT процесс, или канонические и неканонические сигнальные пути Hedgehog, включая Hh лиганды или гены-мишени, или любые члены WNT или Notch путей, которые могут влиять на передачу сигналов TGF β .

В специальном варианте осуществления изобретения другое терапевтически активное средство является агонистом PPAR.

Еще в одном конкретном варианте осуществления агонист PPAR представляет собой агонист PPAR-альфа, агонист PPAR-гамма,

агонист PPAR-дельта, двойной агонист PPAR-альфа/гамма, двойной агонист PPAR альфа/дельта, двойной агонист PPAR гамма/дельта или пан-агонист PPAR альфа/гамма/дельта.

В конкретном варианте осуществления другое терапевтически активное средство представляет собой:

- по меньшей мере один агонист PPAR-альфа;
- по меньшей мере один агонист PPAR-гамма;
- по меньшей мере один агонист PPAR-дельта;
- по меньшей мере один двойной агонист PPAR-альфа/дельта;
- по меньшей мере один агонист PPAR-альфа и по меньшей мере один агонист PPAR дельта;
- по меньшей мере один двойной агонист PPAR-альфа/гамма;
- по меньшей мере один агонист PPAR-альфа и по меньшей мере один агонист PPAR гамма;
- по меньшей мере один двойной агонист PPAR-гамма/дельта;
- по меньшей мере один агонист PPAR-гамма и по меньшей мере один агонист PPAR дельта;
- по меньшей мере один пан-агонист PPAR-альфа/гамма/дельта;

и

- по меньшей мере один агонист PPAR-альфа, по меньшей мере один агонист PPAR-гамма и по меньшей мере один агонист PPAR-дельта.

В соответствии с настоящим изобретением, термин агонисты "PPAR" относится к агонистам рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом, которые представляют собой класс лекарственных средств, который играет центральную роль в гомеостазе липидов и глюкозы. PPAR α преимущественно влияет на метаболизм жирных кислот, и его активация снижает уровни липидов, тогда как PPAR γ преимущественно вовлечен в регуляцию адипогенеза, энергетический баланс и биосинтез липидов. PPAR δ участвует в окислении жирных кислот, преимущественно в скелетных и сердечных мышцах, но он также регулирует уровни глюкозы и холестерина в крови.

Агонист PPAR может быть в форме соли, гидрата, сольвата, полиморфа или сокристалла. Агонист PPAR также может быть в форме гидрата, сольвата, полиморфа или сокристалла соли.

В соответствии с изобретением, термин "агонисты PPAR альфа", используемый в настоящей заявке, включает, но не ограничивается этим, фенофибрат, ципрофибрат, пемафибрат, гемфиброзил, клофибрат, бинифибрат, клинофибрат, клофибриновую

кислоту, никофибрат, пирифибрат, плафибрид, ронифибрат, теофибрат, токофибрат, SR10171;

В соответствии с изобретением, термин "агонисты PPAR гамма", используемый в настоящей заявке, включает, но не ограничивается этим, Пиоглитазон, дейтерированный пиоглитазон, Розиглитазон, эфатутазон, ATx08-001, OMS-405, CHS-131, THR-0921, SER-150-DN, KDT-501, GED-0507-34-Levo, CLC-3001, ALL-4.

В соответствии с изобретением, термин "агонисты PPAR дельта", используемый в настоящей заявке, включает, но не ограничивается этим, GW501516 (Эндурабол или ({4-[(4-метил-2-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-5-ил)метил]сульфанил}-2-метилфенокси}уксусная кислота)) или MBX8025 (Селаделпар или {2-метил-4-[5-метил-2-(4-трифторметил-фенил)-2H-[1,2,3]триазол-4-илметилсульфанил]-фенокси}-уксусная кислота) или GW0742 ([4-[[[2-[3-фтор-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-5-тиазолил]метил]тио]-2-метилфенокси]уксусная кислота), или L165041, или HPP-593, или NCP-1046.

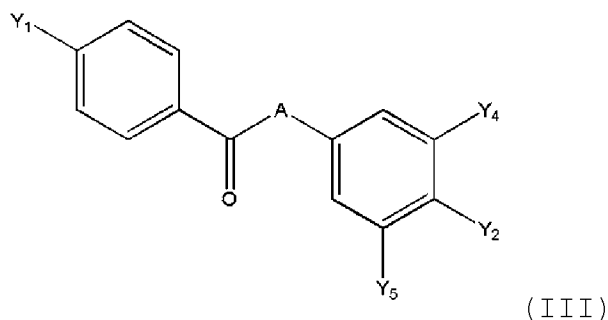
В соответствии с изобретением, термин "агонисты PPAR альфа/гамма" (также называемые глитазарами), используемый в настоящей заявке, включает, но не ограничивается этим, Сароглитазар, Алеглитазар, Мураглитазар, Тезаглитазар, DSP-8658.

В соответствии с изобретением, термин "агонисты PPAR альфа/дельта", используемый в настоящей заявке, включает, но не ограничивается этим, Элафибранор (GFT505) или T913659.

В соответствии с изобретением, термин "агонист PPAR гамма/дельта", используемый в настоящей заявке, включает, но не ограничивается этим, конъюгированную линолевую кислоту (CLA), T3D-959.

В соответствии с изобретением, термин "агонисты PPAR альфа/гамма/дельта" или "пан-агонисты PPAR", используемый в настоящей заявке, включает, но не ограничивается этим, IVA337 или TTA (тетрадецилтиоуксусная кислота), или Бавахинин, или GW4148, или GW9135, или Безафибрат, или Лобеглитазон, или CS038. В соответствии с изобретением, термин "антагонисты протеаза-активируемых рецепторов (PAR)-2", используемый в настоящей заявке, включает, но не ограничивается этим, PZ-235; NP-003.

В более конкретном варианте осуществления агонист PPAR представляет собой соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемую соль:



в котором:

Y1 представляет собой галоген, группу Ra или Ga-Ra;

A представляет собой группу CH=CH или CH₂-CH₂;

Y2 представляет собой группу Gb-Rb;

Ga и Gb, одинаковые или различные друг от друга, представляют собой атом кислорода или серы;

Ra представляет собой атом водорода, незамещенную (C1-C6) алкильную группу, (C6-C14) арильную группу или (C1-C6) алкильную группу, которая замещена одним или несколькими атомами галогена, (C1-C6) алкокси или (C1-C6) алкилтио группой, (C3-C14) циклоалкильными группами, (C3-C14) циклоалкилтио группами или гетероциклическими группами;

Rb представляет собой (C1-C6) алкильную группу, замещенную по меньшей мере -COORc группой, где Rc представляет собой атом водорода или (C1-C6) алкильную группу, которая замещена или нет одним или несколькими атомами галогена, (C3-C14) циклоалкильными группами или гетероциклическими группами; и

Y4 и Y5, одинаковые или различные друг от друга, представляют собой (C1-C6) алкильную группу, которая замещена или нет одним или несколькими атомами галогена, (C3-C14) циклоалкильными группами или гетероциклическими группами.

В конкретном варианте осуществления соединения формулы (III):

Y1 представляет собой галоген, Ra или Ga-Ra группу;

A представляет собой CH=CH группу;

Y2 представляет собой Gb-Rb группу;

Ga и Gb, одинаковые или различные друг от друга, представляют собой атом кислорода или серы;

Ra представляет собой (C1-C6) алкильную или (C3-C14) циклоалкильную группу, в частности (C1-C7) алкильную или (C3-C14) циклоалкильную группу, замещенную или нет одним или несколькими атомами галогена;

Rb представляет собой (C1-C6)алкильную группу, замещенную -COOR₃ группой, где R_c представляет собой атом водорода или алкильную группу, содержащую от одного до четырех атомов углерода; и

Y₄ и Y₅ независимо представляют собой (C1-C4)алкильную группу.

В конкретном варианте осуществления соединения формулы (III):

Y₁ представляет собой R_a или Ga-R_a группу;

A представляет собой CH₂-CH₂ группу;

Y₂ представляет собой Gb-Rb группу;

G_a представляет собой атом кислорода или серы, и Gb представляет собой атом кислорода;

R_a представляет собой (C1-C6)алкильную или (C3-C7)циклоалкильную группу;

Rb представляет собой (C1-C6)алкильную группу, замещенную по меньшей мере -COOR_c группой, где R_c представляет собой атом водорода или (C1-C4)алкильную группу; и

Y₄ и Y₅ независимо представляют собой (C1-C4)алкильную группу.

В конкретном варианте осуществления соединения формулы (III):

Y₁ представляет собой атом галогена или R_a или Ga-R_a группу;

A представляет собой CH₂-CH₂ группу;

Y₂ представляет собой Gb-Rb группу;

G_a представляет собой атом кислорода или серы, и Gb представляет собой атом кислорода;

R_a представляет собой (C1-C6)алкильную или (C3-C14)циклоалкильную группу, которая замещена одним или несколькими атомами галогена;

Rb представляет собой (C1-C6)алкильную группу, замещенную или нет одним или несколькими атомами галогена и замещенную по меньшей мере -COOR_c группой, где R_c представляет собой атом водорода или (C1-C4)алкильную группу; и

Y₄ и Y₅ представляют собой (C1-C4)алкильную группу.

В конкретном варианте осуществления соединения формулы (III) Gb представляет собой атом кислорода, и Rb представляет собой (C1-C6)алкильную группу, замещенную -COOR_c группой, где R_c представляет собой атом водорода или незамещенную линейную или

разветвленную (C1-C4) алкильную группу.

В конкретном варианте осуществления соединения формулы (III) Y1 представляет собой (C1-C6) алкилтио группу, которая включает (C1-C6) алкильную группу, которая является линейной или разветвленной, которая замещена или нет одним или несколькими атомами галогена.

В конкретном варианте осуществления соединения формулы (III) выбрано из группы, состоящей из 1-[4-метилтиофенил]-3-[3,5-диметил-4-карбоксидиметилметилоксифенил] проп-2-ен-1-она (Элафибранор или GFT505), 1-[4-метилтиофенил]-3-[3,5-диметил-4-изопропилоксикарбонилдиметилметилоксифенил] проп-2-ен-1-она, 1-[4-метилтиофенил]-3-[3,5-диметил-4-трет-бутилоксикарбонилдиметилметилоксифенил] проп-2-ен-1-она, 1-[4-трифторметилфенил]-3-[3,5-диметил-4-трет-бутилоксикарбонилдиметилметилоксифенил] проп-2-ен-1-она, 1-[4-трифторметилфенил]-3-[3,5-диметил-4-карбоксидиметилметилоксифенил] проп-2-ен-1-она, 1-[4-трифторметилоксифенил]-3-[3,5-диметил-4-трет-бутилоксикарбонилдиметилметилоксифенил] проп-2-ен-1-она, 1-[4-трифторметилоксифенил]-3-[3,5-диметил-4-карбоксидиметилметилоксифенил] проп-2-ен-1-она, 2-[2,6-диметил-4-[3-[4-(метилтио)фенил]-3-оксо-пропил]фенокси]-2-метилпропановой кислоты и изопропилового эфира 2-[2,6-диметил-4-[3-[4-(метилтио)фенил]-3-оксо-пропил]фенокси]-2-метилпропановой кислоты.

В более конкретном варианте осуществления агонист PPAR представляет собой 1-[4-метилтиофенил]-3-[3,5-диметил-4-карбоксидиметилметилоксифенил] проп-2-ен-1-он (или Элафибранор - GFT505) или его фармацевтически приемлемую соль.

В конкретном варианте осуществления комбинированный продукт по изобретению представляет собой композицию, включающую компоненты (i) и (ii), описанные выше, и фармацевтически приемлемый носитель.

В конкретном варианте осуществления комбинированный продукт представляет собой набор из частей, включающий компоненты (i) и (ii), описанные выше, для последовательного, отдельного или одновременного использования.

Еще в одном варианте осуществления компоненты i) и ii) формулируют в виде инъекционной суспензии, геля, масла, пилюли, таблетки, суппозитория, порошка, капсулы, аэрозоля, мази, крема,

пластыря или в виде галеновых форм для пролонгированного и/или медленного высвобождения.

В другом варианте осуществления компоненты (i) и (ii) комбинированного продукта предназначены для применения в лечении любого из заболеваний, указанных ниже.

Настоящее изобретение также относится к комбинированному продукту в соответствии с изобретением для применения в качестве лекарственного средства.

Изобретение также относится к комбинированному продукту, раскрытому в настоящей заявке, для применения в способе лечения заболевания. В другом варианте осуществления изобретение относится к способу лечения заболевания, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества комбинированного продукта, раскрытого в настоящей заявке. В другом варианте осуществления обеспечивается применение комбинированного продукта в соответствии с изобретением для получения лекарственного средства для лечения заболевания.

В частности, комбинированный продукт по настоящему изобретению полезен для лечения заболеваний, таких как иммунные, воспалительные, метаболические, фиброзные и холестатические заболевания. В конкретном варианте осуществления заболевание выбрано из группы, состоящей из метаболических заболеваний печени, неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), неалкогольного стеатогепатита (NASH), лекарственно-индуцированных заболеваний печени, алкогольных болезней печени, инфекционных заболеваний печени, воспалительных заболеваний печени, опосредованных дисфункцией иммунной системы заболеваний печени, дислипидемии, сердечно-сосудистых заболеваний, рестеноза, синдрома X, метаболического синдрома, диабета, ожирения, гипертензии, хронических холангиопатий, таких как первичный склерозирующий холангит (PSC), первичный билиарный холангит (PBC), билиарная атрезия, семейный внутрипеченочный холестаза типа 3 (PFIC3), воспалительных заболеваний кишечника, болезни Крона, язвенного колита, келоида, перенесенного инфаркта миокарда, склеродермы/системного склероза, воспалительных заболеваний, нейродегенеративных заболеваний, рака, рака печени, гепатоцеллюлярной карциномы, желудочно-кишечного рака, гастрального рака, менингиомы, ассоциированной с нейрофиброматозом, панкреатических нейроэндокринных опухолей,

панкреатических экзокринных опухолей, лейкоза, миелопролиферативных/миелодиспластических заболеваний, мастоцитоза, дерматофибросаркомы, солидных опухолей, включая рак молочной железы, легкого, щитовидной железы или колоректальный рак, рака предстательной железы, фиброза или цирроза печени любого происхождения, индуцированного метаболическим заболеванием фиброза или цирроза печени, NAFLD-индуцированного фиброза или цирроза, NASH-индуцированного фиброза или цирроза, вызванного алкоголем фиброза или цирроза печени, лекарственно-индуцированного фиброза или цирроза печени, инфекционно-индуцированного фиброза или цирроза печени, индуцированного паразитарной инфекцией фиброза или цирроза печени, индуцированного бактериальной инфекцией фиброза или цирроза печени, индуцированного вирусной инфекцией фиброза или цирроза, индуцированного HBV-инфекцией фиброза или цирроза печени, индуцированного HCV-инфекцией фиброза или цирроза печени, индуцированного ВИЧ-инфекцией фиброза или цирроза печени, индуцированного HCV- и ВИЧ-инфекцией фиброза или цирроза печени, индуцированного лучевой или химиотерапией фиброза или цирроза, фиброза желчных путей, фиброза или цирроза печени в результате любого хронического холестатического заболевания, фиброза кишечника любой этиологии, индуцированного болезнью Крона фиброза, индуцированного язвенным колитом фиброза, фиброза кишечника (например, тонкого кишечника), фиброза толстой кишки, фиброза желудка, фиброза кожи, фиброза эпидермиса, эндодермального фиброза, фиброза кожи в результате склеродермы/системного склероза, фиброза легкого, фиброза легкого, являющегося следствием хронических воспалительных заболеваний дыхательных путей, таких как ХОБЛ, астма, эмфизема, легкие курильщика, туберкулез, пневмофиброза, идиопатического пневмофиброза (IPF), фиброза сердца, фиброза почки, нефрогенного системного фиброза, мышечного фиброза, фиброза мягких тканей (например, средостения или ретроперитонеального пространства), фиброза костного мозга, артрофиброза, фиброза сухожилий, фиброза хрящевой ткани, фиброза поджелудочной железы, фиброза матки, фиброза нервной системы, фиброза мужских половых желез, фиброза яичников, фиброза надпочечников, фиброза артерий, фиброза вен, фиброза глаз, эндомикардиального фиброза, медиастинального фиброза, миелофиброза, ретроперитонеального фиброза, массивного прогрессивного фиброза (осложнения пневмокониоза у шахтеров),

пролиферативного фиброза, неопластического фиброза, периимплантационного фиброза и асбестоза, артрофиброза, адгезивного капсулита.

В наиболее предпочтительном варианте осуществления заболевание выбрано из группы, состоящей из метаболических заболеваний печени, неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), неалкогольного стеатогепатита (NASH), лекарственно-индуцированных заболеваний печени, алкогольных болезней печени, инфекционных заболеваний печени, воспалительных заболеваний печени, опосредованных дисфункцией иммунной системы заболеваний печени, дислипидемии, сердечно-сосудистых заболеваний, рестеноза, синдрома X, метаболического синдрома, диабета, ожирения, гипертензии, хронических холангиопатий, таких как первичный склерозирующий холангит (PSC), первичный билиарный холангит (PBC), билиарная атрезия, семейный внутрипеченочный холестаз типа 3 (PFIC3), воспалительных заболеваний кишечника, болезни Крона, язвенного колита, рака печени, гепатоцеллюлярной карциномы, желудочно-кишечного рака, гастрального рака, колоректального рака, индуцированного метаболическим заболеванием фиброза или цирроза печени, NAFLD-индуцированного фиброза или цирроза, NASH-индуцированного фиброза или цирроза, вызванного алкоголем фиброза или цирроза печени, лекарственно-индуцированного фиброза или цирроза печени, инфекционно-индуцированного фиброза или цирроза печени, индуцированного паразитарной инфекцией фиброза или цирроза печени, индуцированного бактериальной инфекцией фиброза или цирроза печени, индуцированного вирусной инфекцией фиброза или цирроза, индуцированного HBV-инфекцией фиброза или цирроза печени, индуцированного HCV-инфекцией фиброза или цирроза печени, индуцированного ВИЧ-инфекцией фиброза или цирроза печени, индуцированного HCV- и ВИЧ-инфекцией фиброза или цирроза печени, индуцированного лучевой или химиотерапией фиброза или цирроза, фиброза желчных путей, фиброза или цирроза печени в результате любого хронического холестатического заболевания, фиброза кишечника любой этиологии, индуцированного болезнью Крона фиброза, индуцированного язвенным колитом фиброза, фиброза кишечника (например, тонкого кишечника), фиброза толстой кишки, фиброза желудка, фиброза легкого, фиброза легкого, являющегося следствием хронических воспалительных заболеваний дыхательных путей, таких как ХОБЛ, астма, эмфизема, легкие курильщика,

туберкулез, пневмофиброза, идиопатического пневмофиброза (IPF).

В другом аспекте, изобретение относится к комбинации по изобретению для применения в ингибировании пролиферации и/или активации фибробластов, ответственных за продукцию коллагеновых волокон и/или ответственных за продукцию внеклеточного матрикса.

В соответствии с настоящим изобретением, термин "аутоиммунные заболевания" используется для обозначения состояния, которое возникает в результате аномального иммунного ответа организма против веществ и тканей, обычно присутствующих в организме. Заболевание может быть ограничено определенными органами (например, при диабете I типа или аутоиммунном тиреоидите) или может затрагивать определенную ткань в разных местах (например, при болезни Гудпасчера, поражение базальной мембраны в легких и почках).

Термин "воспаление" используется для обозначения состояния, которое возникает в результате защитного ответа, включающего клетки-хозяева, кровеносные сосуды и белки и другие медиаторы, которые могут служить для устранения причины повреждения клеток/тканей, а также некротических клеток/тканей в результате первоначального повреждения, и для инициации процесса репарации. Воспалительная реакция может проявляться болью, жаром, покраснением, отеком, расширением кровеносных сосудов, увеличением кровотока и потерей функции.

В соответствии с настоящим изобретением, термины "фиброз", "фиброзное заболевание", "фиброзное расстройство" и формы их склонения означают патологическое состояние чрезмерного отложения фиброзной соединительной ткани в органе или ткани. Более конкретно, фиброз представляет собой патологический процесс, определяемый персистентным образованием фиброзных рубцов и сверхпродукцией внеклеточного матрикса соединительной тканью как ответ на повреждение ткани. Физиологически, отложение соединительной ткани может уничтожить архитектуру и функцию подлежащего органа или ткани.

В соответствии с настоящим изобретением, фиброз или фиброзное расстройство могут быть связаны с фиброзом любого органа или ткани. Иллюстративные, не ограничивающие, примеры фиброза конкретного органа включают фиброз печени, кишечника, почки, кожи, эпидермиса, эндодермы, мышцы, сухожилия, хряща, сердца, поджелудочной железы, легких, матки, нервной системы, мужских половых желез, полового члена, яичника, надпочечника,

артерии, вены, толстой кишки, кишечника (например, тонкого кишечника), желчных путей, мягких тканей (например, средостения или ретроперитонеального пространства), костного мозга, суставов или желудка, в частности фиброз печени, почек, кожи, эпидермиса, эндодермы, мышц, сухожилий, хрящей, сердца, поджелудочной железы, легкого, матки, нервной системы, мужских половых желез, яичника, надпочечника, артерии, вены, толстой кишки, кишечника (например, тонкого кишечника), желчных путей, мягких тканей (например, средостения или ретроперитонеального пространства), костного мозга, сустава, глаза или желудка.

В соответствии с настоящим изобретением, термины "холестаз" или "холестатическое заболевание" или "холестатическое расстройство" и формы их склонения означают патологическое состояние, определяемое уменьшением потока желчи из-за нарушения секреции гепатоцитами или обструкции потока желчи через внутри- или внепеченочные желчные протоки. Поэтому клиническое определение холестаза включает любое состояние, при котором вещества, которые обычно выводятся с желчью, удерживаются.

В конкретном варианте осуществления фиброзное расстройство выбрано из группы, состоящей из фиброза печени, кишечника, легких, сердца, почек, мышц, кожи, мягких тканей (например, средостения или ретроперитонеального пространства), костного мозга, кишечника и сустава (например, коленного, плечевого или других суставов).

В предпочтительном варианте осуществления фиброзное расстройство выбрано из группы, состоящей из фиброза печени, легкого, кожи, почки и кишечника.

В более предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения подлежащее лечению фиброзное расстройство выбрано из группы, состоящей из следующего неисчерпывающего перечня фиброзных расстройств: неалкогольный стеатогепатит (NASH), пневмофиброз, идиопатический пневмофиброз, фиброз кожи, фиброз глаз (такой как капсулярный фиброз), эндомиокардиальный фиброз, медиастинальный фиброз, миелофиброз, ретроперитонеальный фиброз, массивный прогрессивный фиброз (осложнения пневмокониоза у шахтеров), пролиферативный фиброз, неопластический фиброз, фиброз легкого, являющийся следствием хронического воспалительного заболевания дыхательных путей (ХОБЛ, астма, эмфизема, легкое курильщика, туберкулез), алкоголь- или лекарственно-индуцированный фиброз печени, цирроз печени,

индуцированный инфекцией фиброз печени, индуцированный лучевой или химиотерапией фиброз, нефрогенный системный фиброз, болезнь Крона, язвенный колит, келоид, перенесенный инфаркт миокарда, склеродерма/системный склероз, артрофиброз, некоторые формы адгезивного капсулита, хронические фиброзирующие холангиопатии, такие как первичный склерозирующий холангит (PSC) и первичный билиарный холангит (PBC), билиарная атрезия, семейный внутрипеченочный холестаз типа 3 (PFIC3), перимплантационный фиброз и асбестоз.

Холестаз определяется как уменьшение потока желчи из-за нарушения секреции гепатоцитами (гепатоцеллюлярный холестаз) или обструкции потока желчи через внутри- или внепеченочные желчные протоки (обструктивный холестаз). В клинической практике холестаз определяется как любое состояние, при котором отток желчи из печени замедляется или блокируется. В соответствии с конкретным вариантом осуществления изобретения, холестатическое заболевание выбрано из группы, состоящей из первичного билиарного холангита (PBC), первичного склерозирующего холангита (PSC), внутрипеченочного холестаза беременных, прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза, билиарной атрезии, желчнокаменной болезни, инфекционного холангита, холангита, ассоциированного с гистиоцитозом клеток Лангерганса, синдрома Алажиля, внесиндромной недостаточности протоков, лекарственно-индуцированного холестаза и ассоциированного с полным парентеральным питанием холестаза. В предпочтительном варианте осуществления холестатическим заболеванием является PBC или PSC, в частности PBC.

Примеры воспалительных заболеваний, фиброзных заболеваний, метаболических заболеваний и холестатических заболеваний включают метаболические заболевания печени, неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD), неалкогольный стеатогепатит (NASH), лекарственно-индуцированные заболевания печени, алкогольные болезни печени, инфекционные заболевания печени, воспалительные заболевания печени, опосредованные дисфункцией иммунной системы заболевания печени, дислипидемию, сердечно-сосудистые заболевания, рестеноз, синдром X, метаболический синдром, диабет, ожирение, гипертензию, хронические холангиопатии, такие как первичный склерозирующий холангит (PSC), первичный билиарный холангит (PBC), билиарная атрезия, семейный внутрипеченочный холестаз типа 3 (PFIC3),

воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, келоид, перенесенный инфаркт миокарда, склеродерму/системный склероз, воспалительные заболевания, нейродегенеративные заболевания, рак, рак печени, гепатоцеллюлярную карциному, желудочно-кишечный рак, гастральный рак, менингиому, ассоциированную с нейрофиброматозом, панкреатические нейроэндокринные опухоли, панкреатические экзокринные опухоли, лейкоз, миелопролиферативные/миелодиспластические заболевания, мастоцитоз, дерматофибросаркому, солидные опухоли, включая рак молочной железы, легкого, щитовидной железы или колоректальный рак, рак предстательной железы, фиброз или цирроз печени любого происхождения, индуцированный метаболическим заболеванием фиброз или цирроз печени, NAFLD-индуцированный фиброз или цирроз, NASH-индуцированный фиброз или цирроз, вызванный алкоголем фиброз или цирроз печени, лекарственно-индуцированный фиброз или цирроз печени, инфекционно-индуцированный фиброз или цирроз печени, индуцированный паразитарной инфекцией фиброз или цирроз печени, индуцированный бактериальной инфекцией фиброз или цирроз печени, индуцированный вирусной инфекцией фиброз или цирроз, индуцированный HBV-инфекцией фиброз или цирроз печени, индуцированный HCV-инфекцией фиброз или цирроз печени, индуцированный ВИЧ-инфекцией фиброз или цирроз печени, индуцированный HCV- и ВИЧ-инфекцией фиброз или цирроз печени, индуцированный лучевой или химиотерапией фиброз или цирроз, фиброз желчных путей, фиброз или цирроз печени в результате любого хронического холестатического заболевания, фиброз кишечника любой этиологии, индуцированный болезнью Крона фиброз, индуцированный язвенным колитом фиброз, фиброз кишечника (например, тонкого кишечника), фиброз толстой кишки, фиброз желудка, фиброз кожи, фиброз эпидермиса, эндодермальный фиброз, фиброз кожи в результате склеродермы/системного склероза, фиброз легкого, фиброз легкого, являющийся следствием хронических воспалительных заболеваний дыхательных путей, таких как ХОБЛ, астма, эмфизема, легкие курильщика, туберкулез, пневмофиброз, идиопатический пневмофиброз (IPF), фиброз сердца, фиброз почки, нефрогенный системный фиброз, мышечный фиброз, фиброз мягких тканей (например, средостения или ретроперитонеального пространства), фиброз костного мозга, артрофиброз, фиброз сухожилий, фиброз хрящевой ткани, фиброз поджелудочной железы,

фиброз матки, фиброз нервной системы, фиброз мужских половых желез, фиброз яичников, фиброз надпочечников, фиброз артерий, фиброз вен, фиброз глаз, эндомиокардиальный фиброз, медиастинальный фиброз, миелофиброз, ретроперитонеальный фиброз, массивный прогрессирующий фиброз (осложнения пневмокониоза у шахтеров), пролиферативный фиброз, неопластический фиброз, периимплантационный фиброз и асбестоз, артрофиброз, адгезивный капсулит.

Предпочтительно заболевание выбрано из группы, состоящей из метаболических заболеваний печени, неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), неалкогольного стеатогепатита (NASH), лекарственно-индуцированных заболеваний печени, алкогольных болезней печени, инфекционных заболеваний печени, воспалительных заболеваний печени, опосредованных дисфункцией иммунной системы заболеваний печени, дислипидемии, сердечно-сосудистых заболеваний, рестеноза, синдрома X, метаболического синдрома, диабета, ожирения, гипертензии, хронических холангиопатий, таких как первичный склерозирующий холангит (PSC), первичный билиарный холангит (PBC), билиарная атрезия, семейный внутрипеченочный холестаз типа 3 (PFIC3), воспалительных заболеваний кишечника, болезни Крона, язвенного колита, рака печени, гепатоцеллюлярной карциномы, желудочно-кишечного рака, гастрального рака, колоректального рака, индуцированного метаболическим заболеванием фиброза или цирроза печени, NAFLD-индуцированного фиброза или цирроза, NASH-индуцированного фиброза или цирроза, вызванного алкоголем фиброза или цирроза печени, лекарственно-индуцированного фиброза или цирроза печени, инфекционно-индуцированного фиброза или цирроза печени, индуцированного паразитарной инфекцией фиброза или цирроза печени, индуцированного бактериальной инфекцией фиброза или цирроза печени, индуцированного вирусной инфекцией фиброза или цирроза, индуцированного HBV-инфекцией фиброза или цирроза печени, индуцированного HCV-инфекцией фиброза или цирроза печени, индуцированного ВИЧ-инфекцией фиброза или цирроза печени, индуцированного HCV- и ВИЧ-инфекцией фиброза или цирроза печени, индуцированного лучевой или химиотерапией фиброза или цирроза, фиброза желчных путей, фиброза или цирроза печени в результате любого хронического холестатического заболевания, фиброза кишечника любой этиологии, индуцированного болезнью Крона фиброза, индуцированного язвенным колитом фиброза, фиброза

кишечника (например, тонкого кишечника), фиброза толстой кишки, фиброза желудка, фиброза легкого, фиброза легкого, являющегося следствием хронических воспалительных заболеваний дыхательных путей, таких как ХОБЛ, астма, эмфизема, легкие курильщика, туберкулез, пневмофиброз, идиопатического пневмофиброза (IPF).

Термин "лечение" или "осуществлять лечение" относится к терапевтическому или профилактическому лечению расстройства у субъекта, нуждающемуся в этом. Лечение включает введение соединения, в частности включенного в фармацевтическую композицию, субъекту, имеющему заявленное расстройство, т.е. пациенту, для лечения, задержки, реверсии или замедления прогрессирования расстройства, улучшая таким образом состояние субъекта. Лечение также может привести к облегчению симптомов, ассоциированных с расстройством, или остановить дальнейшее прогрессирование или ухудшение этих симптомов. Лечение также можно вводить здоровому субъекту или имеющему риск развития холестатического или фиброзного расстройства для предотвращения или задержки развития расстройства.

Поэтому, в соответствии с изобретением, лечение иммунного, воспалительного, метаболического, фиброзного и холестатического заболевания включает введение комбинации по настоящему изобретению, например в форме фармацевтической композиции, содержащей компоненты (i) и (ii) комбинации, субъекту, имеющему заявленное расстройство, для лечения, задержки, реверсии или замедления прогрессирования расстройства, улучшая таким образом состояние пациента, или здоровому субъекту, в частности субъекту, имеющему риск развития такого заболевания.

Лечение включает введение комбинации по изобретению пациенту, имеющему заявленное расстройство, для лечения, задержки или замедления прогрессирования, улучшая таким образом состояние пациента, или здоровому субъекту, в частности субъекту, имеющему риск развития воспалительного, метаболического, фиброзного и холестатического заболевания.

Подлежащий лечению субъект представляет собой млекопитающее, предпочтительно человека. Субъект, подлежащий лечению в соответствии с изобретением, может быть выбран на основе нескольких критериев, связанных с фиброзными заболеваниями, таких как предшествующее лекарственное лечение, ассоциированные патологии, генотип, воздействие факторов риска, вирусная инфекция, а также на основании детекции любого

соответствующего биомаркера, который можно оценить методами визуализации и иммунологическими, биохимическими, ферментативными, химическими или основанными на нуклеиновых кислотах методами детекции.

Субъекты, которых лечат в соответствии с изобретением, могут быть выбраны на основе нескольких критериев, ассоциированных с воспалительными, метаболическими, фиброзными и холестатическими заболеваниями, таких как предшествующее лекарственное лечение, связанные патологии, генотип, воздействие факторов риска, вирусная инфекция, а также любой другой соответствующий биомаркер, который можно оценить методами визуализации и иммунологическими, биохимическими, ферментативными, химическими или основанными на нуклеиновых кислотах методами детекции.

Синтез NTZ или аналогов можно, например, осуществить, как описано в (Rossignol and Cavier 1975), или любым другим способом синтеза, известным специалистам в данной области.

В конкретном варианте осуществления лечение воспалительного, метаболического, фиброзного и холестатического заболевания может включать введение композиции, включающей по меньшей мере два соединения, выбранных из NTZ и аналогов NTZ. В этом варианте осуществления вводимый компонент (ii) представлен в одной той же композиции с этими двумя соединениями или в отдельной форме, например в другой композиции.

В другом варианте осуществления комбинация по изобретению предназначена для одновременного, последовательного или раздельного введения в терапии, поэтому может быть включена в разные композиции. В случае последовательного введения, NTZ и/или аналог(аналоги) NTZ можно вводить до компонента (ii), или компонент (ii) вводят до NTZ и/или аналога(аналогов) NTZ.

NTZ и аналог(аналоги) NTZ можно сформулировать в виде фармацевтически приемлемых солей, в частности кислотных или основных солей, совместимых с фармацевтическим применением. Соли NTZ и аналога(аналогов) NTZ включают фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли, фармацевтически приемлемые основно-аддитивные соли, фармацевтически приемлемые соли металлов, аммониевые и алкилированные аммониевые соли. Эти соли могут быть получены на конечной стадии очистки соединения или путем включения соли в предварительно очищенное соединение.

Комбинацию соединения формулы (I) или (II) с одним или

несколькими компонентами (ii) (например, ингибитором ROCK2, ингибитором ACC, ингибитором ASK1, двойным ингибитором NOX1 и NOX4, конъюгатом желчной кислоты с жирной кислотой, агонистом FXR или антагонистом CCR) можно сформулировать в виде фармацевтически приемлемых нетоксичных солей, полученных из органических или неорганических оснований или кислот соединения формулы (I) или (II) или компонента(компонентов) (ii) (таких как ингибитор ROCK2, ингибитор ACC, ингибитор ASK1, двойной ингибитор NOX1 и NOX4, конъюгат жирных кислот с желчными кислотами, агонист FXR или антагонист CCR). Эти соли могут быть получены на конечной стадии очистки соединения или путем включения соли в предварительно очищенное соединение.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению, включающие соединение формулы (I) или (II) и один или несколько компонентов (ii), таких как ингибитор ROCK2, ингибитор ACC, ингибитор ASK1, двойной ингибитор NOX1 и NOX4, конъюгат жирной кислоты с желчной кислотой, агонист FXR или антагонист CCR, также могут включать один или несколько эксципиентов или наполнителей, приемлемых в фармацевтическом контексте (например, солевые растворы, физиологические растворы, изотонические растворы и т.д., совместимые с фармацевтическим применением и хорошо известные специалистам в данной области техники).

Эти композиции могут также включать один или несколько агентов или наполнителей, выбранных из диспергаторов, солюбилизующих веществ, стабилизаторов, консервантов и т.д. Агенты или наполнители, используемые для этих композиций (жидких и/или инъектируемых и/или твердых), представляют собой, в частности, метилцеллюлозу, гидроксиметилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, полисорбат 80, маннит, желатин, лактозу, растительные масла, аравийскую камедь, липосомы и т.д.

Эти композиции могут быть сформулированы в форме инъектируемых суспензий, гелей, масел, мазей, пилюль, таблеток, суппозиторий, порошков, гелевых капсул, капсул, аэрозолей и т.д., в некоторых случаях с использованием галеновых форм или устройств, обеспечивающих пролонгированное и/или замедленное высвобождение. Для такого типа композиций предпочтительно можно использовать использовать такие вещества, как целлюлоза, карбонаты или крахмалы.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению, содержащие соединение формулы (I) или (II) и один или несколько

компонентов, таких как ингибитор ROCK2, ингибитор ACC, ингибитор ASK1, двойной ингибитор NOX1 и NOX4, конъюгат жирных кислот с желчными кислотами, агонист FXR или антагонист CCR, можно вводить различными путями и в разных формах. Например, соединение (соединения) можно вводить системным путем, перорально, парентерально, путем ингаляции, при помощи назального спрея, назальной инстилляцией или инъекции, например, внутривенно, внутримышечно, подкожно, чрескожным путем, местным путем, интраартериальным путем и т.д.

Конечно, путь введения адаптируют в соответствии с формой NTZ и/или аналога (аналогов) NTZ в комбинации с одним или несколькими компонентами (ii), такими как ингибитор ROCK2, ингибитор ACC, ингибитор ASK1, двойной ингибитор NOX1 и NOX4, конъюгат жирной кислоты с желчной кислотой, агонист FXR или антагонист CCR, в соответствии с процедурами, хорошо известными специалистам в данной области техники.

NTZ и/или аналог (аналоги) NTZ в комбинации с одним или несколькими компонентами (ii), такими как ингибитор ROCK2, ингибитор ACC, ингибитор ASK1, двойной ингибитор NOX1 и NOX4, конъюгат жирной кислоты с желчной кислотой, агонист FXR или антагонист CCR, вводят в терапевтически эффективном количестве. В контексте настоящего изобретения термин "эффективное количество" относится к количеству соединения, достаточному для обеспечения желаемого терапевтического результата.

Частоту введения и/или дозу может регулировать специалист в данной области техники в зависимости от пациента, патологии, формы введения и т.д. Типично, комбинацию (например, в форме фармацевтической композиции или набора из частей) по настоящему изобретению можно вводить для лечения фиброзного заболевания при дозе для NTZ или аналога NTZ или компонента (ii), такого как ингибитор ROCK2, ингибитор ACC, ингибитор ASK1, двойной ингибитор NOX1 и NOX4, конъюгат жирной кислоты с желчной кислотой, агонист FXR или антагонист CCR, такого как соединение формулы (I) или (II), составляющей от 0,01 мг/день до 4000 мг/день, такой как от 50 мг/день до 2000 мг/день, и особенно от 100 мг/день до 1000 мг/день.

В другом предпочтительном варианте осуществления активные ингредиенты вводят в виде одной или нескольких фармацевтических композиций в форме пилюли, предназначенной для перорального приема.

Введение можно осуществлять ежедневно или даже несколько раз в день, при необходимости.

Изобретение далее описано со ссылкой на следующие неограничивающие примеры.

Описание чертежей и таблиц

Фиг. 1: Антифибротический эффект Элафибранора и Нитазоксанида в TGF β -индуцированных hHSC

Лишенные сыворотки HSC предварительно инкубировали в течение 1 часа с Элафибранором (А), или Нитазоксанидом (В), или Безафибратом (С) перед активацией профиброгенным цитокином TGF β 1 (1 нг/мл). После 48 часов инкубации экспрессию α -SMA измеряли методом ELISA. Полученные значения преобразовывали в процент ингибирования по сравнению с TGF β 1 контролем. Данные представлены в виде среднего значения (анализ в трех повторях) $\pm$ стандартное отклонение (SD). Подгонку кривой и расчет полумаксимальной ингибирующей концентрации (IC₅₀) осуществляли с использованием программы XLFit 5.3.1.3.

Фиг. 2: Комбинация Элафибранора с Нитазоксанидом синергически ингибирует α -SMA в TGF β 1-индуцированных hHSC

Комбинации испытывали в формате доза-ответ и анализировали в соответствии с моделью аддитивных приращений по Блисссу (EOB). Получали серийные разведения Элафибранора (ряды) и Нитазоксанида (колонки), включая их соответствующие DMSO контроли. Полученные смеси добавляли к лишенным сыворотки HSC за 1 час до активации профиброгенным цитокином TGF β 1 (1 нг/мл). (А) Процент ингибирования α -SMA по сравнению с TGF β 1 контролем для всех пар комбинации. Данные представлены в виде среднего значения от четырех повторов анализа. (В) EOB оценки рассчитывали, как описано в Материалах и Методах. Любую пару соединений с положительным EOB значением считали синергетической (цвет от светло-серого до черного). Также рассчитывали общую EOB оценку, включая все комбинации. (С) Значения данных, полученные от пары, представляющей собой синергетическую комбинацию, использовали для построения графика, представленного в виде столбиковой диаграммы. Данные представлены в виде среднего значения (анализа в четырех повторях) $\pm$ стандартное отклонение (SD). EOHSA модель использовали, как описано в разделе Материалы и Методы, для подтверждения синергизма выбранных используемых в комбинации NTZ/ELA пар.

Фиг. 3: Содержание коллагена в печени

6-Недельные C57BL/6 мыши получали контрольный корм (CSAA), CDAA+1% хол. (CDAAs) корм или CDAAs корм, дополненный NTZ (30 мг/кг/день или 100 мг/кг/день в течение 12 недель) или Элафибранором (1 мг/кг/день или 3 мг/кг/день) или комбинацией Элафибранора и NTZ (соответственно 1+30 мг/кг/день, 1+100 мг/кг/день, 3+30 мг/кг/день и 3+100 мг/кг/день).

Для каждого графика указана точная величина экспозиционных доз.

После умерщвления животных определяли содержание коллагена в печени.

Фиг. 4: Процент фиброза ткани печени

6-Недельные C57BL/6 мыши получали контрольный корм (CSAA) корм, CDAA+1% хол. (CDAAs) корм или CDAAs корм, дополненный NTZ (30 мг/кг/день или 100 мг/кг/день в течение 12 недель) или Элафибранором (1 мг/кг/день или 3 мг/кг/день) или комбинацией Элафибранора и NTZ (соответственно 1+30 мг/кг/день, 1+100 мг/кг/день, 3+30 мг/кг/день и 3+100 мг/кг/день).

Для каждого графика указана точная величина экспозиционных доз.

После умерщвления животных определяли площадь фиброза печени.

Фиг. 5: Экспрессия гена α SMA в печени

Фиг. 6: Экспрессия гена CCR2 в печени

Фиг. 7: Экспрессия гена CCR5 в печени

Фиг. 8: Экспрессия гена Col1a2 в печени

Фиг. 9: Экспрессия гена MMP2 в печени

Фиг. 10: Экспрессия гена TIMP2 в печени

Фиг. 11: Экспрессия гена TGF β 1 в печени

Фиг. 12: Комбинация GS-0976 (A), Селонсертиба (B), GKT-831 (C), KD-025 (D), Ценикривирока (CVC) (E), Тропифексора (LJN-452) (F) и Арамхола (G) с Нитазоксанидом синергически ингибирует α -SMA в TGF β 1-индуцированных hHSC

Комбинации испытывали в формате доза-ответ и анализировали в соответствии с моделью аддитивных приращений по Блисссу (EOB). Получали серийные разведения GS-0976, Селонсертиба, GKT-831, KD-025, CVC, Тропифексора (LJN-452) и Арамхола (ряд) и Нитазоксанида (колонка), включая их соответствующие DMSO контроли. Полученные смеси добавляли к лишенным сыворотки HSC за 1 час до активации профиброгенным цитокином TGF β 1 (1 нг/мл). EOB оценки рассчитывали, как описано в Материалах и Методах. Любую

пару соединений с положительным ЕОВ значением считали синергетической (цвет от светло-серого до черного). Значения данных, полученные от пары, представляющей собой синергетическую комбинацию, использовали для построения графика, представленного в виде столбиковой диаграммы. Данные представлены в виде среднего значения (анализа в четырех повторях) $\pm$ стандартное отклонение (SD). ЕОHSA модель использовали, как описано в разделе Материалы и Методы, для подтверждения синергизма выбранной используемой в комбинации пары NTZ/ GS-0976 (A), Селонсертиб (B), GKT-831 (C), KD-025 (D), Ценикривирок (E), Тропифексор (F) и Арамхол (G).

Аббревиатуры, используемые на чертежах, в таблицах и в тексте:

AP-1	Активирующий белок-1
ASBTi	Ингибитор апикальных ко-транспортеров натрия-желчных кислот
ASK1	сигнал-регулирующая киназа 1
AT1	Ангиотензин 1
ХОБЛ	Хроническая обструктивная болезнь легких
CTGF	Фактор роста соединительной ткани
DGAT	Диацилглицерин-О-ацилтрансфераза
DMSO	Диметилсульфоксид
ДНК	Дезоксирибонуклеиновая кислота
DPP4	Дипептидилпептидаза
ELISA	Твердофазный иммуноферментный анализ
ЕОВ	Приращение по Блисссу
FABAC	Конъюгаты жирных кислот с желчными кислотами
FBS	Фетальная бычья сыворотка
FGF	Фактор роста фибробластов
FXR	Фарнезоеидный X рецептор
GDF	Фактор роста/дифференцировки
GLP-1	Глюкагон-подобный пептид-1
GPCR	Сопряженный с G-белком рецептор
HBV	Вирус гепатита В
HCV	Вирус гепатита С
15-HEPE	5-Гидроксиэйкозапентаеновая кислота

ВИЧ	Вирус иммунодефицита человека
HSC	Звездчатая клетка печени
IC50	Полумаксимальная ингибирующая концентрация
iNOS	Индукцируемая синтаза оксида азота
IPF	Идиопатический пневмофиброз
LBD	Лиганд-связывающий домен
LPS	Липополисахарид
LT	Лейкотриен
MAPK	Митоген-активируемые протеинкиназы
ММПаза	Матриксная металлопротеиназа
NADPH	Никотинамидадениндинуклеотидфосфат
NAFLD	Неалкогольная жировая болезнь печени
NASH	Неалкогольный стеатогепатит
NF- κ B	Ядерный фактор-каппа В
NOX	NADPH оксидаза
НСПВЛС	Нестероидные противовоспалительные лекарственные средства
NTZ	Нитазоксанид
PAR	Протеаза-активируемый рецептор
PBC	Первичный билиарный холангит
PDE	Фосфодиэстераза
PDGF	Тромбоцитарный фактор роста
PFIC3	Прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз типа 3
PFOR	Пируват:Ферредоксин оксидоредуктаза
PPAR	Рецептор, активируемый пролифератором пероксисом
PPRE	Элементы ответа PPAR
PSC	Первичный склерозирующий холангит
ROCK	Rho-ассоциированная протеинкиназа
RTK	Рецепторная тирозинкиназа
SD	Стандартное отклонение
SGLT	Натрий-зависимый переносчик глюкозы
STAT	Переносчики сигнала и активаторы транскрипции

TGFβ	Трансформирующий фактор роста β
TGFBRI	Рецепторы TGFβ типа I
TGFBRII	Рецепторы TGFβ типа II
THBS1	Тромбоспондин 1
THR β	Рецептор тиреоидного гормона β
TIMP	Тканевый ингибитор металлопротеиназ
TLR-4	Toll-подобный рецептор 4
TZ	Тизоксанид
TZG	Тизоксанид глюкуронид
VAP-1	Белок 1 сосудистой адгезии

ПРИМЕРЫ

Материалы и методы

Соединения растворяли в диметилсульфоксиде (DMSO, Fluka cat# 41640). Ланифибранор (ARK PHARM cat# AK689102), Нитазоксанид (INTERCHIM cat#RQ550U), GKT-831 (cat#S7171, Absource Diagnostica GmbH), KD-025 (cat#S7936, Absource Diagnostica GmbH), GS-0976 (cat#HY-16901, Naoyuan Chemexpress Co), GS-4997 или Селонсертиб (cat#S8292, Absource Diagnostica GmbH), Арамхол (cat#A765150, Toronto Research Chemical (TRC)), Тропифексор (LJN-452, cat# HY-107418 Naoyuan Chemexpress Co), Ценикривирок (PB0001630-239-01/PBLJ6483, Pharmablock), Налмефен (cat#N284400, TRC) и PBI-4050 (cat#ACDS-072808, Acadechem) получали коммерческим путем.

hHSC культура

Первичные звездчатые клетки печени человека (hHSC) (Innoprot) культивировали в SteCM среде (ScienCell cat# 5301), дополненной 2% фетальной бычьей сыворотки (FBS, ScienCell cat# 0010), 1% пенициллина/стрептомицина (ScienCell cat# 0503) и добавкой для роста звездчатых клеток (SteCGS; ScienCell cat# 5352). Колбы с клеточной культурой покрывали поли-L лизином (Sigma cat# P4707) для лучшей адгезии.

Получение композиций

Матрица для 2-компонентной комбинации (NTZ/компонент (ii))

Для этих экспериментов была создана матрица, имеющая шахматную конфигурацию. Исходные растворы NTZ и выбранного компонента (ii) серийно разводили в DMSO в 5-точечной серии в ряду (компонент (ii)) и 6-точечной серии в колонке (NTZ) 96-луночного планшета. Затем получали 5X6 комбинационную матрицу

путем 1:1 смешивания всех концентраций отдельного средства. Испытываемые концентрации для каждого соединения выбирали на основании соответствующего значения IC_{50} каждого соединения в виде отдельного средства, полученных путем измерения содержания α -SMA в HSC модели, стимулированной TGF- β 1. Затем выбирали в 2 и 4 раза бóльшие и меньшие концентрации.

Активация hHSC посредством TGF- β 1 и обработка соединением

Первичные звездчатые клетки печени человека (hHSC) (Innoprot) культивировали в стандартных условиях, как описано выше. Клетки затем высевали при плотности 2×10^4 клеток/лунка в 96-луночные планшеты для измерения α -SMA методом ELISA. На следующий день среду для культивирования клеток удаляли и клетки промывали PBS (Invitrogen cat# 14190). hHSC подвергали депривации в течение 24 часов в бессывороточной и не содержащей SteCGS среде. Для обработок NTZ, Элафибраном, компонентом (ii) и соответствующими комбинациями NTZ/компонент (ii) или Элафибраном, лишенные сыворотки hHSC предварительно инкубировали в течение 1 часа с соединениями, затем с добавлением профиброгенных стимулов TGF- β 1 (PeproTech cat# 100-21, 1 нг/мл) в бессывороточной и не содержащей SteCGS среде еще в течение 48 часов.

α -SMA ELISA

Уровень α -SMA измеряли с использованием сэндвич-варианта ELISA. Вкратце, лунки ELISA планшета сначала покрывали иммобилизованным антителом (мышинное моноклональное анти-АСТА2, Abnova) при 4°C в течение ночи. После 3 промывок в PBS+0,2% Tween 20 добавляли блокирующий раствор, состоящий из PBS+0,2% BSA, в течение одного часа, с последующим осуществлением еще одного промывочного цикла. Клеточные лизаты переносили в лунки для связывания с иммобилизованным антителом в течение 2 часов при комнатной температуре. После процедуры промывки добавляли детекторное антитело (биотинилированное мышинное моноклональное анти-АСТА2, Abnova) в течение 2 часов при комнатной температуре, с последующим 3 промывками. Для детекции сначала наносили HRP-конъюгированный Стрептавидин (R&D Systems cat# DY998) в течение 30 минут при комнатной температуре. После промывки добавляли HRP субстрат TMB (BD, #555214) и инкубировали в течение 7 минут при комнатной температуре в темноте. При окислении TMB образует водорастворимый синий реакционный продукт, который становится желтым при добавлении серной кислоты (стоп-реагент), что

позволяет точно измерить интенсивность при 450нм с использованием спектрофотометра. Проявляющийся цвет прямо пропорционален количеству α -SMA, которое присутствует в лизате.

Определение синергизма методом приращения по Блисссу (EOB) и подтверждение при помощи EOHSA (превышение по сравнению с наивысшим показателем для отдельного средства)

Значения, полученные в ELISA анализах α SMA, сначала преобразовывали в проценты ингибирования по сравнению с TGF- β 1 контролем. Затем с использованием этих процентов ингибирования определяли EOB (приращение по Блисссу) для определения синергетических эффектов комбинаций лекарственных средств. Ожидаемую оценку аддитивизма по Блисссу (E) сначала определяли с использованием уравнения:

$E = (A+B) - (A \times B)$, где A и B представляют собой процент ингибирования для NTZ (A) и компонента (ii) или Элафибранора (B) при данной дозе. Разница между ожидаемым значением по Блисссу и наблюдаемым ингибированием для комбинации NTZ/компонент (ii) или Элафибранор при одной и той же дозе представляет собой оценку 'Приращения по Блисссу'.

- Оценка приращения по Блисссу = 0 означает, что лечение с использованием комбинации является аддитивным (как ожидалось для эффектов независимых путей);

- Оценка приращения по Блисссу >0 означает, что активность больше чем аддитивная (синергизм); и

- Оценка приращения по Блисссу <0 означает, что комбинация является меньше чем аддитивной (антагонизм).

Для комбинации NTZ+компонент (ii) или Элафибранор рассчитывали дополнительную общую оценку по Блисссу путем суммирования всех EOB.

EOHSA представляет собой стандартный показатель синергизма, используемый FDA для оценки комбинаций лекарственных средств, и рассчитывается как разница между эффектом, обеспечиваемым комбинацией лекарственных средств, и наибольшим эффектом, обеспечиваемым каждым из отдельных средств этой комбинации при тех же концентрациях, что и в комбинации (Borisy et al., 2003). Для синергетических комбинаций, определенных методом EOB, экспериментальный % ингибирования использовали для построения графика в виде столбиковой диаграммы и значимость наблюдаемой разницы между NTZ/компонент (ii) или Элафибранор и отдельными средствами оценивали при помощи однофакторного дисперсионного

анализа и нескорректированной наименьшей значимой разности по Фишеру с использованием апостериорного критерия (*: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$; ***: $p < 0,001$).

Оценка Элафибранора, Нитазоксанида и комбинации Элафибранор+Нитазоксанид в модели индуцированного длительной диетой CDAA+1% холестерина фиброзирующего NASH (12 недель)

План эксперимента

Диета с дефицитом холина и L-аминокислот (CDAA) не содержит холина, который является существенным для печеночного β -окисления и продукции липопротеинов очень низкой плотности, и считают, что она может индуцировать гепатоциты к накоплению жира и затем вызывать повреждение клеток. В индуцируемой CDAA диетой модели на грызунах в течение относительно короткого периода времени развивается фиброз, что является идеальным для быстрого исследования обратимости NASH патологии, в частности фиброза.

Повышенное потребление холестерина ускоряет фиброз печени в некоторых мышинных моделях NASH. Обострение фиброза печени преимущественно включает аккумуляцию свободного холестерина в звездчатых клетках печени, что сенсibiliзирует клетки к трансформирующему ростовому фактору β (TGF β) и затем усугубляет фиброз печени.

В настоящем испытании авторы исследовали эффекты нитазоксанида на фиброз печени у C57Bl/6J мышей, которым давали CDAA корм, дополненный 1% холестерина.

Профилактические эффекты отдельного средства, NTZ отдельно и комбинации обоих средств оценивали на модели фиброзирующего NASH у мышей, которых выдерживали на диете CDAA+1% холестерина. 6-Недельные самцы C57Bl/6J мышей получали контрольный корм (CSAA), корм CDAA+1% холестерина или корм CDAA+1% холестерина, дополненный 1 и 3 мг/кг/день, NTZ 30 и 100 мг/кг/день или комбинацией лекарственных средств (1 и 3 мг/кг/день в комбинации с NTZ 30 и 100 мг/кг/день) в течение 12 недель.

Массу тела и потребление пищи контролировали два раза в неделю. В последний день лечения мышей умерщвляли после 6-часового периода голодания. Печень быстро вырезали для биохимического и гистологического исследования.

Все процедуры с животными осуществляли в соответствии с стандартными протоколами и в соответствии со стандартными рекомендациями по правильному содержанию и использованию лабораторных животных.

6-Недельных C57BL/6 самцов мышей кормили в течение 12 недель в соответствии с планом эксперимента, подробно описанным в таблице 1:

Таблица 1

План эксперимента			
Диета	Соединение	Доза мг/кг/день	Количество мышей
CSAA			8
			12
		1	8
		3	8
		30	8
CDAA+1% Chol	NTZ	100	8
		1+30	8
		1+100	8
	+ NTZ	3+30	8
		3+100	8

В качестве контроля использовали CSAA диету.

Некоторых мышей содержали на CDAAs диете.

Некоторых мышей содержали на CDAAs диете, дополненной Элафибранором при 1 или 3 мг/кг/день.

Некоторых мышей содержали на CDAAs диете, дополненной NTZ при 30 или 100 мг/кг/день.

Некоторых мышей содержали на CDAAs диете, дополненной комбинацией Элафибранор+NTZ при разных соотношениях: 1+30, 1+100, 3+30 и 3+100 мг/кг/день.

Группу, соответствующую CDAAs диете, дополненной NTZ при 30мг/кг, также определяют как C57Bl/6J мышей на CDAA диете+нитазоксанид 0,02% (масс/масс), соответствующей теоретической дозе 30 мг/кг/день.

Группу, соответствующую CDAAs диете, дополненной NTZ при 100мг/кг, также определяют как C57Bl/6J мышей на CDAA диете+нитазоксанид 0,0667% (масс/масс), соответствующей теоретической дозе 100 мг/кг/день.

Корм закупали у компании Ssniff® (Soest, Germany).

Нитазоксанид (см. справочную информацию в Таблице 1) был включен компанией Ssniff® в корм CDAA+1% хол. в порошкообразной форме до требуемой дозы.

Справочные данные и номер партии нитазоксанида представлены в Таблице 2:

Таблица 2

Справочные данные о нитазоксаниде

Соединение (INN)	Код лаборатории		Поставщик	Обозначение	Партия
	Внешний идентификатор	Идентификатор Genfit			
Нитазоксан ид	GFE 50455	GSL022597.08	Interchim	RQ550	

Для каждой дозы расчет точных доз осуществляли в соответствии со следующим примером. Это позволяет учитывать точную дозу каждого продукта, конкретно употребляемую каждой группой мышей.

Расчет фактических доз для лечения: пример с нитазоксанидом 0,02% (масс/масс)

Потребление пищи выражали в граммах пищи/грамм животного/день

- 0,02% нитазоксанида в корме
- 0,02 г соедин./100 г пищи=0,2 мг соедин./г пищи

Фактическая доза соедин.:

- 0,2 мг соедин./грамм пищи/грамм животного/день
- (0,2 мг соедин./грамм пищи/грамм животного/день) × 1000 = (0,2 мг соедин./грамм пищи/кг животного/день) = 200 мг соедин./грамм пищи/кг животного в день

Следовательно, умножив на 200 значение потребления пищи, выраженное в граммах пищи/грамм животного/день, получают значение, соответствующее фактической вводимой дозе, выраженной как мг NTZ/кг животного/день.

Таким же образом:

Для дозы NTZ 0,00667% масс/масс, фактическую дозу для лечения получали путем умножения значения потребления пищи (граммов пищи/граммов животного/день) на 66,7.

Для дозы NTZ 0,0667% масс/масс, фактическую дозу для лечения получали путем умножения значения потребления пищи (граммов пищи/граммов животного/день) на 667.

В соответствии с этим расчетом, в следующих таблицах 3 и 4 представлены рассчитанная доза против предполагаемой дозы.

Таблица 3

Предполагаемые и рассчитанные дозы для каждого соединения при разных дозах

Группы	GFT505		NTZ	
	1 мг/кг массы тела	3 мг/кг массы тела	30 мг/кг массы тела	100 мг/кг массы тела
Предполагаемые дозы				

Рассчитанные дозы	1 мг/кг массы тела	2,8 мг/кг массы тела	26,3 мг/кг массы тела	78,1 мг/кг массы тела
-------------------	--------------------------	----------------------------	--------------------------	--------------------------

Таблица 4

Предполагаемые и рассчитанные дозы для каждой комбинации при разных дозах

Группы	Комб. 1		Комб. 2		Комб. 3		Комб. 4	
	GFT50 5	NTZ	GFT50 5	NTZ	GFT50 5	NTZ	GFT50 5	NTZ
Предпола- гаемые дозы	1 мг/кг массы тела	30 мг/кг массы тела	1 мг/кг массы тела	100 мг/кг массы тела	3 мг/кг массы тела	30 мг/кг массы тела	3 мг/кг массы тела	100 мг/кг массы тела
Рассчита- нные дозы	0,9 мг/кг массы тела	26,4 мг/кг массы тела	0,9 мг/кг массы тела	79,4 мг/кг массы тела	2,9 мг/кг массы тела	27,4 мг/кг массы тела	2,8 мг/кг массы тела	77,7 мг/кг массы тела

Массу тела и потребление пищи регистрировали два раза в неделю в течение всего периода испытания.

По окончании периода лечения животных анестезировали изофлураном и отбирали образцы крови, как описано ниже. Затем животных умерщвляли путем цервикальной дислокации и обезглавливали для удаления и взвешивания мозга. Печень также собирали и взвешивали. Часть печени фиксировали в 4% формалине, заключали в парафин и использовали для гистологических анализов. Оставшуюся печень быстро замораживали в жидком азоте и хранили при -80°C до использования для дальнейших анализов.

Образцы крови брали перед умерщвлением после 6-часового периода голодания. Образцы крови брали под анестезией путем ретроорбитальной пункции. Пробирки с гепарином, содержащие кровь, быстро центрифугировали (15 минут при 4000 об/мин/ 4°C) и собирали фракцию плазмы. Аликвоты плазмы хранили при -20°C до последующих анализов.

Биохимия плазмы крови

Аланинаминотрансфераза (ALT)

Концентрацию ALT в плазме определяли с использованием соответствующего набора Randox для автоматического анализатора Daytona (Randox, cat#AL 3801). Вкратце, ALT в образце плазмы ферментативно преобразует α -оксоглутарат и L-аланин в L-глутамат и пируват. В присутствии NADH образовавшийся пируват преобразуется лактатдегидрогеназой с образованием L-лактата и NAD^+ . Кинетика реакции изучена и позволяет рассчитать уровень ALT в плазме. Результаты выражены в ед./л.

Аспарагинаминотрансфераза (AST)

Концентрацию AST в плазме определяли с использованием соответствующего набора Randox для автоматического анализатора Daytona (Randox, caAS 3804). Вкратце, AST в образце плазмы ферментативно преобразует α -оксоглутарат и L-аспарагин в L-глутамат и оксалоацетат. В присутствии NADH образовавшийся оксалоацетат преобразуется малатдегидрогеназой с образованием L-малата и NAD⁺. Кинетика реакции изучена и позволяет рассчитать уровень AST в плазме. Результаты выражены в ед./л.

Гистология

После умерщвления животных образцы печени обрабатывали для гистологического анализа и исследовали, как описано ниже.

Заливка тканей и секционирование

Срезы печени сначала фиксировали в течение 12 часов в 4% растворе формалина. Затем кусочки печени промывали 30 минут в PBS и дегидратировали в этанольных растворах (последовательные ванны при 70, 80, 95 и 100% этанола). Кусочки печени инкубировали в трех разных ваннах с ксилолом (Sigma-Aldrich cat # 534056), а затем в двух ваннах в жидком парафине (60°C). Затем кусочки печени помещали в лотки, которые аккуратно заполняли Histowax®, чтобы полностью покрыть ткань.

Парафиновые блоки, содержащие кусочки ткани, вынимали из лотков и хранили при комнатной температуре. Блоки печени разрезали для получения 3 мкм срезов.

Окрашивание пикросириусом красным

Срезы печени депарафинизировали, регидратировали и инкубировали в течение 15 минут в растворе Fast Green FCF 0,04% (Sigma-Aldrich, cat#F7258) перед промывкой в ванне с 0,5% уксусной кислотой (Sigma-Aldrich, cat#695092). Затем срезы печени промывали водой и инкубировали 30 минут в растворе Fast Green FCF 0,04% – 0,1% сириуса красного (Direct Red 80, Fluka cat#43665) в насыщенном водном растворе пикриновой кислоты (Sigma-Aldrich cat#P6744). Затем срезы дегидратировали и монтировали с использованием монтирующей среды CV Mount (Leica, cat#14046430011).

Гистологические исследования

Гистологические исследования осуществлял специалист, которому не был известен источник каждого образца печени. Виртуальные слайды получали с использованием сканера Panoramic 250 от 3D Histech. Используя программное обеспечение Quant Center (3D Histech, включая модули Pattern Quant и Histo Quant),

подсчитывали коллаген-окрашенные области. Вкратце, Pattern Quant использовали для обнаружения ткани и измерения ее поверхности. Затем Histo Quant использовали для определения содержания окрашенного коллагена и измерения его поверхности на основе метода цветового порога. Площадь фиброза затем выражали как процент поверхности коллагена относительно всей ткани для каждого животного.

Определение стадий фиброза печени осуществляли вслепую, используя критерии оценки фиброза CRN.

Параметры, количественная оценка/подсчет и количество рассматриваемых областей представлены в следующей таблице 5.

Таблица 5

CRN критерии для оценки фиброза

Параметр	Оценка в баллах	Описание (рассматривали всю секцию в целом)
Фиброз	0	Отсутствие фиброза
	1	Центрилобулярный перисинусоидальный/periцеллюлярный фиброз или портальный/перипортальный фиброз
	2	Центрилобулярный перисинусоидальный/periцеллюлярный фиброз и портальный/перипортальный фиброз
	3	Центрилобулярный перисинусоидальный/periцеллюлярный фиброз и/или портальный фиброз с очаговым или экстенсивным мостовидным фиброзом
	4	Цирроз

Статистический анализ

Результаты экспериментов выражали как среднее значение $\pm$ стандартное отклонение (SD) и использовали для построения графиков в виде столбиковых диаграмм или кривых. Статистические анализы осуществляли, как описано ниже:

Для параметров массы тела и потребления пищи:

С одной стороны, группы, получавшие CSAA корм и CDAA+1% хол. сравнивали с использованием двухфакторного дисперсионного анализа по фактору Время, с последующим использованием теста Бонферрони, используя программу Sigma Plot 11.0 (\$: $p < 0,05$; \$\$: $p < 0,01$).

$p < 0,01$; \$\$\$ $p < 0,001$); с другой стороны, группы лечения сравнивали с группой, получавшей CDAA+1% хол. с использованием тех же статистических анализов и программы (*: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$; ***: $p < 0,001$).

Для измерений, осуществляемых после умерщвления животных, сравнивали группы CSAA vs CDAA+1% хол. с использованием t -критерия Стьюдента и программы Sigma Plot 11.0 (#: $p < 0,05$; ##: $p < 0,01$; ###: $p < 0,001$) и группы лечения сравнивали с группой, получавшей CDAA+1% хол., при помощи однофакторного дисперсионного анализа, а затем теста Бонферрони, используя программу Sigma Plot 11.0 (*: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$; ***: $p < 0,001$).

Измерение содержания коллагена в печени

Содержание коллагена в печени определяли с использованием соответствующего набора QuickZyme (анализ общего коллагена, кат. № QZB-totcol5). Анализ основан на детекции гидроксипролина, который является непротеиногенной аминокислотой, преимущественно присутствующей в тройной спирали коллагена. Таким образом, гидроксипролин в тканевых гидролизатах можно использовать как непосредственный показатель количества коллагена, присутствующего в ткани (без различия между проколлагеном, зрелым коллагеном и продуктами распада коллагена).

Полный гидролиз образцов ткани в 6 М HCl при 95°C необходим перед дозированием гидроксипролина. Анализ приводит к образованию хромогена с максимальной абсорбцией при 570 нм. Результаты выражены в мг коллагена/г печени.

N-концевой пропептид проколлагена III (PIIINP)

Концентрацию PIIINP в плазме определяли с использованием анализа ELISA от Cloud-Clone Corp (cat# SEA573Ra) в соответствии с инструкциями изготовителя. Микротитровальный планшет предварительно покрывают антителом, специфическим к PIIINP. Стандарты или образцы добавляют в соответствующие лунки микротитровального планшета с биотин-конъюгированным антителом, специфическим к PIIINP. Затем в каждую лунку микропланшета добавляют авидин, конъюгированный с пероксидазой хрена (HRP), и инкубируют. После добавления раствора субстрата TMB только те лунки, которые содержат PIIINP, биотин-конъюгированное антитело и фермент-конъюгированный авидин, будут показывать изменение цвета. Реакцию фермент-субстрат останавливают добавлением раствора серной кислоты и изменение цвета измеряют спектрофотометрически при длине волны $450\text{nm} \pm 10\text{nm}$. Концентрацию

PIIINP в образцах затем определяют путем сравнения OD образцов со стандартной кривой. Результаты выражены в пг/мл.

Экспрессия генов

Выделение РНК

Суммарную РНК из печени выделяли с использованием набора Nucleospin® 96 (Macherey Nagel) в соответствии с инструкциями изготовителя. 150 нг суммарной РНК подвергали обратной транскрипции в кДНК с использованием M-MLV-RT (обратная транскриптаза вируса лейкоза мыши Молони) (Invitrogen cat#28025) в присутствии RT-буфера 1x (Invitrogen cat#P/NY02321), 1 мМ DTT (Invitrogen cat#P/NY00147), 0,5 мМ dNTP (Promega), 200 нг pdN6 (Roche cat#11034731001) и 40Ед. ингибитора рибонуклеазы (Promega cat#N2515).

Затем осуществляли количественную ПЦР с использованием системы детекции ПЦР в режиме реального времени CFX96 Touch™ (Biorad). Вкратце, ПЦР реакции осуществляли в 96-луночных планшетах на 5 мкл 5x разбавленной смеси для обратной транскрипции с использованием набора iQ SYBR Green Supermix (Biorad cat#170887). Условия эксперимента: объем реакции 20 мкл и по 0,5 мкл каждого из обратных и прямых праймеров (10 пМоль).

Название праймера	Последовательность ID	Последовательность (5'→3')
αSMA прямой	1	CTGACAGAGGCACCACTGAA
αSMA обратный	2	CATCTCCAGAGTCCAGCACA
Col1α1 прямой	3	AGGCGAACAAGGTGACAGAG
Col1α1 обратный	4	GCCAGGAGAACCAGCAGAG
Col1α2 прямой	5	ATTGGAAGCCGAGGTCCCAG
Col1α2 обратный	6	TTTGCCCCCAGGTATGCCAG
TGFβ1 прямой	7	TTGCTTCAGCTCCACAGAGA
TGFβ1 обратный	8	TGGTTGTAGAGGGCAAGGAC
TIMP1 прямой	9	ATTCAAGGCTGTGGGAAATG
TIMP1 обратный	10	CTCAGAGTACGCCAGGGAAC
TIMP2 прямой	11	GCATCACCCAGAAGAAGAGC
TIMP2 обратный	12	GGGTCCCTCGATGTCAAGAAA
MMP2 прямой	13	TCCCTAAGCTCATCGCAGAC
MMP2 обратный	14	GCTTCCAAACTTCACGCTCT
MMP7 прямой	15	TAATTGGCTTCGCAAGGAGA

MMP7 обратный	16	AAGGCATGACCTAGAGTGTTC
CCR2 прямой	17	TAATATGTTACCTCAGTTCATCCACGG
CCR2 обратный	18	TGCTCTTCAGCTTTTTACAGCSTATC
CCR5 прямой	19	ATTCTCCACACCCTGTTTCG
CCR5 обратный	20	GAATTCCTGGAAGGTGGTCA
GAPDH прямой	21	TATGACTCCACTCACGGCAA
GAPDH обратный	22	TCCACGACATACTCAGCACC

Уровни экспрессии нормализовали с использованием экспрессии гена GAPDH в качестве эталона.

Для каждого гена стандартную кривую строили путем выбора лучших точек (по меньшей мере трех точек), чтобы эффективность реакции ПЦР была близка к 100%, а коэффициент корреляции был близок к 1. Уровни экспрессии определяли с использованием уравнения стандартной кривой для обоих домашнего гена и целевого гена (с учетом специфической эффективности ПЦР каждого целевого гена).

Результаты и выводы:

Аномальная жизнеспособность дифференцированных миофибробластов является характерной особенностью многих фиброзных заболеваний.

После повреждения печени находящиеся в состоянии покоя HSC подвергаются процессу активации, который характеризуется дифференцировкой в (α -SMA)-положительные миофибробласты.

Было показано, что NTZ в качестве отдельного средства придает антифиброзную активность в TGF β -индуцированных hHSC (Фиг. 1B). Поскольку известно, что NTZ быстро гидролизует в его активный метаболит тизоксанид (TZ) (Broekhuysen, Stockis et al. 2000), этот метаболит также оценивали на его антифиброзную активность в HSC. TZ показал профиль, аналогичный исходному лекарственному средству (данные не показаны). С другой стороны, некоторые агонисты PPAR, такие как Элафибранор, также показали антифиброзный профиль в модели TGF β -индуцированных HSC (Фиг. 1A). Другие агонисты PPAR, такие как безафибрат, показали слабую активность, из чего можно заключить, что агонисты PPAR не являются эквивалентами в том, что касается их антифиброзных свойств (Фиг. 1C).

Чтобы оценить, может ли комбинация Элафибранора с NTZ уменьшать фиброз синергетическим образом, осуществляли эксперименты с комбинационной матрицей в TGF β -индуцированных

HSC. Вкратце, растворы NTZ и Элафибранора серийно разводили в формате "шахматной доски" с получением матрицы с 42 комбинациями, охватывающей большую панель Элафибранор/NTZ соотношений. Синергизм сначала определяли путем расчета оценок приращения по Блисссу. Эти эксперименты показали, что NTZ может синергически действовать с Элафибранором для уменьшения продукции α -SMA в активированных HSC. Некоторые используемые в комбинации пары показали EOB оценку больше 10, что указывает на синергизм (Фиг. 2B). Для подтверждения синергизма экспериментальные значения, соответствующие высшей EOB оценке, использовали для построения графика в виде столбиковой диаграммы (Фиг. 2C). Эти графики иллюстрируют, что комбинация NTZ с Элафибранором показывает превосходный антифиброзный эффект, который является статистически значимым по сравнению с наивысшим эффектом отдельного средства (NTZ или Элафибранора). Наиболее впечатляющим примером является комбинация NTZ при 0,6 мкМ и Элафибранора при 5 мкМ. Хотя NTZ не показывает почти никакой антифиброзной активности при 0,6 мкМ, добавление Элафибранора при 5 мкМ приводит к сильному уменьшению α SMA на 55%, что намного сильнее, чем эффект, наблюдаемый с каждым средством, используемым отдельно. В заключение, заявитель обнаружил неожиданную антифиброзную активность для комбинации соединения формулы (I) с конкретным агонистом(агонистами) PPAR. Эти результаты показывают, что комбинация соединения формулы (I) с агонистом PPAR может быть синергетической и может обеспечить терапевтическую пользу при различных типах фиброзных заболеваний.

Содержание мышей на диете с дефицитом холина и дефицитом L-аминокислот (CDAA) + 1% холестерина вызывает прогрессирующий фиброзирующий стеатогепатит, который патологически аналогичен неалкогольному стеатогепатиту человека (NASH).

Диета CDAA+1% холестерина явно индуцирует существенное увеличение коллагена в печени, как показано на Фиг. 3.

Эта Фиг. также показывает, что введение Элафибранора или NTZ отдельно снижает содержание коллагена в печени. Уменьшение коллагена пропорционально вводимой дозе Элафибранора или NTZ.

Когда вводят комбинацию Элафибранора и NTZ, уменьшение образуемого коллагена больше, чем уменьшение, наблюдаемое для каждого соединения, принимаемого отдельно.

Поэтому имеет место синергетический эффект комбинации

Элафибранора и NTZ на уменьшение продукции коллагена. Иными словами, присутствует явный антифиброзный эффект, когда Элафибранор и NTZ используют в комбинации.

Лучший эффект наблюдают для комбинации, включающей Элафибранор при 2,8 мг/кг массы тела (мг на килограмм) и NTZ при 77,7 мг/кг массы тела, выраженных в виде рассчитанных доз.

Фиг. 4 представляет результаты гистологии, т.е. определение площади фиброза, которую выражали как процент поверхности коллагена относительно всей ткани для каждого животного.

Диета CDAA+1% холестерина явно индуцирует существенное увеличение процента фиброза.

Фиг. 4 также показывает, что введение Элафибранора или NTZ отдельно снижает процент фиброза. Уменьшение пропорционально вводимой дозе Элафибранора или NTZ.

Когда вводят комбинацию Элафибранора и NTZ, уменьшение в процент фиброза больше, чем уменьшение, наблюдаемое для каждого соединения, принимаемого отдельно.

Поэтому имеет место синергетический эффект комбинации Элафибранора и NTZ на уменьшение процента фиброза. Иными словами, присутствует явный антифиброзный эффект, когда Элафибранор и NTZ используют в комбинации.

Лучший эффект наблюдают для комбинации, включающей Элафибранор при 2,8 мг/кг массы тела (мг на килограмм) и NTZ при 77,7 мг/кг массы тела, выраженных в виде рассчитанных доз.

Фиг. 5-11 представляют экспрессию генов различных печеночных маркеров фиброза. Для всех маркеров, диета CDAA +1% холестерина явно индуцирует существенное увеличение экспрессии генов.

Также следует отметить, что введение Элафибранора или NTZ отдельно снижает уровень экспрессии различных генов. Уменьшение пропорционально вводимой дозе Элафибранора или NTZ.

Когда вводят комбинацию Элафибранора и NTZ, уменьшение экспрессии генов больше, чем уменьшение, наблюдаемое для каждого соединения, принимаемого отдельно.

Поэтому имеет место синергетический эффект комбинации Элафибранора и NTZ на уменьшение экспрессии генов различных печеночных маркеров фиброза. Иными словами, присутствует явный антифиброзный эффект, когда Элафибранор и NTZ используют в комбинации.

Для того, чтобы оценить синергизм комбинации NTZ с

компонентом (ii), GS-0976, Селонсертиб (GS-4997), GKT-831, KD-025, Ценикривирок (CVC), Тропифексор (LJN-452) и Арамхол оценивали для подтверждения антифиброзной активности. Комбинация NTZ с GS-0976, Селонсертибом (GS-4997), GKT-831, KD-025, Ценикривироком, Тропифексором и Арамхолом показала EOB оценку >0 , что указывает на синергизм.

Комбинация GS-0976 при 10 мкМ и NTZ при 1,25 мкМ также приводила к существенному и сильному снижению уровня α SMA на 64%, что намного сильнее, чем эффект, наблюдаемый с каждым из этих средств отдельно (Фиг. 12A). Комбинация Селонсертиба (GS-4997) при 10 мкМ и NTZ при 2,5 мкМ также приводила к существенному и сильному снижению уровня α SMA на 77%, что было намного сильнее, чем эффект, наблюдаемый с каждым из этих средств отдельно (Фиг. 12B). Синергизм был даже еще более выраженным с комбинацией GKT-831 0,3 мкМ и NTZ при 0,3 мкМ (Фиг. 12C) и с комбинацией KD-025 при 1 мкМ и NTZ при 0,3 мкМ (Фиг. 12D).

Комбинации Ценикривирока при 3 мкМ и NTZ при 2,5 мкМ приводила также к существенному и сильному снижению уровня α SMA на 47%, что было намного сильнее, чем эффект, наблюдаемый с каждым из этих средств отдельно (Фиг. 12E). Синергизм в такой же степени присутствовал с использованием комбинации Тропифексора 3 мкМ и NTZ при 1,3 мкМ (Фиг. 12F). Комбинация с Арамхолом при 3 мкМ и NTZ при 0,625 мкМ достигала 52% снижения уровня α SMA.

В отличие от этого, никакого синергизма не наблюдали с комбинацией NTZ с Налмефеном (JKB-121), ранее известным как налметрен, опиоидным антагонистом и антагонистом TLR-4, используемым преимущественно для лечения алкогольной зависимости, или PBI-4050, потенциальным лечением идиопатического пневмофиброза, острого легочного повреждения, кистозного фиброза, диабета.

В заключение, заявитель обнаружил неожиданные антифиброзные активности для комбинации соединения формулы (I) с конкретными ингибитором(ингибиторами) ROCK2, ингибитором(ингибиторами) ACC, двойными ингибиторами NOX1 и NOX4, ингибитором(ингибиторами) ASK1, конъюгатами жирных кислот с желчными кислотами (FABAC), агонистами FXR и антагонистами CCR.

Эти результаты показывают, что комбинация соединения формулы (I) или формулы (II) с ингибитором ROCK2, ингибитором ACC, двойным ингибитором NOX1 и NOX4, ингибитором ASK1,

конъюгатом жирной кислоты с желчной кислотой, агонистом FXR и антагонистом CCR может быть синергетической и/или может иметь дополнительный эффект и также может обеспечивать терапевтическую пользу при различных типах фиброзных заболеваний.

ССЫЛОЧНАЯ ЛИТЕРАТУРА

Broekhuysen, J., A. Stockis, et al. (2000). "Nitazoxanide: pharmacokinetics and metabolism in man." *Int J Clin Pharmacol Ther* **38**(8): 387-394.

de Carvalho, L. P. S., C. M. Darby, et al. (2011). "Nitazoxanide disrupts membrane potential and intrabacterial pH homeostasis of *Mycobacterium tuberculosis*." *ACS Med. Chem. Lett.* **2**(Copyright (C) 2015 American Chemical Society (ACS). All Rights Reserved.): 849-854.

Di Santo, N. and J. Ehrisman (2014). "A functional perspective of nitazoxanide as a potential anticancer drug." *Mutat. Res., Fundam. Mol. Mech. Mutagen.* **768**(Copyright (C) 2015 American Chemical Society (ACS). All Rights Reserved.): 16-21.

Dubreuil, L., I. Houcke, et al. (1996). "In vitro evaluation of activities of nitazoxanide and tizoxanide against anaerobes and aerobic organisms." *Antimicrob. Agents Chemother.* **40**(Copyright (C) 2015 American Chemical Society (ACS). All Rights Reserved.): 2266-2270.

Finegold, S. M., D. Molitoris, et al. (2009). "Study of the in vitro activities of rifaximin and comparator agents against 536 anaerobic intestinal bacteria from the perspective of potential utility in pathology involving bowel flora." *Antimicrob. Agents Chemother.* **53**(Copyright (C) 2015 American Chemical Society (ACS). All Rights Reserved.): 281-286.

Fox, L. M. and L. D. Saravolatz (2005). "Nitazoxanide: a new thiazolide antiparasitic agent." *Clin. Infect. Dis.* **40**(Copyright (C) 2015 American Chemical Society (ACS). All Rights Reserved.): 1173-1180.

Hemphill, A., J. Mueller, et al. (2006). "Nitazoxanide, a broad-spectrum thiazolide anti-infective agent for the treatment of gastrointestinal infections." *Expert Opin. Pharmacother.* **7**(Copyright (C) 2015 American Chemical Society (ACS). All Rights Reserved.): 953-964.

Hoffman, P. S., G. Sisson, et al. (2007). "Antiparasitic drug nitazoxanide inhibits the pyruvate oxidoreductases of *Helicobacter pylori*, selected anaerobic bacteria and parasites, and *Campylobacter jejuni*." *Antimicrob. Agents Chemother.* **51**(Copyright (C) 2015 American Chemical Society (ACS). All Rights Reserved.): 868-876.

Megraudd, F., A. Occhialini, et al. (1998). "Nitazoxanide,

a potential drug for eradication of *Helicobacter pylori* with no cross-resistance to metronidazole." *Antimicrob. Agents Chemother.* **42**(Copyright (C) 2015 American Chemical Society (ACS). All Rights Reserved.): 2836-2840.

Pankuch, G. A. and P. C. Appelbaum (2006). "Activities of tizoxanide and nitazoxanide compared to those of five other thiazolides and three other agents against anaerobic species." *Antimicrob. Agents Chemother.* **50**(Copyright (C) 2015 American Chemical Society (ACS). All Rights Reserved.): 1112-1117.

Rossignol, J.-F. (2014). "Nitazoxanide: A first-in-class broad-spectrum antiviral agent." *Antiviral Res.* **110**(Copyright (C) 2015 American Chemical Society (ACS). All Rights Reserved.): 94-103.

Rossignol, J. F. and R. Cavier (1975). 2-Benzamido-5-nitrothiazoles, S.P.R.L. Phavic, Belg. . 11 pp.

Rossignol, J. F. and H. Maisonneuve (1984). "Nitazoxanide in the treatment of *Taenia saginata* and *Hymenolepis nana* infections." *Am J Trop Med Hyg* **33**(Copyright (C) 2015 U.S. National Library of Medicine.): 511-512.

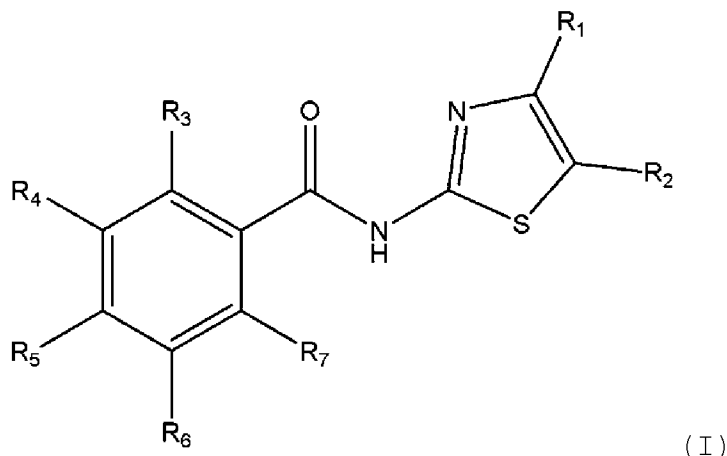
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Комбинированный продукт, включающий:

- (i) соединение, выбранное из NTZ и его аналога; и
- (ii) анти-NASH, антифиброзное или антихолестатическое средство,

при условии, что анти-NASH, антифиброзное или антихолестатическое средство не является агонистом PPAR.

2. Комбинированный продукт по п. 1, где компонент (i) представляет собой соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемую соль, в котором:

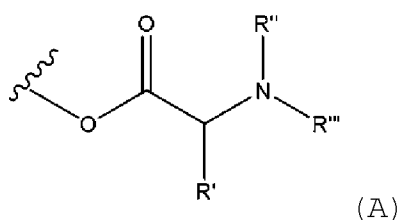
R1 представляет собой атом водорода (H), атом дейтерия (D), атом галогена, (C6-C14)арильную группу, гетероциклическую группу, (C3-C14)циклоалкильную группу, (C1-C6)алкильную группу, сульфонильную группу, сульфоксидную группу, (C1-C6)алкилкарбонильную группу, (C1-C6)алкилокси, карбоксильную группу, карбоксилатную группу, нитро группу (NO₂), амино группу (NH₂), (C1-C6)алкиламино группу, амидо группу, (C1-C6)алкиламидо группу, (C1-C6)диалкиламидо группу.

R2 представляет собой атом водорода, атом дейтерия, NO₂ группу, (C6-C14)арильную группу, гетероциклическую группу, атом галогена, (C1-C6)алкильную группу, (C3-C14)циклоалкильную группу, (C2-C6)алкинильную группу, (C1-C6)алкилокси группу, (C1-C6)алкилтио группу, (C1-C6)алкилкарбонильную группу, (C1-C6)алкилкарбониламино группу, (C6-C14)арилкарбониламино группу, карбоксильную или карбоксилатную группу, амидо группу, (C1-C6)алкиламидо группу, (C1-C6)диалкиламидо группу, NH₂ группу, (C1-C6)алкиламино группу,

или R1 и R2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют замещенную или незамещенную 5-8-членную циклоалкильную, гетероциклическую или арильную группу,

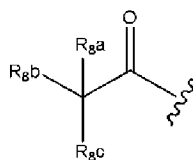
R3, R4, R5, R6 и R7, одинаковые или отличные друг от друга, представляют собой атом водорода, атом дейтерия, атом галогена, гидроксильную группу, (C1-C6) алкилкарбонильную группу, (C1-C6) алкильную группу, (C1-C6) алкилокси группу, (C1-C6) алкилтио группу, (C1-C6) алкилкарбонилокси группу, (C6-C14) арилокси группу, (C6-C14) арильную группу, гетероциклическую группу, (C3-C14) циклоалкильную группу, NO₂ группу, сульфоаминоалкильную группу, NH₂ группу, амина (C1-C6) алкильную группу, (C1-C6) алкилкарбониламино группу, карбоксильную группу, карбоксилатную группу или R9 группу;

R9 представляет собой O-R8 группу или аминокислоту, выбранную из группы, состоящей из аланина, аргинина, аспарагина, аспарагиновой кислоты, цистеина, глутамина, глутаминовой кислоты, глицина, гистидина, изолейцина, лейцина, лизина, метионина, фенилаланина, пролина, серина, треонина, триптофана, тирозина, валина, или группу формулы (A):



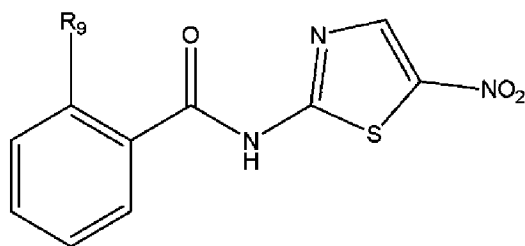
где R' представляет собой (C1-C6) алкильную группу, (C2-C6) алкенильную группу, (C2-C6) алкинильную группу, (C3-C14) циклоалкильную группу, (C3-C14) циклоалкилалкильную группу, (C3-C14) циклоалкил (C2-C6) алкенильную группу, (C3-C14) циклоалкенильную группу, (C3-C14) циклоалкенил (C1-C6) алкильную группу, (C3-C14) циклоалкенил (C2-C6) алкенильную группу, (C3-C14) циклоалкенил (C2-C6) алкинильную группу; R'' и R''' независимо представляют собой атом водорода, (C1-C6) алкильную группу или азот-защитную группу.

R8 представляет собой атом водорода, атом дейтерия,



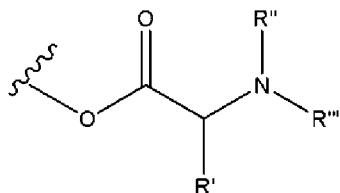
глюкуронидильную группу или группу, где, R8a, R8b и R8c, одинаковые или отличные друг от друга, представляют собой атом водорода или атом дейтерия.

3. Комбинированный продукт по п. 1 или 2, где компонент (i) представляет собой соединение формулы (II):



(II)

или его фармацевтически приемлемую соль, в котором R₉ представляет собой атом водорода, атом дейтерия, O-R₈ группу или аминокислоту, выбранную из группы, состоящей из аланина, аргинина, аспарагина, аспарагиновой кислоты, цистеина, глутамина, глутаминовой кислоты, глицина, гистидина, изолейцина, лейцина, лизина, метионина, фенилаланина, пролина, серина, треонина, триптофана, тирозина, валина, или группу формулы (A):



(A);

где R' представляет собой (C1-C6) алкильную группу, (C2-C6) алкенильную группу, (C2-C6) алкинильную группу, (C3-C14) циклоалкильную группу, (C3-C14) циклоалкил (C1-C6) алкильную группу, (C3-C14) циклоалкил (C1-C6) алкенильную группу, (C3-C14) циклоалкенильную группу, (C3-C14) циклоалкенил (C1-C6) алкильную группу, (C3-C14) циклоалкенил (C2-C6) алкенильную группу, (C3-C14) циклоалкенил (C2-C6) алкинильную группу; R'' и R''' независимо представляют собой атом водорода, (C1-C6) алкильную группу или азот-защитную группу

или его фармацевтически приемлемую соль.

4. Комбинированный продукт по любому из пп. 1-3, где компонент (i) выбран из нитазоксанида, тизоксанида, [(5-нитро-1,3-тиазол-2-ил) карбамоил]фенил (d3) этаноата, 2-[(5-нитро-1,3-тиазол-2-ил) карбамоил]фенил (d2) этаноата, 2-[(5-нитро-1,3-тиазол-2-ил) карбамоил]фенил (d1) этаноата, 2-(5-нитротиазол-2-илкарбамоил)фенил 2-амино-3,3-диметилбутаноата, 2-(5-нитротиазол-2-илкарбамоил)фенил 2-амино-3-метилпентаноата, 2-(5-хлортиазол-2-илкарбамоил)фенил 2-амино-3,3-диметилбутаноата, 2-(5-хлортиазол-2-илкарбамоил)фенил 2-амино-3-метилпентаноата или фармацевтически приемлемой соли вышеуказанного соединения.

5. Комбинированный продукт по любому из пп. 1-4, где компонент (i) представляет собой нитазоксанид или его

фармацевтически приемлемую соль.

6. Комбинированный продукт по любому из пп. 1-5, где компонент (ii) представляет собой ингибитор ROCK2 (в частности, KD-025), ингибитор ACC (в частности, GS-0976), двойной ингибитор NADPH оксидазы изоформ NOX4 и NOX1 (в частности, GKT-831), ингибитор ASK1 (в частности, селонсертиб), конъюгат жирной кислоты с желчной кислотой (в частности, Арамхол), агонист FXR (в частности, Тропифексор) и антагонист CCR (в частности, CVC).

7. Комбинированный продукт по любому из пп. 1-6, где компонент (ii) представляет собой обетихоловую кислоту, арамхол, SHP-625, эмрикасан, IMM-124-E, GS-9674, NGM-282, A-4250, ценикривирок, GR-MD-02, GS-4997, Тропифексор (LJN-452), F-351, солитромицин, ремоглифлозин, BTT-1023, KD-025, PEG-FGF21, типелукаст, VK-2809, MGL-3196, GS-0976, RG-125, воликсibat, урсодезоксихолевую кислоту, семаглутид, GSK2330672 или фармацевтическую соль вышеуказанного соединения.

8. Комбинированный продукт по любому из пп. 1-7, включающий:

(i) соединение, выбранное из нитазоксанида, тизоксанида, [(5-нитро-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]фенил (d3) этаноата, 2-[(5-нитро-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]фенил (d2) этаноата; или 2-[(5-нитро-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]фенил (d1) этаноата, 2-(5-нитротиазол-2-илкарбамоил)фенил 2-амино-3,3-диметилбутаноата, 2-(5-нитротиазол-2-илкарбамоил)фенил 2-амино-3-метилпентаноата, 2-(5-хлортиазол-2-илкарбамоил)фенил 2-амино-3,3-диметилбутаноата, 2-(5-хлортиазол-2-илкарбамоил)фенил 2-амино-3-метилпентаноата; или из фармацевтической соли вышеуказанного соединения; и

(ii) GS-0976, GS-4997 (Селонсертиб), GKT-831 (ранее называемый GKT137831), KD-025, Ценикривирок (CVC), Арамхол и Тропифексор (LJN-452) или фармацевтически приемлемую соль вышеуказанного соединения.

9. Комбинированный продукт по любому из пп. 1-8, где комбинированный продукт представляет собой композицию, включающую компоненты (i) и (ii) и фармацевтически приемлемый носитель.

10. Комбинированный продукт по любому из пп. 1-9, где комбинированный продукт представляет собой набор из частей, включающий компоненты (i) и (ii), для последовательного, раздельного или одновременного использования.

11. Комбинированный продукт по любому из пп. 1-10, где

компоненты (i) и (ii) сформулированы в виде инъекционной суспензии, геля, масла, пилюли, таблетки, суппозитория, порошка, капсулы, аэрозоля, мази, крема, пластыря или в виде галеновых форм для пролонгированного и/или медленного высвобождения.

12. Комбинированный продукт по любому из пп. 1-11 для применения в качестве лекарственного средства.

13. Комбинированный продукт по любому из пп. 1-11 для применения в способе лечения воспалительного, метаболического, фиброзного и холестатического заболевания.

14. Комбинированный продукт для применения по п. 13, где фиброзное расстройство выбрано из группы, состоящей из фиброза печени, почки, кожи, эпидермиса, эндодермы, мышцы, сухожилия, хряща, сердца, поджелудочной железы, легкого, матки, нервной системы, мужских половых желез, полового члена, яичника, надпочечника, артерии, вены, толстой кишки, кишечника (например, тонкого кишечника), желчных путей, мягкой ткани (например, средостения или ретроперитонеального пространства), костного мозга, сустава и желудка, в частности, из фиброза печени, кишки, легкого, сердца, почки, мышцы, кожи, мягкой ткани, костного мозга, кишечника, глаза и сустава.

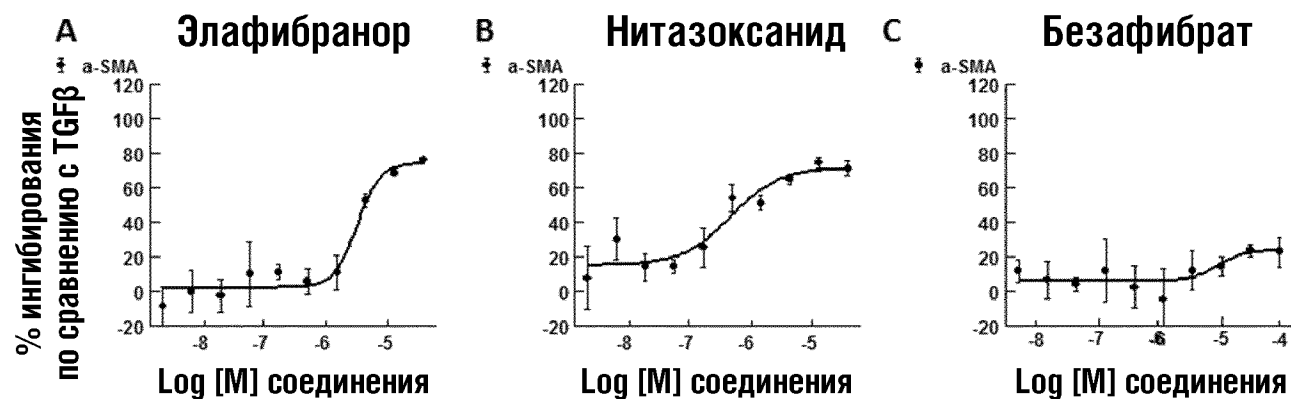
15. Комбинированный продукт для применения по п. 13, где заболевание выбрано из группы, состоящей из метаболических заболеваний печени, неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), неалкогольного стеатогепатита (NASH), лекарственно-индуцированных заболеваний печени, алкогольных болезней печени, инфекционных заболеваний печени, воспалительных заболеваний печени, опосредованных дисфункцией иммунной системы заболеваний печени, дислипидемии, сердечно-сосудистых заболеваний, рестеноза, синдрома X, метаболического синдрома, диабета, ожирения, гипертензии, хронических холангиопатий, таких как первичный склерозирующий холангит (PSC), первичный билиарный холангит (PBC), билиарная атрезия, семейный внутрипеченочный холестаз типа 3 (PFIC3), воспалительных заболеваний кишечника, болезни Крона, язвенного колита, келоида, перенесенного инфаркта миокарда, склеродермы/системного склероза, воспалительных заболеваний, нейродегенеративных заболеваний, рака, рака печени, гепатоцеллюлярной карциномы, желудочно-кишечного рака, гастрального рака, менингиомы, ассоциированной с нейрофиброматозом, панкреатических нейроэндокринных опухолей, панкреатических экзокринных опухолей, лейкоза,

миелопролиферативных/миелодиспластических заболеваний, мастоцитоза, дерматофибросаркомы, солидных опухолей, включая рак молочной железы, легкого, щитовидной железы или колоректальный рак, рака предстательной железы, фиброза или цирроза печени любого происхождения, индуцированного метаболическим заболеванием фиброза или цирроза печени, NAFLD-индуцированного фиброза или цирроза, NASH-индуцированного фиброза или цирроза, вызванного алкоголем фиброза или цирроза печени, лекарственно-индуцированного фиброза или цирроза печени, инфекционно-индуцированного фиброза или цирроза печени, индуцированного паразитарной инфекцией фиброза или цирроза печени, индуцированного бактериальной инфекцией фиброза или цирроза печени, индуцированного вирусной инфекцией фиброза или цирроза, индуцированного HBV-инфекцией фиброза или цирроза печени, индуцированного HCV-инфекцией фиброза или цирроза печени, индуцированного ВИЧ-инфекцией фиброза или цирроза печени, индуцированного HCV- и ВИЧ-инфекцией фиброза или цирроза печени, индуцированного лучевой или химиотерапией фиброза или цирроза, фиброза желчных путей, фиброза или цирроза печени в результате любого хронического холестатического заболевания, фиброза кишечника любой этиологии, индуцированного болезнью Крона фиброза, индуцированного язвенным колитом фиброза, фиброза кишечника (например, тонкого кишечника), фиброза толстой кишки, фиброза желудка, фиброза кожи, фиброза эпидермиса, эндодермального фиброза, фиброза кожи в результате склеродермы/системного склероза, фиброза легкого, фиброза легкого, являющегося следствием хронических воспалительных заболеваний дыхательных путей, таких как ХОБЛ, астма, эмфизема, легкие курильщика, туберкулез, пневмофиброза, идиопатического пневмофиброза (IPF), фиброза сердца, фиброза почки, нефрогенного системного фиброза, мышечного фиброза, фиброза мягких тканей (например, средостения или ретроперитонеального пространства), фиброза костного мозга, артрофиброза, фиброза сухожилий, фиброза хрящевой ткани, фиброза поджелудочной железы, фиброза матки, фиброза нервной системы, фиброза мужских половых желез, фиброза яичников, фиброза надпочечников, фиброза артерий, фиброза вен, фиброза глаз, эндомикардиального фиброза, медиастинального фиброза, миелофиброза, ретроперитонеального фиброза, массивного прогрессивного фиброза (осложнения пневмокониоза у шахтеров), пролиферативного фиброза, неопластического фиброза,

периимплантационного фиброза и асбестоза, артрофиброза, адгезивного капсулита.

16. Комбинированный продукт для применения по п. 13, где заболевание выбрано из группы, состоящей из метаболических заболеваний печени, неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), неалкогольного стеатогепатита (NASH), лекарственно-индуцированных заболеваний печени, алкогольных болезней печени, инфекционных заболеваний печени, воспалительных заболеваний печени, опосредованных дисфункцией иммунной системы заболеваний печени, дислипидемии, сердечно-сосудистых заболеваний, рестеноза, синдрома X, метаболического синдрома, диабета, ожирения, гипертензии, хронических холангиопатий, таких как первичный склерозирующий холангит (PSC), первичный билиарный холангит (PBC), билиарная атрезия, семейный внутрипеченочный холестаз типа 3 (PFIC3), воспалительных заболеваний кишечника, болезни Крона, язвенного колита, рака печени, гепатоцеллюлярной карциномы, желудочно-кишечного рака, гастрального рака, колоректального рака, индуцированного метаболическим заболеванием фиброза или цирроза печени, NAFLD-индуцированного фиброза или цирроза, NASH-индуцированного фиброза или цирроза, вызванного алкоголем фиброза или цирроза печени, лекарственно-индуцированного фиброза или цирроза печени, инфекционно-индуцированного фиброза или цирроза печени, индуцированного паразитарной инфекцией фиброза или цирроза печени, индуцированного бактериальной инфекцией фиброза или цирроза печени, индуцированного вирусной инфекцией фиброза или цирроза, индуцированного HBV-инфекцией фиброза или цирроза печени, индуцированного HCV-инфекцией фиброза или цирроза печени, индуцированного ВИЧ-инфекцией фиброза или цирроза печени, индуцированного HCV- и ВИЧ-инфекцией фиброза или цирроза печени, индуцированного лучевой или химиотерапией фиброза или цирроза, фиброза желчных путей, фиброза или цирроза печени в результате любого хронического холестатического заболевания, фиброза кишечника любой этиологии, индуцированного болезнью Крона фиброза, индуцированного язвенным колитом фиброза, фиброза кишечника (например, тонкого кишечника), фиброза толстой кишки, фиброза желудка, фиброза легкого, фиброза легкого, являющегося следствием хронических воспалительных заболеваний дыхательных путей, таких как ХОБЛ, астма, эмфизема, легкие курильщика, туберкулез, пневмофиброза, идиопатического пневмофиброза (IPF).

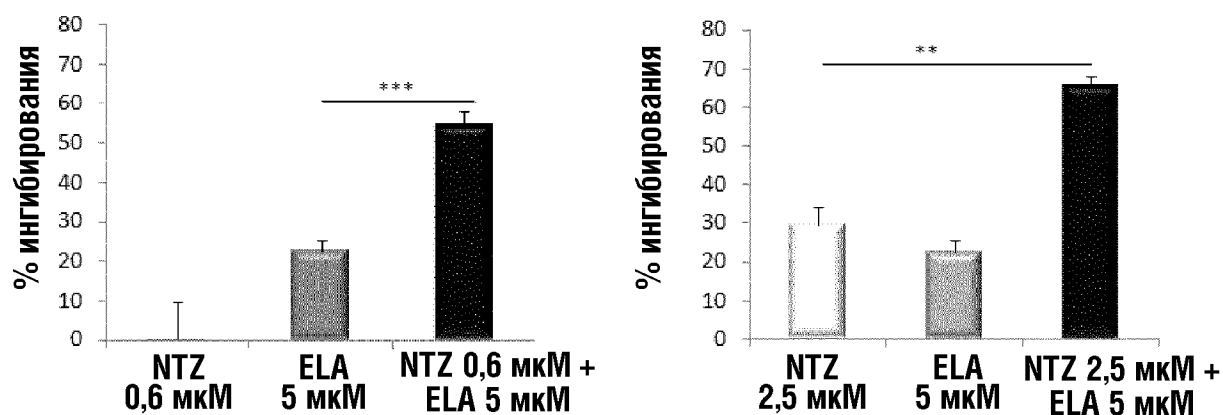
ФИГ.1



ФИГ.2

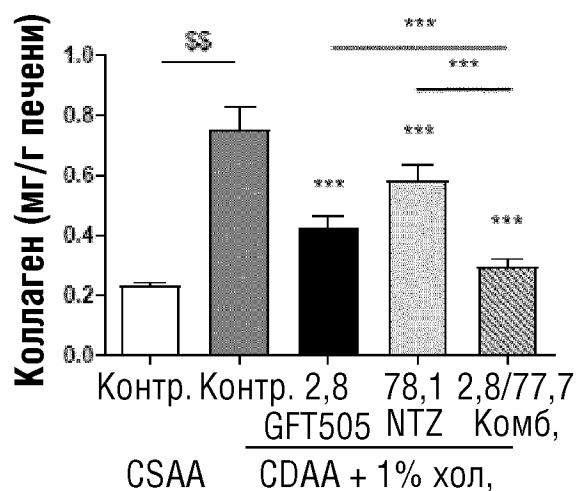
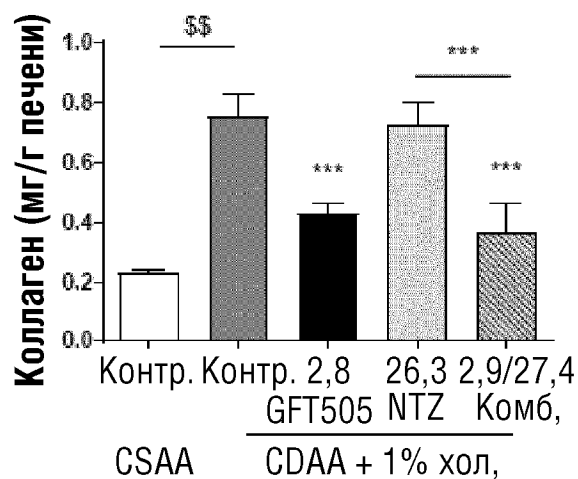
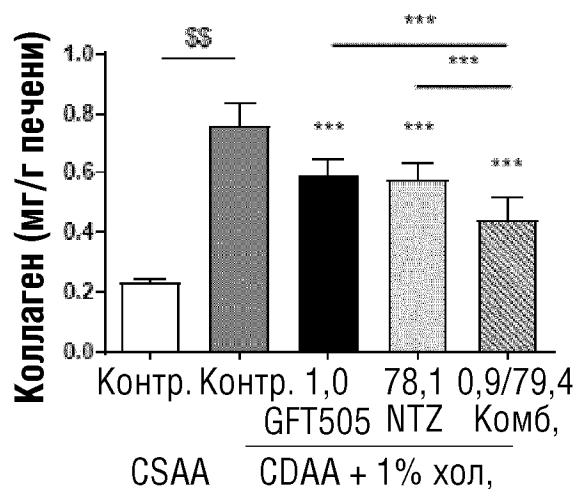
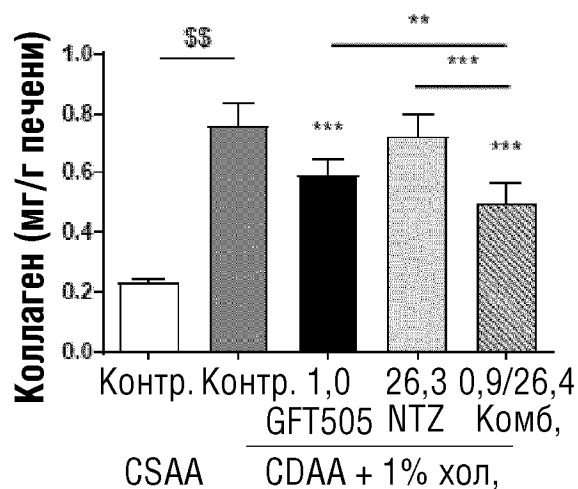
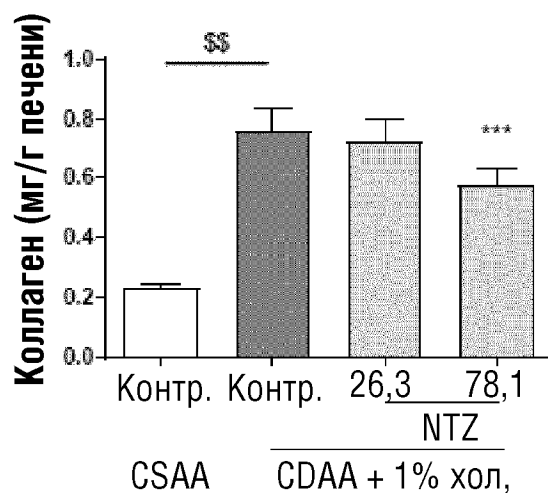
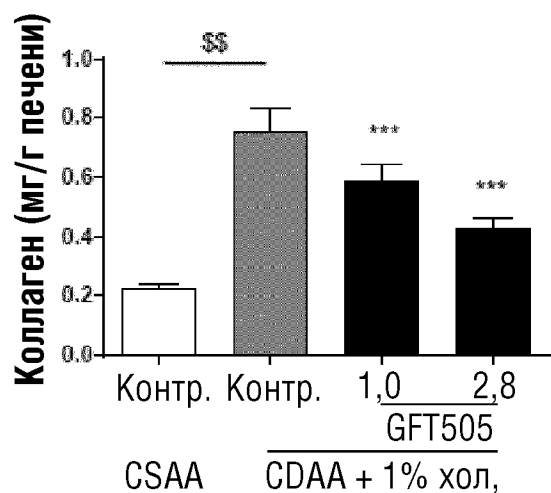


С Экспериментальный % ингибирования



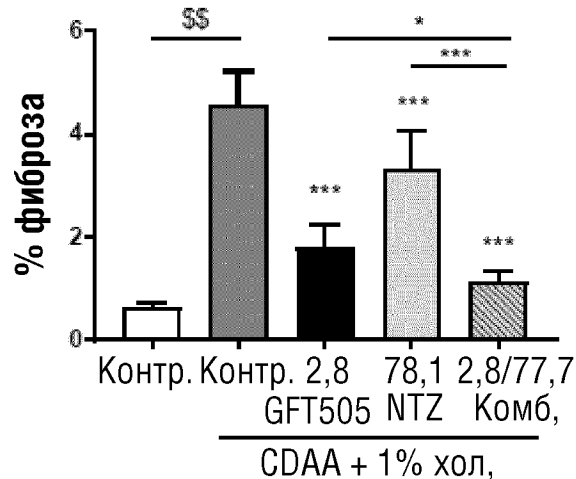
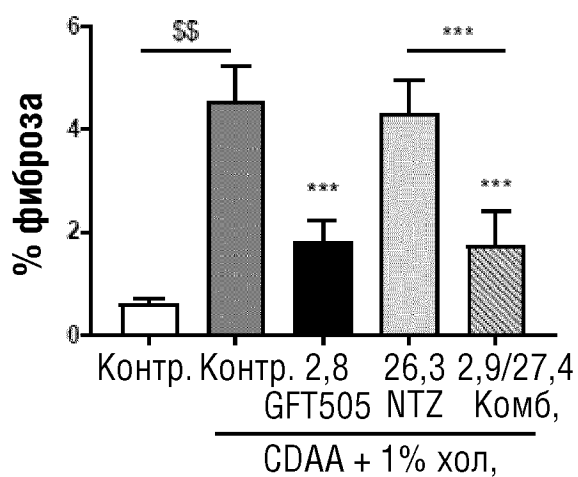
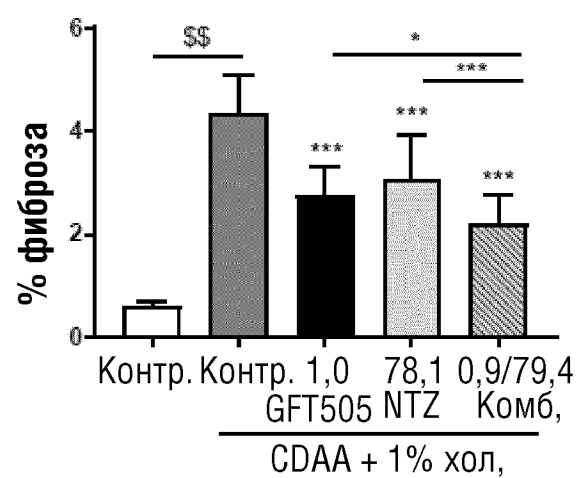
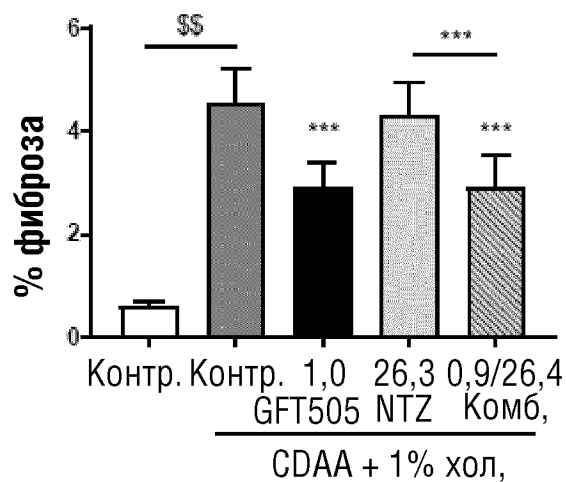
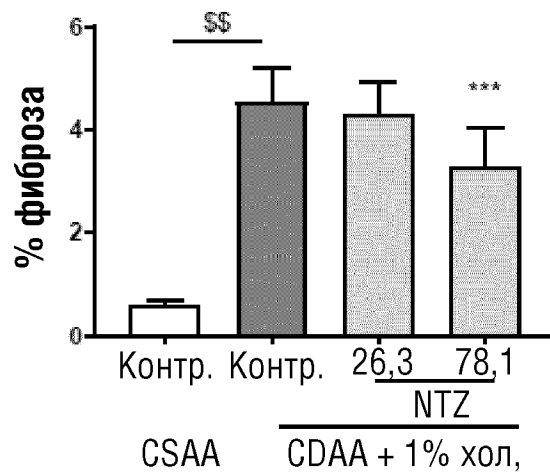
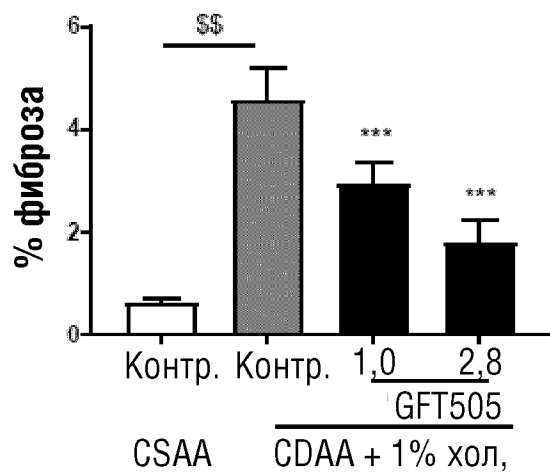
ФИГ.3

Печеночный коллаген

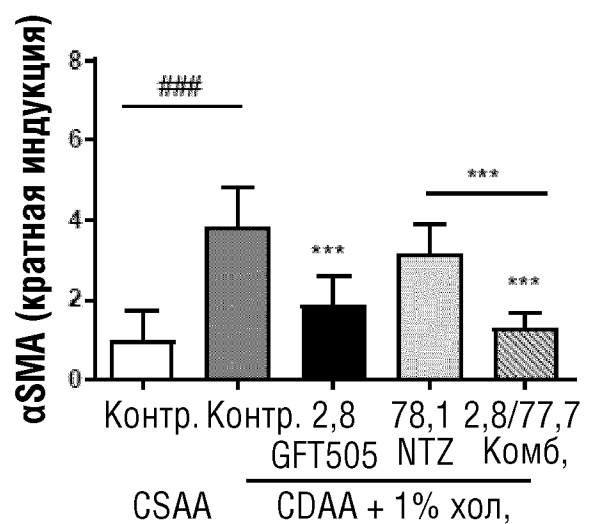
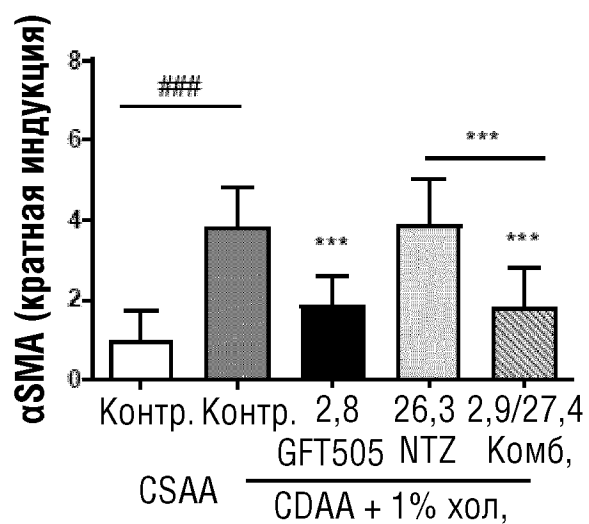
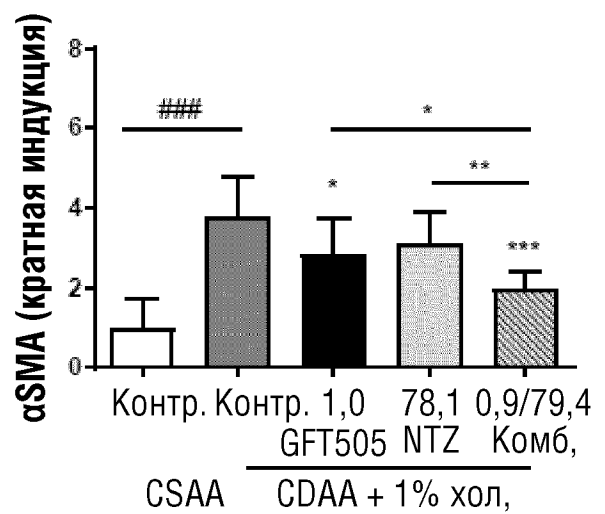
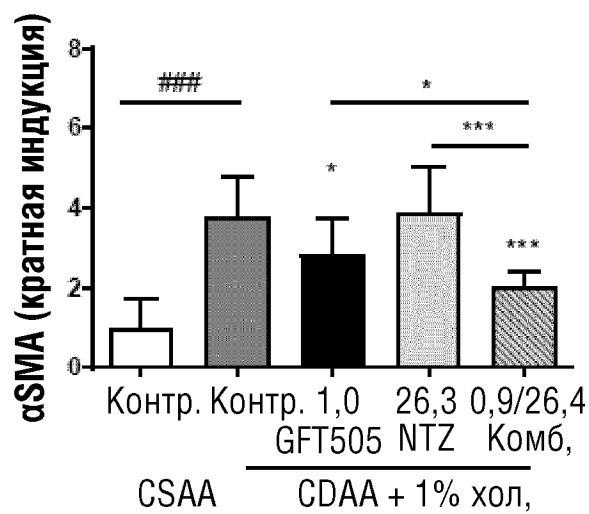
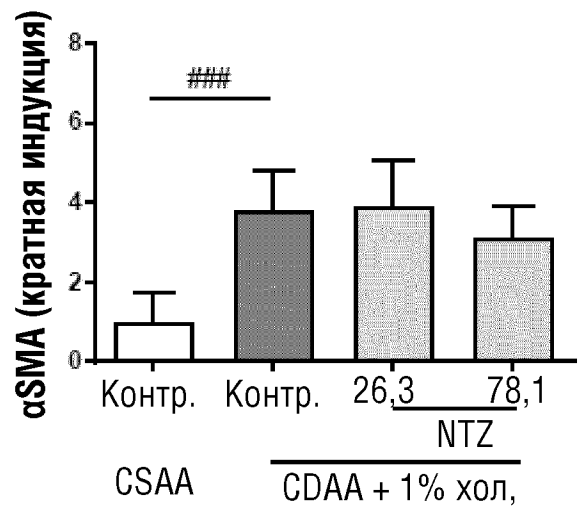
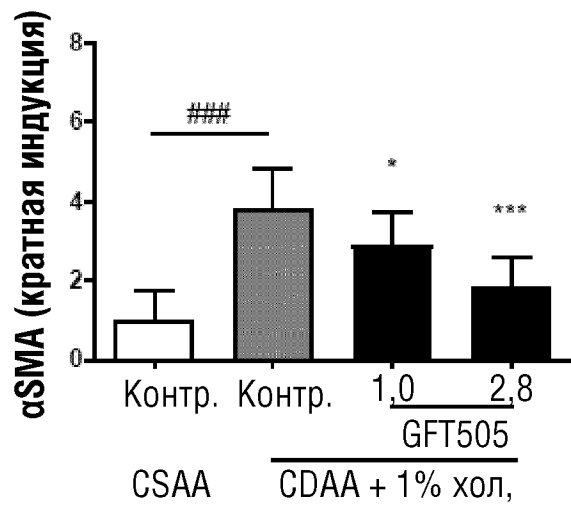


ФИГ.4

Гистология

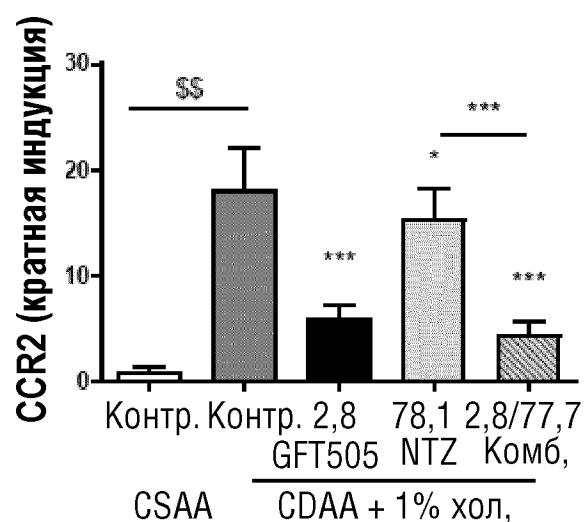
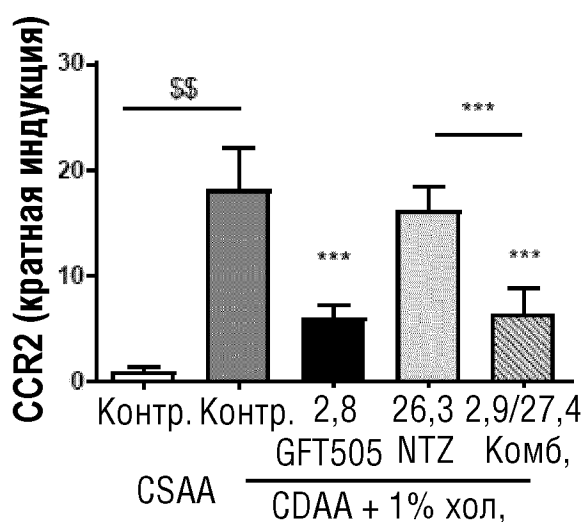
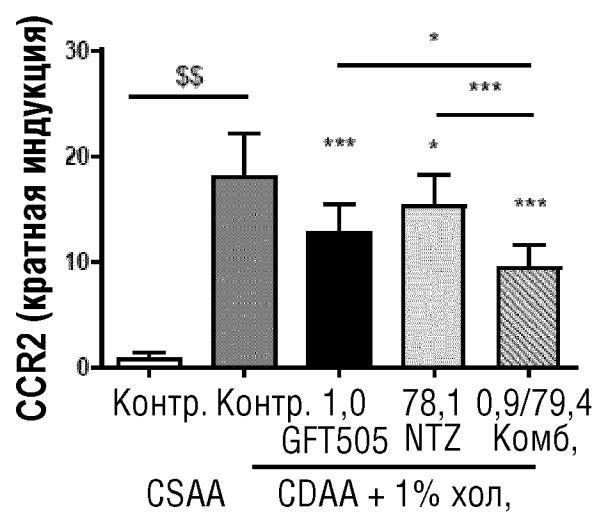
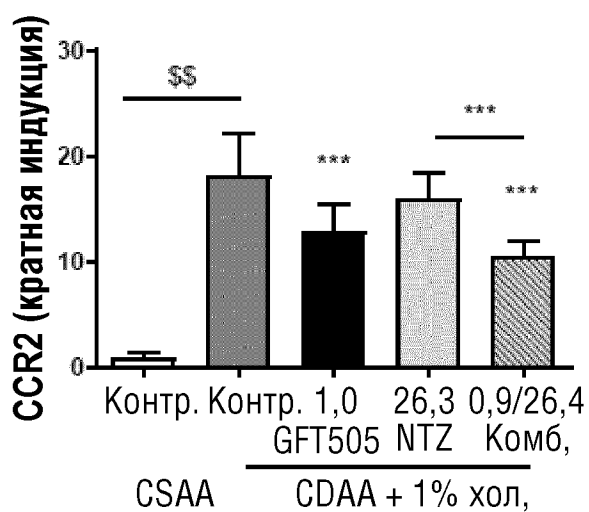
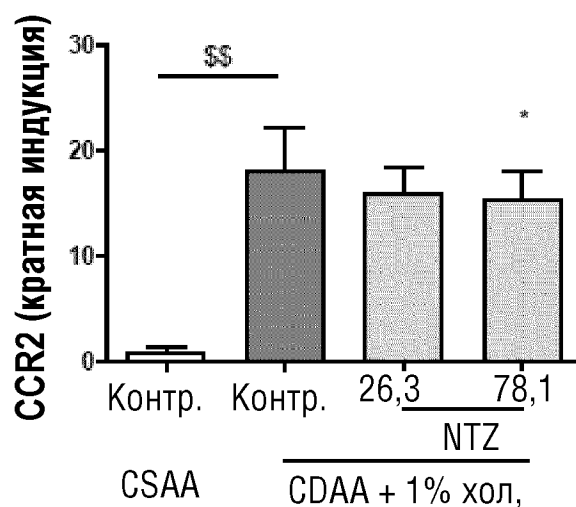
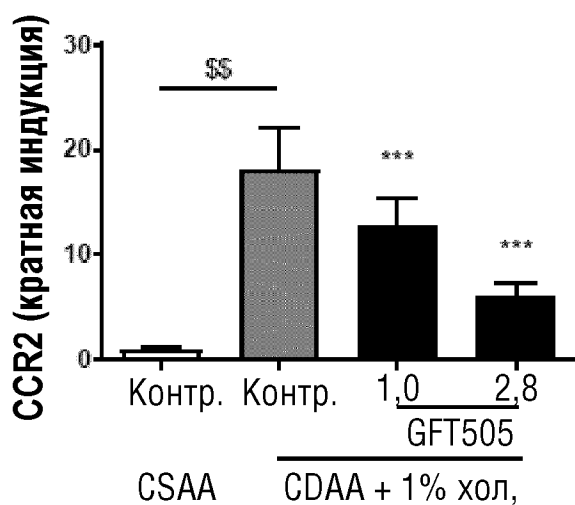


ФИГ.5

Экспрессия гена α SMA в печени

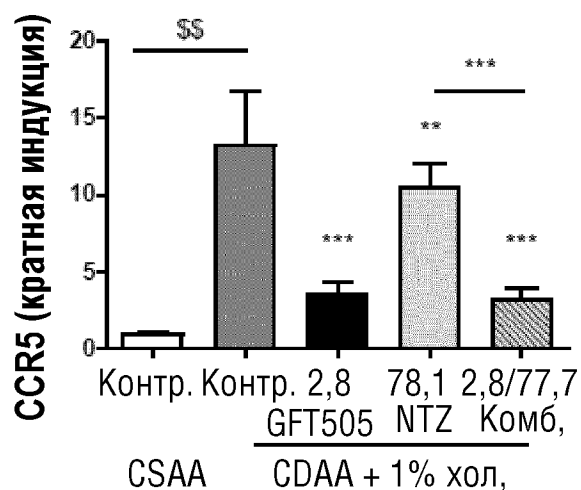
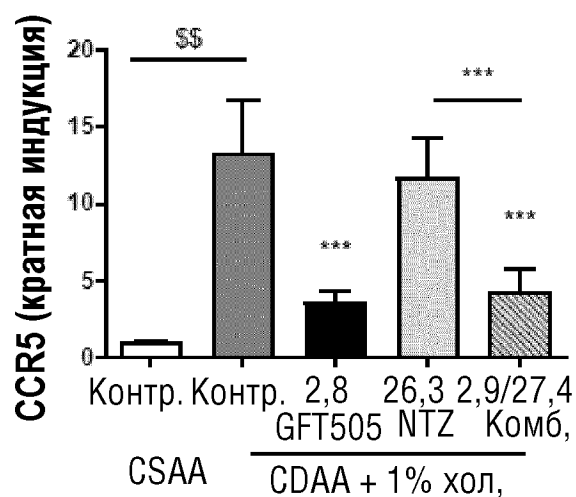
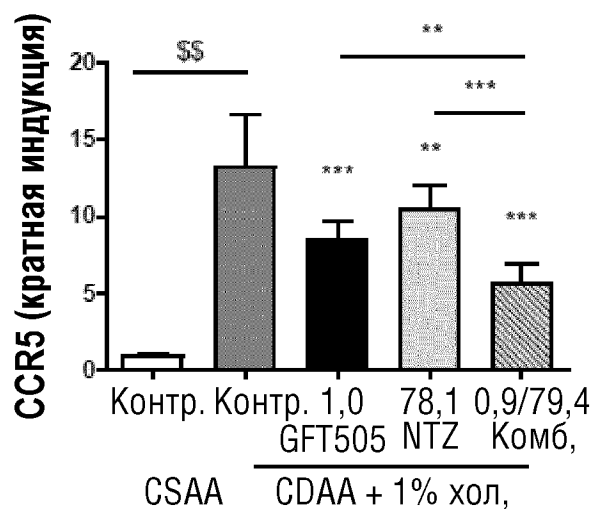
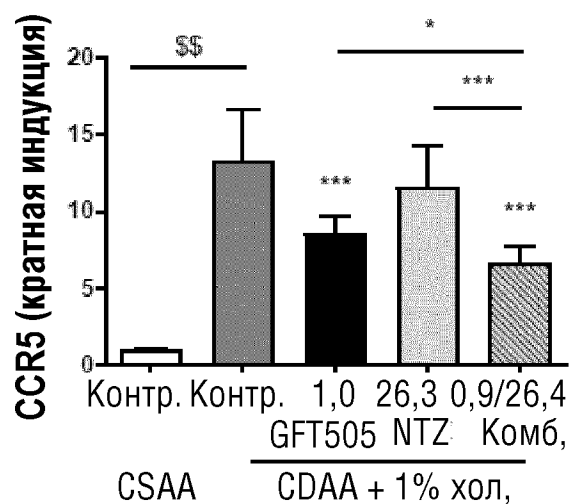
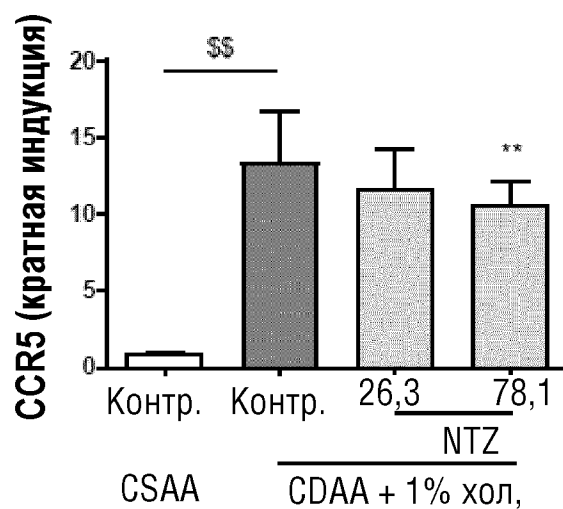
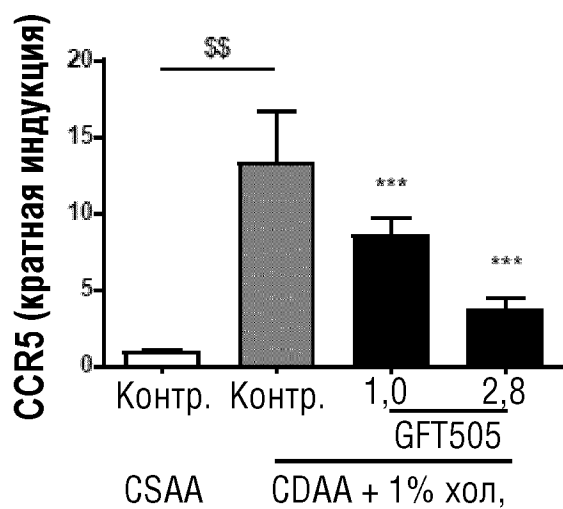
ФИГ.6

Экспрессия гена CCR2A в печени



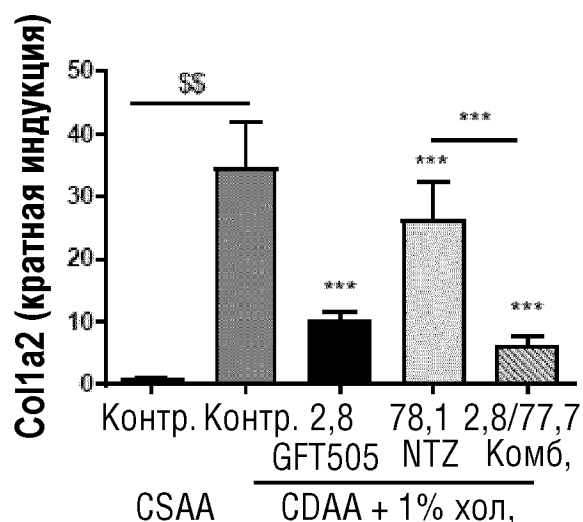
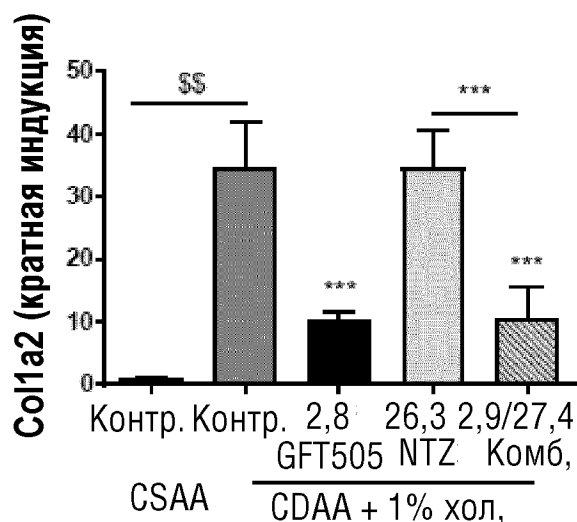
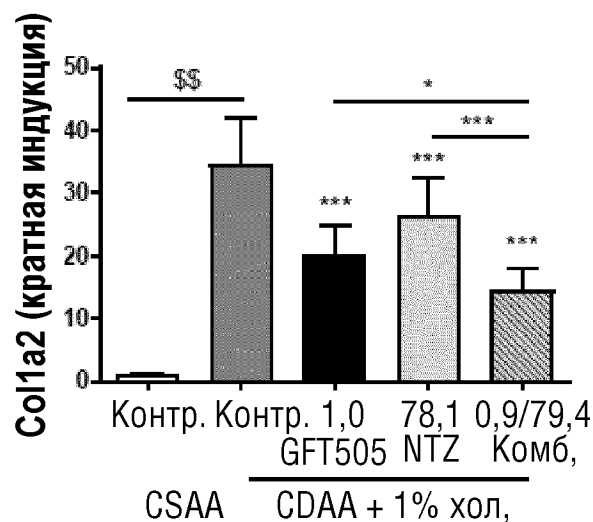
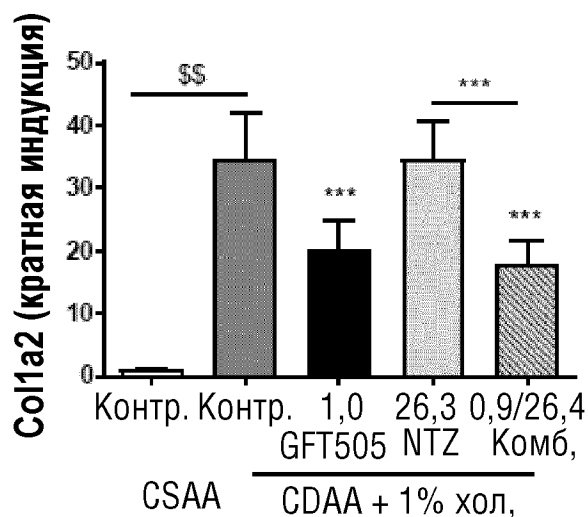
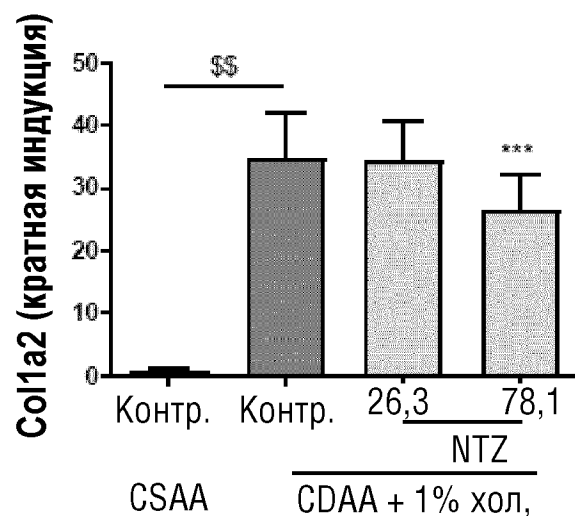
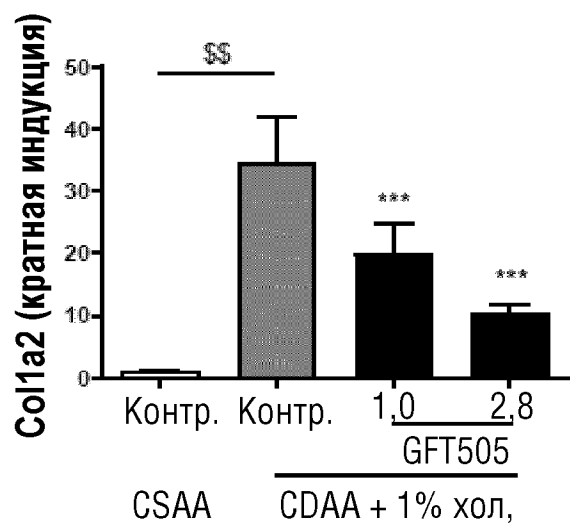
ФИГ.7

Экспрессия гена CCR5 в печени



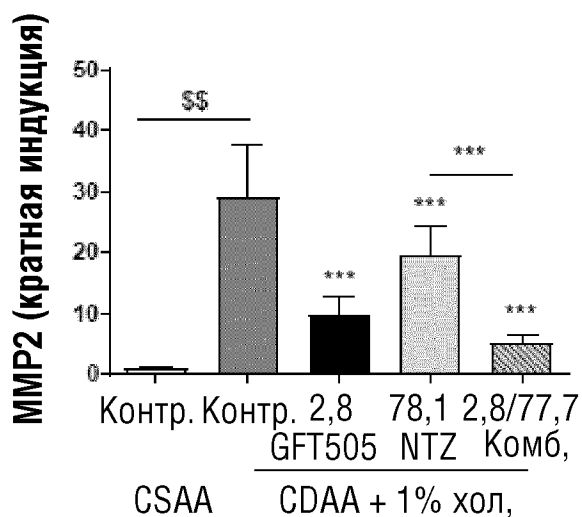
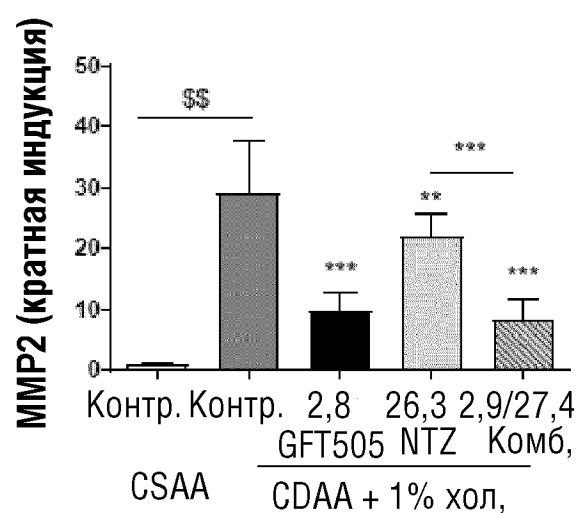
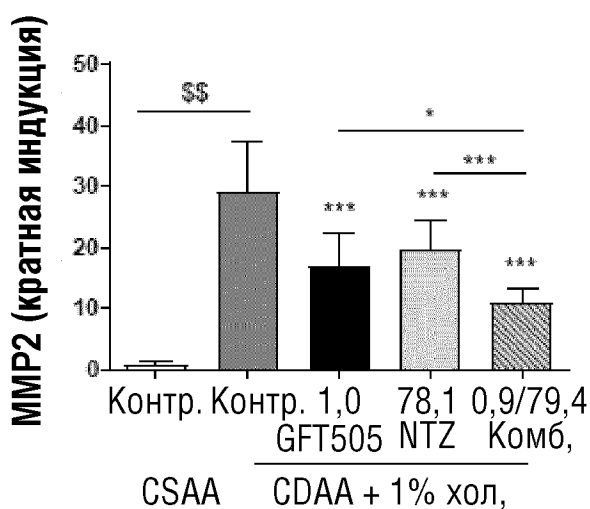
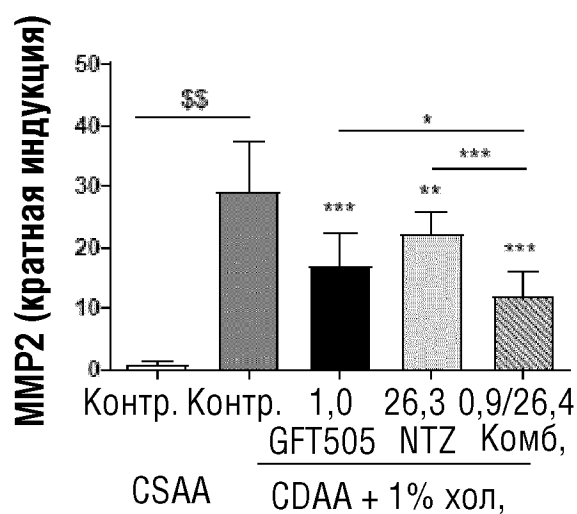
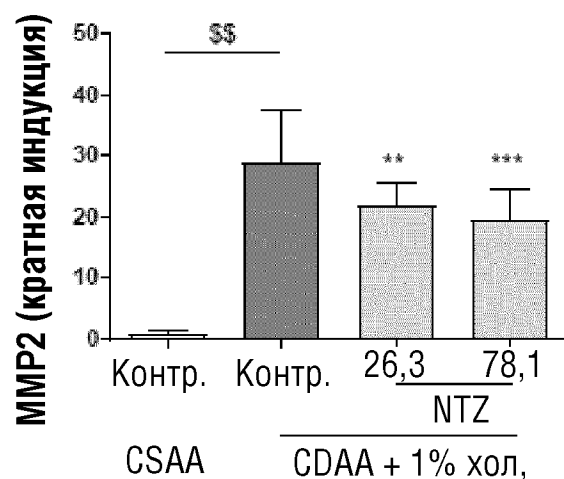
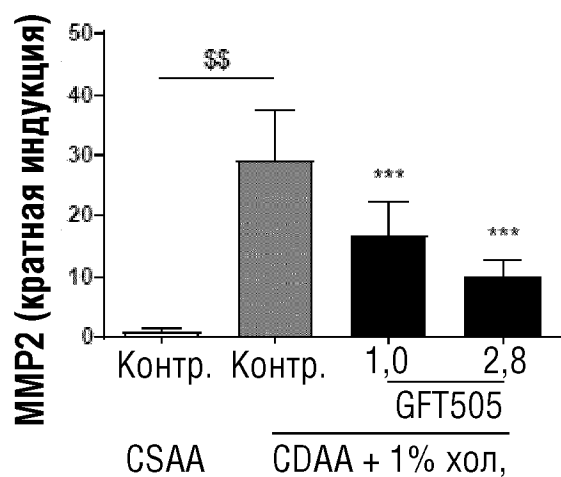
ФИГ.8

Экспрессия гена Col1a2 в печени



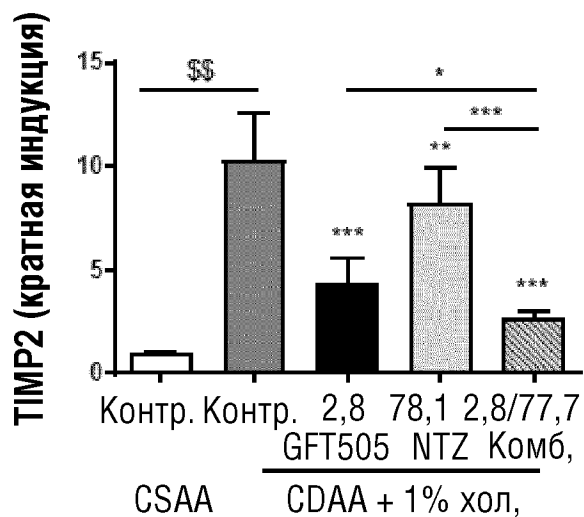
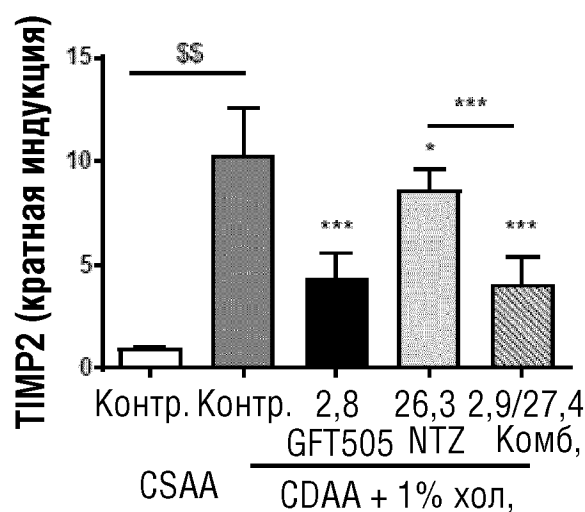
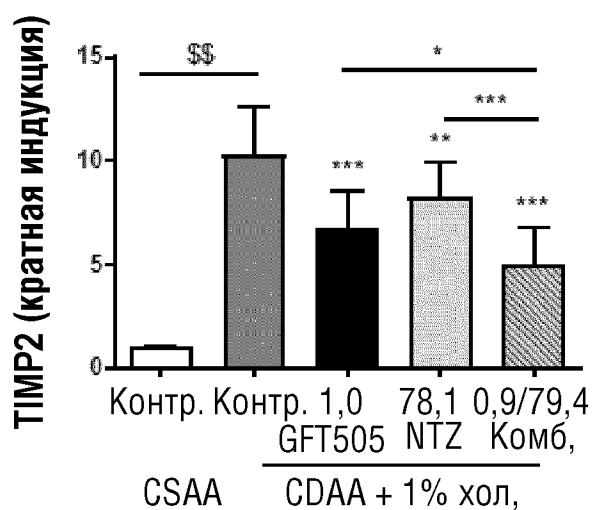
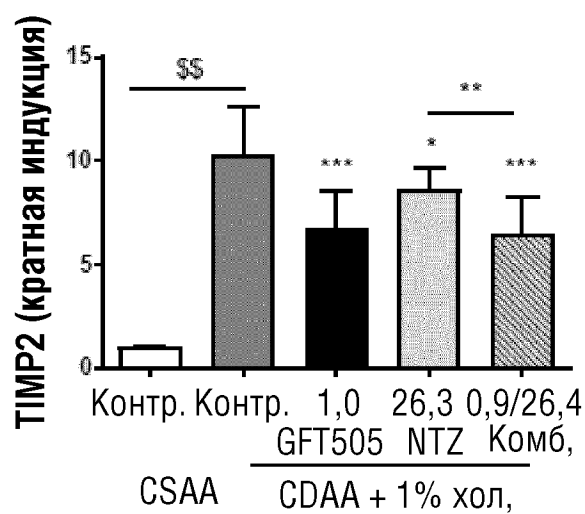
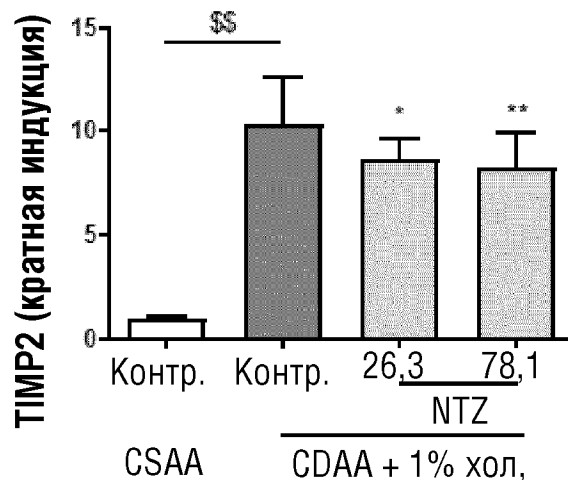
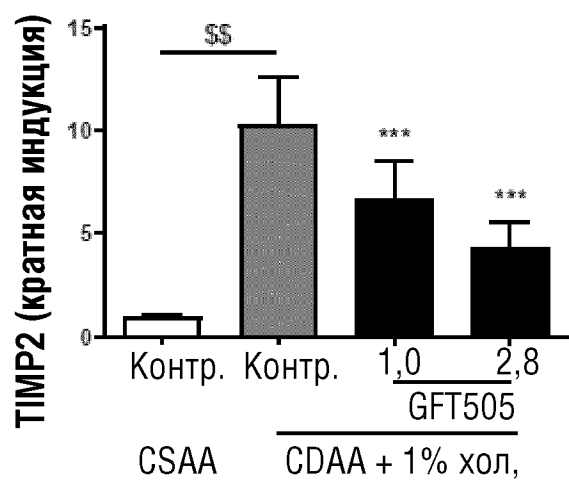
ФИГ.9

Экспрессия гена MMP2 в печени



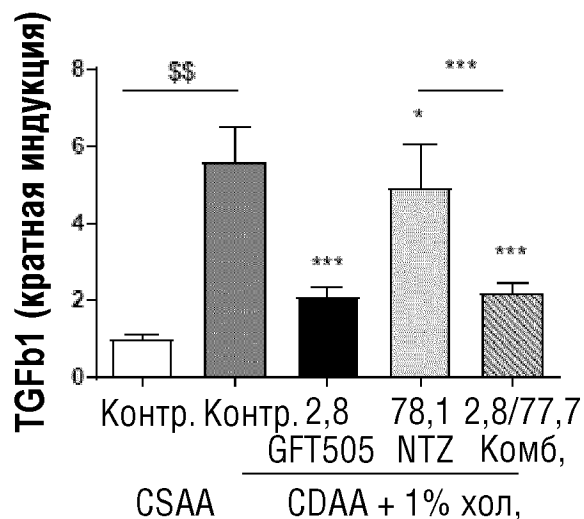
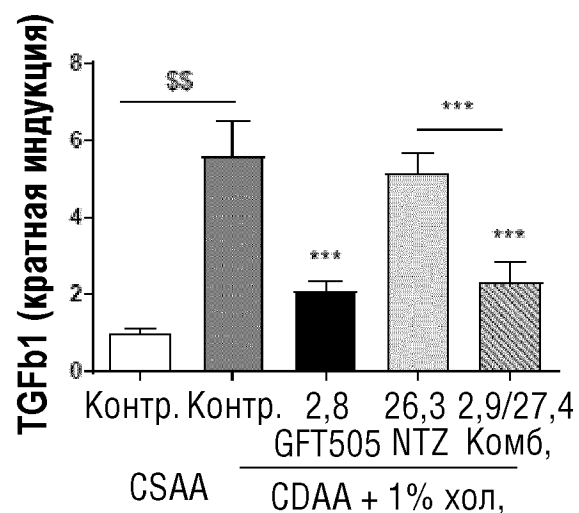
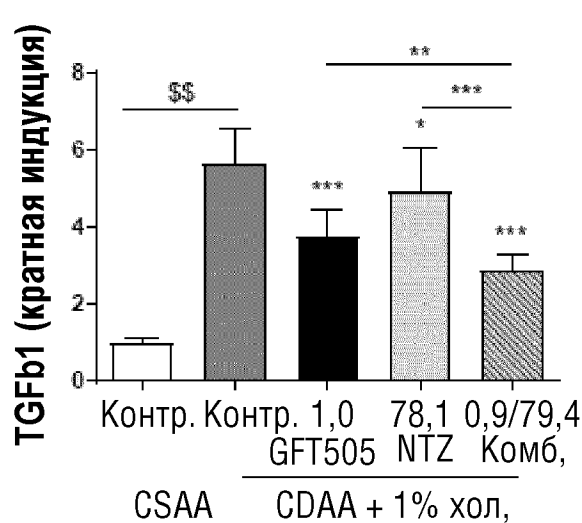
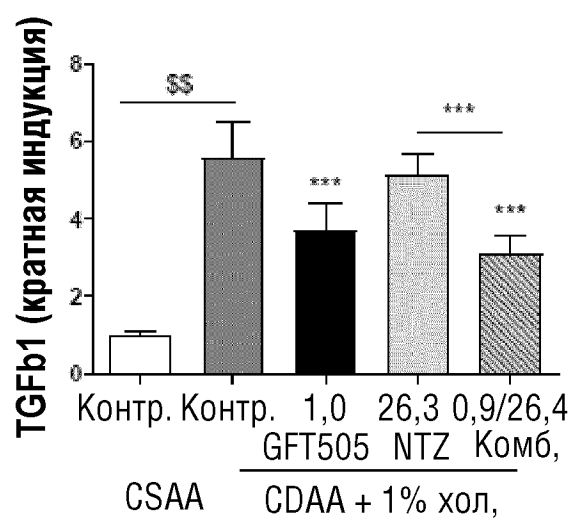
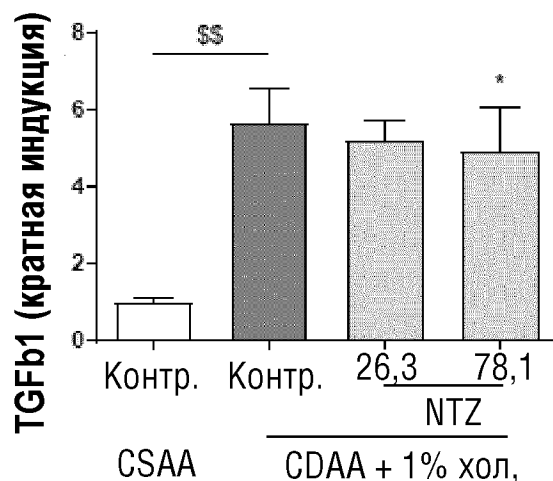
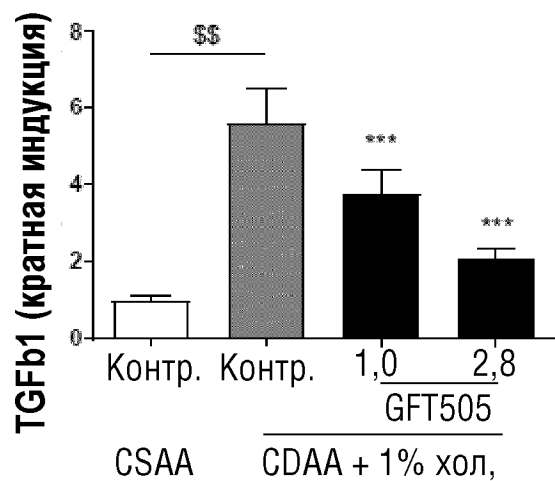
ФИГ.10

Экспрессия гена TIMP2 в печени



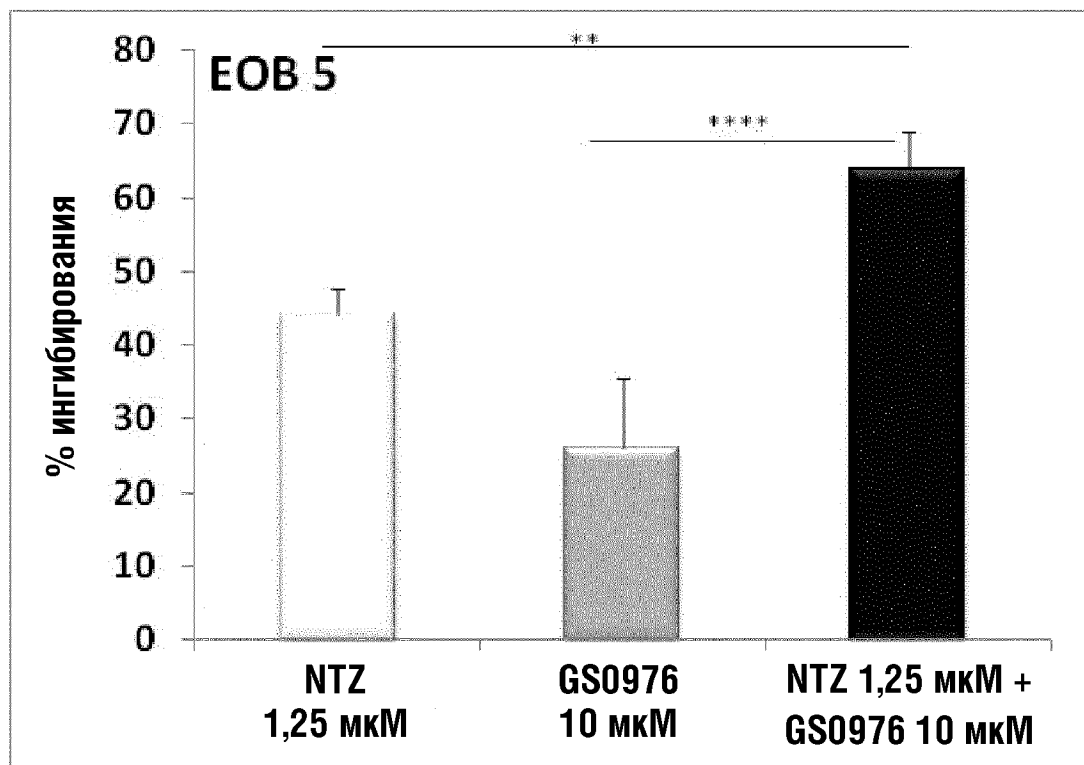
ФИГ.11

Экспрессия гена TGFb1 в печени

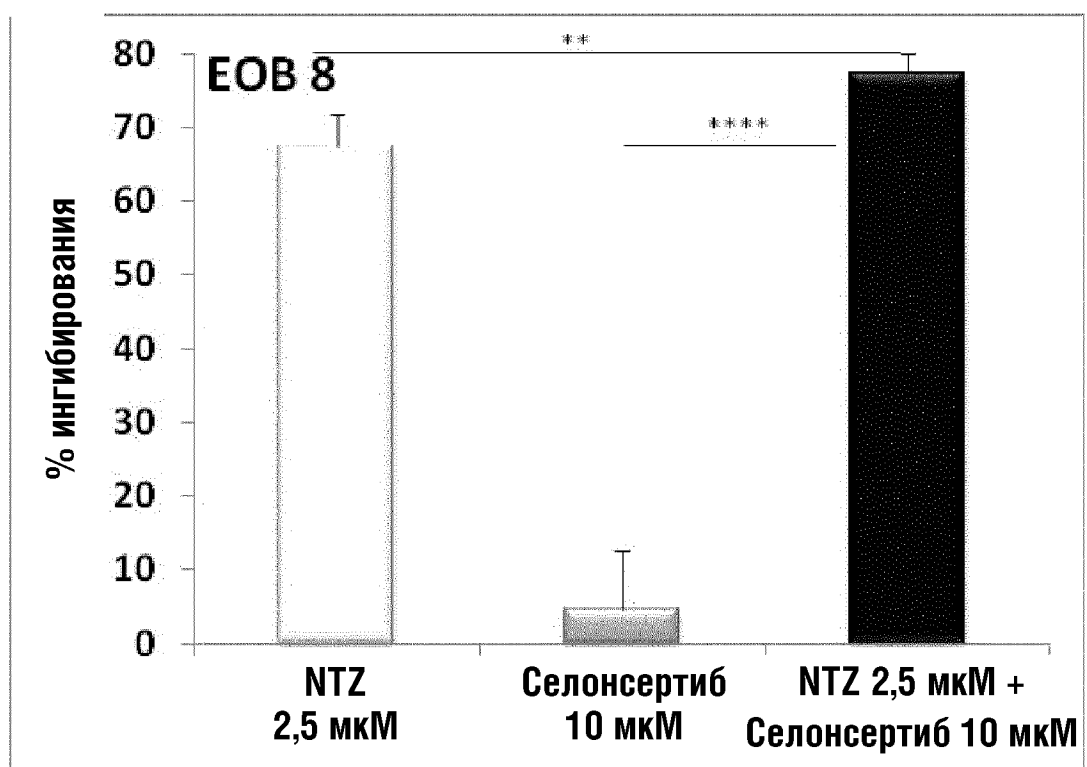


ФИГ.12

А

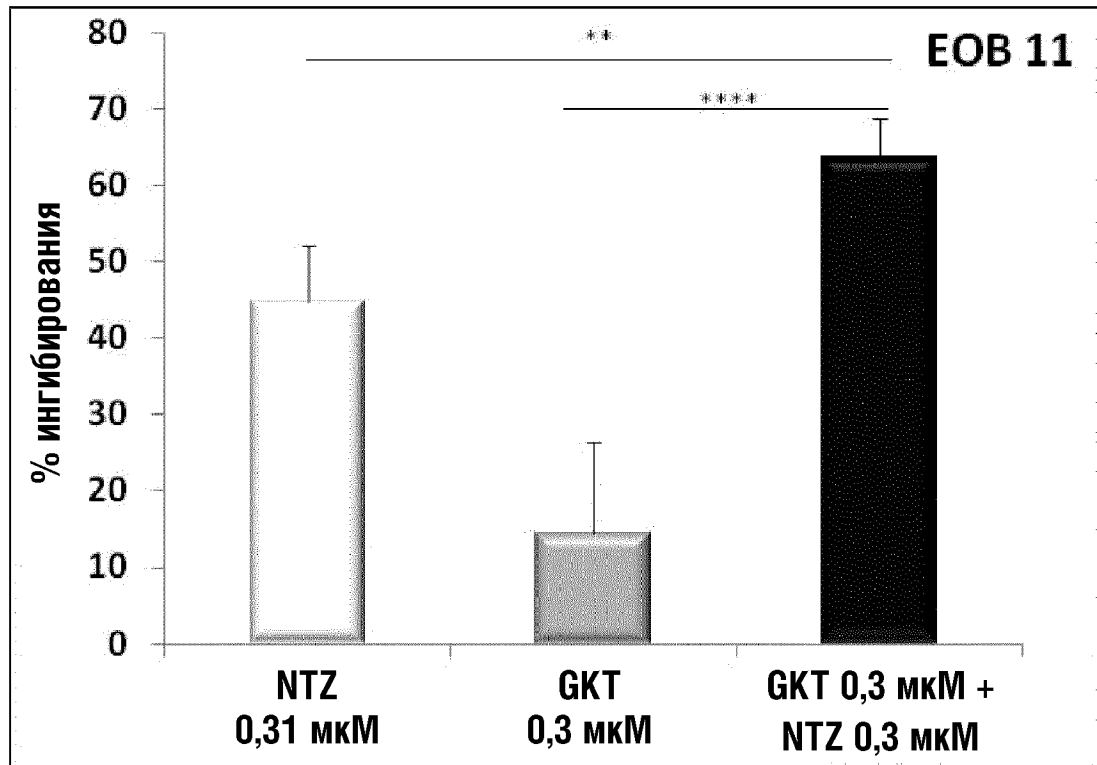


В

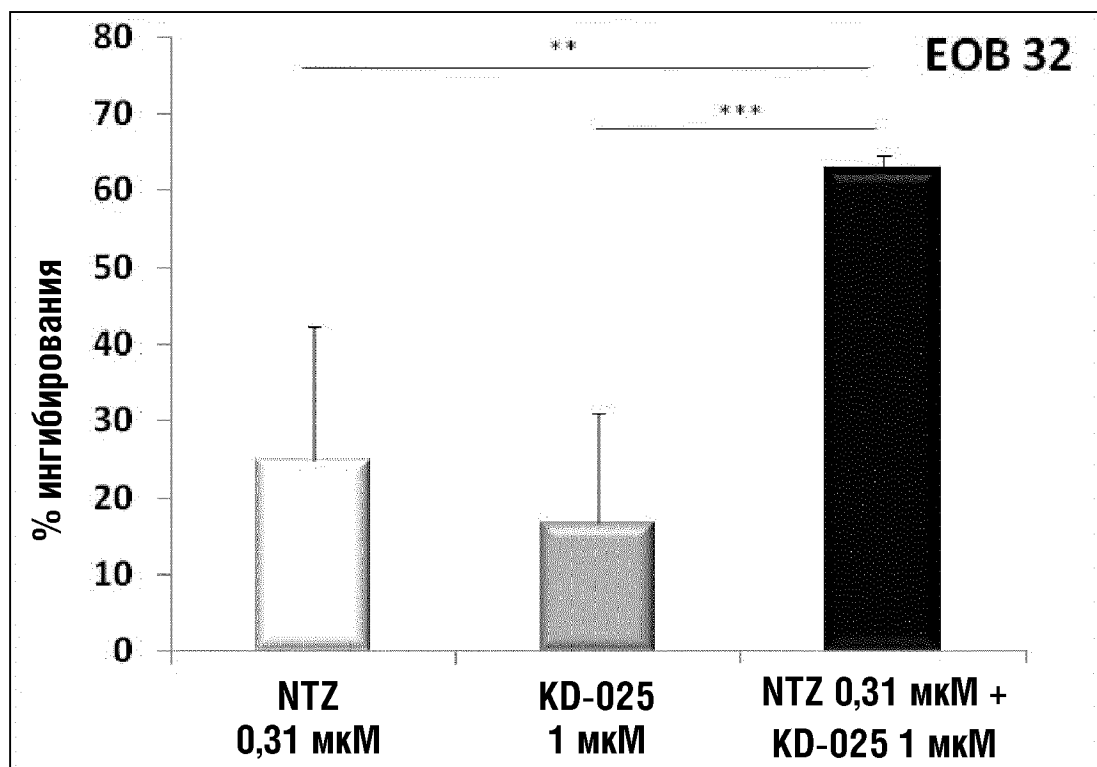


ФИГ.12 (продолжение)

С

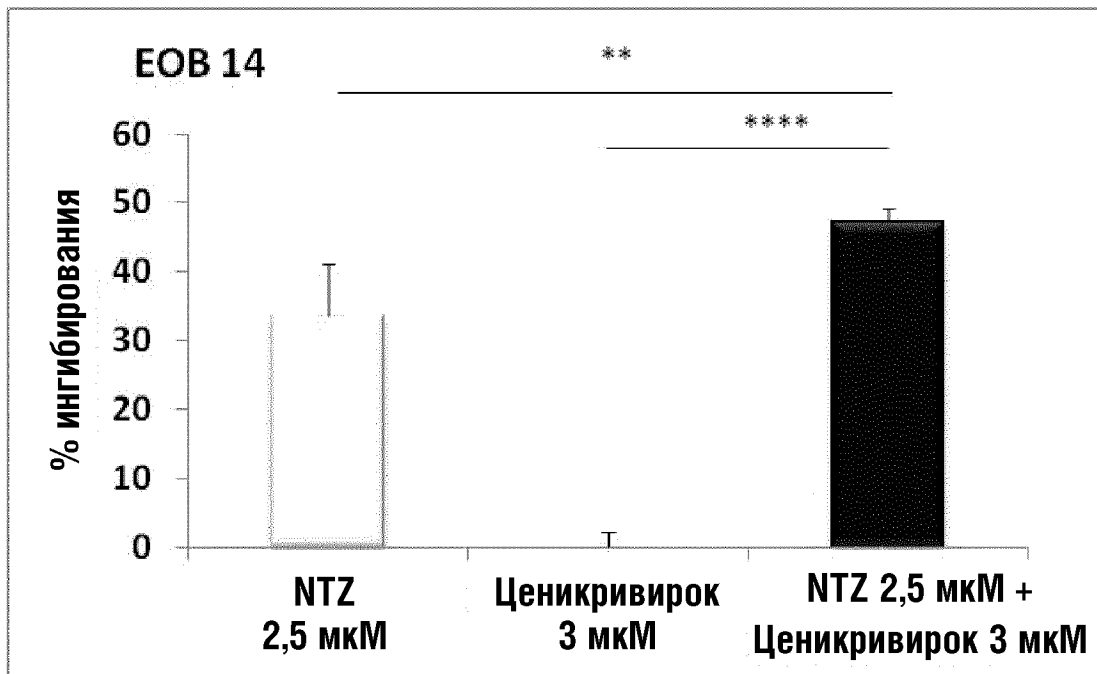


D

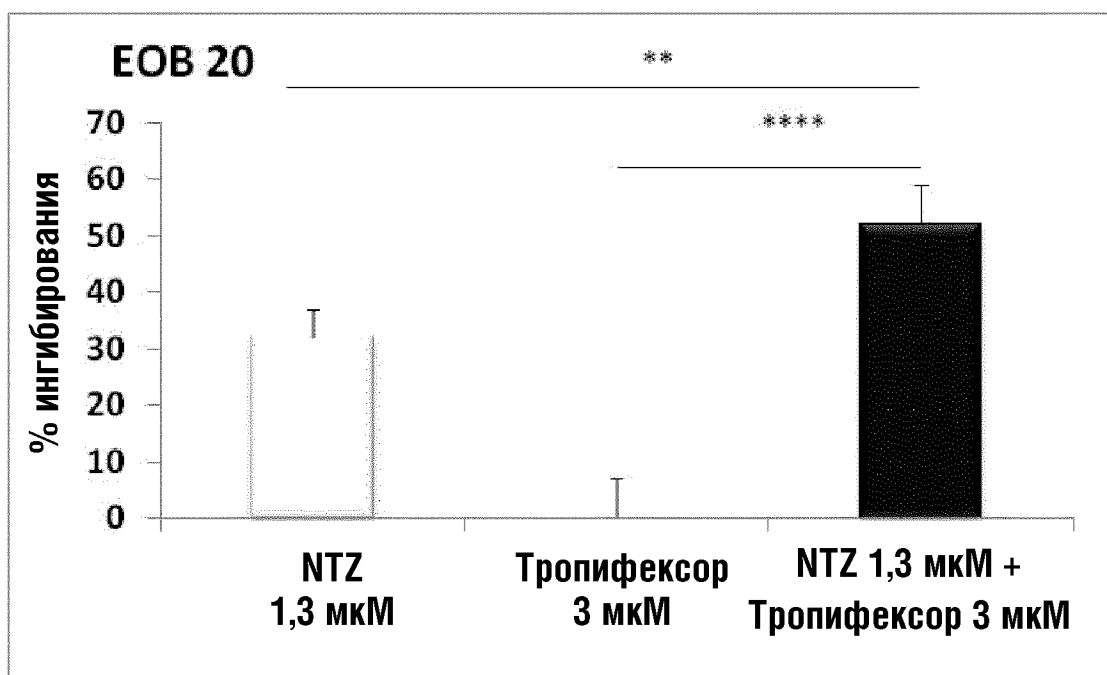


ФИГ.12 (продолжение)

E



F



ФИГ.12 (продолжение)

G

