(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0128307
(43) 공개일자 2023년09월04일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/22 (2006.01) *A61K 31/231* (2006.01)
A61K 31/24 (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)
A61K 38/26 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/22 (2013.01)
A61K 31/231 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7024993
(22) 출원일자(국제) 2021년12월21일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년07월20일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2021/062115
(87) 국제공개번호 WO 2022/137125
국제공개일자 2022년06월30일
(30) 우선권주장
63/128,996 2020년12월22일 미국(US)

(71) 출원인
노스씨 테라퓨틱스 비.브이.
네덜란드, 1105 비피 암스테르담, 파스호이펠베그 25-씨6
(72) 발명자
프레이저, 데이비드 앨런
노르웨이, 1365 블로멘홀름, 옥세호베드베이엔 12
(74) 대리인
특허법인이지

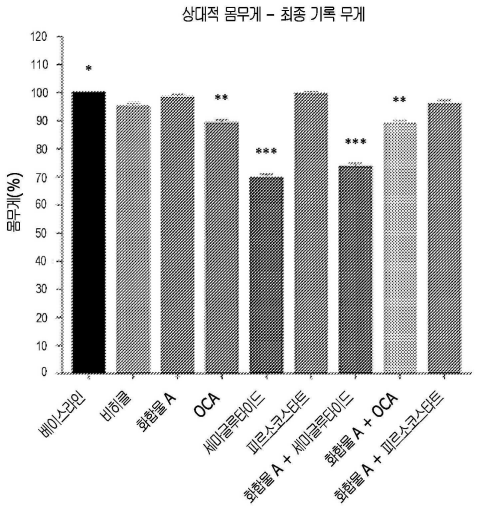
전체 청구항 수 : 총 146 항

(54) 발명의 명칭 **비알코올성 지방간염의 치료를 위한 산소-함유 구조적으로개선된 지방산을 포함하는 병용요법**

(57) 요 약

본 개시는 비알코올성 지방간염(NASH) 및/또는 알코올성 지방간염(ASH)의 치료적 및/또는 예방적 치료 용도의 병용요법을 제공하고, 상기 병용요법은 β-위치에 결합된 산소 및 α-치환기를 가진 불포화 지방산 및 글루카곤-유사 펩타이드 1 수용체 작용제, 아세틸-CoA 카르복실라제 억제제, 및 파르네소이드 X 수용체 작용제에서 선택되는 적어도 하나의 추가 활성제를 포함한다.

대 표 도 - 도1a



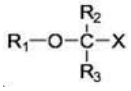
(52) CPC특허분류
A61K 31/24 (2013.01)
A61K 31/519 (2013.01)
A61K 38/26 (2013.01)
A61K 9/0053 (2013.01)
A61P 1/16 (2018.01)
A61P 29/00 (2023.02)

명 세 서

청구범위

청구항 1

비알코올성 지방간염 (NASH)의 치료적 및/또는 예방적 치료 용도의 화학식(II)의 제1 화합물,



(II)

여기서 R_1 은 3 내지 6의 이중 결합을 갖는 C_{10}-C_{22} 알케닐로부터 선택되고,

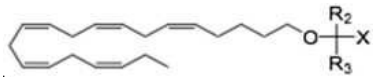
R_2 및 R_3는 동일하거나 다르고, 수소 원자, 히드록시기, 알킬기, 할로겐 원자, 알콕시기, 아실옥시기, 아실기, 알케닐기, 알키닐기, 아릴기, 알킬티오기, 알콕시카르보닐기, 카르복시기, 알킬설피닐기, 알킬설포닐기, 아미노기, 및 알킬아미노기의 그룹에서 선택되고, 여기서 R_2 및 R_3는 시클로프로판, 시클로부탄, 시클로펜탄 또는 시클로헥산과 같은 시클로알칸을 형성하기 위해 결합될 수 있고;

X는 카르복실산 또는 그의 유도체이고, 여기서 상기 유도체는 카르복실릭 에스터 같은 카르복시산염; 글리세라이드; 무수물; 카르복사미드; 인지질; 또는 하이드록시메틸; 또는 그의 전구약물;

또는 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 이러한 염의 용매화물, 및 글루카곤 유사 펩타이드 1 (GLP-1) 수용체 작용제, 아세틸-CoA 카르복실라제 (ACC) 억제제, 및 파르네소이드(farnesoid) X 수용체 (FXR) 작용제에서 선택되는 적어도 하나의 추가적인 활성제를 포함하는, 병용요법(combination therapy).

청구항 2

제1항에 따른 용도에 대한 제1항에 있어서, 상기 제1 화합물은 화학식 (I)의 화합물이고, R2, R3, 및 X는 화학식 (II)로 정의된 대로인, 병용요법.



(I)

청구항 3

제1항에 따른 용도에 대한 제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 제1 화합물에 있어 R_2 및 R_3는 수소 원자 또는 선형, 분지형, 및/또는 시클릭 C_1-C_6 알킬기로부터 독립적으로 선택되고;

X는 카르복실산 또는 그의 유도체이고, 여기서 상기 유도체는 카르복시릭 에스터와 같은 카르복시산염; 글리세라이드; 무수물; 카르복사미드; 인지질; 또는 하이드록시메틸; 또는 그의 전구약물임;

또는 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 이러한 염의 용매화물인, 비알코올성 지방간염 치료 용도의 병용요법.

청구항 4

제1항에 따른 용도에 대한 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 화합물에 있어 R_2 및 R_3는 수소 원자, 메틸기, 에틸기, n-프로필기, 및 이소프로필기에서 독립적으로 선택되는, 병용요법.

청구항 5

제1항에 따른 용도에 대한 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 화합물에 있어 R_2 및 R_3는 모두

독립적으로 C_1-C_6 알킬기인, 병용요법.

청구항 6

제1항에 따른 용도에 대한 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 화합물에 있어 R_2 및 R_3 중 하나는 수소 원자이고 다른 하나는 에틸기인, 병용요법.

청구항 7

제1항에 따른 용도에 대한 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 화합물에 있어 X는 카르복실산인, 병용요법.

청구항 8

제1항에 따른 용도에 대한 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 화합물에 있어 X는 C_1-C_6 알킬 에스터인, 병용요법.

청구항 9

제1항에 따른 용도에 대한 제8항에 있어서, 상기 제1 화합물에 있어 X는 메틸 에스터, 에틸 에스터, 이소프로필 에스터, n-부틸 에스터, *tert*-부틸 에스터 중에서 선택되는, 병용요법.

청구항 10

제1항에 따른 용도에 대한 제1항, 제8항, 또는 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 화합물에 있어 X는 메틸 에스터 및 에틸 에스터의 그룹에서 선택되는, 병용요법.

청구항 11

제1항에 따른 용도에 대한 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 화합물에 있어 X는 트리글리세라이드, 1,2-디글리세라이드, 1,3-디글리세라이드, 1-모노글리세라이드, 및 2-모노글리세라이드 중에서 선택되는 글리세라이드인, 병용요법.

청구항 12

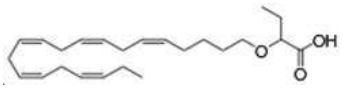
제1항에 따른 용도에 대한 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 화합물은 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 그 혼합물의 형태로 존재하는, 병용요법.

청구항 13

제1항에 따른 용도에 대한 제12항에 있어서, 상기 제1 화합물은 그의 R형, 그의 S형, 또는 라세미체 형태로 존재하는, 병용요법.

청구항 14

제1항에 따른 용도에 대한 제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 제1 화합물은 2-(((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-일)옥시)부탄산(화합물 A), 또는 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 에스터, 상기 화학식은



(화합물 A)

인, 병용요법.

청구항 15

제1항에 따른 용도에 대한 제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 화합물은 투여량당 약 5mg 내지 약 4g의 투여량으로 투여되는, 병용요법.

청구항 16

제1항에 따른 용도에 대한 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 화합물은 하루에 한 번 투여되는, 병용요법.

청구항 17

제1항에 따른 용도에 대한 전항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 추가적인 활성제는 세마글루타이드, 피르소코스타트, 및 오베티콜릭산(OCA) 중에서 선택되는, 병용요법.

청구항 18

제1항에 따른 용도에 대한 전항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 추가적인 활성제는 세마글루타이드인, 병용요법.

청구항 19

제1항에 따른 용도에 대한 전항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 추가적인 활성제는 피르소코스타트인, 병용요법.

청구항 20

전항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 용도는 NASH를 치료 또는 역전시키는, 병용요법.

청구항 21

전항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 용도는 NASH를 가진 대상에 있어 간 섬유화의 발병을 감소시키거나 기존의 간 섬유화를 감소시키는, 병용요법.

청구항 22

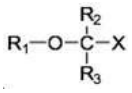
전항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 용도는 NASH를 가진 대상에 있어 간 염증의 발병을 감소시키거나 기존의 간 염증을 감소시키는, 병용요법.

청구항 23

전항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 용도는 NASH를 가진 대상에 있어 지방간염(steatohepatitis)의 발병을 감소시키거나 기존의 지방간염을 감소시키는, 병용요법.

청구항 24

알코올성 지방간염(ASH) 치료적 및/또는 예방적 치료 용도의 화학식 (II)의 제1 화합물,



(II)

여기서 R_1 은 3 내지 6의 이중결합을 갖는 C_{10}-C_{22} 알케닐에서 선택되고;

R_2 및 R_3는 동일하거나 다르고, 수소 원자, 히드록시기, 알킬기, 할로겐 원자, 알콕시기, 아실옥시기, 아실기, 알케닐기, 알키닐기, 아릴기, 알킬티오기, 알콕시카르보닐기, 카르복시기, 알킬설피닐기, 알킬설포닐기, 아미노기, 및 알킬아미노기의 그룹에서 선택되고; 여기서 R_2 및 R_3는 시클로프로판, 시클로부탄, 시클로펜탄 또는 시클로헥산과 같은 시클로알칸을 형성하기 위해 결합될 수 있고;

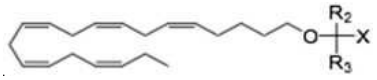
X는 카르복실산 또는 그의 유도체이고; 여기서 상기 유도체는 카르복실릭 에스터와 같은 카르복실산염; 글리세라이드; 무수물; 카르복사미드; 인지질; 또는 하이드록시메틸; 또는 그의 전구약물임;

또는 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 그 염의 용매화물, 및

글루카곤 유사 펩타이드 1 (GLP-1) 수용체 작용제, 아세틸-CoA 카르복실라제 (ACC) 억제제, 및 파르네소이드 (farnesoid) X 수용체 (FXR) 작용제에서 선택되는 적어도 하나의 추가적인 활성제를 포함하는, 병용요법.

청구항 25

제24항에 따른 용도에 대한 제24항에 있어서, 상기 제1 화합물은 화학식(I)의 화합물이고, R2, R3, 및 X는 화학식 (II)로 정의된 대로인, 병용요법.



(I)

청구항 26

제24항에 따른 용도에 대한 제24항 또는 제25항에 있어서, 상기 제1 화합물에 있어 R_2 및 R_3는 수소 원자 또는 선형, 분지형, 및/또는 시클릭 C_1-C_6 알킬기로부터 독립적으로 선택되고;

X는 카르복실산 또는 그의 유도체이고, 상기 유도체는 카르복시릭 에스터와 같은 카르복시산염; 글리세라이드; 무수물; 카르복사미드; 인지질; 또는 하이드록시메틸; 또는 그의 전구약물임;

또는 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 이러한 염의 용매화물인, 비알코올성 지방간염 치료 용도의 병용요법.

청구항 27

제24항에 따른 용도에 대한 제24항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 화합물에 있어 R_2 및 R_3는 수소 원자, 메틸기, 에틸기, n-프로필기, 및 이소프로필기에서 독립적으로 선택되는, 병용요법.

청구항 28

제24항에 따른 용도에 대한 제24항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 화합물에 있어 R_2 및 R_3는 모두 독립적으로 C_1-C_6 알킬기인, 병용요법.

청구항 29

제24항에 따른 용도에 대한 제24항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 화합물에 있어 R_2 및 R_3 중 하나는 수소 원자이고 다른 하나는 에틸기인, 병용요법.

청구항 30

제24항에 따른 용도에 대한 제24항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 화합물에 있어 X는 카르복실산인, 병용요법.

청구항 31

제24항에 따른 용도에 대한 제24항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 화합물에 있어 X는 C_1-C_6 알킬 에스터인, 병용요법.

청구항 32

제24항에 따른 용도에 대한 제31항에 있어서, 상기 제1 화합물에 있어 X는 메틸 에스터, 에틸 에스터, 이소프로필 에스터, *n*-부틸 에스터, *tert*-부틸 에스터 중에서 선택되는, 병용요법.

청구항 33

제24항에 따른 용도에 대한 제24항, 제31항, 및 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 화합물에 있어 X는 메틸 에스터 및 에틸 에스터의 그룹에서 선택되는, 병용요법.

청구항 34

제24항에 따른 용도에 대한 제24항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 화합물에 있어 X는 트리글리

세라이드, 1,2-디글리세라이드, 1,3-디글리세라이드, 1-모노글리세라이드, 및 2-모노글리세라이드 중에서 선택되는 글리세라이드인, 병용요법.

청구항 35

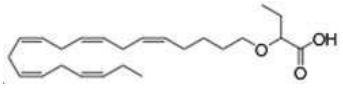
제24항에 따른 용도에 대한 제24항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 화합물은 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 그 혼합물의 형태로 존재하는, 병용요법.

청구항 36

제24항에 따른 용도에 대한 제35항에 있어서, 상기 제1 화합물은 그의 R형, 그의 S형, 또는 라세미체 형태로 존재하는, 병용요법.

청구항 37

제24항에 따른 용도에 대한 제24항 또는 제25항에 있어서, 상기 제1 화합물은 2-(((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-일)옥시)부탄산(화합물 A), 또는 약학적으로 허용가능한 염 또는 그의 에스터이고, 상기 화학식은



(화합물 A)

인, 병용요법.

청구항 38

제24항에 따른 용도에 대한 제24항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 화합물은 투여량당 약 5mg 내지 약 4g의 투여량으로 투여되는, 병용요법.

청구항 39

제24항에 따른 용도에 대한 제24항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 화합물은 하루에 한 번 투여되는, 병용요법.

청구항 40

제24항에 따른 용도에 대한 전항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 추가적인 활성제는 세마글루타이드, 피르소코스타트, 및 오베티콜릭산(OCA) 중에서 선택되는, 병용요법.

청구항 41

제24항에 따른 용도에 대한 전항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 추가적인 활성제는 세마글루타이드인, 병용요법.

청구항 42

제24항에 따른 용도에 대한 전항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 추가적인 활성제는 피르소코스타트인, 병용요법.

청구항 43

제24항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 용도는 ASH를 치료 또는 역전시키는, 병용요법.

청구항 44

제24항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 용도는 ASH를 가진 대상에 있어 간 섬유화의 발병을 감소시키거나 기존의 간 섬유화를 감소시키는, 병용요법.

청구항 45

제24항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 용도는 ASH를 가진 대상에 있어 간 염증의 발병을 감소시키거나 기존의 간 염증을 감소시키는, 병용요법.

청구항 46

제24항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 용도는 ASH를 가진 대상에 있어 지방간염의 발병을 감소시키거나 기존의 지방간염을 감소시키는, 병용요법.

청구항 47

제1항 또는 제24항에 따른 용도에 대한 전항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 화합물은 조성물로 제형화된, 요법.

청구항 48

제1항에 따른 용도에 대한 제47항에 있어서, 상기 조성물은 경구 투여용으로 제형화된, 병용요법.

청구항 49

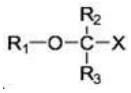
제1항 또는 제24항에 따른 용도에 대한 제47항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약학조성물은 적어도 하나의 바인더, 부형제, 희석제, 또는 산화방지제 또는 그의 임의의 조합을 더 포함하는, 병용요법.

청구항 50

제1항 또는 제24항에 따른 용도에 대한 제47항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 2-(((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-일)옥시)부탄산인, 조성물.

청구항 51

치료를 필요로 하는 대상에서 비알코올성 지방간염(NASH) 및/또는 알코올성 지방간염(ASH)을 치료하는 방법에 있어서, 방법은 대상에게 화학식(II)의 제1 화합물, 화학식(II)은:



(II)

여기서 R_1는 3 내지 6 이중 결합을 갖는 C_{10}-C_{22} 알케닐기로부터 선택되고;

R_2 및 R_3는 같거나 다르고 수소 원자, 히드록시기, 알킬기, 할로겐 원자, 알콕시기, 아실옥시기, 아실기, 알케닐기, 알키닐기, 아릴기, 알킬티오기, 알콕시카르보닐기, 카르복시기, 알킬설피닐기, 알킬설포닐기, 아미노기, 및 알킬아미노기의 그룹으로부터 선택되고, 여기서 R_2 및 R_3는 시클로프로판, 시클로부탄, 시클로펜탄 또는 시클로헥산과 같은 시클로알칸을 형성하기 위해 결합될 수 있고;

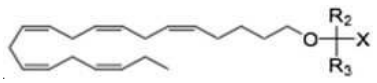
X는 카르복실산 또는 그 유도체를 나타내고, 상기 유도체는 카르복시릭 에스터와 같은 카르복실산염; 글리세라이드; 무수물; 카르복사미드; 인지질; 또는 히드록시메틸; 또는 그의 전구약물임;

또는 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 그 염의 용매화물의 약학적으로 유효한 양; 및 글루카곤-유사 펩타이드 1(GLP-1) 수용체 작용제, 아세틸-CoA 카르복실라제 (ACC) 억제제, 및 파르네소이드 X 수용체 (FXR) 작용제에서 선택되는 적어도 하나의 추가적인 활성제의 약학적으로 유효한 양을 투여하는 단계를 포함하는,

비알코올성 지방간염(NASH) 및/또는 알코올성 지방간염(ASH)을 치료하는 방법.

청구항 52

제51항에 있어서, 상기 제1 화합물은 화학식 (I)의 화합물인, 방법.



(II)

청구항 53

제51항 또는 제52항에 있어서,

상기 제1 화합물에 있어 R_2 및 R_3는 수소 원자 또는 선형, 분지형, 및/또는 시클릭 C_1-C_6 알킬기에서 독립적으로 선택되고; 및

X는 카르복실산 또는 그의 유도체이고, 여기서 상기 유도체는 카르복시릭 에스터 같은 카르복시산염; 글리세라이드; 무수물; 카르복사미드; 인지질; 또는 하이드록시메틸; 또는 그의 전구약물임;

또는 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 이러한 염의 용매화물인, 방법.

청구항 54

제51항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 화합물에 있어 R_2 및 R_3는 수소 원자, 메틸기, 에틸기, n-프로필기, 및 이소프로필기에서 독립적으로 선택되는, 방법.

청구항 55

제51항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 화합물에 있어 R_2 및 R_3는 모두 독립적으로 C_1-C_6 알킬기인, 방법.

청구항 56

제51항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 화합물에 있어 R_2 및 R_3 중 하나는 수소 원자이고 다른 하나는 에틸기인, 방법.

청구항 57

제51항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 화합물에 있어 X는 카르복실산인, 방법.

청구항 58

제51항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 화합물에 있어 X는 C_1-C_6 알킬 에스터인, 방법.

청구항 59

제51항에 있어서, 상기 제1 화합물에 있어 X는 메틸 에스터, 에틸 에스터, 이소프로필 에스터, *n*-부틸 에스터, *tert*-부틸 에스터 중에서 선택되는, 방법.

청구항 60

제51항, 제58항, 또는 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 화합물에 있어 X는 메틸 에스터 및 에틸 에스터에서 선택되는, 방법.

청구항 61

제51항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 화합물에 있어 X는 트리글리세라이드, 1,2-디글리세라이드, 1,3-디글리세라이드, 1-모노글리세라이드, 및 2-모노글리세라이드 중에서 선택되는 글리세라이드인, 방법.

청구항 62

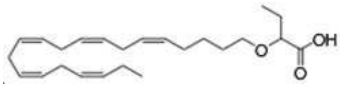
제51항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 화합물은 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 그 혼합물의 형태로 존재하는, 방법.

청구항 63

제62항에 있어서, 상기 제1 화합물은 그의 R형, 그의 S형, 또는 라세미체 형태로 존재하는, 방법.

청구항 64

제51항에 있어서, 상기 제1 화합물은 2-(((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-일)옥시)부탄산(화합물 A), 또는 약학적으로 허용가능한 염 또는 그의 에스터이고, 상기 화학식은



인, 방법.

청구항 65

제51항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 화합물은 투여량당 약 5mg 내지 약 4g의 투여량으로 투여되는, 방법.

청구항 66

제51항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하루에 한 번 투여되는, 방법.

청구항 67

제51항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 추가적인 활성제는 세마글루타이드, 피르소코스타트, 및 오베티콜릭산(OCA) 중에서 선택되는, 방법.

청구항 68

제51항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 추가적인 활성제는 세마글루타이드인, 방법.

청구항 69

제51항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 추가적인 활성제는 피르소코스타트인, 방법.

청구항 70

제51항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법으로 NASH 및/또는 ASH를 치료 또는 역전시키는, 방법.

청구항 71

제51항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 NASH 및/또는 ASH의 예방적으로 치료하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 72

제51항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 간 섬유증의 발병 을 감소 또는 예방적으로 치료하거나 또는 기존의 간 섬유증을 감소시키는, 방법.

청구항 73

제51항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 용도가 지방간염의 발병을 감소시키거나 기존의 지방간염을 감소시키는, 방법.

청구항 74

제51항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 화합물은 약학적 조성물로 제형화되는, 방법

청구항 75

제74항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 경구 투여용으로 제형화된, 방법.

청구항 76

제74항 또는 제75항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 적어도 하나의 바인더, 부형제, 희석제, 또는 산화방지제,

또는 그의 임의의 조합을 더 포함하는, 방법.

청구항 77

제51항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 화합물은 2-(((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-일)옥시)부탄산인, 방법.

청구항 78

제51항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료 방법은 예방적인, 방법.

청구항 79

제51항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 화합물 및 적어도 하나의 추가적인 활성제는 동시 투여(simultaneous administration), 순차적 투여(sequential administration), 중복 투여(overlapping administration), 간격 투여(interval administration), 연속 투여(continuous administration) 또는 그의 조합으로 병용투여되는, 방법.

청구항 80

제51항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 추가적인 활성제를 더 병용투여하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 81

전항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 화합물은 하루에 약 600mg의 투여량으로 투여되는, 병용요법 및 방법.

청구항 82

전항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하루에 약 300mg의 투여량으로 투여되는, 병용요법 및 방법.

청구항 83

전항 중 어느 한 항에 있어서, 간 염증 세포는 30 내지 50% 감소되는, 병용요법 및 방법.

청구항 84

전항 중 어느 한 항에 있어서, 간 염증 세포는 60 내지 80% 감소되는, 병용요법 및 방법.

청구항 85

전항 중 어느 한 항에 있어서, 간 지방증 면적이 70 내지 90% 감소되는, 병용요법 및 방법.

청구항 86

전항 중 어느 한 항에 있어서, 지질 방울을 가진 간세포의 백분율이 70 내지 90% 감소되는, 병용요법 및 방법.

청구항 87

전항 중 어느 한 항에 있어서, NAFLD 활성(NAS) 점수가 감소되는, 병용요법 및 방법.

청구항 88

전항 중 어느 한 항에 있어서, 지방증 점수가 감소되는, 병용요법 및 방법.

청구항 89

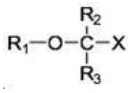
전항 중 어느 한 항에 있어서, 간 히드록시프롤린 함량이 20 내지 40% 감소되는, 병용요법 및 방법.

청구항 90

전항 중 어느 한 항에 있어서, 피크로시리우스 레드 염색으로 결정되는 간 섬유화 면적은 30 내지 50% 감소되는, 병용요법 및 방법.

청구항 91

지방간 질환의 치료적 및/또는 예방적 치료 용도의 화학식(II)의 제1 화합물,



(II)

여기서 R_1은 3 내지 6의 이중결합을 갖는 C_{10}-C_{22} 알케닐에서 선택되고;

R_2 및 R_3는 동일하거나 다르고, 수소 원자, 히드록시기, 알킬기, 할로겐 원자, 알콕시기, 아실옥시기, 아실기, 알케닐기, 알키닐기, 아릴기, 알킬티오기, 알콕시카르보닐기, 카르복시기, 알킬설피닐기, 알킬설포닐기, 아미노기, 및 알킬아미노기의 그룹에서 선택되고, 여기서 R_2 및 R_3는 시클로프로판, 시클로부탄, 시클로펜탄 또는 시클로헥산과 같은 시클로알칸을 형성하기 위해 결합될 수 있고;

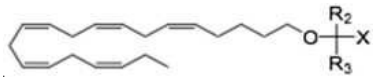
X는 카르복실산 또는 그의 유도체이고, 여기서 상기 유도체는 카르복시릭 에스터 같은 카르복시산염; 글리세라이드; 무수물; 카르복사미드; 인지질; 또는 하이드록시메틸; 또는 그의 전구약물임;

또는 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 그 염의 용매화물,

및 글루카곤 유사 펩타이드 1 (GLP-1) 수용체 작용제, 아세틸-CoA 카르복실라제 (ACC) 억제제, 및 파르네소이드 (farnesoid) X 수용체 (FXR) 작용제에서 선택되는 적어도 하나의 추가적인 활성제를 포함하는, 병용요법.

청구항 92

제91항에 따른 용도에 대한 제91항에 있어서, 상기 제1 화합물은 화학식(I)의 화합물이고, R2, R3, 및 X는화학식 (II)로 정의된 대로인, 병용요법.



(I).

청구항 93

제91항에 따른 용도에 대한 제91항 또는 제92항에 있어서, 상기 제1 화합물에 있어 R_2 및 R_3는 수소 원자 또는 선형, 분지형, 및/또는 시클릭 C_1-C_6 알킬기로부터 독립적으로 선택되고;

X는 카르복실산 또는 그의 유도체이고, 상기 유도체는 카르복시릭 에스터와 같은 카르복시산염; 글리세라이드; 무수물; 카르복사미드; 인지질; 또는 하이드록시메틸; 또는 그의 전구약물임;

또는 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 그 염의 용매화물인, 병용요법.

청구항 94

제91항에 따른 용도에 대한 제91항 내지 제93항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 화합물에 있어 R_2 및 R_3는 수소 원자, 메틸기, 에틸기, n-프로필기, 및 이소프로필기에서 독립적으로 선택되는, 병용요법.

청구항 95

제91항에 따른 용도에 대한 제91항 내지 제94항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 화합물에 있어 R_2 및 R_3는 모두 독립적으로 C_1-C_6 알킬기인, 병용요법.

청구항 96

제91항에 따른 용도에 대한 제91항 내지 제95항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 화합물에 있어 R_2 및 R_3 중 하나는 수소 원자이고 다른 하나는 에틸기인, 병용요법.

청구항 97

제91항에 따른 용도에 대한 제91항 내지 제96항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 화합물에 있어 X는 카르복실산인, 병용요법.

청구항 98

제91항에 따른 용도에 대한 제91항 내지 제96항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 화합물에 있어 X는 C_1-C_6 알킬 에스터인, 병용요법.

청구항 99

제91항에 따른 용도에 대한 제98항에 있어서, 상기 제1 화합물에 있어 X는 메틸 에스터, 에틸 에스터, 이소프로필 에스터, *n*-부틸 에스터, *tert*-부틸 에스터 중에서 선택되는, 병용요법.

청구항 100

제91항에 따른 용도에 대한 제91항, 제98항, 및 제99항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 화합물에 있어 X는 메틸 에스터 및 에틸 에스터의 그룹에서 선택되는, 병용요법.

청구항 101

제91항에 따른 용도에 대한 제91항 내지 제96항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 화합물에 있어 X는 트리글리세라이드, 1,2-디글리세라이드, 1,3-디글리세라이드, 1-모노글리세라이드, 및 2-모노글리세라이드 중에서 선택되는 글리세라이드인, 병용요법.

청구항 102

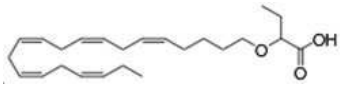
제91항에 따른 용도에 대한 제91항 내지 제101항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 화합물은 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 그 혼합물의 형태로 존재하는, 병용요법.

청구항 103

제91항에 따른 용도에 대한 제102항에 있어서, 상기 제1 화합물은 그의 R형, 그의 S형, 또는 라세미체 형태로 존재하는, 병용요법.

청구항 104

제91항에 따른 용도에 대한 제91항 또는 제92항에 있어서, 상기 제1 화합물은 2-(((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-일)옥시)부탄산(화합물 A), 또는 약학적으로 허용가능한 염 또는 그의 에스터이고, 상기 화학식은



(화합물 A)

인, 병용요법.

청구항 105

제91항에 따른 용도에 대한 제91항 내지 제104항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 화합물은 투여량당 약 5mg 내지 약 4g의 투여량으로 투여되는, 병용요법.

청구항 106

제91항에 따른 용도에 대한 제91항 내지 제105항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 화합물은 하루에 한 번 투여되는, 병용요법.

청구항 107

제91항에 따른 용도에 대한 제91항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 추가적인 활성제는 세마글루타이드, 피르소코스타트, 및 오베티콜릭산(OCA) 중에서 선택되는, 병용요법.

청구항 108

제91항에 따른 용도에 대한 제91항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 추가적인 활성제는 세마글루타이드인, 병용요법.

청구항 109

제91항에 따른 용도에 대한 제91항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 추가적인 활성제는 피르소코스타트인, 병용요법.

청구항 110

제91항 내지 제109항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 용도는 지방간 질환을 치료 또는 역전시키는, 병용요법.

청구항 111

제91항 내지 제110항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 용도는 지방증을 감소 또는 역전시키는, 병용요법.

청구항 112

제91항 내지 제111항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 지방간 질환은 비알코올성 지방간 질환(NAFLD)인, 병용요법.

청구항 113

제91항 내지 제111항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 지방간 질환은 알코올성 지방간 질환(ALD)인, 병용요법.

청구항 114

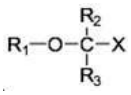
제91항 내지 제113항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 지방간 질환은 염증반응 및 세포 손상을 수반하지 않는, 병용요법.

청구항 115

제91항에 따른 용도에 대한 제91항 내지 제114항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 2-(((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-일)옥시)부탄산인, 병용요법.

청구항 116

치료를 필요로 하는 대상에서 지방간 질환을 치료하는 방법에 있어서, 방법은 대상에게 화학식(II)의 제1 화합물, 화학식(II)은:



(II)

여기서 R_1는 3 내지 6 이중 결합을 갖는 C_{10}-C_{22} 알케닐기로부터 선택되고;

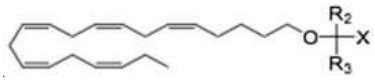
R_2 및 R_3는 같거나 다르고 수소 원자, 히드록시기, 알킬기, 할로겐 원자, 알콕시기, 아실옥시기, 아실기, 알케닐기, 알키닐기, 아릴기, 알킬티오기, 알콕시카르보닐기, 카트복시기, 알킬설피닐기, 알킬설포닐기, 아미노기, 및 알킬아미노기의 그룹으로부터 선택되고, 여기서 R_2 및 R_3는 시클로프로판, 시클로부탄, 시클로펜탄 또는 시클로헥산과 같은 시클로알칸을 형성하기 위해 결합될 수 있고;

X는 카르복실산 또는 그 유도체를 나타내고, 상기 유도체는 카르복시릭 에스터와 같은 카르복실산염; 글리세라이드; 무수물; 카르복사미드; 인지질; 또는 히드록시메틸; 또는 그의 전구약물임;

또는 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 그 염의 용매화물의 약학적으로 유효한 양; 및 글루카곤-유사 펩타이드 1(GLP-1) 수용체 작용제, 아세틸-CoA 카르복실라제 (ACC) 억제제, 및 파르네소이드 X 수용체 (FXR) 작용제에서 선택되는 적어도 하나의 추가적인 활성제의 약학적으로 유효한 양을 투여하는 단계를 포함하는, 지방간 질환을 치료하는 방법.

청구항 117

제116항에 있어서, 상기 제1 화합물은 화학식 (I)의 화합물인, 방법.



(II).

청구항 118

제116항 또는 제117항에 있어서,

상기 제1 화합물에 있어 R_2 및 R_3는 수소 원자 또는 선형, 분지형, 및/또는 시클릭 C_1-C_6 알킬기에서 독립적으로 선택되고; 및

X는 카르복실산 또는 그의 유도체이고, 상기 유도체는 카르복시릭 에스터와 같은 카르복시산염; 글리세라이드; 무수물; 카르복사미드; 인지질; 또는 하이드록시메틸; 또는 그의 전구약물임;

또는 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 그 염의 용매화물인, 방법.

청구항 119

제116항 내지 제118항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 화합물에 있어 R_2 및 R_3는 수소 원자, 메틸기, 에틸기, n-프로필기, 및 이소프로필기에서 독립적으로 선택되는, 방법.

청구항 120

제116항 내지 제119항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 화합물에 있어 R_2 및 R_3는 모두 독립적으로 C_1-C_6 알킬기인, 방법.

청구항 121

제116항 내지 제120항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 화합물에 있어 R_2 및 R_3 중 하나는 수소 원자이고 다른 하나는 에틸기인, 방법.

청구항 122

제116항 내지 제121항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 화합물에 있어 X는 카르복실산인, 방법.

청구항 123

제51항 내지 제121항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 화합물에 있어 X는 C_1-C_6 알킬 에스터인, 방법.

청구항 124

제116항에 있어서, 상기 제1 화합물에 있어 X는 메틸 에스터, 에틸 에스터, 이소프로필 에스터, *n*-부틸 에스터, *tert*-부틸 에스터 중에서 선택되는, 방법.

청구항 125

제116항, 제123항, 또는 제124항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 화합물에 있어 X는 메틸 에스터 및 에틸 에스터에서 선택되는, 방법.

청구항 126

제116항 내지 제121항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 화합물에 있어 X는 트리글리세라이드, 1,2-디글리세라이드, 1,3-디글리세라이드, 1-모노글리세라이드, 및 2-모노글리세라이드 중에서 선택되는 글리세라이드인, 방법.

청구항 127

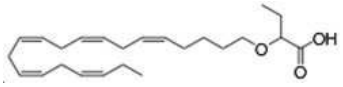
제116항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 화합물은 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 그 혼합물의 형태로 존재하는, 방법.

청구항 128

제127항에 있어서, 상기 제1 화합물은 그의 R형, 그의 S형, 또는 라세미체 형태로 존재하는, 방법.

청구항 129

제116항에 있어서, 상기 제1 화합물은 2-(((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-일)옥시)부탄산(화합물 A), 또는 약학적으로 허용가능한 염 또는 그의 에스터이고, 상기 화학식은



인, 방법.

청구항 130

제116항 내지 제129항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 화합물은 투여량당 약 5mg 내지 약 4g의 투여량으로 투여되는, 방법.

청구항 131

제116항 내지 제130항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하루에 한 번 투여되는, 방법.

청구항 132

제116항 내지 제131항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 추가적인 활성제는 세마글루타이드, 피르소코스타트, 및 오베티콜릭산(OCA) 중에서 선택되는, 방법.

청구항 133

제116항 내지 제132항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 추가적인 활성제는 세마글루타이드인, 방법.

청구항 134

제116항 내지 제132항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 추가적인 활성제는 피르소코스타트인, 방법.

청구항 135

제116항 내지 제134항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법으로 지방간 질환을 치료 또는 역전시키는, 방법.

청구항 136

제116항 내지 제134항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 지방간 질환의 예방적으로 치료하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 137

제116항 내지 제136항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 지방간 질환은 비알코올성 지방간 질환(NAFLD)인, 방법.

청구항 138

제116항 내지 제136항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 지방간 질환은 알코올성 지방간 질환(ALD)인, 방법.

청구항 139

제116항 내지 제138항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 지방간 질환은 염증 반응 및 세포 손상을 수반하지 않는 지방간 질환인, 방법.

청구항 140

제139항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 화합물은 2-(((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-일)옥시)부탄산인, 방법.

청구항 141

제91항 내지 제140항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 화합물은 하루에 약 600mg의 투여량으로 투여되는, 병용요법 및 방법.

청구항 142

제91항 내지 제141항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하루에 약 300mg의 투여량으로 투여되는, 병용요법 및 방법.

청구항 143

제91항 내지 제142항 중 어느 한 항에 있어서, 간 지방증 면적이 70 내지 90% 감소되는, 병용요법 및 방법.

청구항 144

제91항 내지 제143항 중 어느 한 항에 있어서, 지질방울을 가진 간세포의 백분율이 70 내지 90% 감소되는, 병용요법 및 방법.

청구항 145

제91항 내지 제144항 중 어느 한 항에 있어서, NAFLD 활성(NAS) 점수가 감소되는, 병용요법 및 방법.

청구항 146

제91항 내지 제145항 중 어느 한 항에 있어서, 지방증 점수가 감소되는, 병용요법 및 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 출원은 2020년 12월 22일에 출원된 미국 가출원 제 63/128,996호의 우선권 주장을 수반하고, 전체에서 참조로써 본원에 결합된다.

[0002] 본 개시는 치료를 필요로 하는 대상에 있어 비알코올성 지방간염 (NASH), 알코올성 지방간염 (ASH), 및 섬유화증으로 및/또는 간 염증으로 특징되는 기타 간 장애를 치료하기 위한 병용요법에 관한 것이다. 나아가, 본 개시는 치료를 필요로 하는 대상에 있어 비알코올성 지방간염 (NASH), 알코올성 지방간염 (ASH), 및 섬유화증으로 및/또는 간 염증으로 특징되는 기타 간 장애를 이러한 병용요법을 이용하여 치료하는 방법에 관한 것이다. 상기 병용요법은 β-위치에 결합된 산소 및 α-치환기를 가진 불포화 지방산을 포함한다.

배 경 기 술

[0003] 비알코올성 지방간 질환(NAFLD)이 분리된 간 지방증(조직학적으로 >5%의 간세포)을 포함하는 훨씬 더 광범위의 간 질환을 포함한다는 사실에도 불구하고 비알코올성 지방간 질환(NAFLD) 및 비알코올성 지방간염(NASH)은 자주 상호교환적으로 사용된다. 간 지방증은 염증 반응 및 세포 손상을 수반하지 않은 경우 비교적 양성 질환일 가능성이 높다. 하지만, NAFLD 환자의 부분그룹은 비알코올성 지방간염 (NASH)으로 알려진 상태인 간 지방증에 더해 간 세포 손상 및 염증을 가진다. NASH는 조직학적으로 알코올성 지방간염(ASH)과 사실상 구별할 수 없다. NAFLD에서 나타나는 단순 지방증은 단기간 이환율 또는 사망률의 증가와는 연관성이 없는 반면, NASH는 간경변(cirrhosis), 간부전(liver failure), 및 간세포암(hepatocellular carcinoma, HCC)의 위험성을 극적으로 증가

시킨다. NASH로 인한 간경변은 간 이식에 대해 점점 더 빈번해지는 원인이다. 간 원인으로 인한 이환율 및 사망률이 NASH를 가진 환자들에게 크게 증가된 반면, 심혈관계 질환으로 인한 이환율 및 사망률에 보다 더 강하게 연관된다.

[0004] NASH 진단 및 병기 결정(staging)에 대한 통일된 기준은 여전히 논의 중이다. NASH의 주요 조직학적 구성요소는 지방증, 간세포성 팽창 (hepatocellular ballooning), 및 소엽의 염증이고; 섬유증은 NASH의 조직학적 정의의 일부가 아니다. 하지만, 간 조직 검사(단계)에 대한 섬유증의 정도는 예후 예측인 반면, 간 조직 검사(등급)에 대한 염증 및 괴사의 정도는 그렇지 않다.

[0005] NASH와 같이, 알코올성 지방 간 질환으로도 알려진 알코올성 간 질환(ALD)은 지방간 또는 단순 지방증에서 알코올성 간염(즉, ASH)으로 및 최종적으로 간섬유증(hepatic fibrosis) 또는 간경변(cirrhosis)을 갖는 만성 간염으로의 전이를 나타내는 조직학적 단계로 그룹화될 수 있다. 따라서, ASH 및 NASH의 근원은 다를 수 있으나, 각각의 만성 인설트(insult)에 대한 간 반응은 대식 세포 활성화 및 사이토카인 생성을 수반한 호염성(pro-inflammatory) 및 전섬유성(pro-fibrotic) 캐스캐이드(cascade) 및 결과적으로 활성화된 성상세포(stellate cell), 즉 확산하는 근섬유모세포,를 포함해 많은 유사성을 갖는다(*e.g.*, Friedman, SL; Alcoholism: Clinical and Experimental Research. 1999 May; 23(5):904-910. 참조).

[0006] 다양한 조직학적 구성요소에 대해, 오메가-3 지방산으로 치료하여 NAFLD를 가진 환자에 있어 간 지방증을 효과적으로 감소시키는 것으로 나타났다(Scorletti E, et al., Effects of purified eicosapentaenoic and docosahexanoic acids in non-alcoholic fatty liver disease: Results from *WELCOME study, Hepatology. 2014 Oct;60(4):1211-2). 이러한 연구는 만약 치료가 질환의 초기 단계에 확립되면 질환의 그 후의 더 심각한 단계로의 진행을 늦추게 할 수 있음을 제시한다. 하지만, 확연한 조직학적/염증적 변화가 발생한 경우 오메가-3 지방산이 NASH를 치료 및/또는 역전시킬 만큼 충분히 강력한지는 의문이다(Sanyal AJ, et al; EPE-A Study Group, Gastroenterology. 2014 Aug; 147(2):377-84.e1).

[0007] 특히, 나아가 크게 증가된 이환율 및 사망률과 연관되는 간경변으로 간섬유증이 더 진행될 수 있기에, NASH 및 ASH의 섬유화 구성요소를 타겟하는 것은 이러한 징후(indication)의 진행된 형태를 성공적으로 치료하는 것과 관련된다. 만성 간 질환의 임상 연구에서의 주요 완전한 종점을 나타내기도 한다. 예를 들어, 최근 데이터는 NASH 그 자체보다는 섬유증이 간과 연관되거나 연관되지 않은 모두의 사망의 가장 중요한 조직학적 예측 인자임을 시사한다. 나아가, 간경변은 원발성 간암의 강한 보조인자이다.

[0008] WO2016173923A1에는 2-에틸-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타에닐티오)부탄산 (화합물 N)과 같은 황-함유 구조적으로 변형된 지방산이 NASH의 치료에 유용할 수 있음이 개시되어 있다. 이는 화합물 N이 식이 유도 간 섬유증을 예방에 있어 PPAR-감마 작용제인 로시글리타존보다 우수하다는 발견에 기초한다. 화합물 N으로 염증 세포의 간으로의 유입이 방지됨이 나타나 있다. 화합물 N이 아주 가벼운 간 섬유화증 반응을 갖는 모델인 APOE*3Leiden. CETP 마우스에서 (히드록시프롤린/프롤린 비율로 측정된 대로) 섬유증 감소에 효과적이었음이 입증되었다.

[0009] 본원에 참고로 포함된 내용인 BASF AS의 WO2019111048에는 2-(((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-일)옥시)부탄산(화합물 A)과 같은 산소-함유 구조적으로 변형된 지방산이 NASH 및 ASH의 치료에 유용함이 개시되어 있다. 화합물 A는 간 지방증, 염증, 및 섬유증을 포함하는 NASH의 다양한 측면을 다루는 것으로 발견되었다. 이러한 발견은 APOE*3Leiden.CETP 고지방 식이 마우스 모델, 비만 식이 유도된 NASH 마우스 모델(*ob/ob* AMLN 고지방 식이), 스트렙토조토신 주사/고지방 식이 유도된 NASH (STAM) 마우스 모델, 및 메티오닌 및 콜린 결핍 식이 유도된 NASH (CDAA/고지방 식이) 마우스 모델을 포함하여 염증 및 섬유증의 중증 범위의 복수의 로덴트(rodent) NASH 모델에서 반복되었다.

[0010] NASH의 인간 및 동물 모델에 대한 연구는 단독 지방간 질환(hepatosteatosis)과는 대조적으로 지방간염 및 섬유증의 발병에 연관된 복수의 요인들이 있음을 확실하게 보여주었다. 이에는 인슐린 저항성, 산화 스트레스(oxidative stress), 염증, 창자 유래 내독소(gut-derived endotoxin), 및 과도한 간 콜레스트롤 및 담즙산이 포함된다. 이러한 요인들 모두는 유전적으로 민감한 개인에게 중요한 기여 역할을 하는 것이 나타났고, 따라서 이러한 경로를 타겟하는 약물은 NASH의 치료를 위해 개발되고 있다. NASH의 원인 병리론의 복합성은 또한 간 외의 기관의 관여에 연관된다. 예를 들어, 창자 유래 염증성 사이토카인/내독소는 유력한 호염성 자극으로 작용할 수 있다. 나아가, 인슐린 저항성 내장 및 말초 지방질 모두 미리 감작된(sensitized) 간을 유리지방산 및 호염성 아디포카인(pro-inflammatory adipokine)으로 가득 채울 수 있다.

[0011] NASH 및 ASH의 복합성에 기반하여, 병용요법이 이러한 질환에 기여하는 다른 경로 타겟에 바람직할 수 있다.

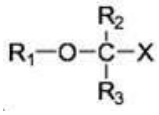
발명의 내용

해결하려는 과제

과제의 해결 수단

[0012] 본 개시는 비알코올성 지방간염(NASH) 및/또는 알코올성 지방간염(ASH)의 치료적 및/또는 예방적 치료를 위한 산소를 함유하는 구조적으로 개선된 지방산 및 하나 이상의 추가 활성제를 포함하는 병용요법을 제공한다. 마찬가지로, 본 개시는 필요한 대상에게 산소-함유 구조적으로 변형된 지방산 및 적어도 하나의 추가 활성제의 투여를 포함하여 NASH 및/또는 ASH를 치료하기 위한 방법을 제공한다.

[0013] 본 개시는 비알코올성 지방간염 (NASH) 및/또는 알코올성 지방간염(ASH)의 치료적 및/또는 예방적 치료 용도의 화학식(II)의 제1 화합물



[0014]

[0015] (II)

[0016] 여기서 R_1 은 3 내지 6의 이중 결합을 갖는 C_{10}-C_{22} 알케닐로부터 선택되고;

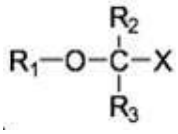
[0017] R_2 및 R_3는 동일하거나 다르고, 수소 원자, 히드록시기, 알킬기, 할로겐 원자, 알콕시기, 아실옥시기, 아실기, 알케닐기, 알키닐기, 아릴기, 알킬티오기, 알콕시카르보닐기, 카르복시기, 알킬설피닐기, 알킬설포닐기, 아미노기, 및 알킬아미노기의 그룹에서 선택되고; 여기서 R_2 및 R_3는 시클로프로판, 시클로부탄, 시클로펜탄 또는 시클로헥산과 같은 시클로알칸을 형성하기 위해 결합될 수 있고;

[0018] X는 카르복실산 또는 그의 유도체이고, 여기서 유도체는 카르복시릭 에스터 같은 카르복시산염; 글리세라이드; 무수물; 카르복사미드; 인지질; 또는 하이드록시메틸; 또는 그의 전구약물임;

[0019] 또는 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 그 염의 용매화물, 및

[0020] 글루카곤 유사 펩타이드 1 (GLP-1) 수용체 작용제, 아세틸-CoA 카르복실라제 (ACC) 억제제, 및 파르네소이드 (farnesoid) X 수용체 (FXR) 작용제에서 선택되는 적어도 하나의 추가적인 활성제를 포함하는 병용요법이 제공된다.

[0021] 본 개시는 마찬가지로 치료를 필요로 하는 대상에게 화학식 (II)의 제1 화합물의 약학적으로 유효한 양의 투여,



[0022]

[0023] (II)

[0024] 여기서 R_1, R_2, R_3, 및 X는 하기에 기재된 바와 같이 정의됨,

[0025] 및 GLP-1 수용체 작용제, ACC 억제제, 및 FXR 작용제로부터 선택되는 적어도 하나의 추가 활성제의 투여를 더 포함하는 대상의 NASH 및/또는 ASH를 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0026] 일부 실시양태에서, GLP-1 수용체 작용제는 세마글루타이드(semaglutide)이고, ACC 억제제는 피르소코스타트(firsocostat)이고, FXR 작용제는 오베티콜릭산(abeticholic acid, OCA)이다.

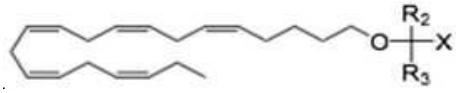
[0027] 일부 실시양태에서, 제1 화합물에서, R_2 및 R_3는 동일하거나 다르고 수소 원자, 알킬기, 알콕시기, 알케닐기로 구성되는 치환기 그룹에서 선택될 수 있고; 또는 R_2 및 R_3는 시클로프로판, 시클로부탄, 시클로펜탄 또는 시클로

헥산과 같은 시클로알칸을 형성하기 위해 결합될 수 있고;

[0028] X는 카르복실산 또는 그의 유도체를 나타내고, 상기 유도체는 카르복시릭 에스터, 글리세라이드 또는 인지질이고;

[0029] 또는 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 이러한 그 염의 용매화물이다.

[0030] 본 개시는 또한, NASH 및/또는 ASH의 치료적 및/또는 예방적 치료 용도의 화학식 (I)의 제1 화합물:

[0031] 

[0032] (I)

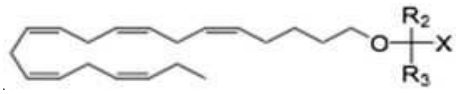
[0033] 여기서 R_2 및 R_3 및 X는 화학식 II에 대해 정의된 대로이고, 특히,

[0034] R_2 및 R_3는 수소 원자 또는 선형, 분지형, 및/또는 시클릭 C_1-C_6 알킬기로부터 독립적으로 선택되고;

[0035] X는 카르복실산 또는 그의 유도체이고, 상기 유도체는 카르복시릭 에스터, 글리세라이드, 또는 인지질임;

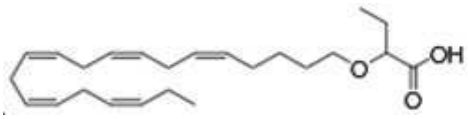
[0036] 또는 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 이러한 그 염의 용매화물, 및 GLP-1 수용체 작용제, ACC-억제제, 및 FXR 작용제로부터 선택되는 적어도 하나의 추가 활성제를 포함하는 병용요법에도 관한 것이다. 일부 실시양태에서, GLP-1 수용체 작용제는 세마글루타이드이고, ACC 억제제는 피르소코스타트이고, FXR 작용제는 오베티콜릭산(OCA) 이다.

[0037] 이와 같이, 본 개시는 화학식 (I)의 제1 화합물:

[0038] 

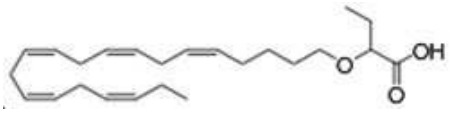
[0039] (I)

[0040] 여기서 R_2 및 R_3 및 X는 상기에 기재된 바와 같이 정의됨,을 약학적으로 유효한 양의 투여를 포함하고, GLP-1 수용체 작용제, ACC 억제제, 및 FXR 작용제로부터 선택되는 적어도 하나의 추가 작용제의 투여를 더 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상의 NASH 및/또는 ASH의 치료 방법에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 상기 화합물은 2-(((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-일)옥시)부탄산(화합물 A):

[0041] 

[0042] 이다.

[0043] 본 개시는 또한 NASH 및/또는 ASH의 치료적 및/또는 예방적 치료 용도의 2-(((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-일)옥시)부탄산(화합물 A):

[0044] 

[0045] 화합물 A

[0046] 또는 약학적으로 허용가능한 염 또는 그의 에스터,

[0047] 및 GLP-1 수용체 작용제, ACC 억제제, 및 FXR 작용제로부터 선택되는 적어도 하나의 추가 활성제를 포함하는 병용요법도 제공한다. 일부 실시양태에서, GLP-1 수용체 작용제는 세마글루타이드, ACC 억제제는 피르소코스타트이고, FXR 작용제는 오베티콜릭산(OCA)이다.

[0048] 본 개시는 또한 NASH 및/또는 ASH를 가진 대상에 대해 병용요법의 효과에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 병용요법의 사용은 대상의 플라즈마 및/또는 간 트리글리세라이드의 수치를 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 병용

요법의 사용은 대상에게서 플라즈마 및/또는 간 콜레스테롤의 수치를 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 상기 병용요법의 사용은 대상의 간 지방증을 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 상기 병용요법의 사용은 대상에게서 간 염증을 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 상기 병용요법의 사용은 대상의 간섬유증을 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 상기 병용요법의 사용은 대상의 지방간염을 역전시킨다.

도면의 간단한 설명

[0049] **도 1a 내지 1b**는 CDAA/고지방 식이 마우스 모델에서 상대적인 몸무게(**도 1a**) 및 간 무게(**도 1b**)에 대한 화합물 A, 세마글루타이드, 피르소코스타트, OCA, 및 그 조합의 8주간 투여의 효과가 도시된다. 상기 동일한 실험 조건이 나머지 도면에 도시된 결과에 적용된다.

도 2a 내지 2b에 플라즈마 알라닌 아미노전달효소(ALT) (**도 2a**) 및 플라즈마 아스파르테이트 아미노전달효소(AST) (**도 2b**)의 수치에 대한 화합물 A, 세마글루타이드, 피르소코스타트, OCA, 및 그 조합의 효과가 도시된다.

도 3a 내지 3b에 플라즈마 트리글리세라이드 (TG) (**도 3a**) 및 플라즈마 총콜레스테롤 (TC) (**도 3b**)에 대한 화합물 A, 세마글루타이드, 피르소코스타트, OCA, 및 그 조합의 효과가 도시된다.

도 4a 내지 4b에 간 TC (**도 4a**) 및 간 TG (**도 4b**)의 상대적 수치에 대한 화합물 A, 세마글루타이드, 피르소코스타트, OCA, 및 그 조합의 효과가 도시된다.

도 5a 내지 5b에 간 지방증 면적(area) (간 지질의 상대적 수치) (**도 5a**) 및 지질 방울을 갖는 간세포의 백분율 (**도 5b**)에 대한 화합물 A, 세마글루타이드, 피르소코스타트, OCA, 및 그 조합의 효과가 도시된다.

도 6에 간 지방증 점수에 대한 화합물 A, 세마글루타이드, 피르소코스타트, OCA, 및 그 조합의 효과가 도시된다.

도 7a 내지 7b에 간 염증 세포 (**도 7a**) 및 간 염증병소(inflammatory foci) (**도 7b**)의 수에 대한 화합물 A, 세마글루타이드, 피르소코스타트, OCA, 및 그 조합의 효과가 도시된다.

도 8a 내지 8b에 소엽 염증(lobular inflammation) (**도 8a**) 및 NAFLD 활성 점수 (**도 8b**)에 대한 화합물 A, 세마글루타이드, 피르소코스타트, OCA, 및 그 조합의 효과가 도시된다.

도 9a 내지 9b에 간 히드록시프롤린(HP) (**도 9a**) 및 갈렉틴-3 발현의 간 면적(**도 9b**)의 상대적 수치에 대한 화합물 A, 세마글루타이드, 피르소코스타트, OCA, 및 그 조합의 효과가 도시된다.

도 10a 내지 10c에 피크로시리우스 레드(picrosirius red, PSR)로 결정되는 간 섬유증 면적 (**도 10a**), PSR로 결정되는 간 시누소이달 섬유증 면적 (**도 10b**) 및 PSR로 결정되는 간 문맥주변부 섬유증 면적 (**도 10c**)에 대한 화합물 A, 세마글루타이드, 피르소코스타트, OCA, 및 그 조합의 효과가 도시된다.

도 11a 내지 11b에 콜라겐 1a1 (Col1a1) 발현의 간 면적 (**도 11a**) 및 α-평활근 액틴 (α-SMA) 발현의 간 면적 (**도 11b**)에 대한 화합물 A, 세마글루타이드, 피르소코스타트, OCA, 및 그 조합의 효과가 도시된다.

도 12에 간 섬유화증 단계에 대한 화합물 A, 세마글루타이드, 피르소코스타트, OCA, 및 그 조합의 효과가 도시된다.

도 13의 A 내지 I는 시리우스 레드 염색을 이용하여, 종결 시 간 형태의 대표적 이미지를 나타낸다 (배율 20x, 스케일 바 = 100 μm).

도 14의 A 내지 I는 H&E 염색을 이용하여, 종결 시 간 형태의 대표적 이미지를 나타낸다(배율 20x, 스케일바 = 100 μm)

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0050] 본 개시의 일 측면의 맥락에서 기재된 실시양태 및 특징들은 본 개시의 다른 측면에서도 적용됨에 유의해야 할 것이다. 특히, 본 개시에 따른 비알코올성 지방간염 또는 알코올성 지방간염을 치료하는 방법에 적용되는 실시양태들은 모두 본 개시에 따라 비알코올성 지방간염 또는 알코올성 지방간염의 치료에 사용되는 화합물 및/또는 병용요법에 대한 측면에도 적용된다.

[0051] 본 개시의 특정 측면들이 이하 더욱 상세히 설명된다. 본 출원에서 사용되고 본문에 명확히 된 바에 따라 용어 및 정의는 본 개시 내에서의 의미를 표현하려는 것이다.

[0052] 문맥에서 달리 기술되지 않는 한, 단수형의 용어는 복수형을 포함한다.

[0053] 달리 특정되지 않는 한, “대략” 및 “약”이라는 용어는 참조된 수치 또는 값과 거의 동일한 것을 의미한다. 본 명세서에서, “대략” 및 “약”이라는 용어는 일반적으로 특정된 양, 빈도, 또는 값의 ± 5%를 포괄하는 것으로 이해되어야 할 것이다.

[0054] “치료하다(treat),” “치료 단계(treating)” 및 “치료(treatment)”라는 용어는 사람 또는 사람 외의 포유동물에게 유익을 줄 수 있는 치료적 또는 예방적 적용이라면 어떠한 것이든 포함된다. 본 개시의 범위에는 의학 및 수의학 치료 모두 포함된다. 치료는 기존 질환에 대응하는 것일 수도 있고, 또는 예방적, 즉 방지용일 수 있다.

[0055] “예방 및/또는 치료” 및 “치료적 및/또는 예방적 치료”라는 용어들은 서로 혼용되어 사용될 수 있다. 통상적으로 본 개시의 화합물 및/또는 병용요법은 치료, 즉 NASH 또는 ASH의 치료적 치료에 대해 사용될 것이다. 하지만, 일부 경우에는 예를 들어 환자가 NASH 또는 ASH와 연관된 하나 또는 복수의 위험 요소를 갖은 경우에, 조성물이 NASH 또는 ASH의 예방적 치료에 사용될 것도 예측된다.

[0056] “역전한다(reverse)” 및 “회귀한다(regress)” 및 그 변형 (예를 들어, 역전, 회귀)의 표현은 기존 상태의 중증도 또는 그 상태의 매개변수를 치료 시작시의 수치보다 더 양호한 수치로 감소시키는 치료에 관해 본문에서 사용된다.

[0057] 본원에서 사용되는 “투여하다,” “투여,” 및 “투여 단계”라는 용어는 (1) 본 개시에 따른 화합물 및/또는 병용요법을 건강 요원 (health practitioner) 또는 그의 지시 하의 위임인이 제공, 부여, 도싱 및/또는 처방하는 것, 및 (2) 본 개시에 따른 조성물을 사람 또는 사람 외의 포유동물에게 또는 사람 스스로 투여, 섭취 또는 소비하는 것을 의미한다.

[0058] “병용하여 투여된” 및 “병용-투여” 또는 “병용투여”라는 표현은 혼용되어 사용되고 (a) 화학식(I) 또는 (II) 또는 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 전술한 임의의 그 염의 용매화물; 및 (b) 적어도 하나의 추가 활성제를, 조화된 방식으로 함께 투여하는 것을 말한다. 예를 들어, 병용 투여는 동시 투여, 순차적 투여, 중복 투여, 간격 투여, 연속 투여, 또는 그 조합일 수 있다. 투여의 방식은 화합물 및 추가 활성제에 따라 상이할 수 있고, 병용 투여에는 경구(oral), 피하주입(subcutaneous), 설하(sublingual), 점막관통(transmucosal), 비경구(parenteral), 정맥(intravenous), 동맥(intra-arterial), 복강(intra-peritoneal), 구강(buccal), 설하, 국소(topical), 질(vaginal), 직장(rectal), 안구(ophthalmic), 귀(otic), 비강(nasal), 흡입(inhaled), 및 경피(transdermal), 또는 그 조합과 같은 임의의 투여 방식을 포함한다. 비경구 투여의 예로는 정맥(IV) 투여, 동맥 투여, 근육(intramuscular) 투여, 피하 투여, 골내(intraosseous) 투여, 경막내(intrathecal) 투여, 또는 그 조합을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 화학식(I) 또는 (II)의 화합물 및 추가 활성제는 경구 또는 비경구와 같이 독립적으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 화학식(I) 또는 (II)의 화합물 및 추가 활성제는 모두 경구 투여된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물은 경구로 투여되고 추가 활성제는 비경구로 투여된다. 비경구 투여는 주사 또는 주입(infusion)에 의해 수행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 개시의 방법 및/또는 용도는 적어도 둘의 서로 다른 활성제, 화학식(I) 또는 (II)의 화합물과 각각 추가 활성제를 사용하는 NASH 또는 ASH의 치료적 및/또는 예방적 치료에 대한 것이다. 상기 적어도 두 활성제는 “병용 제품(combined product)” 또는 “병용요법”으로 보일 수 있고, 여기서 상기 작용제는 예를 들어 별도로 포장되고, 여기서 두 작용제는 최적의 의도된 효과 달성에 필요하다.

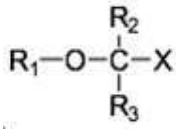
[0059] “약학적으로 유효한 양”이라는 용어는 의도된 약리 및/또는 치료 효과를 달성하기에 충분한 양, 즉 의도한 목적에 유효한 개시된 화합물의 양을 의미하고, “치료적으로 유효한 양”과 혼용되어 사용 가능하다. 개개의 대상/환자의 필요사항은 다양할 수 있으나, 개시된 화합물의 유효한 양의 최적 범위를 결정하는 것은 해당 기술분야의 기술 내에서 가능하다. 일반적으로, 현재 개시된 화합물 및/또는 병용요법으로 질병 및/또는 질환을 치료하기 위한 투약 요법(dosage regimen)은 대상/환자의 유형, 연령, 체중, 성별, 식이, 및/또는 의학적 상태와 같은 다양한 요인에 따라 결정될 수 있다.

[0060] “약학 조성물”이라는 용어는 의약 용도에 적합한 임의의 형태의 본 개시에 따른 화합물 또는 화합물의 조합을 의미한다.

[0061] 화학식(I) 및 (II)의 화합물은, 거울상이성질체(enantiomers), 부분입체이성질체(diastereomers), 또는 그 혼합물을 포함하여, 다양한 입체 이성질체 형태로 존재할 수 있다. 본 개시는 화학식(I) 및 (II)의 화합물의 모든 광학 이성질체 및 이들의 혼합물을 포괄하는 것으로 이해될 것이다. 따라서, 부분입체이성질체, 라세미체

(racemates), 및/또는 거울상이성질체로 존재하는 본 개시의 화학식 (I) 및 (II)의 화합물은 본 개시의 범위내에 속한다.

[0062] 일부 실시양태에서, 본 개시의 병용요법은 비알코올성 지방간염 (NASH) 및/또는 알코올성 지방간염(ASH)의 치료적 및/또는 예방적 치료 용도의 화학식(II)의 제1 화합물,



[0063]

[0064] (II)

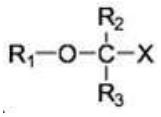
[0065] 여기서 R_1은 3 내지 6의 이중결합을 갖는 C_{10}-C_{22} 알케닐기로부터 선택되고;

[0066] R_2 및 R_3은 동일하거나 다를 수 있고 수소 원자, 히드록시기, 알킬기, 할로겐 원자, 알콕시기, 아실옥시기, 아실기, 알케닐기, 알키닐기, 아릴기, 알킬티오기, 알콕시카르보닐기, 카르복시기, 알킬설피닐기, 알킬설포닐기, 아미노기, 및 알킬아미노기를 포함하는 치환기 그룹에서 선택될 수 있고, 여기서 R_2 및 R_3는 시클로프로판, 시클로부탄, 시클로펜탄, 또는 시클로헥산과 같은 시클로알칸을 형성하기 위해 결합될 수 있고;

[0067] X는 카르복실산 또는 그 유도체를 나타내고, 상기 유도체는 카르복시릭 에스터와 같은 카르복시산염; 글리세라이드; 무수물; 카르복사미드; 인지질; 또는 히드록시메틸; 또는 그의 전구약물임; 또는 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 그러한 염의 용매화물, 및

[0068] 적어도 하나의 추가 활성제를 포함한다.

[0069] 유사하게, 본 개시는 지방간 질환의 치료적 및/또는 예방적 치료 용도의 화학식(II)의 제1 화합물



[0070]

[0071] (II)

[0072] 여기서 R_1는 3 내지 6 이중 결합을 갖는 C_{10}-C_{22} 알케닐기로부터 선택되고;

[0073] R_2 및 R_3는 같거나 다르고 수소 원자, 히드록시기, 알킬기, 할로겐 원자, 알콕시기, 아실옥시기, 아실기, 알케닐기, 알키닐기, 아릴기, 알킬티오기, 알콕시카르보닐기, 카트복시기, 알킬설피닐기, 알킬설포닐기, 아미노기, 및 알킬아미노기로 구성된 치환기 그룹으로부터 선택될 수 있고, 여기서 R_2 및 R_3 는 시클로프로판, 시클로부탄, 시클로펜탄 또는 시클로헥산과 같은 시클로알칸을 형성하기 위해 결합될 수 있고;

[0074] X는 카르복실산 또는 그 유도체를 나타내고, 여기서 상기 유도체는 카르복시릭 에스터와 같은 카르복실산염; 글리세라이드; 무수물; 카르복사미드; 인지질; 또는 히드록시메틸; 또는 그의 전구약물임; 또는 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 그 염의 용매화물, 및

[0075] 적어도 하나의 추가 활성제를 포함하는 병용요법에 관한다. 일부 실시양태에서, 상기 지방간 질환은 비알코올성 지방간 질환(NAFLD)이다. 일부 실시양태에서, 상기 지방간 질환은 알코올성 지방간 질환(ALD)이다. 일부 실시양태에서, 상기 지방간 질환은 염증 반응 및 세포 손상을 수반하지 않는다.

[0076] 일부 실시양태에서, 상기 적어도 하나의 추가 활성제는 글루카곤-유사 펩타이드 1 (GLP-1) 수용체 작용제, 아세틸-CoA 카르복실라제 (ACC) 억제제, 및 파르네소이드 X 수용체 (FXR) 작용제로부터 선택된다.

[0077] 일부 실시양태에서, 상기 적어도 하나의 추가 활성제는 GLP-1 수용체 작용제에서 선택된다. 일부 실시양태에서, 상기 적어도 하나의 추가 활성제는 ACC 억제제에서 선택된다. 일부 실시양태에서, 상기 적어도 하나의 추가 활성제는 FXR 작용제에서 선택된다.

[0078] 일부 실시양태에서, 상기 GLP-1 수용체 작용제는 세마글루타이드이다. 일부 실시양태에서, 상기 ACC 억제제는 피르소코스타트이다. 일부 실시양태에서, 상기 FXR 작용제는 오베티콜릭산(OCA)이다.

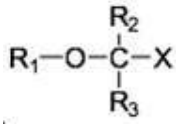
[0079] 일부 실시양태에서, 상기 적어도 하나의 추가 활성제는 세마글루타이드이다. 일부 실시양태에서, 상기 적어도 하나의 추가 활성제는 피르소코스타트이다. 일부 실시양태에서, 상기 적어도 하나의 추가 활성제는 오베티콜릭산(OCA)이다.

[0080] 일부 실시양태에서, 상기 제1 화합물에서 R_1은 5 또는 6개의 이중결합과 같은 3 내지 6 이중 결합을 갖는 C_{18}-C_{22} 알케닐기이다. 일부 실시양태에서, 단일 이중 결합은 오메가-3 위치에 있다.

[0081] 바람직한 실시양태에서, 제1 화합물에 있어, R_2 및 R_3는 수소 원자 및 선형, 분지형 및/또는 시클릭 C_1-C_6 알킬기에서 독립적으로 선택된다. 일부 실시양태에서, R_2 및 R_3 중 적어도 하나는 수소 원자, 메틸기, 에틸기, n-프로필기, 이소프로필기, 부틸기 및 펜틸기에서 선택된다.

[0082] 일부 실시양태에서, 제1 화합물에 있어, X는 카르복실산 또는 카르복시릭 에스터; 또는 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 이러한 그 염의 용매화물을 나타낸다..

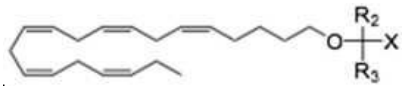
[0083] 일부 실시양태에서, 치료를 필요로 하는 대상에게 NASH 및/또는 ASH를 치료하는 방법이 제공되고, 방법은 대상에게 화학식(II)의 제1 화합물, 화학식(II)은:

[0084] 

[0085] (II)

[0086] 여기서 R_1, R_2, R_3, 및 X은 상기 기재된 대로 정의됨; 그의 전구약물; 또는 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 이러한 그 염의 용매화물; 및 적어도 하나의 추가 활성제의 약학적으로 유효한 양을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 추가 활성제는 글루카곤-유사 펩타이드 1 (GLP-1) 수용체 작용제, 아세틸-CoA 카르복실라제 (ACC) 억제제, 및 파르네소이드 X 수용체 (FXR) 작용제로부터 선택된다.

[0087] 일부 실시양태에서, 본 개시는 치료를 필요로 하는 대상에게 비알코올성 지방간염 또는 알코올성 지방간염을 치료하는 방법을 제공하고, 방법은 화학식(I)의 제1 화합물:

[0088] 

[0089] (I)

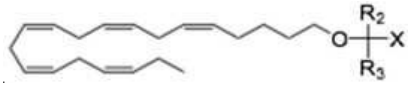
[0090] 여기서 R_2, R_3 및 X는 화학식(II)와 동일하게 정의됨, 및 GLP-1 수용체 작용제, ACC 억제제, 및 FXR 작용제로부터 선택되는 적어도 하나의 추가 활성제의 약학적으로 유효한 양을 병용요법을 대상에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 GLP-1 수용체 작용제는 세마글루타이드이고, 상기 ACC 억제제는 피르소코스타트이고, 상기 FXR 작용제는 오베티콜린이다.

[0091] 일부 실시양태에서, 화학식(I)의 화합물에 대해, R_2 및 R_3는 수소 원자 또는 선형, 분지형, 및/또는 시클릭 C_1-C_6 알킬기에서 독립적으로 선택되고; 및

[0092] X는 카르복실산 또는 카르복시릭 에스터; 또는 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 전술된 것들 중 임의의 이러한 염의 용매화물이다.

[0093] 본 개시는 유사하게 치료를 필요로 하는 대상에게 지방간 질환을 치료하는 방법을 제공하고, 방법은 대상에 대해 화학식 (I) 또는 (II)의 제1 화합물, 여기서 R_1, R_2, R_3, 및 X는 상기에 기재된 바와 같이 정의됨, 및 GLP-1 수용체 작용제, ACC 억제제, FXR 작용제로부터 선택되는 적어도 하나의 추가 활성제의 약학적으로 유효한 양을 포함하는 병용요법을 포함한다. 일부 실시양태에서, GLP-1 수용체 작용제는 세마글루타이드이고, ACC 억제제는 피르소코스타트이고, FXR 작용제는 오베티콜린이다. 일부 실시양태에서, 지방간 질환은 비알코올성 지방간 질환(NAFLD)이다. 일부 실시양태에서, 지방간 질환은 알코올성 지방간 질환(ALD)이다. 일부 실시양태에서, 지방간 질환은 염증 반응 및 세포 손상을 수반하지 않는다.

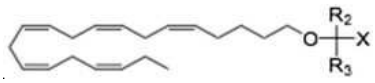
[0094] 일부 실시양태에서, 본 개시는 NASH 및/또는 ASH의 치료 용도의 화학식 (I)의 제1 화합물:

[0095] 

[0096] (I)

[0097] R_2, R_3 및 X는 화학식(II)과 동일하게 정의됨, 및 GLP-1 수용제 작용제, ACC 억제제, 및 FXR 작용제에서 선택되는 적어도 하나의 추가 활성제를 포함하는 병용요법을 제공한다. 일부 실시양태에서, GLP-1 수용제 작용제는 세마글루타이드이고, ACC 억제제는 피르소코스타트이고, FXR 작용제는 오베티콜린이다.

[0098] 일부 실시양태에서, 본 개시는 지방간 질환 치료 용도의 화학식(I)의 제1 화합물:

[0099] 

[0100] (I)

[0101] 여기서 R_2, R_3 및 X은 화학식(II)과 동일하게 정의됨, 및 GLP-1 수용제 작용제, ACC 억제제, 및 FXR 작용제로부터 선택되는 적어도 하나의 추가 활성제를 포함하는 병용요법을 제공한다. 일부 실시양태에서, GLP-1 수용체 작용제는 세마글루타이드이고, ACC 억제제는 피르소코스타트이고, 및 FXR 작용제는 오베티콜린이다. 일부 실시양태에서, 지방간 질환은 비알코올성 지방간 질환 (NAFLD)이다. 일부 실시양태에서, 지방간 질환은 알코올성 지방간 질환(ALD)이다. 일부 실시양태에서, 지방간 질환은 염증 반응 및 세포손상을 수반하지 않는다.

[0102] 일부 실시양태에서, 화학식(I)의 화합물에 있어, R_2 및 R_3는 수소 원자 또는 선형, 분지형, 및/또는 시클릭 C_1-C_6 알킬기로부터 독립적으로 선택되고;

[0103] X는 카르복실산 또는 카르복시릭 에스터; 또는 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 전술된 임의의 이러한 염의 용매화물이다.

[0104] R_2 및 R_3 가 서로 다른 경우에, 화학식 (I) 및 화학식 (II)의 화합물은 입체 이성질체 형태로 존재할 수 있다. 본 개시는 화학식(I) 및 (II)의 화합물의 모든 광학 이성질체 및 이들의 혼합물을 포괄하는 것으로 이해될 것이다.

[0105] 적어도 일 실시양태에 있어서, R_2 및 R_3는 수소 원자, 메틸기, 에틸기, n-프로필기, 이소프로필기, 부틸기, 및 펜틸기의 그룹에서 독립적으로 선택된다.

[0106] 적어도 일 실시양태에 있어서, R_2 및 R_3는 수소 원자, 메틸기, 및 에틸기의 그룹에서 독립적으로 선택된다.

[0107] 적어도 일 실시양태에 있어서, R_2 및 R_3 중 하나는 수소 원자이고, R_2 및 R_3 중 다른 하나는 C_1-C_3 알킬기에서 선택된다. 일 실시양태에서, R_2 및 R_3 중 하나는 수소 원자이고, R_2 및 R_3 중 다른 하나는 메틸기 및 에틸기에서 선택된다. 일부 실시양태에서, R_2 및 R_3 중 하나는 수소 원자이고, 다른 하나는 에틸기이다.

[0108] 화학식 (I) 및 (II)의 화합물에 있어, R_2 및 R_3는, 일부 실시양태에서, 독립적으로 C_1-C_6 알킬기이다. 일부 실시양태에서는, R_2 및 R_3 모두 C_1-C_3 알킬기이다. 일부 실시양태에서, R_2 및 R_3는 같거나 다르고, 각각은 독립적으로 메틸기, 에틸기, n-프로필기, 및 이소프로필기에서 선택된다. 일부 실시양태에서, R_2 및 R_3는 동일하고, 메틸기의 쌍, 에틸기의 쌍, n-프로필기의 쌍 및 이소프로필기의 쌍에서 선택된다. 적어도 한 실시양태에서, R_2 및 R_3는 에틸기이다. 일부 실시양태에서, R_2 및 R_3 중 하나는 메틸기이고, 다른 하나는 에틸기이다. 일부 실시양태에서, R_2 및 R_3중 하나는 에틸기이고, 다른 하나는 n-프로필기이다.

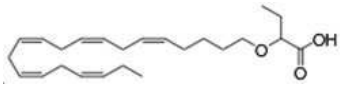
[0109] 적어도 일 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물은 거울상이성질체 (R형 또는 S형), 부분입체이성질체, 또는 이들의 혼합물 같은 이들의 다양한 입체 이성질체 형태로 존재한다. 적어도 한 실시양태에 있어서, 상기 화합물은 라세미체로 존재한다.

[0110] 화학식 (I) 또는 (II)에 따른 화합물이 적어도 하나의 입체발생 중심을 갖는 반대이온의 염, 또는 적어도 하나

의 입체발생 중심을 갖는 알코올의 에스터인 경우에, 상기 화합물은 복수의 입체 중심을 가질 수 있다. 이러한 경우에, 본 개시의 화합물은 부분이성질체로 존재할 수 있다. 따라서, 적어도 하나의 실시양태에서, 본 개시의 화합물들은 적어도 하나의 부분이성질체로 존재한다.

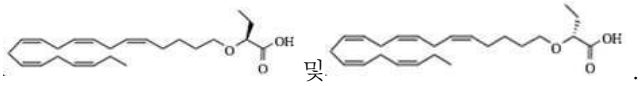
[0111] 일부 실시양태에서, 화학식 (II) 또는 (I)의 화합물은 피르소코스타트와 병용하여 투여된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (II) 또는 (I)의 화합물은 OCA와 병용하여 투여된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (II) 또는 (I)의 화합물은 세마글루타이드와 병용하여 투여된다.

[0112] 적어도 일 실시양태에서, 본 개시의 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물은 2-(((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-일)옥시)부탄산 (화합물A)이다:

[0113] 

[0114] (화합물A).

[0115] 적어도 일 실시양태에서, 본 개시의 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물은 다음의 화학식으로 나타나는 그 S형 및/또는 R형으로 존재하는 2-(((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-일)옥시)부탄산 (화합물A)이다:

[0116]  및 .

[0117] 일부 실시양태에서, 2-(((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-일)옥시)부탄산 (화합물A)이 피르소코스타트, OCA, 및 세마글루타이드에서 선택되는 적어도 하나의 추가 활성제와 병용하여 투여된다.

[0118] 일부 실시양태에서, 병용요법은 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물 및 세마글루타이드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 병용요법은 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물 및 피르소코스타트를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 병용요법은 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물 및 OCA를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물은 2-(((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-일)옥시)부탄산 (화합물A)이다.

[0119] 일부 실시양태에서, 상기 병용요법을 이용하여 대상에서 플라즈마 및/또는 간 트리글리세라이드의 수치를 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 상기 병용요법을 이용하여 대상에서 플라즈마 및/또는 간 콜레스테롤 수치를 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 상기 병용요법을 이용하여 대상에서 간 지방증을 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 상기 병용요법을 이용하여 대상에서 간 염증을 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 상기 병용요법을 이용하여 간섬유증을 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 상기 병용요법을 이용하여 지방간염을 역전시킨다.

[0120] 전술된 바와 같이, 복수의 독립적 및 상호의존적 대사, 염증, 및 궁극적으로 섬유 구성요소들이 인간 NASH의 발병에 수렴된다. 임의의 성공적인 치료는 예를 들어 업스트림 대사/염증 타겟을 통하는 것과 같이 NASH의 복수의 측면을 다뤄야 할 가능성이 높다. 하지만, 섬유화 발병이 임상 결과와 연관되어, NASH 치료는 염증 구성요소를 타겟하면서도 섬유증 발병을 감소시키거나 예방적으로 치료해야 한다. 포함된 예시들은 화합물 A와 같은 산소를 함유한 구조적으로 변형된 지방산을 포함하는 병용요법의 놀랍고 예상하지 못한 강력한 항염증 및 항섬유화 효과뿐만 아닌 지방증에 대한 강력한 효과를 나타낸다. 이러한 발견은 인간 대상에게 NASH 및 ASH의 치료적 및/또는 예방적 치료에 사용하기 위한 병용요법에서의 본 개시의 산소 함유 화합물의 용도를 지지한다.

[0121] 화합물 A 및 피르소코스타트, 오베티콜릭산(OCA) 및 세마글루타이드 중 적어도 하나를 포함하는 병용요법이 예를 들어 화합물 A 단독 보다 식이 유도된 NASH 마우스 모델인, CDAA-HFD(콜린-결핍 고지방 식이)에 있어 피크로시리우스 레드 염색의 조직학적 평가로 측정되는 섬유화 면적과 같은 섬유증의 발병을 감소하거나 예방적으로 치료하고 간경변증의 마커를 역전시키는 데에 있어 더 큰 효능을 가진다는 놀라운 발견이다. 예를 들어, 화합물 A 및 세마글루타이드의 조합은 화합물 A 및 세마글루타이드 둘 다 단독과 비교해서 뿐만 아니라 비히클에 비해 피크로시리우스 레드(PSR)로 결정되는 간의 섬유화 면적, 및 섬유화 시누소이달 면적을 현저하게 감소시켰다(도 10a 및 10b). 화합물 A 및 OCA의 조합은 화합물 A 및 OCA 단독 뿐만 아니라 비히클에 비해 α-SMA 발현 간 면적을 현저하게 감소시켰다 (도 11b). 놀랍게도, 화합물 A와 OCA 어느 것도 비히클에 비해 α-SMA 간 함량을 현저하게 영향을 주지 못함에도 불구하고 이러한 조합은 현저한 효과를 가졌다.

[0122] 화합물 A 및 세마글루타이드의 조합과 화합물 A 및 피르소코스타트의 조합은 요법 개시하기 전에 존재하던 베이

스라인 수치 이하로 갈렉틴-3 발현 간 면적을 예상하지 못하게 감소시켰다 (도 9b). 이는 비히클에 비해 세마글루타이드와 피르소코스타트 어느 것도 갈렉틴-3 간 함량에 현저한 효과를 가지지 못하는 점을 보면 놀라운 것이다. 갈렉틴-3는 섬유화 및 염증의 간 마커이다.

[0123] NASH 관련 이환율 및 사망률에서의 섬유화의 중요성을 고려할 때에, 본원에 기재된 CDAA-유도된 NASH 모델 결과가 본원에 나타난 병용요법이 NASH와 관련된 합병증의 치료에 효과적이라는 개념을 뒷받침한다. 이러한 발견은 염증반응에 대한 병용요법의 효과 뿐만 아니라 지방증에 대한 병용요법의 효과로도 뒷받침된다. 놀랍게도, 피르소코스타트를 조합한 화합물 A, 세마글루타이드를 조합한 화합물 A, 및 OCA를 조합한 화합물 A 모두 치료 개시 전 존재하던 베이스라인 수치 이하로 염증 세포 및 염증 병소의 수를 감소시켰다(도 7a 및 7b). 화합물 A만으로도 염증도의 이러한 지표를 베이스라인 수치 이하로 감소시켰다. 세마글루타이드 단독으로는 비히클에 비해 현저한 효과를 갖지 못하지만, 화합물 A 및 세마글루타이드의 조합은 놀랍게도 화합물 A 단독보다 염증 세포 및 염증 병소를 현저하게 감소시켰다.

[0124] 병용요법은 지방증도 현저하게 감소시켰다. 예를 들어, 피르소코스타트와 조합한 화합물 A, 세마글루타이드와 조합한 화합물 A, 및 OCA와 조합한 화합물 A로의 치료는 모두 이러한 개개의 화합물의 단일요법으로 치료한 그룹에 비해 간 트리글리세라이드 수치의 큰 감소를 나타낸다(도 4b). 특히, 세마글루타이드 단독으로는 비히클에 비해 간 트리글리세라이드 수치에 현저하게 영향을 주지 못한 반면, 화합물 A 및 세마글루타이드의 조합은 각 약제 단독 보다 간 트리글리세라이트의 수치가 현저한 감소하는 결과가 나타났다. 나아가, 화합물 A 및 피르소코스타트의 조합이 각 약제 단독 보다 간 트리글리세라이드 수치를 크고 현저하게 감소시키는 것은 예측되지 않았다.

[0125] 화합물 A 및 세마글루타이드, 화합물과 피르소코스타트의 조합 각각으로 얻어진 상기 놀라운 결과는 간 지방증 면적(도 5a) 및 지질 방울을 갖는 간세포의 백분율(도 5b)에 대한 효과에서 유사하게 나타났다. 특히, 세마글루타이드 단독으로는 비히클과 비교하여 두 매개변수 둘 다에 큰 영향을 미치지 않은 반면, 화합물 A 및 세마글루타이드의 조합은 화합물 A 단독보다 간 지방증 면적 및 지질 방울을 갖는 간세포의 백분율을 현저하게 낮추었다. 화합물 A 및 피르소코스타트의 조합은 화합물 A 또는 피르소코스타트 단독보다 간 지질 함량 및 지질 방울을 갖는 간세포의 백분율을 훨씬 더 큰 정도로 현저하게 낮추었다. 이러한 조합들의 우월한 효과들은 지방증의 발달 (도 6) 및 NAFLD 활성 점수 (NAS) (도 8b)에 더 반영된다.

[0126] 화학식(II) 또는 화학식(I)의 화합물 및 글루카곤-유사 펩타이드-1 (GLP-1) 수용체 작용제, 아세틸-CoA 카르복실라제(ACC) 억제제, 및 파르네소이드 X 수용체 (FXR) 작용제에서 선택되는 적어도 하나의 추가 활성제를 포함하는 본 개시의 상기 병용요법이 비알코올성 지방간염(NASH) 또는 간 지방증, 섬유화, 및/또는 염증으로 특징되는 기타 간 질환을 치료 및/또는 역전시키도록 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서는, NASH의 상기 치료는 예방적일 수 있다. 나아가, 상기 화합물은 NASH와 관련된 적어도 하나의 질병, 질환 또는 위험 요소를 치료하기 위해 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, NASH와 관련된 적어도 하나의 질병, 질환, 또는 위험 요소의 상기 치료는 예방적일 수 있다.

[0127] NASH와 알코올성 지방간염 (ASH) 사이의 호염성 및 전섬유성 메커니즘의 유사성을 보면, NASH 모델에서 본원에 기재된 개시된 화합물의 상기 항염증성 및 항섬유화성 효과는 따라서 ASH의 치료 및/또는 역전, 특히 진행성 ASH 및 관련된 섬유화의 진행 방지 및 회귀 유도에 대해 연관된다.

[0128] 따라서, 화학식(II), 또는 화학식(I)의 화합물, 및 글루카곤 유사 펩타이드 1 (GLP-1) 수용체 작용제, 아세틸-CoA 카르복실라제 (ACC) 억제제, 및 파르네소이드 X 수용체(FXR) 작용제에서 선택되는 적어도 하나의 추가 활성제를 포함하는 상기 병용요법이 ASH의 치료 및/또는 역전을 위해 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, ASH의 상기 치료는 예방적일 수 있다. 나아가, 상기 화합물이 ASH와 관련된 적어도 하나의 질병, 질환 또는 위험 요소의 치료에 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, ASH와 관련된 적어도 하나의 질병, 질환, 또는 위험 요소의 치료는 예방적일 수 있다.

[0129] 일부 실시양태에서, 화학식(I) 또는 (II)의 화합물 및 GLP-1 수용체 작용제, ACC 억제제, 및 FXR 작용제에서 선택되는 적어도 하나의 추가 활성제를 포함하는 상기 병용요법이 NASH 또는 ASH를 가진 대상에서 플라즈마 트리글리세라이드 및/또는 콜레스테롤의 수치를 감소시키기 위해 사용된다.

[0130] 일부 실시양태에서, 화학식(I) 또는 (II)의 화합물 및 GLP-1 수용체 작용제, ACC 억제제, FXR 작용제에서 선택되는 적어도 하나의 추가 활성제를 포함하는 상기 병용요법은 치료 요법을 받지 않은 NASH 또는 ASH를 가진 대상에 비해 NASH 또는 ASH를 가진 대상에 있어 간 지방증을 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 상기 병용요법은 치

료 요법을 받지 않은 NASH 또는 ASH를 가진 대상에 비해 NASH 또는 ASH를 가진 대상에 있어 상대적 간 트리글리세라이드 및/또는 콜레스테롤 수치를 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 상기 병용요법은 치료 요법을 받지 않은 NASH 또는 ASH를 가진 대상에 비해 NASH 또는 ASH를 가진 대상에 있어 간 지질의 간 지방증 면적을 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 상기 병용요법은 치료 요법을 받지 않은 NASH 또는 ASH를 가진 대상에 비해 NASH 또는 ASH를 가진 대상에 있어 지질 방울을 가진 간세포의 백분율을 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 상기 병용요법은 치료 요법을 받지 않은 NASH 또는 ASH를 가진 대상에 비해 NASH 또는 ASH를 가진 대상에 있어 지방증 점수를 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 상기 병용요법은 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물 및 세마글루타이드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 병용요법은 화학식(I) 또는 (II)의 화합물 및 피르소코스타트를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 병용요법은 화학식(I) 또는 (II)의 화합물 및 OCA를 포함한다. 일부 실시양태에서, 화학식(I) 또는 (II)의 화합물은 화합물 A이다.

[0131] 일부 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물 및 GLP-1 수용체 작용제, ACC 억제제, FXR 작용제에서 선택되는 적어도 하나의 추가 활성제를 포함하는 상기 병용요법은 치료 요법을 받지 않은 지방간 질환을 가진 대상에 비해 지방간 질환을 가진 대상에 있어 간 지방증을 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 상기 병용요법은 치료 요법을 받지 않은 지방간 질환을 가진 대상에 비해 지방간 질환을 가진 대상에 있어 상대적 간 트리글리세라이드 및/또는 콜레스테롤 수치를 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 상기 병용요법은 치료 요법을 받지 않은 지방간 질환을 가진 대상에 비해 지방간 질환을 가진 대상에 있어 간 지질의 간 지방증 면적을 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 상기 병용요법은 치료 요법을 받지 않은 NASH 또는 ASH를 가진 대상에 비해 지방간 질환을 가진 대상에 있어 지질 방울을 가진 간세포의 백분율을 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 상기 병용요법은 치료 요법을 받지 않은 지방간 질환을 가진 대상에 비해 지방간 질환을 가진 대상에 있어 지방증 점수를 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 상기 병용요법은 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물 및 세마글루타이드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 병용요법은 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물 및 피르소코스타트를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 병용요법은 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물 및 OCA를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물은 화합물 A이다. 일부 실시양태에서, 상기 지방간 질환은 비알코올성 지방간 질환(NAFLD)이다. 일부 실시양태에서, 상기 지방간 질환은 알코올성 지방간 질병(ALFD)이다. 일부 실시양태에서, 상기 지방간 질병은 염증 반응 및 세포 손상을 수반하지 않는다.

[0132] 대상의 지방증 점수는 NAFLD 활성 점수(NAS)의 구성요소로써 및 본원의 생물학적 실시예로 기재된 바 대로, Kleiner et al., *Hepatology*, 2005; 41에 명시된 기준으로 결정된다. 특히, 실시예의 표 3에 나타난 바와 같이, NAS는 지질 방울을 가진 간 세포의 백분율에 의해 결정되는 지방증, 염증 병소의 수로 결정되는 소엽 염증, 및 팽창 변성(ballooning degeneration)의 정량적 평가에 의해 평가되는 종합 점수이다. 염증 반응 및 세포 손상을 수반하지 않은 지방간 질환은 NAS 평가로 평가되는 소엽 염증도 팽창 변성도 가지지 않는다. 상기 간 지방증 면적은 생물학적 실시예에 기재된 대로 결정된다.

[0133] 일부 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물 및 GLP-1 수용체 작용제, ACC 억제제, FXR 작용제에서 선택되는 적어도 하나의 추가 활성제를 포함하는 상기 병용요법은 치료 요법을 받지 않은 NASH 또는 ASH를 가진 대상에 비해 NASH 또는 ASH를 가진 대상에 있어 간 염증을 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 상기 병용요법은 치료 요법을 받지 않은 NASH 또는 ASH를 가진 대상에 비해 NASH 또는 ASH를 가진 대상에 있어 간 염증 세포의 수 및/또는 간 염증 병소의 수를 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 상기 병용요법은 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물 및 세마글루타이드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 병용요법은 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물 및 피르소코스타트를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 병용요법은 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물 및 OCA를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물은 화합물 A이다.

[0134] 일부 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물 및 GLP-1 수용체 작용제, ACC 억제제, FXR 작용제로부터 선택되는 적어도 하나의 추가 활성제를 포함하는 상기 병용요법은 치료 요법을 받지 않은 NASH 또는 ASH를 가진 대상에 비해 NASH 또는 ASH를 가진 대상에 있어 NAFLD 활성 점수(NAS)를 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 상기 병용요법은 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물 및 세마글루타이드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 병용요법은 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물 및 피르소코스타트를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 병용요법은 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물 및 OCA를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물은 화합물 A이다.

[0135] 대상의 NAFLD 활성 점수(NAS)는 Kleiner et al., *Hepatology*, 2005; 41에 명시된 바와 본원의 생물학적 실시예에 기재된 바로 결정된다.

[0136] 일부 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물 및 GLP-1 수용체 작용제, ACC 억제제, 및 FXR 작용제에서 선택되는 적어도 하나의 추가 활성제를 포함하는 상기 병용요법은 치료 요법을 받지 않은 NASH 또는 ASH를 가진 대상에 비해 NASH 또는 ASH를 가진 대상에 있어 간 섬유증을 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 상기 병용요법은 치료 요법을 받지 않은 NASH 또는 ASH를 가진 대상에 비해 NASH 또는 ASH를 가진 대상에 있어 상대적 간 갈렉틴-3 수치를 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 상기 병용요법은 대상에 있어 간 히드록시프롤린 함량을 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 상기 병용요법은 치료 요법을 받지 않은 NASH 또는 ASH를 가진 대상에 비해 NASH 또는 ASH를 가진 대상에 있어 PSR로 결정되는 간 섬유증 면적을 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 상기 병용요법은 치료 요법을 받지 않은 NASH 또는 ASH를 가진 대상에 비해 NASH 또는 ASH를 가진 대상에 있어 PSR로 결정되는 시누소이달 간 섬유증 면적을 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 상기 병용요법은 치료 요법을 받지 않은 NASH 또는 ASH를 가진 대상에 비해 NASH 또는 ASH를 가진 대상에 있어 a-평활근 액틴을 발현하는 간 면적을 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 상기 병용요법은 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물 및 세마글루타이드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 병용요법은 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물 및 피르소코스타트를 포함한다. 일부 실시에에서, 상기 병용요법은 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물 및 OCA를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물은 화합물 A이다.

[0137] 일부 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물 및 GLP-1 수용체 작용제, ACC 억제제, 및 FXR 작용제로부터 선택되는 적어도 하나의 추가 활성제를 포함하는 상기 병용요법은 안지오텐신(angiotensin) II 수용체 길항제 (angiotensin II receptor antagonist), 안지오텐신 전환 효소 (ACE) 억제제 (angiotensin converting enzyme inhibitor), 세포사멸 신호 조절 키나제-1 (ASK1) 억제제 (apoptosis signal-regulating kinase-1 inhibitor), 카스파제 억제제 (caspase inhibitor), 카텝신 B 억제제 (cathepsin B inhibitor), CCR2 케모카인 길항제 (CCR2 chemokine antagonist), CCR5 케모카인 길항제 (CCR5 chemokine antagonist), 클로라이드 채널 자극제 (chloride channel stimulator), 콜레스테롤 가용화제 (cholesterol solubilizer), 디아실 글리세롤O-아실트랜스퍼라제 1 (DGAT1) 억제제 (diacyl glycerol O-acyltransferase 1 inhibitor), 디펩티딜 펩티다제 (DPP IV) 억제제 (dipeptidase IV inhibitors), 섬유아세포-성장인자 (FGF)-21 작용제 (fibroblast-growth factor-21 agonists), 항-CD3 mAb (anti-CD3 mAb), 갈렉틴-3 억제제, 글루타치온 전구체 (glutathione precursors), C형 간염 바이러스 NS3 프로테아제 억제제 (hepatitis C virus NS3 protease inhibitors), HMG CoA 환원효소 억제제 (HMG CoA reductase inhibitors), 1 Ⅰβ-하이드록시스테로이드 탈수소효소(ⅠⅠβ -HSDI) 억제제 (1 Ⅰβ dehydrogenase inhibitors), 열충격 단백질 (Hsp)47 억제제 (heat shock protein (Hsp)47 inhibitors), IL-Ⅰβ 길항제 (IL-Ⅰβ antagonists), IL-6 길항제 (IL-6 antagonists), IL-10 작용제 (IL-10 agonists), IL-17 길항제 (IL-17 antagonists), 회장 나트륨 담즙산 공-수송 억제제 (ileal sodium bile acid co-transporter inhibitors), 렙틴 유사체 (leptin analogs), 5 -리폭시제나아제 억제제 (5 -lipoxygenase inhibitors), LPL 유전자 자극제 (LPL gene stimulators), 라이실 옥시다제 동족체 2 (LOXL2) 억제제 (lysyl oxidase homolog 2 (LOXL2) inhibitors), 리소포스파티드산 1 (LPA1) 수용체 길항제 (lysophosphatidic acid 1 (LPA1) receptor antagonists), 오메가-3 지방산 (omega-3 fatty acids), PDE3 억제제 (PDE3 inhibitors), PDE4 억제제 (PDE4 inhibitors), 포스포리파아제 C (PLC) 억제제 (phospholipase C (PLC) inhibitors), PPARa 작용제, PPARy 작용제, PPAR5 작용제, 재조합 인간 펜트라신-2 단백질 (recombinant human pentraxin-2 protein (PRF-1)), Rho 관련 단백질 키나아제 2 (ROCK2) 억제제, 세미카바자이드-민감성 아민산화효소 (SSAO) 억제제 (semicarbazide-sensitive amine oxidase (SSAO) inhibitors), 소듐 글루코스 수송-2 (SGLT2) 억제제 (sodium glucose transporter-2 (SGLT2) inhibitors), 스테아로일-CoA 불포화효소-1 억제제 (stearoyl CoA desaturase- 1 inhibitors), 갑상선 호르몬 수용체 β 작용제 (thyroid hormone receptor β agonists), 종양괴사인자 a (TNF α) 리간드 억제제 (tumor necrosis factor a (TNFα) ligand inhibitors), 트랜스글루타미나아제 억제제 (transglutaminase inhibitors), 트랜스글루타미나아제 억제제 전구체 (transglutaminase inhibitor precursors) 및 saRNA (small activating RNA)에서 독립적으로 선택되는 제3 또는 그 이상의 추가 활성제(들)를 더 포함한다.

[0138] 일부 실시양태에서, 치료를 필요로 하는 대상에게 비알코올성 지방간염 및/또는 알코올성 지방간염을 치료하는 방법이 제공되고, 상기 방법은 대상에게 화학식(II)의 화합물 및 글루카곤-유시 펩타이드 1 (GLP-1) 수용체 작용제, 아세틸-CoA 카르복실라제 (ACC) 억제제, 및 파르네소이드 X 수용체 (FXR) 작용제 1에서 선택되는 적어도 하나의 추가 활성제를 포함하는 병용요법의 투여 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 병용요법은 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물 및 세마글루타이드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 병용요법은 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물 및 피르소코스타트를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 병용요법은 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물 및 OCA를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물은 화합물 A이다.

[0139] 일부 실시양태에서, 본 개시의 상기 방법에 있어 상기 병용요법의 투여는 동시투여에 의한다. 일부 실시양태에서, 본 개시의 상기 방법에 있어 상기 병용요법의 투여는 순차적 투여에 의한다. 일부 실시양태에서, 본 개시의 상기 방법에 있어 상기 병용요법의 투여는 중복 투여에 의한다. 일부 실시양태에서, 본 개시의 상기 방법에 있어 상기 병용요법의 투여는 간격 투여에 의한다. 일부 실시양태에서, 본 개시의 상기 방법에 있어 상기 병용요법은 연속 투여에 의한다.

[0140] 본 개시는 또한, NASH 및/또는 ASH의 치료적 및/또는 예방적 치료에 있어 상기 기재된 병용요법의 용도에도 관한 것이다. 본 개시는 유사하게 NASH 및/또는 ASH의 치료적 및/또는 예방적 치료에 대한 약제의 생산에 있어서의 기재된 병용요법의 용도에 관한 것이다.

[0141] 일부 실시양태에서, 본 개시의 병용요법은 치료를 받지 않은 NASH 또는 ASH를 가진 대상에 비해 NASH 또는 ASH를 가진 대상에 있어 플라즈마 트리글리세라이드 수치를 약 20%, 25%, 30%, 35%, 또는 40% 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 본 개시의 병용요법은 플라즈마 트리글리세라이드 수치를 20 내지 30%, 30 내지 40%, 또는 10 내지 40% 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 본 개시의 병용요법은 치료를 받지 않은 NASH 또는 ASH를 가진 대상에 비해 NASH 또는 ASH를 가진 대상에 있어 플라즈마총 콜레스테롤 수치를 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 또는 80% 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 본 개시의 병용요법은 20-30%, 20-25%, 25-30%, 30-40%, 30-35%, 35-40%, 40-50%, 40-45%, 45-50%, 50-60%, 50-55%, 55-60%, 60-70%, 60-65%, 65-70%, 70-80%, 70-75%, 또는 75-80% 플라즈마총 콜레스테롤 수치를 감소시킨다.

[0142] 일부 실시양태에서, 본 개시의 병용요법은 치료를 받지 않은 NASH 또는 ASH를 가진 대상에 비해 NASH 또는 ASH를 가진 대상에 있어 약 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90% 간 총 콜레스테롤 수치를 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 본 개시의 병용요법은 치료를 받지 않은 NAFLD 또는 ALD 를 가진 대상에 비해 NAFLD 또는 ALD를 가진 대상에 있어 간 총 콜레스테롤 수치를 약 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90% 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 두 대상 모두 염증 반응 및 세포 손상을 수반하지 않는 지방간 질환을 가진다. 일부 실시양태에서, 본 개시의 병용요법은 간 총 콜레스테롤 수치를 20 내지 30%, 20 내지 25%, 25 내지 30%, 30 내지 40%, 30 내지 35%, 35 내지 40%, 40 내지 50%, 40 내지 45%, 45 내지 50%, 50 내지 60%, 50 내지 55%, 55 내지 60%, 60 내지 70%, 60 내지 65%, 65 내지 70%, 70 내지 80%, 70 내지 75%, 75 내지 80%, 80 내지 90%, 80 내지 85%, 또는 85 내지 90% 감소시킨다.

[0143] 일부 실시양태에서, 본 개시의 병용요법은 치료를 받지 않은 NASH 또는 ASH를 가진 대상에 비해 NASH 또는 ASH를 가진 대상에 있어 간 트리글리세라이드 수치를 약 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90% 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 본 개시의 병용요법은 치료를 받지 않은 NAFLD 또는 ALD를 가진 대상에 비해 NAFLD 또는 ALD를 가진 대상에 있어 간 트리글리세라이드 수치를 약 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90% 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 두 대상 모두 염증 반응 및 세포 손상을 수반하지 않는 지방 간 질병을 가진다. 일부 실시양태에서, 본 개시의 병용요법은 간 트리글리세라이드 수치를 20 내지 30%, 20 내지 25%, 25 내지 30%, 30 내지 40%, 30 내지 35%, 35 내지 40%, 40 내지 50%, 40 내지 45%, 45 내지 50%, 50 내지 60%, 50 내지 55%, 55 내지 60%, 60 내지 70%, 60 내지 65%, 65 내지 70%, 70 내지 80%, 70 내지 90%, 70 내지 75%, 75 내지 80%, 80 내지 90%, 80 내지 85%, 또는 85 내지 90% 감소시킨다.

[0144] 일부 실시양태에서, 본 개시의 병용요법은 치료를 받지 않은 NASH 또는 ASH를 가진 대상에 비해 NASH 또는 ASH를 가진 대상에 있어 간 지방증 면적을 약 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90% 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 본 개시의 병용요법은 치료를 받지 않은 NAFLD 또는 ALD를 가진 대상에 비해 NAFLD 또는 ALD 질병을 가진 대상에 있어 간 지방증 면적을 약 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90% 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 두 대상 모두 염증 반응 및 세포 손상을 수반하지 않는 지방간 질환을 가진다. 일부 실시양태에서, 본 개시의 병용요법은 간 지방증 면적을 20 내지 30%, 20 내지 25%, 25 내지 30%, 30 내지 40%, 30 내지 35%, 35 내지 40%, 40 내지 50%, 40 내지 45%, 45 내지 50%, 50 내지 60%, 50 내지 55%, 55 내지 60%, 60 내지 70%, 60 내지 65%, 65 내지 70%, 70 내지 80%, 70% 내지 90%, 70 내지 75%, 75 내지 80%, 80 내지 90%, 80 내지 85%, 또는 85 내지 90% 감소시킨다.

[0145] 일부 실시양태에서, 본 개시의 병용요법은 치료를 받지 않은 NASH 또는 ASH를 가진 대상에 비해 NASH 또는 ASH를 가진 대상에 있어 지질 방울을 가진 간세포의 백분율을 약 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90% 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 본 개시의 병용요법은 치료를 받지 않은 NAFLD 또는 ALD를 가진 대상에 비해 NAFLD 또는 ALD를 가진 대상에 있어 지질 방울을 가진 간세포의 백분율을 약 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90% 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 두 대상 모두 염증 반응 및 세포 손상을 수반하지 않는 지방간

질환을 가진다. 일부 실시양태에서, 본 개시의 병용요법은 지질 방울을 가진 간세포의 백분율을 20 내지 30%, 20 내지 25%, 25 내지 30%, 30 내지 40%, 30 내지 35%, 35 내지 40%, 40 내지 50%, 40 내지 45%, 45 내지 50%, 50 내지 60%, 50 내지 55%, 55 내지 60%, 60 내지 70%, 60 내지 65%, 65 내지 70%, 70 내지 80%, 70 내지 90%, 70 내지 75%, 75 내지 80%, 80 내지 90%, 80 내지 85%, 또는 85 내지 90% 감소시킨다.

[0146] 일부 실시양태에서, 본 개시의 병용요법은 치료를 받지 않은 NASH 또는 ASH를 가진 대상에 비해 NASH 또는 ASH를 가진 대상에 있어 염증 세포를 약 10%, 20%, 30%, 40%, 또는 45% 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 본 개시의 병용요법은 염증 세포를 10 내지 20%, 10 내지 15%, 15 내지 20%, 20 내지 30%, 20 내지 25%, 25 내지 30%, 30 내지 40%, 30 내지 50%, 30 내지 35%, 35 내지 40%, 40 내지 50%, 또는 40 내지 45% 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 본 개시의 병용요법은 치료를 받지 않은 NASH 또는 ASH를 가진 대상에 비해 NASH 또는 ASH를 가진 대상에 있어 염증 병소를 약 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 또는 75% 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 본 개시의 병용요법은 염증 병소를 20 내지 30%, 20 내지 25%, 25 내지 30%, 30 내지 40%, 30 내지 35%, 35 내지 40%, 40 내지 50%, 40 내지 45%, 45 내지 50%, 50 내지 60%, 50 내지 55%, 55 내지 60%, 60 내지 70%, 60 내지 80%, 60 내지 65%, 65 내지 70%, 70 내지 80%, 또는 70 내지 75% 감소시킨다.

[0147] 일부 실시양태에서, 본 개시의 병용요법은 치료를 받지 않은 NASH 또는 ASH를 가진 대상에 비해 NASH 또는 ASH를 가진 대상에 있어 갈렉틴-3 발현 간 면적을 약 20%, 30%, 40%, 또는 50% 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 본 개시의 병용요법은 갈렉틴-3 발현 간 면적을 20 내지 30%, 20 내지 25%, 25 내지 30%, 30 내지 40%, 30 내지 35%, 35 내지 40%, 40 내지 50%, 40 내지 45%, 또는 45 내지 50% 감소시킨다.

[0148] 일부 실시양태에서, 본 개시의 병용요법은 치료를 받지 않은 NASH 또는 ASH를 가진 대상에 비해 NASH 또는 ASH를 가진 대상에 있어 간 하이드록시프롤린 수치를 약 20%, 30%, 또는 40% 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 본 개시의 병용요법은 간 하이드록시프롤린 수치를 20 내지 30%, 20 내지 25%, 25 내지 30%, 20 내지 40%, 30 내지 40%, 30 내지 35%, 또는 35 내지 40% 감소시킨다.

[0149] 일부 실시양태에서, 본 개시의 병용요법은 치료를 받지 않은 NASH 또는 ASH를 가진 대상에 비해 NASH 또는 ASH를 가진 대상에 있어 PSR로 결정되는 간 섬유화 면적을 약 20%, 30%, 40%, 또는 50% 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 본 개시의 병용요법은 PSR로 결정되는 간 섬유화 면적을 20 내지 30%, 20 내지 25%, 25 내지 30%, 30 내지 40%, 30 내지 50%, 30 내지 35%, 35 내지 40%, 40 내지 50%, 40 내지 45%, 또는 45 내지 50% 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 본 개시의 병용요법은 PSR로 결정되는 간 시누소이달 섬유화 면적을 약 20%, 30%, 또는 40% 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 본 개시의 병용요법은 PSR에 의한 간 섬유화 시누소이달 섬유화 면적을 20 내지 30%, 20 내지 25%, 25 내지 30%, 30 내지 40%, 30 내지 35%, 또는 35 내지 40% 감소시킨다.

[0150] 일부 실시양태에서, 본 개시의 병용요법은 치료를 받지 않은 NASH 또는 ASH를 가진 대상에 비해 NASH 또는 ASH를 가진 대상에 있어 α-SMA 발현 간 면적을 약 5%, 10%, 20%, 또는 30% 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 본 개시의 병용요법은 α-SMA 발현 간 면적을 5 내지 10%, 10 내지 20%, 10 내지 15%, 15 내지 20%, 20 내지 30%, 20 내지 25%, 또는 25 내지 30% 감소시킨다.

[0151] 일부 실시양태는 NAFLD 또는 ALD를 가진 대상에 있어 간 지방증의 역전에 사용되는 단일요법으로서 화학식 (II)의 화합물에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물이 NAFLD 또는 ALD를 가진 대상에 있어 간 지방증 면적을 역전시킨다. 일부 실시양태에서, 상기 지방간 질환은 염증 반응 및 세포 손상을 수반하지 않는다.

[0152] 일부 실시양태는 NASH 또는 ASH를 가진 대상에 있어 간 지방증 및 염증의 역전에 사용되는 단일요법으로서 화학식 (II)의 화합물에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물은 NASH 또는 ASH를 가진 대상에 있어 간 지방증 면적을 역전시킨다. 일부 실시양태에서, 화학식(II0의 화합물은 NASH 또는 ASH를 가진 대상에 있어 간 염증을 역전시킨다.

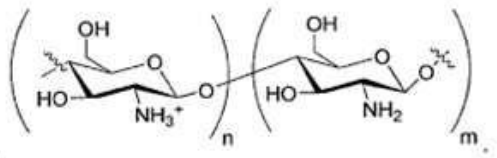
[0153] 화학식 (I) 및 (II)의 화합물

[0154] 화학식 (I) 및 화학식 (II)의 화합물은 예를 들어 PCT 출원 WO2009/061208, WO2010/128401, WO2011/089529, WO2016/156912, WO2019/111048에 기재된 대로 및 하기 실시예에 따라 제조될 수 있다. 나아가, 화합물 A는 예를 들어 PCT 출원 WO2010/128401, WO2014/132135, 및 WO2019/111048에 기재된 대로 및 하기 실시예 2에 따라 제조될 수 있다. 이러한 공개공보는 참조로 본원에 포함된다.

[0155] 하기 제공된 실시예들은 예시적이며 당업계의 통상의 기술자는 이들 일반적인 방법을 적용하여 화학식 (I) 및 화학식 (II)의 범위의 다른 화합물에 도달할 수 있는 방법을 이해할 것이다. 본 개시의 화합물은 약학적으로 허

용가능한 염 또는 에스터의 형태일 수 있다. 예를 들어, 화학식 (I) 및 화학식 (II)의 화합물은 인지질, 글리세라이드 또는 C_1-C_6-알킬 에스터 같은 에스터 형태일 수 있다. 적어도 일 실시양태에서, 상기 에스터는 글리세라이드 또는 C_1-C_6-알킬 에스터 중에 선택된다. 적어도 일 실시양태에서, 상기 에스터는 트리글리세라이드, 1,2-디글리세라이드, 1,3-디글리세라이드, 1-모노글리세라이드, 2-모노글리세라이드, 메틸 에스터, 에틸 에스터, 프로필 에스터, 이소프로필 에스터, *n*-부틸 에스터 및 *tert*-부틸 에스터 중에 선택된다. 적어도 일 실시양태에서, 상기 화학식 (I)의 화합물은, 예를 들어 메틸 에스터 또는 에틸 에스터와 같이, 메틸 에스터, 에틸 에스터, 이소프로필 에스터, *n*-부틸 에스터 또는 *tert*-부틸 에스터로 나타난다. 통상적으로, 화학식 (I)로 제시된 에스터 (예를 들어, 에틸 에스터)는 위창자관에서 가수분해될 것이다.

[0156] 본 개시에 적합한 염은 NH_4^+의 염, Li^+, Na^+, K^+, Mg^{2+}, 또는 Ca^{2+} 과 같은 메탈 이온; 삼차부틸 암모늄, (3S,5S,7S)-아다만탄-1-암모늄, 1,3-디히드록시-2-(히드록시메틸)프로판-2-암모늄, 양성화 아미노피리딘(예를 들어, 피리딘-2-암모늄)과 같은 양성화 제1 아민; 디에틸암모늄, 2,3,4,5,6-펜타히드록시-N-메틸헥산-1-암모늄, N-에틸나프탈렌-1-암모늄과 같은 양성화 제2 아민, 4-메틸모르폴린-4-이움과 같은 양성화 제3 아민, 2-히드록시-N,N,N-트리메틸에탄-1-아미늄과 같은 양성화 제4 아민 및 아미노((4-아미노-4-카르복시부틸)아미노)메탄이미늄과 같은 양성화 구아니딘 또는 1H-이미다졸-3-이움과 같은 양성화 헤테로사이클을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 적합한 염의 추가적인 예시로는 에탄-1,2-디암모늄 또는 피페라진-1,4-다이움과 같은 이중 양성화 디아민의 염을 포함한다. 본 개시에 따른 다른 염은 양성화된 키토산:

[0157] 

[0158] 을 포함할 수 있다.

[0159] 적어도 실시양태에서, 염은 소듐 염, 칼슘 염, 및 콜린 염에서 선택된다. 일 실시양태에서, 염은 소듐 염 또는 칼슘 염이다.

[0160] 본 개시에는 치료를 필요로 하는 대상에게 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물 및 글루카곤 유사 펩타이드 1 (GLP-1) 수용체 작용제, 아세틸-CoA 카르복실라제 (ACC) 억제제, 및 파르네소이드 X 수용체 (FXR) 작용제에서 선택되는 적어도 하나의 추가 활성제의 약학적으로 유효한 양을 상기 대상에게 병용투여하는 단계를 포함하는 NASH 또는 ASH를 치료하는 방법이 제공된다. 상기 대상은 사람 또는 사람 외의 포유동물일 수 있다. 본원에 개시된 상기 화합물은 약학 조성물에서와 같이 약제로 병용투여될 수 있다. 일 실시양태에 비알코올성 지방간염 치료의 용도에 있어 화합물 A와 같은 화학식(II) 또는 화학식(I)의 화합물 및 글루카곤 유사 펩타이드 1 (GLP-1) 수용체 작용제, 아세틸-CoA 카르복실라제 (ACC) 억제제, 및 파르네소이드 X 수용체 (FXR) 작용제에서 선택되는 적어도 하나의 추가 활성제를 포함하는 약학 조성물이 제공된다. 본원에 개시된 상기 조성물은 선택적으로 적어도 하나의 비유효(non-active) 약학 성분, 즉 부형제(excipient)를 더 포함할 수 있다. 비유효 성분은 안전하고, 편리하고, 및/또는 그 외에 용도에 허용가능하도록 유효 성분을 적용가능하고 효과적인 조제로 용해, 현탁, 증점(thicken), 희석, 유화, 안정화, 보존, 보호, 착색, 향미(flavor), 및/또는 제조(fashion)할 수 있다. 부형제의 예시로는 용매, 담체(carriers), 희석제(diluents), 바인더(binders), 필러(fillers), 감미료(sweeteners), 아로마(aromas), pH 조절제(modifiers), 점도 조절제, 산화방지제(antioxidants), 증량제(extenders), 습윤제(humectants), 붕해제(disintegrating agents), 용액 지연제(solution-retarding agents), 흡수 촉진제(absorption accelerators), 습윤제(wetting agents), 흡수제(absorbents), 윤활제(lubricants), 착색제, 분산제(dispersing agents), 및 보존제(preservatives)가 포함되지만, 이에 제한되지 않는다. 부형제는 1 이상의 기능 또는 역할을 할 수 있거나 1 이상의 그룹으로 분류될 수 있고; 분류는 설명하기 위함일 뿐 제한하기 위함이 아니다. 일부 실시양태에서, 예를 들어, 적어도 하나의 부형제는 옥수수 전분, 락토오스, 글루코스, 미정질 셀룰로오스, 스테아린산마그네슘, 폴리비닐피롤리돈(polyvinylpyrrolidone), 시트르산, 타르타르산(tartaric acid), 물, 에탄올, 글리세롤, 솔비톨(sorbitol), 폴리에틸렌 글리콜(polyethylene glycol), 프로플린 글리콜(propylene glycol), 세틸스테아릴 알코올(cetylstearyl alcohol), 카르복시메틸셀룰로오스(carboxymethylcellulose), 및 경질 지방 또는 이들의 적합한 혼합물 같은 지방질 중에 선택될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 조성물은 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 산화 방지제를 더 포함하는데, 예를 들어, *알파*-토코페롤, 베타-토코페롤, *감마*-토코페롤, 및 *델타*-토코페롤과 같은 토코페롤 또는 이들의 혼

합물, 2-*tert*-부틸-4-하이드록시아니솔 및 3-*tert*-부틸-4-하이드록시아니솔과 같은 BHA 또는 이들의 혼합물, 및 BHT (3,5-di-*tert*-부틸-4-히드록시톨루엔), 또는 이들의 혼합물을 더 포함한다.

[0161] 본원에 개시된 화학식 (I) 및 (II)의 화합물은 하나 이상의 경구 투여 형태, 예를 들어, 태블렛, 또는 젤라틴 소프트 캡슐 또는 하드 캡슐로 제형화될 수 있다. 투약 형태는 구형, 타원형, 타원체형, 큐브형, 규칙형, 및/또는 불규칙형과 같은 경구 투여에 적합한 임의의 형태일 수 있다. 당업계에 공지된 기술인 통상적인 제형 기술들이 본 개시에 따른 화합물의 제형화에 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 젤라틴 캡슐 또는 태블렛 형태일 수 있다.

[0162] 조합된 제품의 제1 구성요소, 즉 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물은 상기에 기재된 바와 같이 임의의 방식으로 투여 또는 제형화될 수 있다. 조합된 제품의 제2 구성요소, 추가 활성제는 작용제의 유형에 따라 적합하도록 제형화될 수 있고, 작용제의 투여 방식을 포함하여 여러 요소에 의존할 수 있다.

[0163] 일부 실시양태에서는, 병용요법의 병용투여는 동시 투여에 의한다. 일부 실시양태에서는, 병용투여는 순차적 투여에 의한다. 일부 실시양태에서는, 병용투여는 중복 투여에 의한다. 일부 실시양태에서는, 병용투여는 간격 투여에 의한다. 일부 실시양태에서는, 병용투여는 연속 투여에 의한다.

[0164] 복용량(Dosages)

[0165] 본 개시는 화학식(I) 또는 (II)의 적어도 하나의 화합물 및 적어도 하나의 추가 활성제를 포함하는 NASH 및/또는 ASH 치료 용도의 병용요법에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 추가 활성제는 GLP-1 수용체 작용제, ACC 억제제, 및 FXR 작용제 중에서 선택된다.

[0166] 화학식 (I)의 화합물 또는 화학식 (II)의 화합물의 1일 적정 복용량은 약 5 mg 내지 약 2 g과 같은 약 5 mg 내지 약 4 g의 범위일 수 있다. 예를 들어, 1일 복용량은 일부 실시양태에서, 약 10mg 내지 약 1.5 g, 약 50 mg 내지 약 1 g, 약 100 mg 내지 약 1 g, 약 150 mg 내지 약 900 mg, 약 50 mg 내지 약 800 mg, 약 100 mg 내지 약 800 mg, 약 100 mg 내지 약 600 mg, 약 150 내지 약 550 mg, 또는 약 200 내지 약 500 mg 사이 범위이다. 적어도 일 실시양태에서는, 1일 복용량은 약 200 mg 내지 약 600 mg 사이 범위이다. 적어도 일 실시양태에서는, 1일 복용량은 약 50mg, 약 100 mg, 약 150 mg, 약 200 mg, 약 250 mg, 약 300 mg, 약 350 mg, 약 400 mg, 약 450 mg, 약 500 mg, 약 550 mg, 약 600 mg, 약 650 mg, 약 700 mg, 약 750 mg, 약 800 mg, 약 850 mg, 또는 약 900 mg이다. 화합물(들)은 예를 들어 하루에 한 번, 두 번, 또는 세 번 투여될 수 있다.

[0167] 적어도 일 실시양태에서는, 화학식 (I)의 화합물은 투여량(dose) 당 약 200mg 내지 약 800 mg의 범위의 양으로 투여될 수 있다. 적어도 일 실시양태에서는, 화합물은 하루에 한 번 투여될 수 있다. 적어도 일 실시양태에서는, 화합물은 하루에 한 번 750 mg의 투여량으로 투여될 수 있다. 적어도 일 실시양태에서는, 화합물은 하루에 한 번 600 mg의 투여량으로 투여될 수 있다. 적어도 일 실시양태에서는, 화합물은 하루에 한 번 500 mg의 투여량으로 투여될 수 있다. 적어도 일 실시양태에서는, 화합물은 하루에 한 번 300 mg의 투여량으로 투여될 수 있다. 적어도 일 실시양태에서는, 화합물은 하루에 한 번 250 mg의 투여량으로 투여될 수 있다. 적어도 일 실시양태에서는, 화합물은 하루에 한 번 300 mg 또는 600 mg의 투여량으로 투여될 수 있다.

[0168] 적어도 일 실시양태에서는, 화학식 (II)의 화합물은 투여량 당 약 200 mg 내지 약 800mg의 범위의 양으로 투여될 수 있다. 적어도 일 실시양태에서는, 화합물은 하루에 한 번 투여될 수 있다. 적어도 일 실시양태에서는, 화합물은 하루에 한 번 750 mg의 투여량으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서는, 화합물은 하루에 한 번 600 mg의 투여량으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서는, 화합물은 하루에 한 번 500 mg의 투여량으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서는, 화합물은 하루에 한 번 300 mg의 투여량으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서는, 화합물은 하루에 한 번 250 mg의 투여량으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서는, 화합물은 하루에 한 번 300 mg 또는 600 mg의 투여량으로 투여될 수 있다.

[0169] 일부 실시양태에서는, 개시된 병용요법의 적어도 하나의 추가 활성제는 GLP-1 수용체 작용제이다. GLP-1 수용체 작용제, 또는 인크레틴 모방체(incretin mimetic)는 글루카곤-유사 펩타이드-1 수용체의 작용제이다. 이 종류의 약물은 통상적으로 2형 당뇨병의 치료에 사용된다. GLP-작용제의 제한하지 않는 예시 목록으로는 하기를 포함한다: 엑세나타이드(exenatide), 리라글루타이드(liraglutide), 릭시세나타이드(lixisenatide), 알비클루타이드(albiglutide), 둘라글루타이드(dulaglutide), 타스포글루타이드(taspoglutide) 및 세마글루타이드. 바람직한 실시양태에서는, 병용요법의 적어도 하나의 추가 활성제는 세마글루타이드이다.

[0170] 사람 등가 투여량(human equivalent dose)은 마우스 대 인간의 12.3 배수를 이용하여 전임상 마우스 모델에 사

용된 투여량으로부터 계산될 수 있다(Nair et al., J Basic Clin Pharm, 2016, 7:27-31).

[0171] 일부 실시양태에서는, 병용요법의 적어도 하나의 추가 활성제는 세마글루타이드이다. 일부 실시양태에서는, 세마글루타이드의 1일 투여량은 약 50 μg 내지 약 500 μg, 약 75 μg 내지 약 250 μg, 약 75 μg 내지 약 150 μg, 약 100 μg 내지 약 150 μg, 약 0.1 mg 내지 약 10 mg, 약 0.2 mg 내지 약 8 mg, 약 0.5 mg 내지 약 7 mg, 또는 약 1 mg 내지 약 5 mg의 범위이다. 일부 실시양태에서는, 세마글루타이드는 약 0.1 mg 내지 약 0.2 mg의 1일 투여량으로 투여된다. 일부 실시양태에서는, 세마글루타이드는 약 75 μg 내지 약 150 μg의 1일 투여량으로 투여된다. 일부 실시양태에서는, 세마글루타이드는 약 75 μg 내지 약 125 μg의 1일 투여량으로 투여된다. 세마글루타이드는 예를 들어 하루에 한 번, 두 번, 또는 세 번 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서는, 세마글루타이드는 하루에 한 번 투여된다.

[0172] 일부 실시양태에서는, 세마글루타이드의 1일 투여량은 약 50 μg, 약 75 μg, 약 100 μg, 약 125 μg, 약 150 μg, 약 0.2 mg, 약 0.3 mg, 약 0.4 mg, 약 0.5 mg, 약 0.6 mg, 약 0.7 mg, 약 0.8 mg, 약 0.9 mg, 약 1 mg, 약 1.5 mg, 약 2 mg, 약 2.5 mg, 약 3 mg, 약 3.5 mg, 약 4 mg, 약 4.5 mg, 약 5 mg, 약 5.5 mg, 약 6 mg, 약 6.5 mg, 약 7 mg, 약 7.5 mg, 약 8 mg, 약 8.5 mg, 약 9 mg, 약 9.5 mg, 또는 약 10 mg이다. 일부 실시양태에서는, 세마글루타이드는 하루에 한 번 0.5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 또는 10 mg의 투여량으로 투여된다.

[0173] 일부 실시양태에서는, 개시된 병용요법의 적어도 하나의 추가 활성제는 ACC 억제제이다. 바람직한 실시양태에서는, ACC 억제제는 피르소코스타트이다.

[0174] 일부 실시양태에서는, 병용요법의 적어도 하나의 추가 활성제는 피르소코스타트이다. 일부 실시양태에서는, 피르소코스타트의 1일 투여량은 약 5 mg 내지 약 3 g, 약 50 mg 내지 약 2.5 g, 약 100 mg 내지 약 2 g, 약 500 mg 내지 약 3 g, 약 1 g 내지 약 2.5 g, 약 1.5 g 내지 약 2.5 g, 약 5 mg 내지 약 500 mg, 약 10 mg 내지 약 300 mg, 약 20 mg 내지 약 200 mg, 또는 약 50 mg 내지 100 mg의 범위이다. 일부 실시양태에서는, 피르소코스타트의 1일 투여량은 약 10 mg/kg 내지 약 50 mg/kg이다. 일부 실시양태에서는, 피르소코스타트의 1일 투여량은 약 15 mg/kg 내지 약 40 mg/kg이다. 일부 실시양태에서는, 피르소코스타트의 1일 투여량은 약 20 mg/kg 내지 약 30 mg/kg이다. 피르소코스타트는 예를 들어 하루에 한 번, 두 번, 또는 세 번 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서는, 피르소코스타트는 하루에 한 번 투여된다.

[0175] 일부 실시양태에서는, 피르소코스타트의 1일 투여량은 약 5 mg, 약 6 mg, 약 7 mg, 약 8 mg, 약 9 mg, 약 10 mg, 약 11 mg, 약 12 mg, 약 13 mg, 약 14 mg, 약 15 mg, 약 16 mg, 약 17 mg, 약 18 mg, 약 19 mg, 약 20 mg, 약 25 mg, 약 30 mg, 약 35 mg, 약 40 mg, 약 45 mg, 약 50 mg, 약 60 mg, 약 70 mg, 약 80 mg, 약 90 mg, 약 100 mg, 약 110 mg, 약 120 mg, 약 130 mg, 약 140 mg, 약 150 mg, 약 160 mg, 약 170 mg, 약 180 mg, 약 190 mg, 약 200 mg, 약 225 mg, 약 250 mg, 약 275 mg, 약 300 mg, 약 350 mg, 약 400 mg, 약 450 mg, 또는 약 500 mg이다. 일부 실시양태에서, 피르소코스타트의 1일 투여량은 약 1 g, 약 1.5 g, 약 2 g, 또는 약 2.5 g이다. 일부 실시양태에서, 피르소코스타트는 하루에 한 번 약 15 mg/kg, 약 20 mg/kg, 약 25 mg/k, 약 30 mg/kg, 약 500 mg, 약 1.5 g, 약 2 g, 또는 약 2.5 g의 투여량으로 투여된다.

[0176] 일부 실시양태에서, 개시된 병용요법의 적어도 하나의 추가 활성제는 FXR 억제제이다. 바람직한 실시양태에서, FXR 억제제는 오베티콜릭산이다.

[0177] 일부 실시양태에서, 병용요법의 적어도 하나의 추가 활성제는 OCA 이다. 일부 실시양태에서, OCA의 1일 투여량은 약 0.5 mg 내지 약 250 mg, 약 2 mg 내지 약 250 mg, 약 5 mg 내지 약 200 mg, 약 50 mg 내지 약 200 mg, 약 100 mg 내지 약 200 mg, 약 150 mg 내지 약 200 mg, 또는 약 5 mg 내지 20 mg의 범위이다. 일부 실시양태에서, OCA는 약 170 mg의 1일 투여량으로 투여된다. OCA는 예를 들어 하루에 한 번, 두 번, 또는 세 번 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서는, OCA는 하루에 한 번 투여된다.

[0178] 일부 실시양태에서, OCA의 1일 투여량은 약 0.5 mg, 약 1 mg, 약 1.5 mg, 약 2 mg, 약 2.5 mg, 약 3 mg, 약 3.5 mg, 약 4 mg, 약 4.5 mg, 약 5 mg, 약 5.5 mg, 약 6 mg, 약 6.5 mg, 약 7 mg, 약 7.5 mg, 약 8 mg, 약 8.5 mg, 약 9 mg, 약 9.5 mg, 약 10 mg, 약 10.5 mg, 약 11 mg, 약 12 mg, 약 13 mg, 약 14 mg, 약 15 mg, 약 16 mg, 약 17 mg, 약 18 mg, 약 19 mg, 약 20 mg이다. 일부 실시양태에서는 OCA는 하루에 한 번 2.5 mg, 5 mg, 7.5 mg, 10 mg, 또는 15 mg의 투여량으로 투여된다. 일부 실시양태에서는, OCA는 약 50 mg, 약 60 mg, 약 70 mg, 약 90 mg, 약 100 mg, 약 110 mg, 약 120 mg, 약 130 mg, 약 140 mg, 약 150 mg, 약 160 mg, 약 170 mg, 약 180 mg, 약 190 mg, 또는 약 200 mg의 1일 투여량으로 투여된다. 일부 실시양태에서는, OCA는 하루에 한 번

투여된다.

[0179] 추가적인 조합

[0180] 본 개시에 따라, 적어도 하나의 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물 및 GLP-1 수용체 작용제, ACC 억제제, 및 FXR 작용제 중에서 선택되는 적어도 제2 활성제를 포함하는 병용요법은 제3 또는 그 이상의 추가 활성제와 함께 병용투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, GLP-1 수용체 작용제는 세마글루타이드이고, ACC 억제제는 피르소코스타트이고, 및 FXR 작용제는 OCA이다.

[0181] 일부 실시양태에서, 제3 또는 그 이상의 작용제는 안지오텐신 II 수용체 길항제, 안지오텐신 전환 효소 (ACE) 억제제, 세포사멸 신호 조절 키나제-1 (ASK1) 억제제, 카스파제 억제제, 카텝신 B 억제제, CCR2 케모카인 길항제, CCR5 케모카인 길항제, 클로라이드 채널 자극제, 콜레스테롤 가용화제, 디아실 글리세롤 O-아실전이효소 1 (DGAT1) 억제제, 디펩티딜 펩티다제 IV (DPP IV) 억제제, 섬유아세포-성장인자 (FGF)-21 작용제, 항-CD3 mAb, 갈렉틴-3 억제제, 글루타치온 전구체, C형 간염 바이러스 NS3 프로테아제 억제제, HMG CoA 환원효소 억제제, 1 Ⅰβ-하이드록시스테로이드 탈수소효소 (Ⅰ Ⅰβ-HSD1) 억제제, 열충격단백질 (Hsp)47 억제제, IL-Ⅰβ 길항제, IL-6 길항제, IL-10 작용제, IL-17 길항제, 회장 나트륨 담즙산 공-수송 억제제, 렙틴 유사체, 5 -리폭시제나아제 억제제, LPL 유전자 자극제, 라이실옥시다제 동족체 2 (LOXL2) 억제제, 리소포스파티드산 1 (LPA1) 수용체 길항제, 오메가-3 지방산, PDE3 억제제, PDE4 억제제, 포스포리파아제 C(PLC) 억제제, PPARa 작용제, PPARy 작용제, PPAR5 작용제, 재조합 인간 펜트라신-2 단백질 (PRF-1), Rho 관련 단백질 키나아제 (ROCK2) 억제제, 세미카바자이드 민감성 아민산화효소 (SSAO) 억제제, 소듐 글루코스 수송-2 (SGLT2) 억제제, 스테아로일-CoA 불포화효소-1 억제제, 갑상선 호르몬 수용체 β 작용제, 종양괴사인자 α (TNFα) 리간드 억제제, 트랜스글루타미나아제 억제제, 트랜스글루타미나아제 억제제 전구체 및 snRNA 중에서 선택된다.

[0182] 일부 실시양태에서, 화학식 (II) 또는 (I)의 화합물이 피르소코스타트 및 OCA와 조합하여 투여된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (II) 또는 (I)의 화합물은 피르소코스타트 및 세마글루타이드와 조합하여 투여된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (II) 또는 (I)의 화합물이 OCA 및 세마글루타이드와 조합하여 투여된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (II) 또는 (I)의 화합물은 피르소코스타트, OCA 및 세마글루타이드와 조합하여 투여된다.

[0183] 일부 실시양태에서, 제3 또는 그 이상의 활성제는 디펩티딜 펩티다제 억제제 (DPP-4 길항제)이다. DPP-4 길항제는 DPP-4(DPP-IV)를 차단하는 경구용 혈당강하제(oral hypoglycemics)의 한 종류이다. 이들은 제2형 당뇨병 치료에 사용될 수 있다. 글루카곤은 혈당 수치를 증가시키고, DPP-4 억제제는 글루카곤 및 혈당 수치를 감소시킨다. DPP-4 억제제의 메커니즘은 글루카곤 배출을 억제시키는 인크레틴 수치(GLP-1 및 GIP)를 증가시키고, 이에 따라 인슐린 분비를 증가시키고, 위 배출(gastric emptying)을 감소시키고, 혈당 수치를 감소시킨다. 디펩티딜 펩티다제 억제제의 비제한적 예시 목록은 하기를 포함한다: 시타글립틴(Sitagliptin), 빌다글립틴(Vildagliptin), 삭사글립틴(Saxagliptin), 리나글립틴(Linagliptin), 제미글립틴(Gemigliptin), 아나글립틴(Anagliptin), 테네리글립틴(Teneligliptin), 알로글립틴(Alogliptin), 트레라글립틴(Trelagliptin), 오마리글립틴(Omarigliptin), 에보글립틴(Evogliptin), 듀토글립틴(Dutogliptin).

[0184] 일부 실시양태에서, 제3 또는 그 이상의 추가 활성제는 오메가-3 지방산이다. 제3 추가 활성제는 오메가-3 지방산일 경우, 오메가-3 지방산은 통상적으로 긴 사슬 다불포화 오메가-3 지방산 (LC n-3 PUFA)이다. 바람직하게, 이는 (모두 Z형 오메가-3)-5,8,11,14,17-에이코사펜타엔산 (EPA) 및 (모두 Z형 오메가-3)-4,7,10,13,16,19-도코사헥사엔산 (DHA), 또는 이들의 유도체 중 적어도 하나를 포함한다. EPA 및 DHA를 포함하는 n-3 PUFA는 다른 형태일 수 있고, 자유 지방산 형태; C1-C4 알킬 에스터와 같은, 바람직하게는 에틸 에스터인 에스터화 형태; 인지질; 모노/디/트리-글리세라이드; 및 그 염 중 적어도 하나로 나타난다. 오메가-3 지방산은 경구 투여를 위한 조성물과 같은 조성물의 형태로 제공될 수 있다. 이러한 조성물은 적어도 50%, 60%, 70%, 또는 80%와 같은 적어도 40%의 활성 오메가-3 지방산을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서는, 제3 또는 그 이상의 추가 활성제는 적어도 70%의 농도로 바람직하게는 에틸 에스터 형태에 EPA 및 DHA 중 적어도 하나를 포함하는 조성물이다.

[0185] 일부 실시양태에서, 제3 또는 그 이상의 추가 활성제는 아세틸살리실산, 알리포겐 티파보벡(alipogene tiparvovec), 아람콜(aramchol), 아토르바스타틴(atorvastatin), BI 1467335, BLX-1002, BMS-986036, BMS-986020, 세니크리비록(cenicriviroc), 코비프로스톤(cobiprostone), 콜레세벨람(colesevelam), 엠리카산(emricasan), 에날라프릴(enalapril), 포라뮬랍(foramulab), GFT-505, GR-MD-02, GS-0976, GS-9674, 하이드로클로로티아자이드(hydrochlorothiazide), 아이코사펜트 에틸 에스터(icosapent ethyl ester) (에틸 에이코사펜타엔산, EPA 에틸 에스터), IMM-124E, IVA337, K-877, KD-025, 리나글립틴(linagliptin), 리라글루타이드(liraglutide), 머캅타민(mercaptamine), MGL-3196, ND-L02-s0201, 오베티콜릭산, 올레속자임(olesox-ime), 페

길로데카킨(peg-ilodecakin), 피오글리타존(pioglitazone), PRM-151, PX-102, 레모글리플로진 에타보네이트(remogliflozin etabonate), 세론세르팁(selonsertib), 심투주맙(simtuzumab), SHP-626, 솔리트로마이신(solithromycin), 티페루카스트(tipelukast), TRX-318, 우르소데옥시콜산(ursodeoxycholic acid), 및 VBY-376의 그룹에서 독립적으로 선택된다.

[0186] 병용요법의 제3 또는 그 이상의 작용제는 작용제의 유형에 적합하고 작용제의 투여 방식을 포함한 여러 요인에 따라 제형화된다. 제3 또는 그 이상의 추가 활성제(들)의 투여량은 선택된 작용제의 유형에 따르고, 특정 작용제에 대한 승인된 양에 따라야 할 것이다.

[0187] 화학식 (II) 또는 화학식 (I)의 화합물 및 글루카곤 유사 펩타이드 1 (GLP-1) 수용체 작용제, 아세틸-CoA 카르복실라제(ACC) 억제제, 및 파르네소이드 X 수용체(FXR) 작용제에서 선택되는 적어도 하나의 추가 활성제를 포함하는 본 개시의 병용요법은 비알코올성 지방간염(NASH) 또는 알코올성 지방간염(ASH)의 치료 및/또는 역전시키기 위해 투여될 수 있다.

[0188] 본 발명자는 글루카곤 유사 펩타이드 1 (GLP-1) 수용체 작용제, 아세틸-CoA 카르복실라제(ACC) 억제제, 및 파르네소이드 X 수용체 (FXR) 작용제에서 선택되는 적어도 하나의 추가 활성제와 병용투여되는 2-(((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-일)옥시)부탄산과 같은 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 병용요법은 현저하게 좋은 약학적 활성을 가지는 것을 발견하였다. 개시된 병용요법은 간 섬유증, 염증, 및 지방간염과 관련된 NASH의 치료에 있어 활성제의 단일요법에 비해 예상치 못하게 향상된 생물학적 활성을 나타낸다.

[0189] 실시예**들**

[0190] 본 개시에는 하기 비제한적 실시예가 더 기재되고, 실시양태에는 숙련된 화학자에게 공지된 표준 기술 및 이들 실시예에 기재된 것과 유사한 기술이 적절하게 사용될 수 있다. 숙련된 기술자는 본원에 제공된 개시와 일치하는 추가적인 실시양태들을 구상할 수 있을 것으로 이해된다.

[0191] 다르게 기재되지 않는 한, 반응은 실온에서 수행되고, 통상적으로 무수 조건 하에 HPLC 등급의 용매와 함께 18 내지 25℃ 사이 범위에서 수행되었다. 증발은 *진공에서* 회전 증발로 수행되었다. 칼럼 크로마토그래피는 40 내지 63 μm (Merck사) 실리카 겔에 플래시 절차로 또는 MiniVarioFlash™", "SuperVarioFlash™", "SuperVarioPrep™" 또는 "EasyVarioPrep™"(Merck사)인 미리 팩된 실리카 겔 칼럼을 사용한 Armen Spot Flash에 의해 수행되었다. 핵자기공명 (NMR) 이동 값은 Bruker Avance™DPX 200 또는 300 기기에서 다음과 같이 피크 다중도(peak multiplicity)는 기록되었다: s, 단일선; d, 이중선; dd, 이중 더블릿; t, 삼중선; q, 사중선; p, 오중선; m, 다중선; br, 넓은 피크(broad). 질량 스펙트럼은 LC/MS 분광계로 기록되었다. 분리는 Eclipse XDB-C18 2.1 x 150 mm 칼럼에서 기울기 용리(gradient elution)로 1100 시리즈 모듈을 사용하여 수행되었다. 용리제로 0.01% 트리플루오로아세트산 또는 0.005% 포름산나트륨(sodum formate)을 함유하는 버퍼에서 5-95% 아세토니트릴 구배가 이용되었다. 질량 스펙트럼은 양극 및 음극 이온화 모드를 전환하는 G1956A 질량분석기(전기분사, 3000V)로 기록되었다. 보고된 수율은 예시이며 달성 가능한 최대 산출량을 반드시 나타내는 것은 아니다.

[0192] 실시예**들**

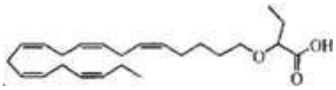
[0193] 실시예 1: ***tert*-부틸 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사- 5,8,11,14,17-펜타엔-1-일옥시)부타노에이트의 제조:**

[0194] 

[0195] 테트라부틸암모늄 클로라이드 (0.55g, 1.98 mmol)가 질소하에 실온에서 톨루엔 (35mL)에 (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-올 (3.50 g, 12.1 mmol)의 용액에 첨가되었다. 수산화 나트륨 수용액(50% (w/w), 11.7 mL)이 실온에서 격렬한 교반하에 첨가된 후, t-부틸 2-브로모부틸레이트 (5.41 g, 24.3 mmol)이 첨가되었다. 결과 혼합물은 50℃로 가열되었고 추가적인 *t부틸* 2-브로모부틸레이트가 1.5 시간 (2.70 g, 12.1 mmol), 3.5 시간 (2.70 g, 12.1 mmol) 및 4.5 시간 (2.70 g, 12.1 mmol) 후에 첨가되었고, 총 12시간 동안 교반되었다. 실온으로 냉각시킨 후, 얼음물 (25 mL)이 첨가되었고 그 결과의 두개의 상이 분리되었다. 유기상은 NaOH (5%) 및 브라인(brine)으로 세척되었고, $MgSO_4$로 건조되고, 여과 및 농축되었다. 잔여물은 용리액으로 헵탄 및 에틸 아세테이트의 극성 혼합물(100:0 -> 95:5)을 사용하여 플래시 실리카 겔에 플래시 크로마토그래피로

정제되었다. 적절한 분율의 농도로 오일로서 표제 화합물 1.87g (36% 수율)이 제공되었다. ^{1}H NMR (300 MHz, CDCI3): δ0.85-1.10 (m, 6H), 1.35-1.54 (m, 11H), 1.53-1.87 (m, 4H), 1.96-2.26 (m, 4H), 2.70-3.02 (m, 8H), 3.31 (dt, 1H), 3.51-3.67 (m, 2H), 5.10-5.58 (m, 10H).

[0196] 실시예 **2: 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타에닐옥시)부탄산 (화합물 A)의 제조:**

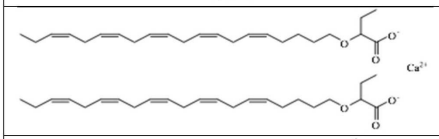
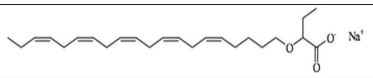
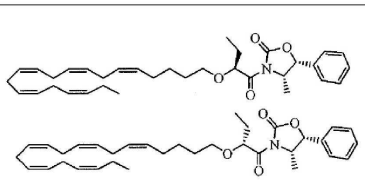
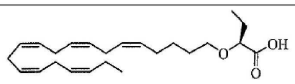
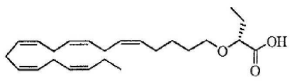
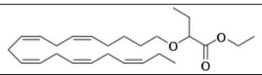
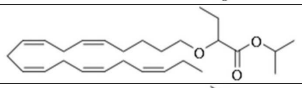
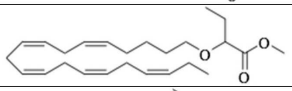
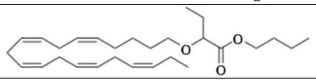
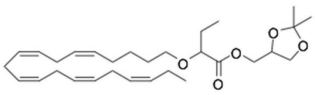
[0197] 

[0198] *tert*-부틸2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-일옥시)부타노에이트 (19.6 g, 45.5 mmol)가 디클로로메탄(200mL)에 용해되고 질소하에 놓였다. 트리플루오로아세트산(50 mL)이 첨가되었고 반응 혼합물은 1시간 동안 실온에서 교반되었다. 물이 첨가되었고, 수상이 디클로로메탄으로 2번 추출되었다. 혼합된 유기 추출물은 브라인으로 세척되었고, 건조(Na_2SO_4)되었고, 여과되었고 농축되었다. 잔여물은 용리제로 헵탄, 아세트산에틸 및 포름산의 점점 더 극성의 혼합물(90: 10:1 -> 80:20:1)을 이용하여 실리카 겔에 플래시 크로마토그래피에 적용되었다. 적절한 분율의 농도로 오일로서 표제 화합물 12.1 g (71% 수율)이 제공되었다. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ0.90-1.00 (m, 6H), 1.50 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 2.10 (m, 4H), 2.80-2.90 (m, 8H), 3.50 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.75 (t, 1H), 5.30-5.50 (m, 10H); 전기분사 (MS): 373.2 $[M-H]^-$.

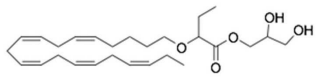
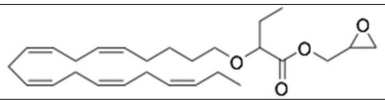
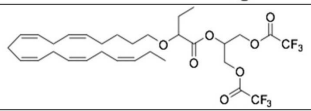
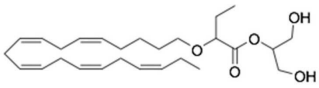
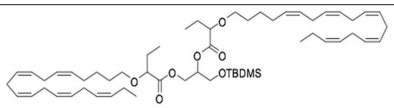
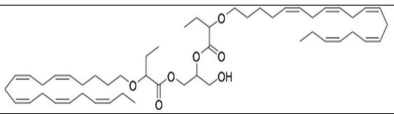
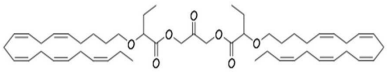
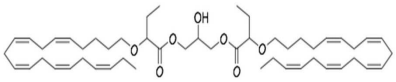
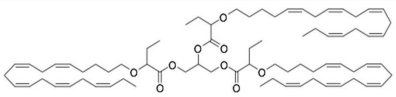
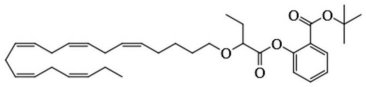
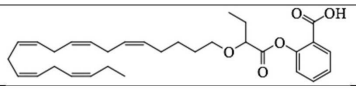
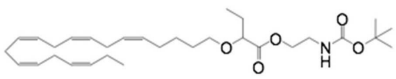
[0199] 본 개시의 화학식 I 및 화학식 II의 추가 화합물의 제조는 PCT 공개 번호 WO 2019/111048에서 제공되는 방법에 따라 제조될 수 있다. 예를 들어, 하기 예시적인 화합물은 본원에 참조로 포함된 WO 2019/111048의 29 내지 87 페이지에 실시예 3 내지 79 로 나열된 공지된 절차에 따라 제조될 수 있다.

표 1

표 1. 화학식 (I) 및 (II)의 예시적 화합물

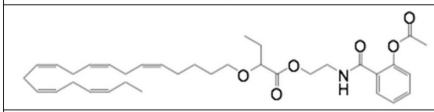
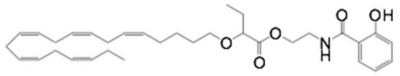
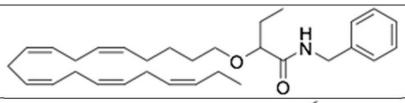
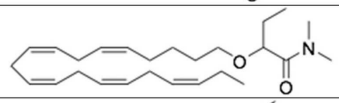
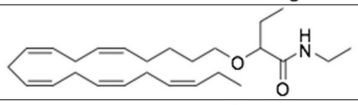
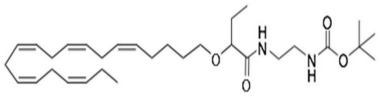
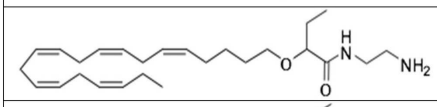
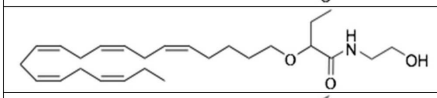
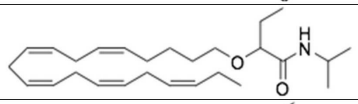
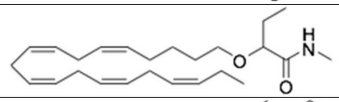
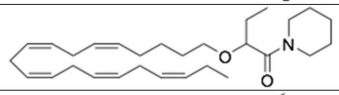
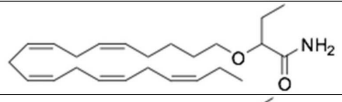
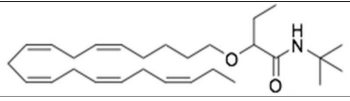
구조	명칭
	칼슘 2-(((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-일)옥시)부타노에이트
	소듐 2-(((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-일)옥시)부타노에이트
	2-히드록시-N,N,N-트리메틸에탄-1-아미늄 2-(((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-일)옥시)부타노에이트
	(4S,5R)-3-((S)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타에닐옥시)부타노일)-4-메틸-5-페닐옥사졸리딘-2-온 및 (4S,5R)-3-((R)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타에닐옥시)부타노일)-4-메틸-5-페닐옥사졸리딘-2-온
	(S)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타에닐옥시)부탄산
	(R)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타에닐옥시)부탄산
	에틸 2-(((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-일)옥시)부타노에이트
	이소프로필 2-(((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-일)옥시)부타노에이트
	메틸 2-(((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-일)옥시)부타노에이트
	부틸 2-(((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-일)옥시)부타노에이트
	(2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메틸 2-(((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-일)옥시)부타노에이트

[0200]

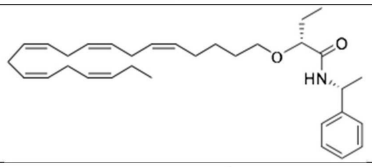
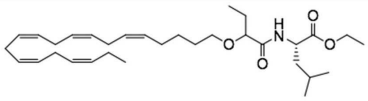
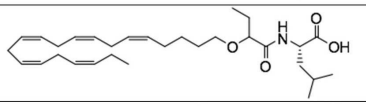
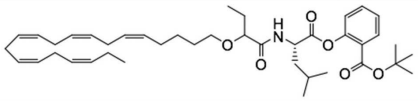
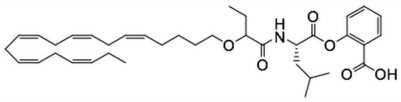
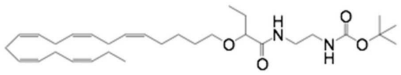
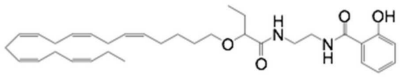
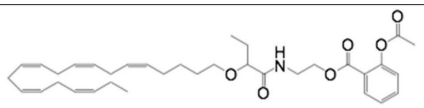
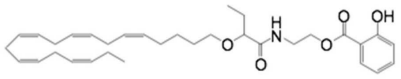
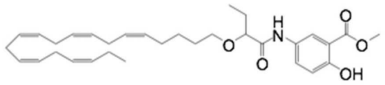
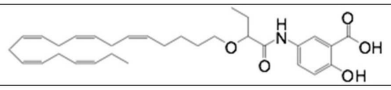
구조	명칭
	2,3-디하이드록시프로필 2-(((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사 -5,8,11,14,17-펜타엔-1-일)옥시)부타노에이트
	옥시란-2-일메틸 2-(((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사 -5,8,11,14,17-펜타엔 -1-일)옥시)부타노에이트
	2-((2-(((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔 -1-일)옥시)부타노일)옥시)프로판 -1,3-디일 bis(2,2,2-트리플루오로아세트산)
	1,3-디하이드록시프로판 -2-일 2-(((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사 -5,8,11,14,17-펜타엔 -1-일)옥시)부타노에이트
	3-((*Tert*-부틸디메틸실릴)옥시)프로판 -1,2-디일 bis(2-(((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔 -1-일)옥시)부타노에이트)
	3-하이드록시프로판 -1,2-디일 bis(2-(((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사 -5,8,11,14,17-펜타엔 -1-일)옥시)부타노에이트)
	2-옥소프로판-1,3-디일 *bis*(2-(((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-일)옥시)부타노에이트)
	2-하이드록시프로판-1,3-디일 *bis*(2-(((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-일)옥시)부타노에이트)
	프로판-1,2,3-트리일 *tris*(2-(((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-일)옥시)부타노에이트)
	*Tert*-부틸 2-((2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔 -1-일옥시)부타노일)옥시)벤조에이트
	2-((2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-일옥시)부타노일)옥시)벤조산
	2-((*Tert*-부톡시카르보닐)아미노)에틸 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-일옥시)부타노에이트

[0201]

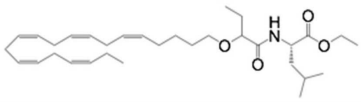
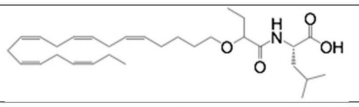
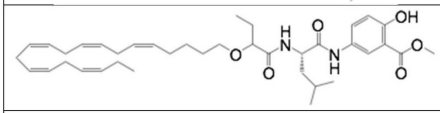
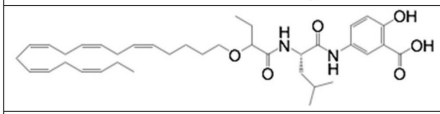
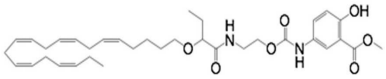
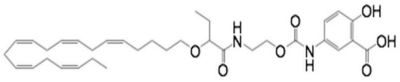
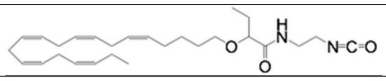
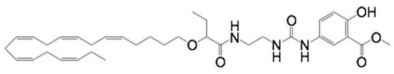
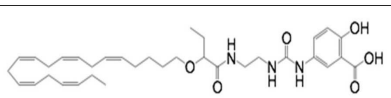
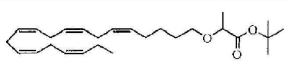
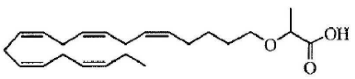
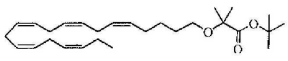
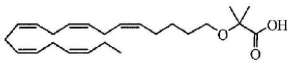
[0202]

구조	명칭
	2-(2-아세톡시벤즈아미도)에틸 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-일옥시)부타노에이트
	2-(2-하이드록시벤즈아미도)에틸 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-일옥시)부타노에이트
	N-벤질-2-(((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-일)옥시)부탄아미드
	2-(((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-일)옥시)-N,N-디메틸부탄아미드
	N-에틸-2-(((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-일)옥시)부탄아미드
	*Tert*-부틸 (2-(2-(((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-일)옥시)부탄아미도)에틸)카바메이트
	N-(2-아미노에틸)-2-(((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-일)옥시)부탄아미드
	N-(2-하이드록시에틸)-2-(((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-일)옥시)부탄아미드
	2-(((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-일)옥시)-N-이소프로필부탄아미드
	2-(((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-일)옥시)-N-메틸부탄아미드
	2-(((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-일)옥시)-1-(피페리딘-1-일)부탄-1-온
	2-(((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-일)옥시)부탄아미드:
	N-(*tert*-부틸)-2-(((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-일)옥시)부탄아미드

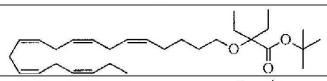
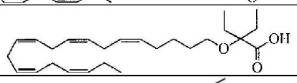
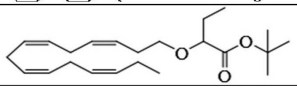
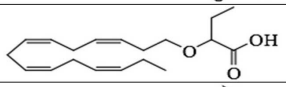
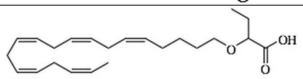
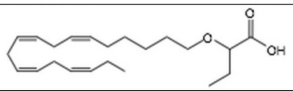
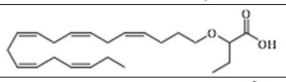
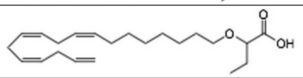
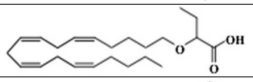
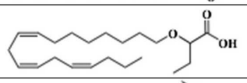
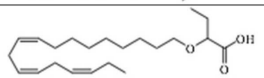
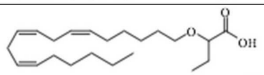
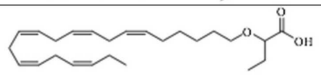
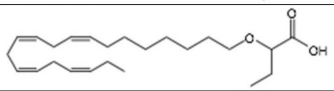
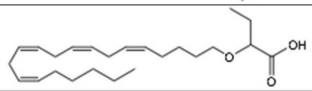
[0203]

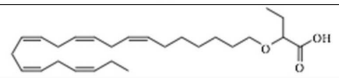
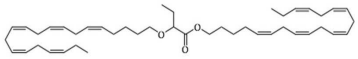
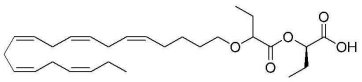
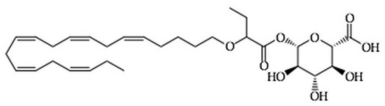
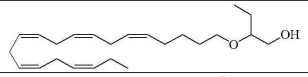
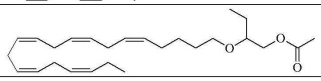
구조	명칭
	(R)-2-(((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-일)옥시)-N-((R)-1-페닐에틸)부탄아미드
	(2S)-에틸 2-(2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-일옥시)부탄아미도)-4-메틸펜타노에이트
	(2S)-2-(2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-일옥시)부탄아미도)-4-메틸펜탄산
	*Tert*-부틸 2-(((2S)-2-(2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-일옥시)부탄아미도)-4-메틸펜타노일)옥시)벤조에이트
	2-(((2S)-2-(2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-일옥시)부탄아미도)-4-메틸펜타노일)옥시)벤조산
	*Tert*-부틸 (2-(2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-일옥시)부탄아미도)에틸)카바메이트
	2-하이드록시-*N*-(2-(2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-일옥시)부탄아미도)에틸)벤즈아미드
	2-(2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-일옥시)부탄아미도)에틸 2-아세톡시벤조에이트
	2-(2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-일옥시)부탄아미도)에틸 2-하이드록시벤조에이트
	메틸 2-하이드록시-5-(2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-일옥시)부탄아미도)벤조에이트
	2-하이드록시-5-(2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-일옥시)부탄아미도)벤조산

[0204]

구조	명칭
	(2S)-에틸 2-(2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-일옥시)부탄아미도)-4-메틸펜타노에이트
	(2S)-2-(2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-일옥시)부탄아미도)-4-메틸펜탄산
	메틸 2-하이드록시-5-((2S)-2-(2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-일옥시)부탄아미도)-4-메틸펜탄아미도)벤조에이트
	2-하이드록시-5-((2S)-2-(2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-일옥시)부탄아미도)-4-메틸펜탄아미도)벤조산
	메틸 2-하이드록시-5-(((2-(2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-일옥시)부탄아미도)에톡시)카르보닐)아미노)벤조에이트
	2-하이드록시-5-(((2-(2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-일옥시)부탄아미도)에톡시)카르보닐)아미노)벤조산
	2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-일옥시)-*N*-(2-이소시아네이토에틸)부탄아미드
	메틸 2-하이드록시-5-(3-(2-(2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-일옥시)부탄아미도)에틸)우레이도)벤조에이트
	2-하이드록시-5-(3-(2-(2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-일옥시)부탄아미도)에틸)우레이도)벤조산
	*Tert*-부틸 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타에닐옥시)프로파노에이트
	2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타에닐옥시)프로판산
	*Tert*-부틸 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타에닐옥시)-2-메틸프로파노에이트
	2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타에닐옥시)-2-메틸프로판산

[0205]

구조	명칭
	*Tert*-부틸 2-에틸-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-일옥시)부타노에이트
	2-에틸-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-일옥시)부탄산
	*Tert*-부틸 2-(((3Z,6Z,9Z,12Z)-펜타데카-3,6,9,12-테트라엔-1-일)옥시)부타노에이트
	2-(((3Z,6Z,9Z,12Z)-펜타데카-3,6,9,12-테트라엔-1-일)옥시)부탄산
	2-(((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-노나데카-5,8,11,14,17-펜타엔-1-일)옥시)부탄산
	2-(((6Z,9Z,12Z,15Z)-옥타데카-6,9,12,15-테트라엔-1-일)옥시)부탄산
	2-(((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z)-노나데카-4,7,10,13,16-펜타엔-1-일)옥시)부탄산
	2-(((8Z,11Z,14Z)-옥타데카-8,11,14,17-테트라엔-1-일)옥시)부탄산
	2-(((5Z,8Z,11Z,14Z)-노나데카-5,8,11,14-테트라엔-1-일)옥시)부탄산
	2-(((8Z,11Z,14Z)-옥타데카-8,11,14-트리엔-1-일)옥시)부탄산
	2-(((9Z,12Z,15Z)-옥타데카-9,12,15-트리엔-1-일)옥시)부탄산
	2-(((6Z,9Z,12Z)-옥타데카-6,9,12-트리엔-1-일)옥시)부탄산
	2-(((6Z,9Z,12Z,15Z,18Z)-헤니코사-6,9,12,15,18-펜타엔-1-일)옥시)부탄산
	2-(((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-도코사-4,7,10,13,16,19-헥사엔-1-일)옥시)부탄산
	2-(((8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-8,11,14,17-테트라엔-1-일)옥시)부탄산
	2-(((5Z,8Z,11Z,14Z)-이코사-5,8,11,14-테트라엔-1-일)옥시)부탄산

구조	명칭
	2-(((7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-도코사-7,10,13,16,19-펜타엔-1-일)옥시)부탄산
	(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-일 2-(((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-일)옥시)부타노에이트
	(2R)-2-((2-(((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-일)옥시)부타노일)옥시)부탄산
	(2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-트리하이드록시-6-((2-(((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-일)옥시)부타노일)옥시)테트라하이드로-2H-파이란-2-카르복실산
	2-(((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-일)옥시)부탄-1-올
	2-(((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-일)옥시)부틸 아세테이트

[0206]

[0207] **생물학적 실시예**

[0208] *사용된 축약어:*

[0209] α-SMA: 알파-평활근 액틴

[0210] ALT: 알라닌 아미노전달효소

[0211] AST: 아스파르테이트 아미노전달효소

[0212] BW: 몸무게

[0213] CDAA/HFD: 콜린-결핍 고지방 식이

[0214] Col1a1: 콜라겐 1a1

[0215] FI: 식사 섭취량

[0216] Gal-3: 갈렉틴 -3

[0217] HE 또는 H&E: 헤마톡실린 및 에오신

[0218] HP: 하이드록시프롤린

[0219] IHC: 면역조직화학

[0220] PSR: 피크로시리우스 레드 (Picrosirius red 또는 picro Sirius red)

[0221] PO: 경구 급식 당(per oral gavage)

[0222] QD: 하루에 한 번

[0223] QW: 일 주에 한 번

[0224] SC: 피하

[0225] SEM: 평균 표준오차

[0226] TC: 총 콜레스테롤

[0227] TG: 트리글리세라이드

[0228] **식이 (CDAA/고지방 식이) 유도된 NASH 마우스 모델에 있어 화합물 A 단독 및 세마글루타이드, 피르소코스타트 및 오베티콜릭산과 조합의 평가**

[0229] **동물 모델**

[0230] 메티오닌 및/콜린이 결핍된 (각각 MCD 및 CDAA) 마우스 모델은 NASH 전임상 약물 개발에 있어 NASH의 발병 및 치료의 연구에 대해 잘 확립되어 있다. 포스파티딜콜린 합성을 위한 전구체로서, 메티오닌/콜린의 식이 결핍은 심각한 간 지방증, 염증, 및 섬유증을 초래하는 트리글리세라이드의 분비(export)를 위한 간 지방단백질 합성 불능으로 이어진다.

[0231] 널리 이용되는 메티오닌-콜린 결핍 (MCD) 식이는 마우스에서 심각한 NASH 유사 간 염증 및 섬유증을 지속적으로 재현하지만, 심각한 체중 감소(골격근 및 지방량 모두 감소)와도 연관된다. 이는 장기간 섬유화 실험에 있어서는 주요 문제가 나타나는 사망의 위험 증가와 연관된다. 메티오닌(0.1%)의 차선적인 투여량을 가하여, CDAA 식이 모델은 이러한 문제점을 극복하고, 체중 감소가 덜 심각한 지방간염, 간 섬유증 및 간암을 순차적으로 생산하여 인간 NASH를 마우스와 랫트 모두에서 모방하는 것으로 입증되어 왔다. 현재 연구에서는, 수컷 마우스(스트레인 C57Bl/6JRj)가 콜린 결핍 고지방 식단(지방의 총 칼로리의 45%; “CDAA/high-fat” 또는 “CDAA-HFD”)으로 섭취시켰다. NASH 유도 식이는 NASH 파라미터의 치료 및 역전을 평가하기 위해 활성제 투여 시작하기 6주 전에 시작되었다. NASH 유도 CDAA-HFD는 표시된 활성제 및 이들의 조합을 8주간의 투여동안 계속되었다.

[0232] 본 연구의 목적은 수컷 CDAA-HFD 마우스에 있어 8주간 화합물 A, OCA, 세마글루타이드, 및 피르소코스타트 단독 및 병용 투여 시 대사 파라미터, 간 병리학 및 섬유화 단계를 포함하여 NAFLD 활성 점수에 대한 영향을 평가하는 것이었다.

[0233] 활성화제 투여 전에, 동물은 체중에 기반하여 치료군으로 무작위 배정되었다. 베이스라인 그룹(n=12)은 6주간의 CDAA-HFD 식이 후에 연구 시작점으로 종료되었다. CDAA-HFD 식이된 마우스(그룹당 n=10 내지 12)는 비히클, 화합물 A (112mg/kg), OCA (30mg/kg), 세마글루타이드 (30nmol/kg SC), 피르소코스타트 (5mg/kg), 화합물 A + 세마글루타이드 (112mg/kg+30nmol/kg), 화합물 A + OCA(112mg/kg+30mg/kg), 및 화합물 A + 피르소코스타트 (112mg/kg+5mg/kg)로 8주간 매일 경구 (PO) 치료를 받았다. 최종 간 생검으로 조직병리학적 점수가 분석되었다. 최종 정량적 종점은 플라즈마/간 생화학 및 간 조직형태 측정을 포함했다.

표 2

표 2. 실험군

	군	화합물	투여량 (mg/kg)	투약 & 투여 경로
1	베이스라인	NA	NA	NA
2	비히클 1 + 비히클 2	옥수수 기름 + 50mM PBS + 5% 만니톨	NA	PO + SC
3	화합물 A + 비히클 2	화합물 A + 50nM PBS + 5% 만니톨	112mg/kg	PO + SC
4	OCA + 비히클 2	OCA+50nM PBS + 5% 만니톨	30mg/kg	PO + SC
5	세마글루타이드 + 비히클 1	세마글루타이드 + 옥수수 기름*	30nmol/kg*	PO + SC
6	피르소코스타트 + 비히클 2	피르소코스타트 + 50nM PBS+5% 만니톨	5mg/kg	PO + SC
7	화합물 A + 세마글루타이드	화합물 A + 세마글루타이드	112mg/kg + 30nmol/kg*	PO + SC
8	화합물 A + OCA	화합물 A + OCA	112mg/kg + 30mg/kg*	PO + PO
9	화합물 A + 피르소코스타트	화합물 A + 피르소코스타트	112mg/kg + 5mg/kg	PO+PO

[0234]

[0235] 모델= CDAAHFD; 그룹당 n = 12; 투여 빈도 = QD; 투여일수(포괄적) = 0 내지 55/56, 투여 용량 = 5 ml/kg

[0236] * 적정(Titration): 1일차 0.6 nmol/kg; 2일차 1.2 nmol/kg; 3일차 2.4 nmol/kg; 4일차 4.8 nmol/kg; 5일차 12nmol/kg, 6일차 30nmol/kg

[0237] **NAFLD 활성 점수 (NAS) 및 섬유화 단계 점수**

[0238] 헤마톡실린 및 에오신 (H&E) 또는 피크로 시리우스 레드(PSR)로 염색된 간 검체는 Kleiner et al., *Hepatology*, 2005; 41에 개재된 임상 기준을 이용하여 NAS 구성요소 (지방증, 소엽 염증, 및 팽창 변성) 및 섬유증 단계에 대해 점수화되었다. 총 NAS는 0 내지 8 범위로 지방증, 염증, 팽창에 대한 점수의 합계를 나타낸다.

표 3

표 3. NAS 및 섬유화 단계 점수

특징	정도	점수
지방증 (지질 방울을 가진 간세포의 백분율)	<5%	0
	5-33%	1
	>33-66%	2
	>66%	3
소엽 염증	무 병소	0
	<3 병소/200x	1
	2-4 병소/200x	2
	>4 병소/200x	3
팽창 변성	없음	0
	조금	1
	많은 세포/두드러진 팽창 효과	2
섬유증	없음	0
	혈관 주변 또는 문맥 주변	1
	혈관 주변 & 문맥/문맥 주변	2
	가교 섬유증	3
	간경변	4

[0239]

[0240] NAS 및 섬유화 단계는 DIO-NASH 마우스 모델에서 질병 병기 결정에 있어 더 정확하고 객관적인 방법을 위해 VIS 소프트웨어(Visiopharm®, Denmark)를 사용한 Gubra (덴마크)에 의해 개발된 딥 러닝 어플리케이션에 의해 결정되었다.

[0241] *지방증, 염증, 및 팽창 변성*

[0242] 스캔된 H&E 염색 슬라이드는 여러 단계로 분석됨:

[0243] 1. 저배율에서의 조직 검출 후, 10x 배율에서 문맥 트리아드(portal triads) 및 중심 정맥의 딥 러닝 기반 검출.

[0244] 2. 20x 배율에서 추가 딥 러닝 어플리케이션으로 지질 방울을 갖는 간세포, 지질 없는 간세포, 팽창된 간세포 및 염증세포의 핵이 검출됨. 염증 병소는 >3 염증 세포의 클러스터로 정의되었다.

[0245] 3. 간 조직 샘플의 염증 점수는 모든 20x 필드(field)에 대한 평균 점수였다. 지방증 점수는 지질 방울을 가진 간세포의 백분율로 계산되었다.

[0246] *섬유화 단계:*

[0247] 스캔된 PSR 염색 슬라이드는 여러 단계로 분석됨:

[0248] 1. 저배율에서의 조직 검출 후, 10x 배율에서 문맥 트리아드(portal triads) 및 중심 정맥의 딥 러닝 기반 검출. 문맥 주변 구역(zone)은 문맥 트리아드 주변 100㎛으로 정의되었다.

[0249] 2. 섬유증 섬유는 문맥 주변 및 시누소이달 구역에서 선형 베이지안 이미지 분석(Bayesian image analysis) 방법을 이용하여 검출되었다.

[0250] 3. 가교는 폴리노미얼 국소 선형 필터 특성(polynomial local linear filter feature)에 기반하여 임계값 이미지 분석을 이용하여 검출되었다.

[0251] 4. 두 구역에서 섬유화와 가교 섬유화에서 크기, 모양 및 연결성 형태에 대한 서로 다른 측정치가 XGBoost 분류기에서 사용되어 섬유화 단계가 예측되었다.

[0252] **면역 반응 및 조직화학적 염색의 정량적 평가**

[0253] 면역조직직화학(IHC) - 양성 염색은 VIS 소프트웨어 (Visiopharm®, 덴마크)를 이용한 2단계 이미지 분석으로 정량화되었다:

[0254] 1. 간 캡슐을 제외하고, 저배율 (1x 대물(object))에서 조직 검출; 및

[0255] 2. IHC-양성 염색의 검출.

[0256] IHC-양성 염색의 정량화는 하기와 같이 면적 분율(area fraction)로서 계산된다:

[0257] $$면적\ 분율_{IHC-양성} = \frac{면적_{IHC-양성}}{면적_{지방} + 면적_{조직} + 면적_{IHC-양성}}$$

[0258] $$Area\ fraction_{IHC-positive} = \frac{Area_{IHC-positive}}{Area_{Fat} + Area_{Tissue} + Area_{IHC-positive}}$$ (.)

[0259] IHC 분율 면적 정량화는 갈렉틴-3, 콜라겐 1A1, 및 α-평활근 액틴에 대해 측정되었다.

[0260] 피코시리우스 레드 염색으로 간 분율 면적의 평가도 같은 방법으로 측정되었다.

[0261] **생물학적 실시예 1. 상대적 몸무게 및 상대적 간무게**

[0262] **도 1a**에 나타난 바와 같이, OCA, 세마글루타이드, 화합물 A + OCA, 및 화합물 A + 세마글루타이드로 치료받은 실험군들은 비히클에 비해 최종 기록된 상대적 몸무게가 감소하였다. **도 1b**에 나타난 바와 같이, 화합물 A, 세마글루타이드, 화합물 A + 피르소코스타트, 및 화합물 A+세마글루타이드가 투여된 그룹은 치료받지 않은 비히클 그룹과 비교했을 때 간무게가 감소하였다.

[0263] **도 1a 및 1b**에서, 수치는 치료받지 않은 비히클 그룹과 비교했을 때 *=P < 0.05, **=P < 0.01, 및 ***=P < 0.001인 던네트 검증(Dunnett's test) 일-요소 선형 모델에서 n = 9-12 + SEM의 평균으로 나타난다.

[0264] **생물학적 실시예 2. 플라즈마 AST 및 ALT 수치**

[0265] 플라즈마 알라닌 아미노전이효소 (ALT) (도 **2a**) 및 아스파르테이트 전이효소 (AST) (도 **2b**)가 화합물 A, OCA, 세마글루타이드, 피르소코스타트, 및 병용요법의 8주간 투여한 후 측정되었다.

[0266] **도 2a 및 2b**에서, 수치는 치료받지 않은 비히클 그룹과 비교했을 때 *=P < 0.05, **=P < 0.01, 및 ***=P < 0.001인 던네트 검증(Dunnett's test) 일-요소 선형 모델에서 n = 9-12 + SEM의 평균으로 나타난다.

[0267] **생물학적 실시예 3. 플라즈마 트리글리세라이드 및 총 콜레스테롤**

[0268] **도 3a**에 나타난 바와 같이, 화합물 A 및 OCA, 및 모든 병용요법 그룹으로 투여된 그룹은 플라즈마 트리글리세라이드 수치가 현저하게 감소하였다. 총 콜레스테롤의 플라즈마 수치의 경우, **도 3b**에 나타난 바와 같이, 화합물 A+피르소코스타트 및 화합물 A+OCA 병용요법과 같이, OCA의 단일요법이 플라즈마 콜레스테롤을 감소시켰다.

[0269] **도 3a 및 3b**에서, 수치는 치료받지 않은 비히클 그룹과 비교했을 때 *=P < 0.05, **=P < 0.01, 및 ***=P < 0.001인 던네트 검증(Dunnett's test) 일-요소 선형 모델에서 n = 7-12 + SEM의 평균으로 나타난다. &=P<0.05,

&&=P<0.01, 및 &&&=P<0.001인 던네트 검증 일-요소 선형 모델에 있어 화합물 A 단독에 대해 병용요법이 비교되었다. ^=P<0.05, ^^=P<0.01, 및 ^^=P<0.001 인 던네트 검증 일-요소 선형 모델에 있어 병용요법이 그 각각의 추가 활성제 (예: 화합물 A+세마글루타이드 vs. 세마글루타이드)에 대해서도 비교되었다.

[0270] **생물학적 실시예 4. 간 지방증**

[0271] *간 총 콜레스테롤 및 트리글리세라이드*

[0272] **도 4a**에 나타난 바와 같이, 화합물 A, OCA, 화합물 A+피르소코스타트, 화합물 A+OCA, 및 화합물 A+세마글루타이드로 투여된 그룹은 치료되지 않은 비히클 그룹과 비교했을 때 간 총 콜레스테롤의 상대적 수치(간 무게로 정규화됨)의 현저한 감소를 나타내었다. 병용요법 그룹 모두 단일 화합물로 치료받은 그룹보다 현저하게 더 큰 감소를 나타냈다. 특히, 세마글루타이드 단독은 비히클 대조군에 비해 상대적 간 총 콜레스테롤 수치를 현저하게 영향을 주지 않은 반면, 화합물A+세마글루타이드의 조합은 화합물 A 단독보다 상대적 간 총 콜레스테롤 수치에 현저하게 큰 영향을 주었다.

[0273] **도 4b**에 나타난 바와 같이, 화합물 A, OCA, 화합물 A+피르소코스타트, 화합물 A+OCA, 및 화합물 A+세마글루타이드로 투여된 그룹은 치료받지 않은 그룹과 비교했을 때 상대적 간 트리글리세라이드 수치 (간무게로 정규화됨)에서 현저한 감소를 나타내었다. 화합물 A+세마글루타이드 및 화합물 A+피르소코스타트로 투여된 그룹은 모두 화합물 A만으로 또는 각각의 추가 활성제 (즉, 각각 세마글루타이드 또는 피르소코스타트)만으로 투여한 그룹에 비해 간 트리글리세라이드 수치에 현저하게 더 큰 감소를 나타낸다.

[0274] **도 4a & 4b**에 있어, 수치는, 치료받지 않은 비히클 그룹과 비교했을 때, *=P<0.05, **=P<0.01, 및 ***=P<0.001인 던네트 검증 일-요소 선형 모델에서 n=7-12+SEM의 평균으로 나타난다. &=P<0.05, &&=P<0.01, 및 &&&=P<0.001인 던네트 검증 일-요소 선형 모델에 있어 화합물 A 단독에 대해 병용요법이 비교되었다. **도 4b**에서, 병용요법이 ^=P<0.05, ^^=P<0.01, 및 ^^=P<0.001인 던네트 검증 일-요소 선형 모델에 있어 각각의 추가 활성제 (예: 화합물 A+세마글루타이드 vs. 세마글루타이드)에 대해서도 비교되었다.

[0275] *간 지질*

[0276] 간 지방증 면적 (상대적 간 지질)이 H&E 염색 슬라이드에 VIS 소프트웨어 (Visiopharm®, Denmark)를 이용한 이미지 분석으로 정량화되었다. VIS 프로토콜은 두 단계로 가상 슬라이드를 분석하도록 설계된다:

[0277] 1. 저배율 조직 검출 (1 x 대물(object)); 및

[0278] 2. 고배율 지방증 및 조직 검출 (20 x 대물(object)).

[0279] 지방증의 정량적 추정치는 하기와 같이 면적 분율로 계산되었다:

[0280] $$면적\ 분율_{지방증} = \frac{면적_{지방증}}{면적_{조직} + 면적_{지방증}}$$

[0281] $$Area\ fraction_{Steatosis} = \frac{Area_{Steatosis}}{Area_{Tissue} + Area_{Steatosis}}$$ (.)

[0282] **도 5a**에 나타난 바와 같이, 화합물 A, OCA, 및 각각의 병용요법으로 투여된 그룹은 치료받지 않은 비히클 그룹과 비교했을 때 간 지방증 면적에 현저한 상대적 감소를 나타냈다. 모든 병용요법 그룹은 단일 화합물로 치료된 그룹에 비해 현저하게 큰 감소를 나타냈다. 특히, 화합물 A+피르소코스타트는 각 화합물 단독보다 훨씬 더 큰 정도로 간 지방증 면적이 현저하게 감소했다. 추가적으로, 세마글루타이드는 비히클에 비해 간 지방증 면적에 현저한 효과를 가지지 않았던 반면, 화합물 A+세마글루타이드의 조합은 화합물 A 단독보다 현저하게 더 낮은 간 지방증 면적이 나타났다.

[0283] **도 5a**에 나타난 바와 같이, 비히클 대조군 그룹은 베이스라인에 비해 현저하게 더 낮은 간 지방증 면적을 가졌으며, 화합물 A, OCA, 및 피르소코스타트 단독 뿐만 아니라 병용요법으로 얻은 감소는 모두 치료받지 않은 비히클 그룹보다 현저하게 컸다.

[0284] **도 5b**에 나타난 바와 같이, 화합물 A, 피르소코스타트, 및 모든 병용요법 그룹으로 투여된 그룹은 치료받지 않은 비히클 그룹과 비교했을 때 지질 방울을 갖는 간세포의 백분율을 현저하게 감소시켰다. 지질 방울을 갖는 간

세포의 백분율은 딥 러닝 기반 이미지 분석을 이용하여 결정되었다.

[0285] 화합물 A+세마글루타이드 및 화합물 A+피르소코스타트를 투여받은 그룹은 각각의 개별의 작용제를 단독으로 투여받은 그룹보다 지질 방울을 갖는 간세포의 백분율에 있어 현저하게 큰 감소를 가졌다. 특히, 세마글루타이드 단독으로는 비히클 대조군에 비해 지질 방울을 갖는 간세포의 백분율에 현저하게 영향을 주지 않은 반면, 화합물 A+세마글루타이드의 wwh조합은 화합물 A 단독보다 현저하게 큰 효과를 나타냈다. 추가적으로, 화합물 A+피르소코스타트의 조합은 각 작용제 단독보다 지질 방울을 갖는 간세포의 백분율에 훨씬 더 큰 효과를 가졌다.

[0286] **도 5a & 5b**에 있어, 치료받지 않은 비히클 그룹과 비교했을 때, *=P<0.05, **=P<0.01, 및 ***=P<0.001인 던네트 검증 일-요소 선형 모델에 있어 n=7-12+SEM의 평균으로 표현된다. &=P<0.05, &&=P<0.01, 및 &&&=P<0.001인 던네트 검증 일-요소 선형 모델에 있어 화합물 A 단독에 비해 병용요법이 비교되었다. ^=P<0.05, ^^=P<0.01, 및 ^^=P<0.001인 던네트 검증 선형 모델에 있어 병용요법이 각각의 추가 활성제에 대해서도 비교되었다 (예: 화합물 A+세마글루타이드 vs. 세마글루타이드).

[0287] *조직병리학 분석 - 지방증 점수*

[0288] **도 6**에 나타난 바와 같이, 화합물 A, 피르소코스타트, 화합물 A+피르소코스타트, 및 화합물 A+세마글루타이드로 치료된 그룹은 치료받지 않은 비히클 그룹과 비교했을 때 감소한 지방증 점수를 나타냈다. **도 6**에 나타난 각 그룹에 대해, 각 점수(1, 2, 또는 3)의 동물의 수는 치료받지 않은 비히클 그룹과 비교했을 때 **=P<0.01 및 ***=P<0.001인 본페로니 보정(Bonferroni correction)을 한 만-위트니 유 검증(Mann-Whitney U test)에서 스택된 막대의 높이로 나타난다.

[0289] 본페로니 보정(&&&=P<0.001)을 한 만-위트니 유 검증에 있어 화합물 A만으로 치료받은 치료 그룹에 대해 병용요법 치료 그룹을 비교하여 분석되었을 때, 화합물 A+피르소코스타트가 투여된 그룹은 화합물 A 단독으로 치료된 그룹에 비해 지방증 점수에 현저한 감소를 나타냈다.

[0290] **생물학적 실시예 6. 간 염증**

[0291] 염증 세포 및 염증 병소의 수는 딥 러닝 기반 이미지 분석으로 결정되었다. **도 7a**에 나타난 바와 같이, 화합물 A 및 모든 세가지 병용요법 그룹이 투여된 그룹이 베이스라인 수치와 비교했을 때 뿐만 아니라 치료받지 않은 비히클 그룹과 비교했을 때에도 염증 세포의 수(mm^2 당)에서 현저한 감소를 가졌다. 비히클 및 베이스라인에 비해 세마글루타이드 단독으로는 현저한 효과를 가지지 않은 반면, 화합물 A+세마글루타이드로 치료된 그룹은 화합물 A 단독으로 투여된 그룹에 비해 염증 세포의 현저하게 더 큰 감소를 가졌다.

[0292] **도 7b**에 화합물 A 및 병용요법이 투여된 그룹은 치료받지 않은 비히클 그룹 및 베이스라인 수치와 비교했을 때 염증 병소 (mm^2 당)의 현저한 감소를 가졌다. 비히클 및 베이스라인에 비해 세마글루타이드 단독으로는 현저한 효과를 가지지 않은 반면, 화합물 A+세마글루타이드로 치료된 그룹은 화합물 A 단독으로 투여된 그룹에 비해 염증 병소의 현저하게 더 큰 감소를 가졌다.

[0293] 베이스라인에 비해 화합물 A 및 각각의 병용요법에 있어 염증 세포 및 염증 병소의 수의 현저한 변화는 화합물 A 단독 또는 병용요법으로 투여 이전 발병한 염증의 회귀 효과, 또는 역전을 나타낸다.

[0294] **도 7a & 7b**에 있어, 수치는, 치료받지 않은 비히클 그룹과 비교했을 때, *=P<0.05, **=P<0.01, 및 ***=P<0.001, 베이스라인 수치와 비교했을 때, #=P<0.05, ##=P<0.01, 및 ###=P<0.001인 던네트 검증 일-요소 선형 모델에서 n=7-12+SEM의 평균으로 나타난다. 병용요법은 &=P<0.05, &&=P<0.01, 및 &&&=P<0.001인 던네트 검증 일-요소 선형 모델에서 화합물 A 단독에 비교되었다.

[0295] *조직병리학 분석 - 소엽 염증 및 NAFLD 활성 점수*

[0296] **도 8a**는 모든 치료 그룹에 대해 임상적 소엽 염증 점수를 나타낸다. **도 8b**는 화합물 A, 피르소코스타트, 화합물 A+피르소코스타트, 및 화합물 A+세마글루타이드로 투여된 그룹이 치료받지 않은 비히클 그룹과 비교했을 때 NAFLD 활성 점수 (NAS)를 현저하게 감소시켰음을 나타낸다. 병용요법 그룹이 화합물 A만을 투여받은 그룹과 비교했을 때, 화합물 A+세마글루타이드 및 화합물 A +피르소코스타트를 투여받은 그룹이 화합물 A 그룹보다 NAFLD 점수에 현저하게 더 큰 감소를 나타냈다.

[0297] **도 8a 및 8b**에서, 각 그룹에 대해, 각 점수의 동물의 수가 본페로니 보정을 한 만-윗트니 유 검증에서 스택된 막대의 높이로 나타난다. **도 8a**에서, 치료받지 않은 비히클 그룹과 비교했을 때 0.05의 유의 수준에서, **도 8b**에

서 **=P<0.01 차이가 없었다.

[0298] **생물학적 실시예 7. 간 섬유증**

[0299] *섬유증 마커*

[0300] **도 9a**에 나타난 바와 같이, OCA로 투여된 그룹을 제외한 모든 치료 그룹이 치료받지 않은 비히클 그룹과 비교했을 때 상대적 간 하이드록시프롤린 함량(간 무게에 정규화됨)에 현저한 감소를 나타냈다. 병용요법 화합물 A+세마글루타이드 및 화합물 A+피르소코스타트는 모든 각각의 작용제 단독보다 상대적 간 하이드록시프롤린의 현저하게 더 큰 감소를 가졌다.

[0301] 간 염증 및 섬유증의 마커인, 갈렉틴-3 발현 간 면적은 조직학적 정량적 평가로 결정되었다. 도 **9b**에 나타난 바와 같이, 화합물 A 및 모든 병용요법 그룹으로 투여된 그룹이 치료받지 않은 비히클 그룹과 비교했을 때 갈렉틴-3 간 분율 면적이 현저하게 감소했다. 세마글루타이드 단독으로는 비히클에 비해 현저한 효과를 가지지 않은 반면, 화합물 A+세마글루타이드 병용요법 그룹이 화합물 A 단독에 비교했을 때 갈렉틴-3 발현 간 분율 면적에서 현저하게 더 큰 감소를 나타냈다. 나아가, 세마글루타이드 그룹이 베이스라인에 비해 갈렉틴-3 발현 면적을 현저하게 증가시킨 반면, 이러한 조합은 회귀 효과를 나타내어 상대적 갈렉틴-3 영역이 베이스라인의 면적보다 현저하게 감소되었다. 화합물 A 및 피르소코스타트의 조합도 상대적 갈렉틴-3 발현 면적을 베이스라인보다 현저하게 감소시켰다.

[0302] 도 **9a & 9b**에서, 수치는 치료받지 않은 비히클 그룹과 비교했을 때, *=P<0.05, **=P<0.01, 및 ***=P<0.001인 던네트 검증 일-요소 선형 모델에서 n=7-12+SEM의 평균으로 나타난다. 병용요법은 &=P<0.05, &&=P<0.01, 및 &&&=P<0.001인 던네트 검증 일-요소 선형 모델에서 화합물 A 단독에 대해 비교되었다. **도 9a**에서, 병용요법이 ^^=P<0.01 및 ^^^=P<0.001인 던네트 검증 일-요소 선형 모델에서 각각의 추가 활성제에 대해 비교되었다. 도 9b에서, 각 그룹이 #=P<0.05, ##=P<0.01, 및 ###=P<0.001인 던네트 검증 일-요소 선형 모델에 있어 베이스라인 수치에 대해 비교되었다.

[0303] *간 섬유화 면적 - PSR*

[0304] 간 섬유화 면적은 콜라겐에 결합하는 피코시리우스 레드(PSR)로 염색 및 조직학적 정량적 평가로 결정되었다.

[0305] **도 10a**에 나타난 바와 같이, 화합물 A 및 병용요법으로 투여된 그룹이 치료받지 않은 비히클 그룹과 비교했을 때 PSR 염색으로 결정되는 간 섬유화 면적이 현저하게 감소했다. 병용요법 화합물 A+세마글루타이드로 얻은 간 섬유화 면적의 감소는 화합물 A 단독으로 얻은 감소보다 현저하게 컸다. 세마글루타이드 단독은 간 섬유화 면적을 현저하게 영향을 주지 않았다.

[0306] 시누소이달 및 문맥주변부 섬유화 면적은 PSR 및 조직학적 정량적 평가 및 딥 러닝 이미지 분석으로 결정되었다. **도 10b**에 나타난 바와 같이, 화합물 A+세마글루타이드는 치료받지 않은 비히클 그룹과 비교했을 때 시누소이달 섬유화 면적을 현저하게 감소시켰다. 두 화합물 각각 단독으로는 현저한 영향을 가지지 않았다. **도 10c**는 다양한 실험 그룹에 대해 문맥주변부 섬유화 면적을 나타낸다.

[0307] **도 10a, 10b** 및 **10c**에서, 수치는 치료받지 않은 비히클 그룹과 비교했을 때, *=P<0.05, **=P<0.01, 및 ***=P<0.001인 던네트 검증 일-요소 선형 모델에서 n=9-12+SEM의 평균으로 표현된다. **도 10a 및 10b**에서, 병용요법이 &&=P<0.01인 던네트 검증 일-요소 선형 모델에서 화합물 A 단독에 대해 비교되었다. **도 10a**에서, 병용요법이 ^^^=P<0.001인 던네트 검증 일-요소 선형 모델에서 각각의 추가 활성제에 대해 비교되었다.

[0308] *간 섬유화의 추가 마커*

[0309] **도 11a은** 다양한 실험 그룹에 대한 콜라겐-1(Col1a1) 발현의 분율 면적을 나타낸다.

[0310] **도 11b은** 다양한 실험 그룹에 대한 α-평활근 액틴 (α-SMA) 발현의 분율 면적을 나타낸다. 화합물 A+ OCA 병용요법은 치료받지 않은 비히클 그룹에 비해 및 화합물 A 단독에 비해 간 α-SMA을 현저하게 감소시켰다.

[0311] **도 11a 및 11b**에 있어, 수치는 치료받지 않은 비히클 그룹과 비교했을 때, **=P<0.01 및 ***P<0.001인 던네트 검증 일-요소 선형 모델에서 n=9-12+SEM의 평균으로 나타난다. 병용요법이 &=P<0.05 and &&=P<0.01인 던네트 검증 일-요소 선형 모델에서 화합물 A 단독에 대해 비교되었다.

[0312] *섬유화 단계*

[0313] **도 12는** 각 치료 그룹에 대해 섬유화 단계 점수를 나타낸다. 각 그룹에 대해, 치료받지 않은 비히클 그룹과 비

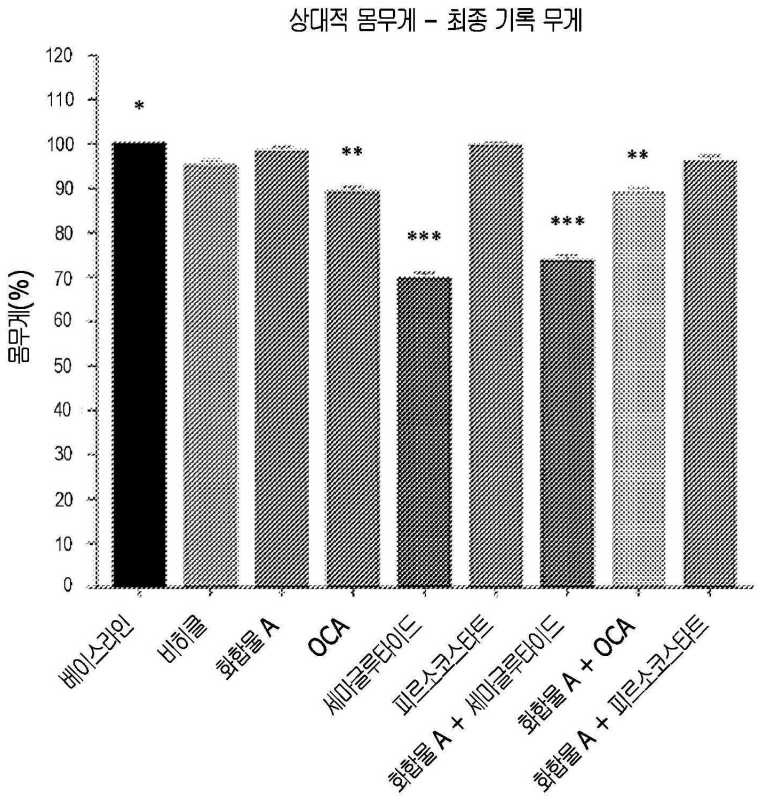
교했을 때, 각 점수의 동물의 수가 ***=P<0.001인 본페로니 보정을 한 만-위트니 유 검증에서 스택된 막대의 높이로 나타난다.

[0314] **생물학적 실시예 12. 간 형태**

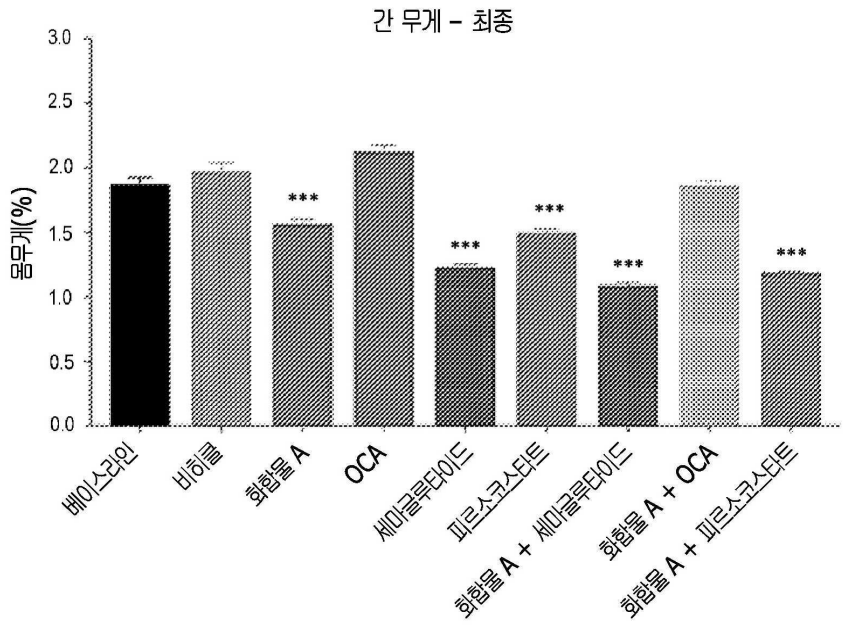
[0315] 도 13의 A 내지 I는 피코시리우스 레드로 염색했을 때 최종적인 다양한 치료 그룹의 간 형태의 대표 이미지를 나타낸다. 도 14의 A 내지 I는 H&E 염색으로 최종적인 다양한 치료 그룹의 간 형태의 대표 이미지를 나타낸다. 이미지는 20x 배율로 촬영되었다..

도면

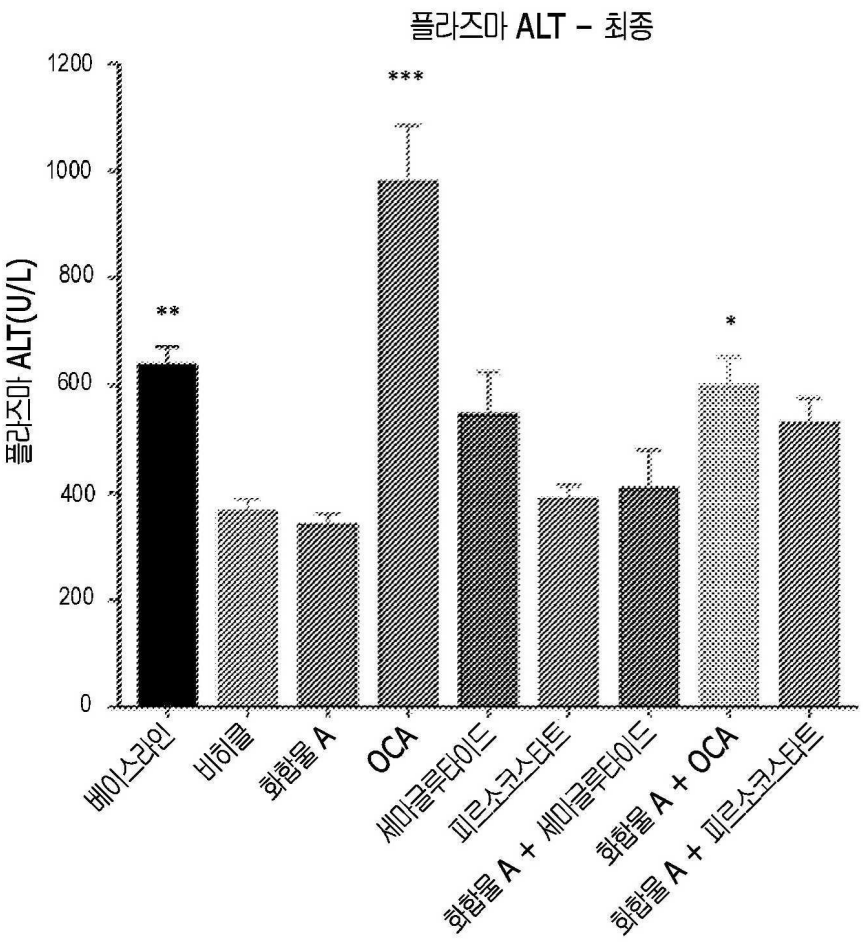
도면1a



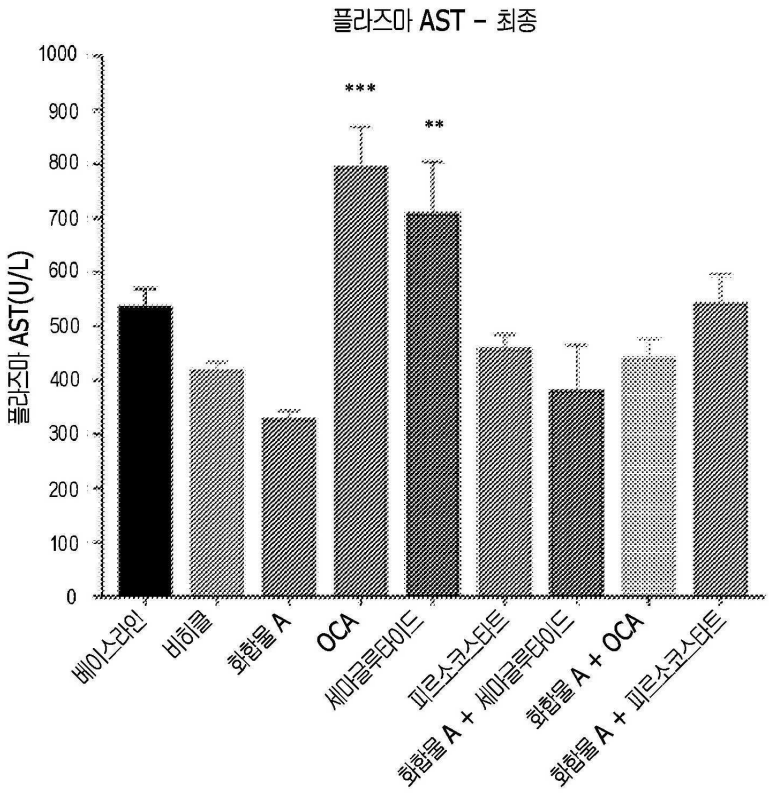
도면1b


간 무게 - 최종
몸무게(%)
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
***
베이스라인
비히클
화합물 A
OCA
세마글루타이드
피르스코스타트
화합물 A + 세마글루타이드
화합물 A + OCA
화합물 A + 피르스코스타트

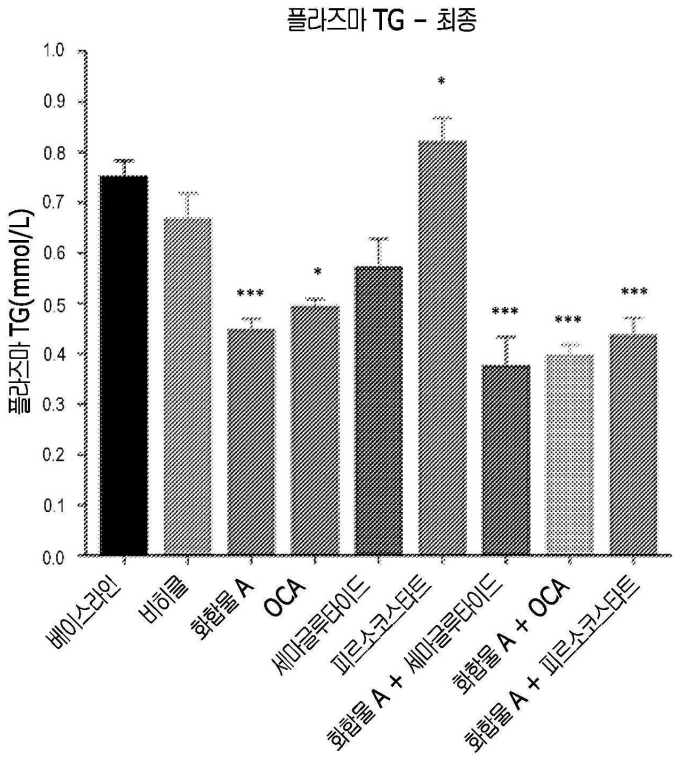
도면2a


플라즈마 ALT - 최종
플라즈마 ALT(U/L)
1200
1000
800
600
400
200
0
**
***
*
베이스라인
비히클
화합물 A
OCA
세마글루타이드
피르스코스타트
화합물 A + 세마글루타이드
화합물 A + OCA
화합물 A + 피르스코스타트

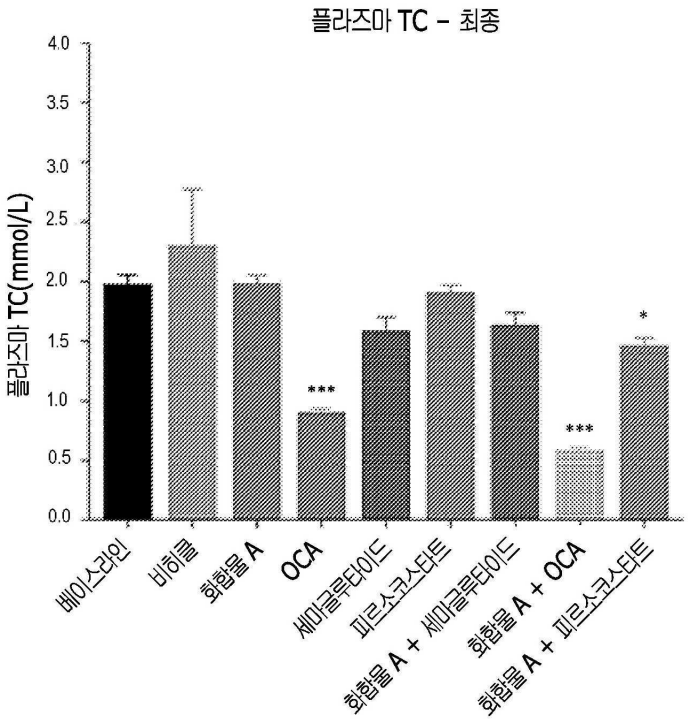
도면2b


플라즈마 AST - 최종
플라즈마 AST(U/L)
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
***
**
베이스라인
비히클
화합물 A
OCA
세마글루타이드
피르소코스타트
화합물 A + 세마글루타이드
화합물 A + OCA
화합물 A + 피르소코스타트

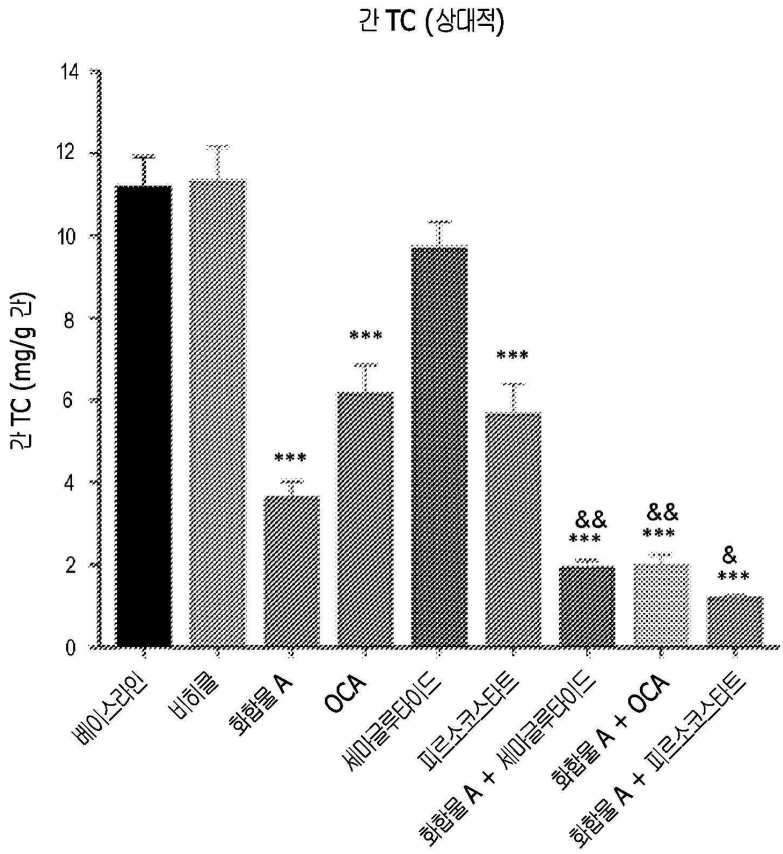
도면3a


플라즈마 TG - 최종
플라즈마 TG(mmol/L)
1.0
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
*
***
베이스라인
비히클
화합물 A
OCA
세마글루타이드
피르소코스타트
화합물 A + 세마글루타이드
화합물 A + OCA
화합물 A + 피르소코스타트

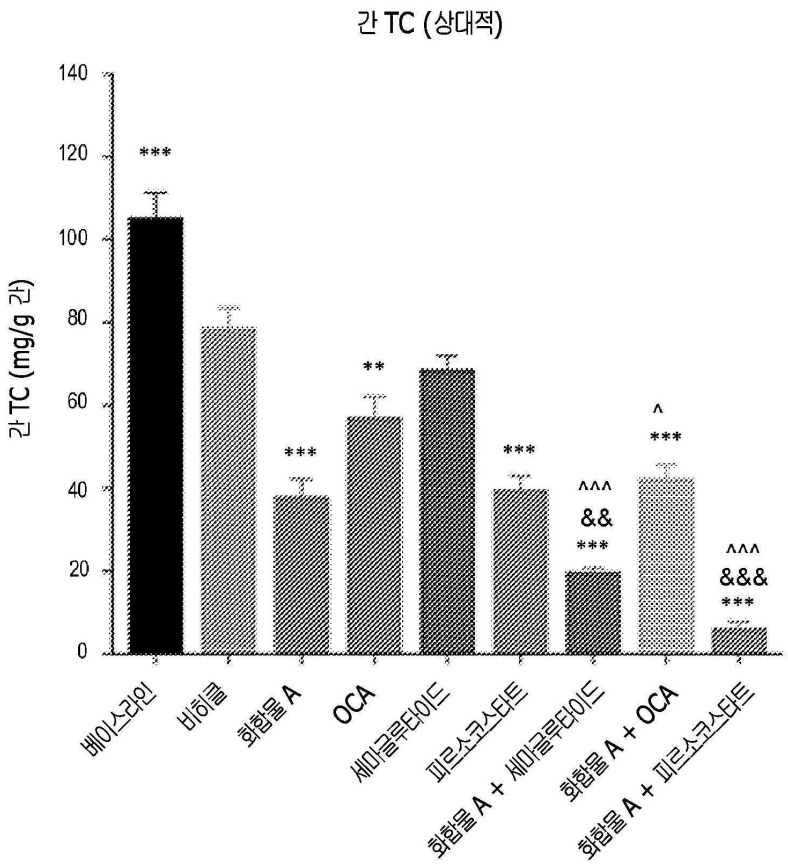
도면3b


플라즈마 TC - 최종
플라즈마 TC(mmol/L)
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
***
***
*
베이스라인
비히클
화합물 A
OCA
세미글루타이드
피르소코스타트
화합물 A + 세미글루타이드
화합물 A + OCA
화합물 A + 피르소코스타트

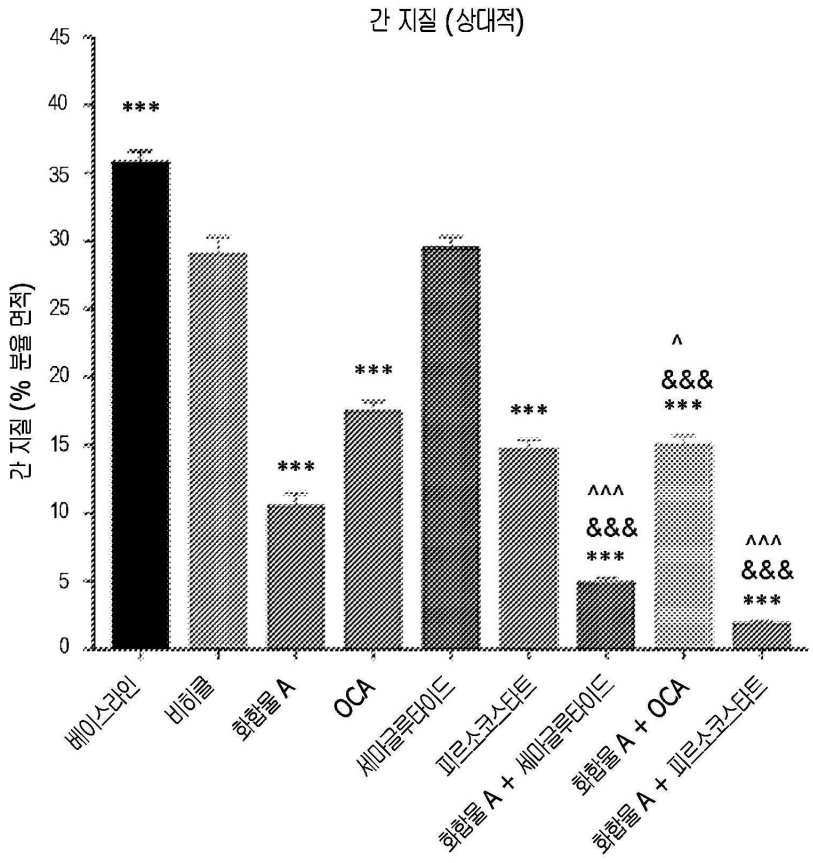
도면4a


간 TC (상대적)
간 TC (mg/g 간)
14
12
10
8
6
4
2
0
***
***
***
&&
***
&&
***
&
***
베이스라인
비히클
화합물 A
OCA
세미글루타이드
피르소코스타트
화합물 A + 세미글루타이드
화합물 A + OCA
화합물 A + 피르소코스타트

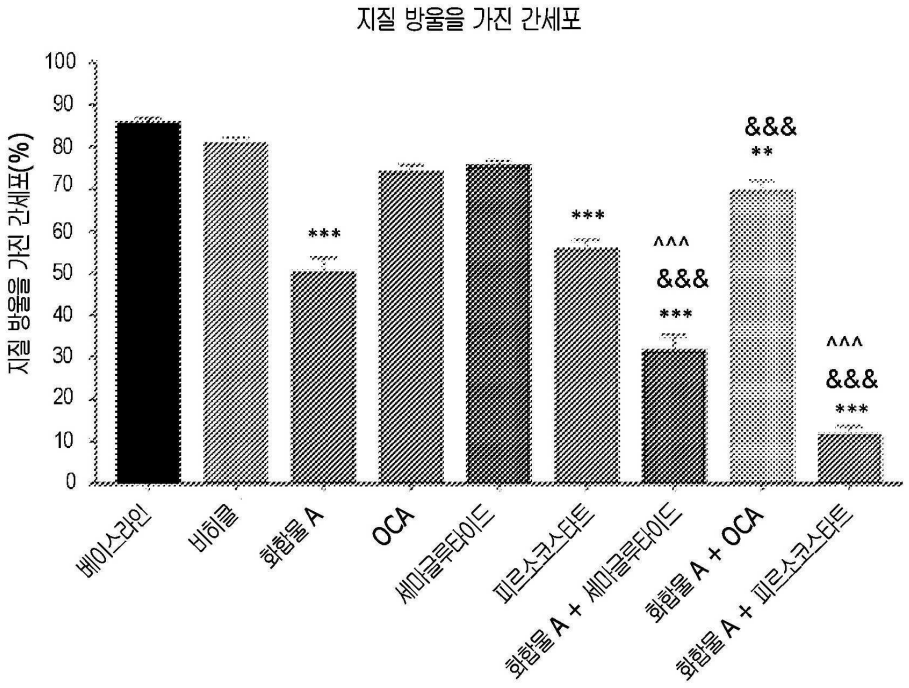
도면4b


간 TC (상대적)
간 TC (mg/g 간)
140
120
100
80
60
40
20
0
***
**
***
***
^^^
&&
***
^
***
^^^
&&&
***
베이스라인
비히클
화합물 A
OCA
세마글루타이드
피르스코스타트
화합물 A + 세마글루타이드
화합물 A + OCA
화합물 A + 피르스코스타트

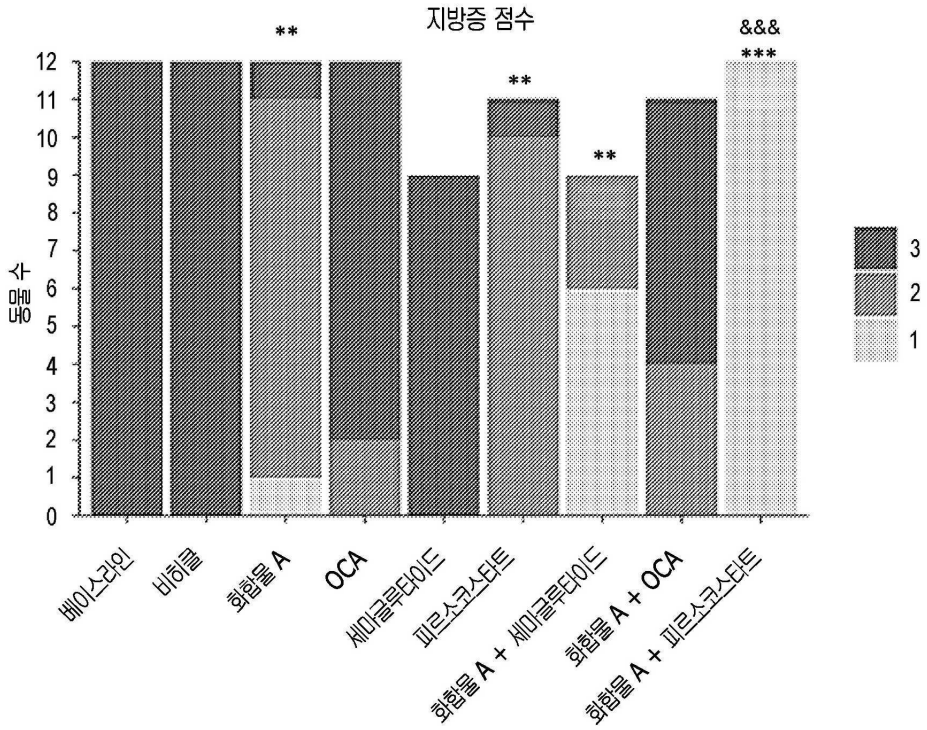
도면5a


간 지질 (상대적)
간 지질 (% 분율 면적)
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
***
***
***
***
^^^
&&&
***
^
&&&
***
^^^
&&&
***
베이스라인
비히클
화합물 A
OCA
세마글루타이드
피르스코스타트
화합물 A + 세마글루타이드
화합물 A + OCA
화합물 A + 피르스코스타트

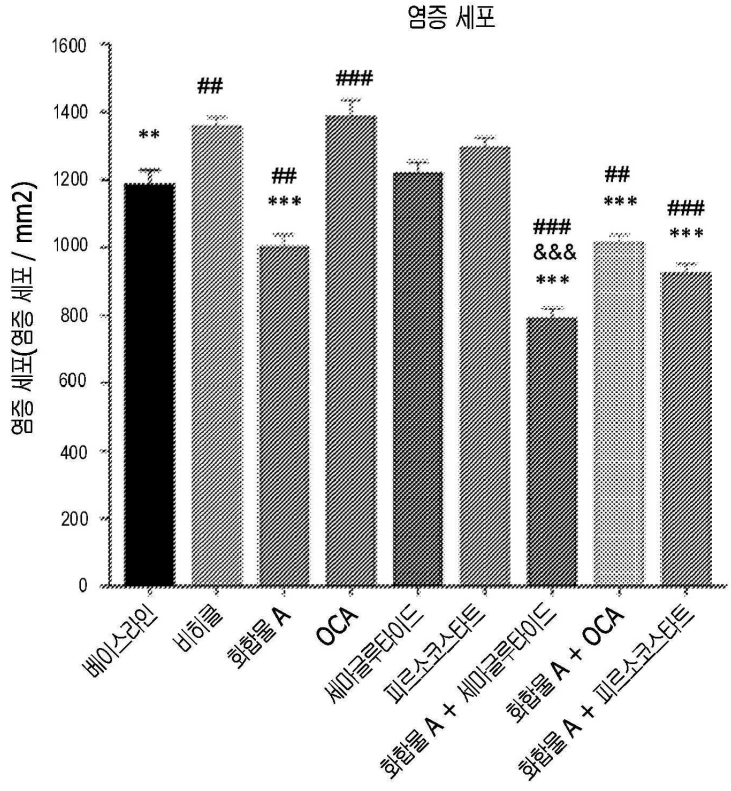
도면5b


지질 방울을 가진 간세포
지질 방울을 가진 간세포(%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
***
***
^^^
&&&
***
&&&
**
^^^
&&&
***
베이스라인
비히클
화합물 A
OCA
세마글루타이드
피르스코스타트
화합물 A + 세마글루타이드
화합물 A + OCA
화합물 A + 피르스코스타트

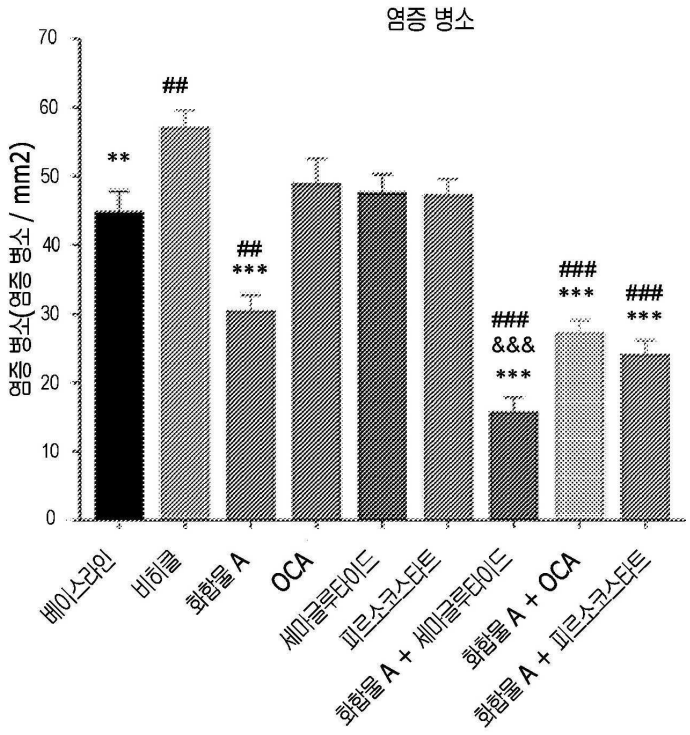
도면6


지방증 점수
동물 수
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
**
**
**
&&&
***
3
2
1
베이스라인
비히클
화합물 A
OCA
세마글루타이드
피르스코스타트
화합물 A + 세마글루타이드
화합물 A + OCA
화합물 A + 피르스코스타트

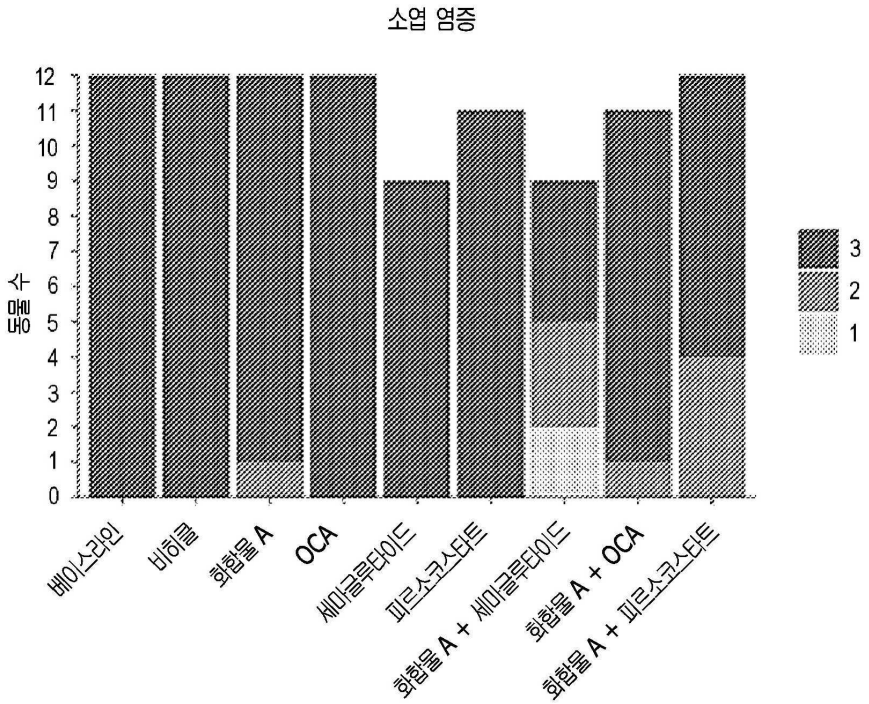
도면7a


염증 세포
염증 세포(염증 세포 / mm2)
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
**
##
##
***
###
###
&&&
***
##
***
###
***
베이스라인
비히클
화합물 A
OCA
세마글루타이드
피르스코스타트
화합물 A + 세마글루타이드
화합물 A + OCA
화합물 A + 피르스코스타트

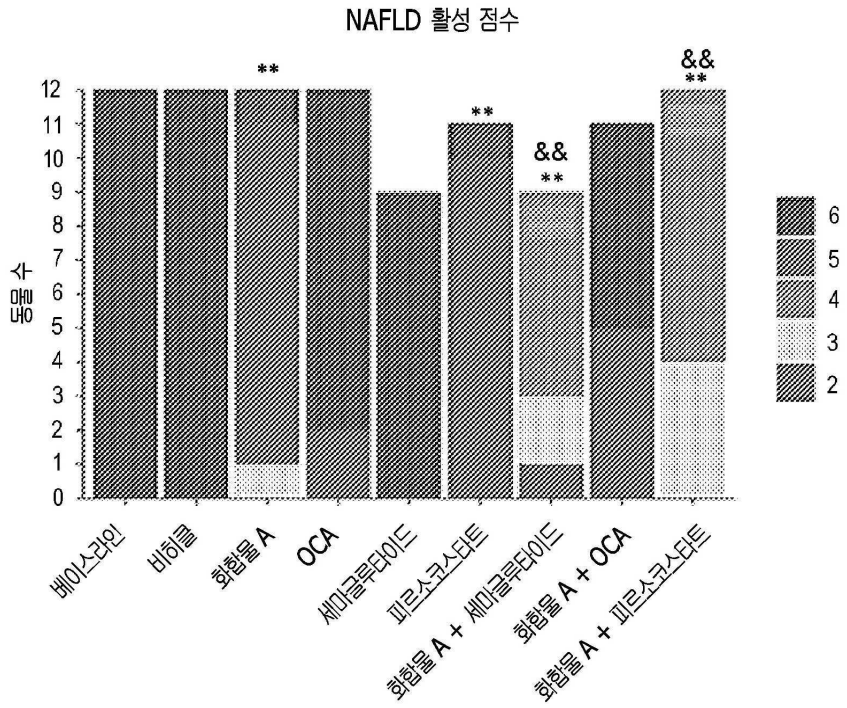
도면7b


염증 병소
염증 병소(염증 병소 / mm2)
70
60
50
40
30
20
10
0
**
##
##
***
###
&&&
***
###
***
###
***
베이스라인
비히클
화합물 A
OCA
세마글루타이드
피르스코스타트
화합물 A + 세마글루타이드
화합물 A + OCA
화합물 A + 피르스코스타트

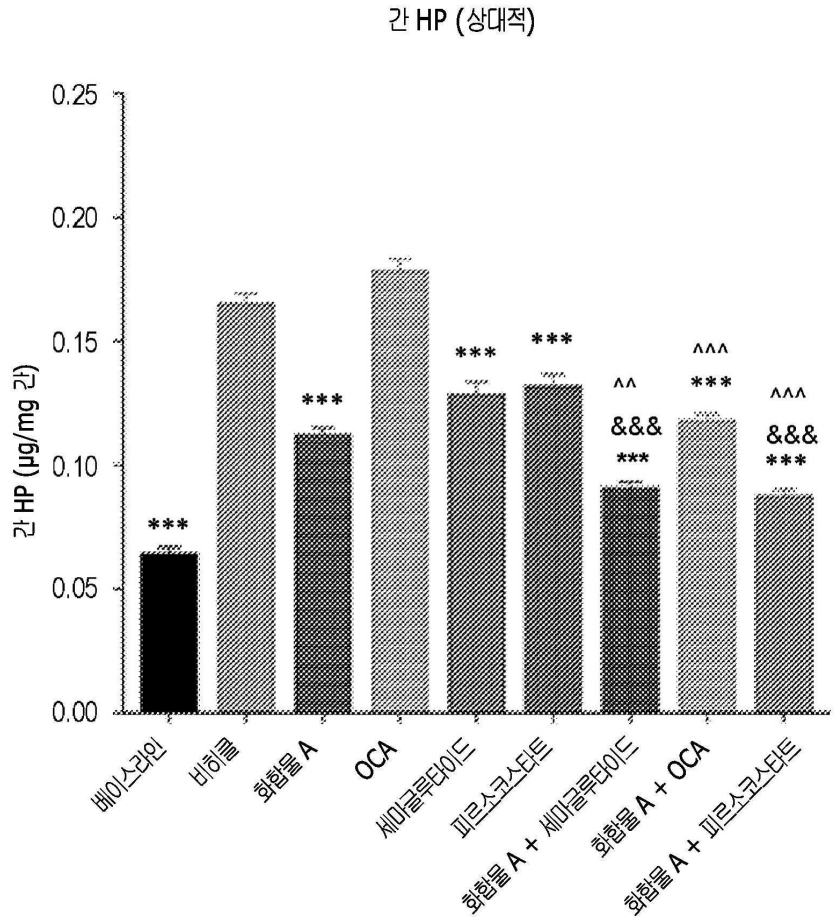
도면8a


소엽 염증
동물 수
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
3
2
1
베이스라인
비히클
화합물 A
OCA
세마글루타이드
피르스코스타트
화합물 A + 세마글루타이드
화합물 A + OCA
화합물 A + 피르스코스타트

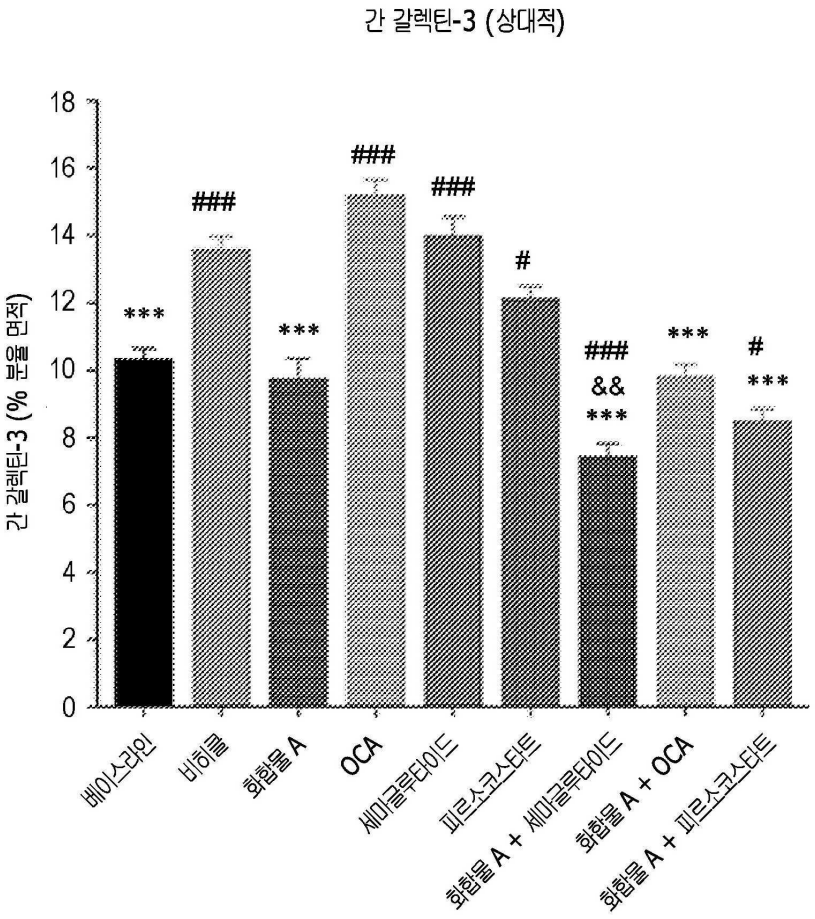
도면8b


NAFLD 활성 점수
동물 수
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
6
5
4
3
2
**
**
**
&&
**
&&
**
베이스라인
비히클
화합물 A
OCA
세마글루타이드
피르스코스타트
화합물 A + 세마글루타이드
화합물 A + OCA
화합물 A + 피르스코스타트

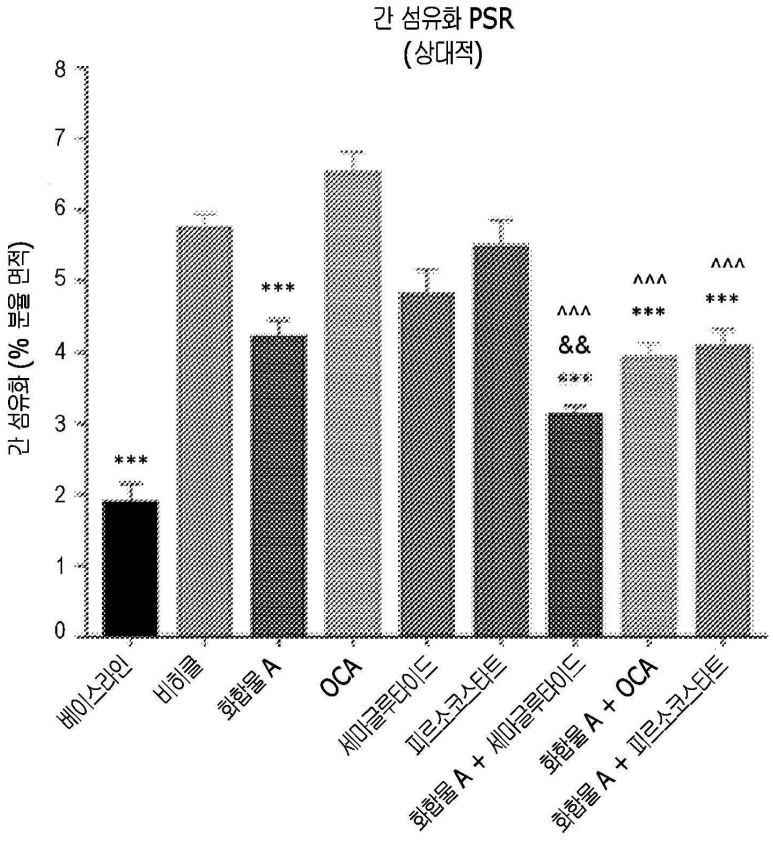
도면9a


간 HP (상대적)
간 HP (μg/mg 간)
0.25
0.20
0.15
0.10
0.05
0.00
***
***
***
***
^^
&&&
***
^^^
***
^^^
&&&
***
베이스라인
비히클
화합물 A
OCA
세마글루타이드
피르스코스타트
화합물 A + 세마글루타이드
화합물 A + OCA
화합물 A + 피르스코스타트

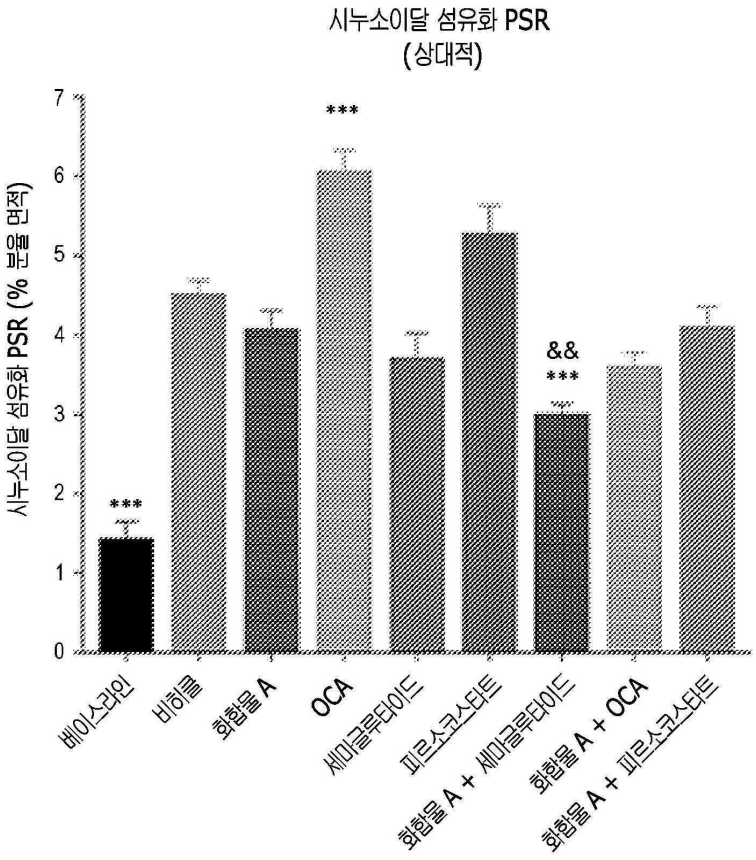
도면9b


간 갈렉틴-3 (상대적)
간 갈렉틴-3 (% 분율 면적)
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
***
###
***
###
###
#
###
&&
***
***
#
***
베이스라인
비히클
화합물 A
OCA
세미글루타이드
피르스코스타트
화합물 A + 세미글루타이드
화합물 A + OCA
화합물 A + 피르스코스타트

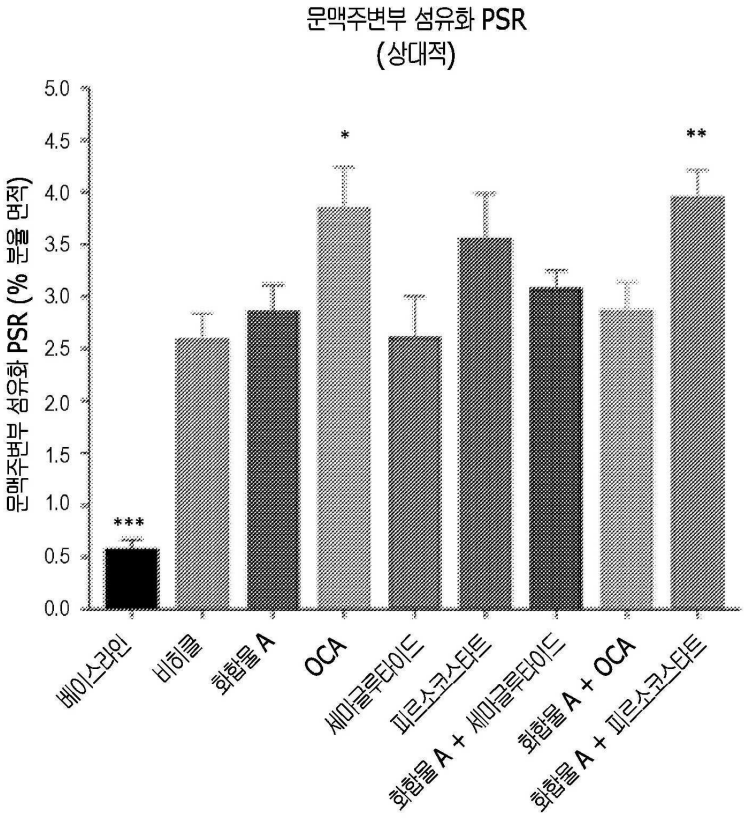
도면10a


간 섬유화 PSR
(상대적)
간 섬유화 (% 분율 면적)
0
1
2
3
4
5
6
7
8
***
***
^^^
&&
***
^^^
***
^^^
***
베이스라인
비히클
화합물 A
OCA
세마글루타이드
피르스코스타트
화합물 A + 세마글루타이드
화합물 A + OCA
화합물 A + 피르스코스타트

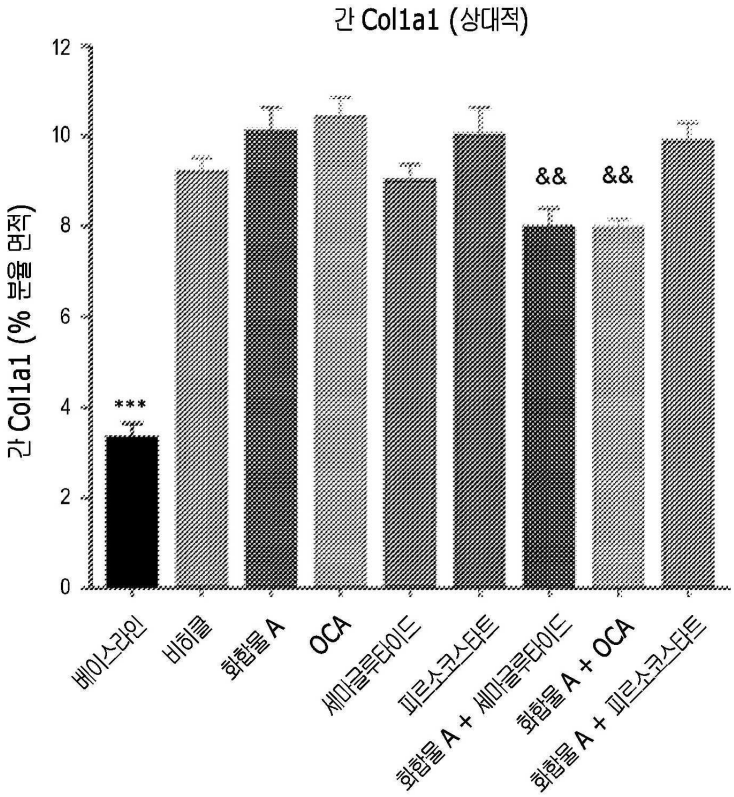
도면10b


시누소이달 섬유화 PSR
(상대적)
시누소이달 섬유화 PSR (% 분율 면적)
0
1
2
3
4
5
6
7
***
***
&&
***
베이스라인
비히클
화합물 A
OCA
세마글루타이드
피르스코스타트
화합물 A + 세마글루타이드
화합물 A + OCA
화합물 A + 피르스코스타트

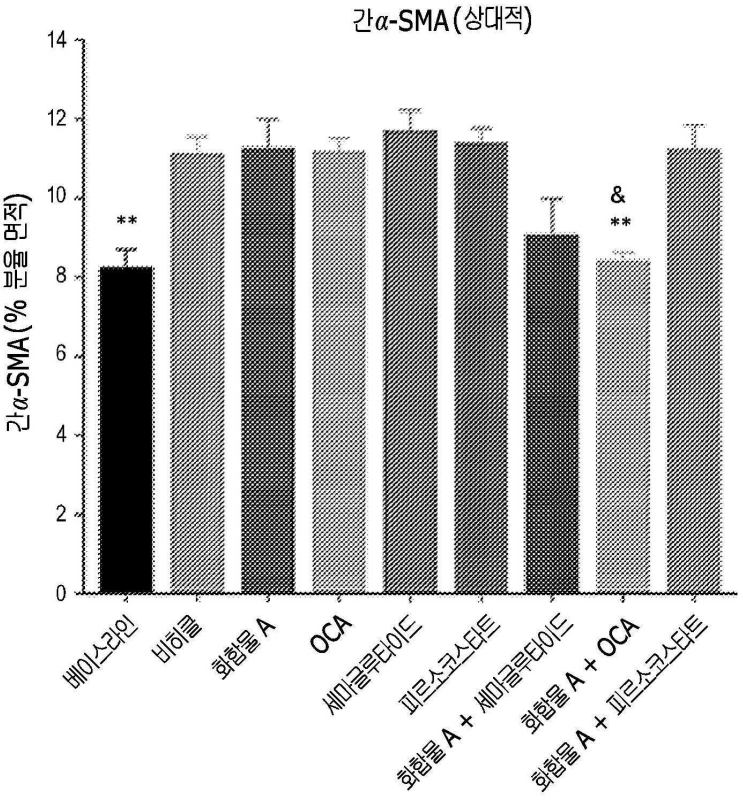
도면10c


문맥주변부 섬유화 PSR
(상대적)
문맥주변부 섬유화 PSR (% 분율 면적)
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
***
*
**
베이스라인
비히클
화합물 A
OCA
세미글루타이드
피르소코스타트
화합물 A + 세미글루타이드
화합물 A + OCA
화합물 A + 피르소코스타트

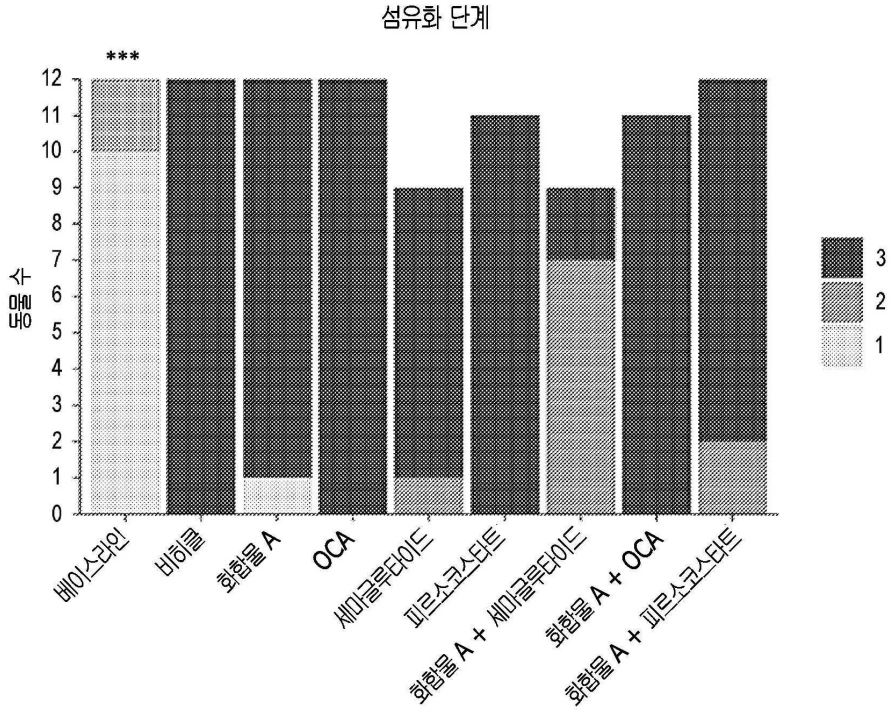
도면11a


간 Col1a1 (상대적)
간 Col1a1 (% 분율 면적)
12
10
8
6
4
2
0
***
&&
&&
베이스라인
비히클
화합물 A
OCA
세미글루타이드
피르소코스타트
화합물 A + 세미글루타이드
화합물 A + OCA
화합물 A + 피르소코스타트

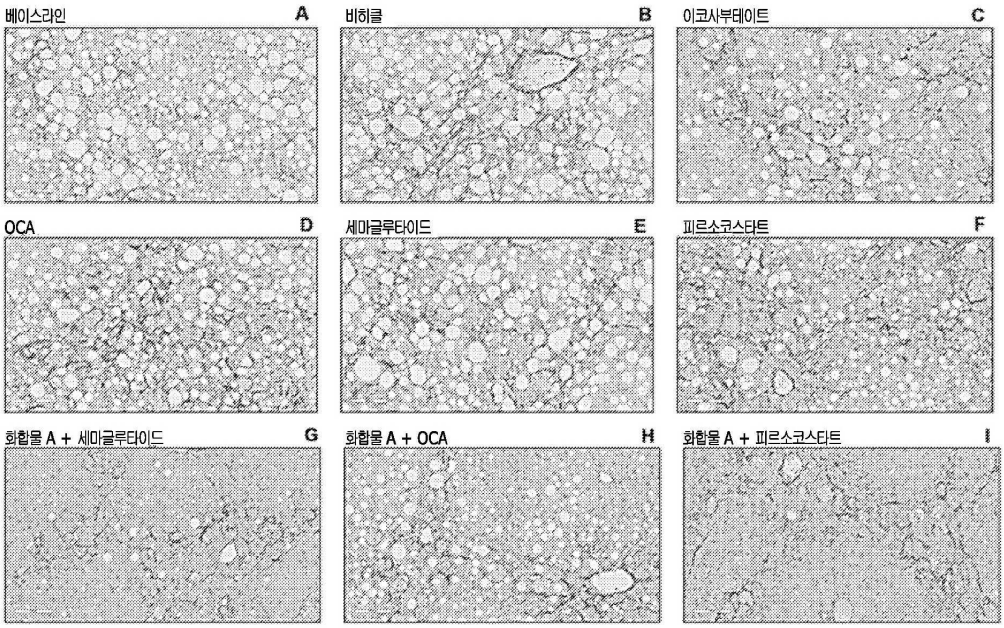
도면11b


간α-SMA(상대적)
간α-SMA(% 분율 면적)
14
12
10
8
6
4
2
0
**
&
**
베이스라인
비히클
화합물 A
OCA
세마글루타이드
피르소코스타트
화합물 A + 세마글루타이드
화합물 A + OCA
화합물 A + 피르소코스타트

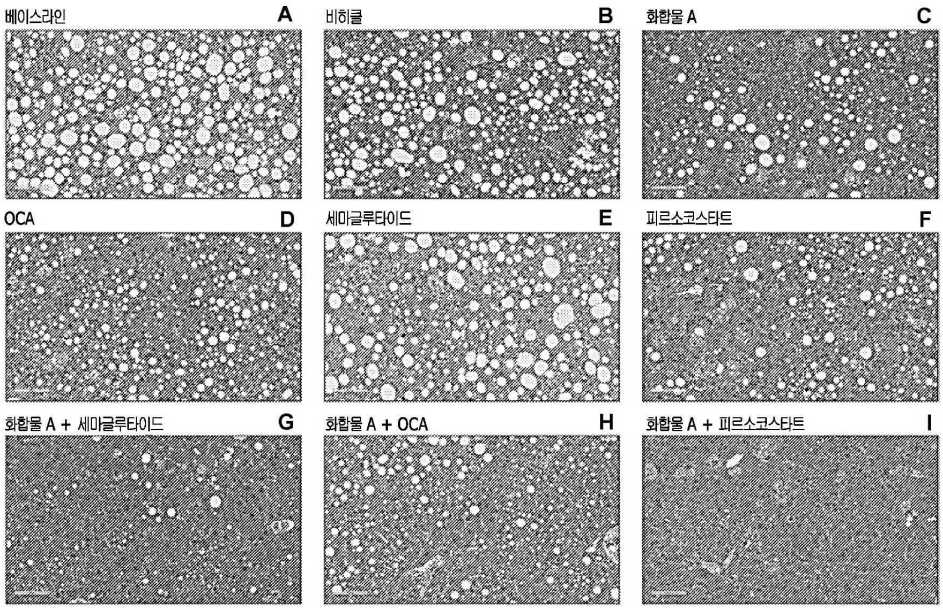
도면12


섬유화 단계
***
동물 수
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
베이스라인
비히클
화합물 A
OCA
세마글루타이드
피르소코스타트
화합물 A + 세마글루타이드
화합물 A + OCA
화합물 A + 피르소코스타트
3
2
1

도면13


베이스라인
A
비히클
B
이코사부테이트
C
OCA
D
세마글루타이드
E
피르소코스타트
F
화합물 A + 세마글루타이드
G
화합물 A + OCA
H
화합물 A + 피르소코스타트
I

도면14


베이스라인
A
비히클
B
화합물 A
C
OCA
D
세마글루타이드
E
피르소코스타트
F
화합물 A + 세마글루타이드
G
화합물 A + OCA
H
화합물 A + 피르소코스타트
I