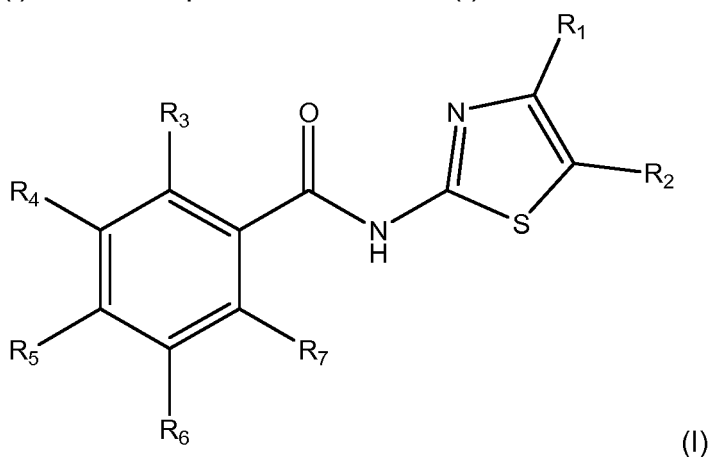


REIVINDICACIONES

1. Un producto de combinación que comprende:
(i) un compuesto seleccionado de NTZ y un análogo de la misma; y
(ii) al menos un agonista de PPAR.
2. El producto de combinación según la reivindicación 1, en donde el componente (i) es un compuesto de fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

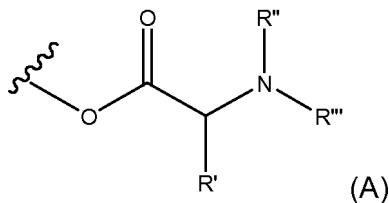
R₁ representa un átomo de hidrógeno (H), un átomo de deuterio (D), un átomo de halógeno, un grupo arilo (C₆-C₁₄), un grupo heterocíclico, un grupo cicloalquilo (C₃-C₁₄), un grupo alquilo (C₁-C₆), un grupo sulfonilo, un grupo sulfóxido, un grupo alquilcarbonilo (C₁-C₆), un alquiloxi (C₁-C₆), un grupo carboxílico, un grupo carboxilato, un grupo NO₂, un grupo NH₂, un grupo alquilamino (C₁-C₆), un grupo amido, un grupo alquilamido (C₁-C₆), un grupo dialquilamido (C₁-C₆).

R₂ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de deuterio, un grupo NO₂, un grupo arilo (C₆-C₁₄), un grupo heterocíclico, un átomo de halógeno, un grupo alquilo (C₁-C₆), un grupo cicloalquilo (C₃-C₁₄), un grupo alquinilo (C₂-

C6), un grupo alquiloxi (C1-C6), un grupo alquiltio (C1-C6), un grupo alquilcarbonilo (C1-C6), un grupo alquilcarbonilamino (C1-C6), un grupo arilcarbonilamino (C6-C14), un grupo carboxílico o carboxilato, un grupo amido, un grupo alquilamido (C1-C6), un grupo dialquilamido (C1-C6), un grupo NH₂, un grupo alquilamino (C1-C6),

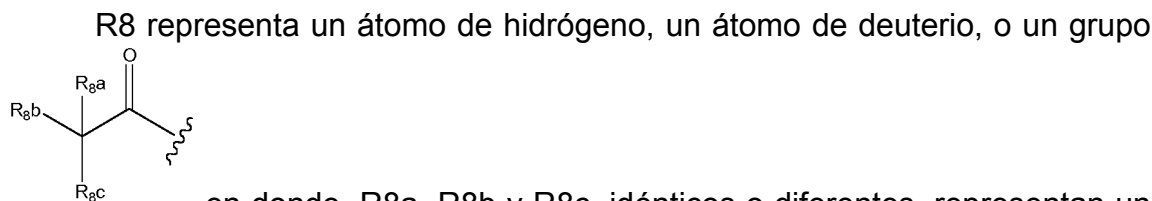
o R₁ y R₂, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo de 5 a 8 miembros sustituido o no sustituido, grupo heterocíclico o arilo,

R₃ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de deuterio, un átomo de halógeno, un grupo O-R₈, un grupo alquilcarbonilo (C1-C6), un grupo alquilo (C1-C6), un grupo alquiloxi (C1-C6), un grupo alquiltio (C1-C6), un grupo alquilcarboniloxi (C1-C6), un grupo ariloxi (C6-C14), un grupo arilo (C6-C14), un grupo heterocíclico, un grupo cicloalquilo (C3-C14), un NO₂, un grupo sulfonilaminoalquilo, un grupo NH₂, un grupo aminoalquilo (C1-C6), un grupo alquilcarbonilamino (C1-C6), un grupo carboxílico, un grupo carboxilato, un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glutamina, ácido glutámico, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina, valina o un resto de fórmula (A):



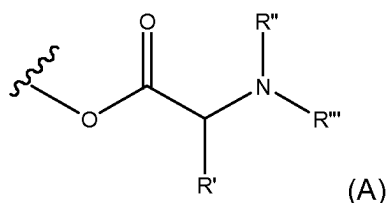
en la que R' representa un grupo alquilo (C1-C6), un grupo alquenilo (C2-C6), un grupo alquinilo (C2-C6), un grupo cicloalquilo (C3-C14), grupo cicloalquilalquilo (C3-C14), un grupo cicloalquilo (C3-C14) alquenilo (C2-C6), un grupo cicloalquenilo (C3-C14), un grupo cicloalquenilo (C3-C14) alquilo (C1-C6),

un grupo cicloalquenilo (C3-C14) alquenilo (C2-C6), un grupo cicloalquenilo (C3-C14) alquinilo (C2-C6); R'' y R''', independientemente, representan átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C1-C6) o un grupo protector de nitrógeno.



en donde, R8a, R8b y R8c, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un átomo de deuterio.

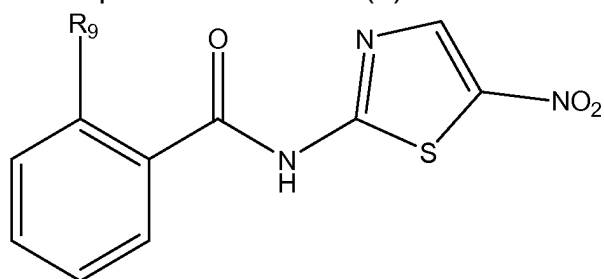
R4, R5, R6 y R7, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un átomo de deuterio, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilcarbonilo (C1-C6), un grupo alquilo (C1-C6), un grupo alquiloxi (C1-C6), un grupo alquiltio (C1-C6), un grupo alquilcarboniloxi (C1-C6), un grupo arilo (C6-C14), un grupo arilo (C6-C14), un grupo heterocíclico, un grupo cicloalquilo (C3-C14), un NO₂, un grupo sulfonilamino alquilo (C1-C6), un grupo NH₂, un grupo aminoalquilo (C1-C6), un grupo alquilcarbonilamino (C1-C6), un grupo carboxílico, un grupo carboxilato, un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glutamina, ácido glutámico, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina, valina o un resto de fórmula (A):



en la que R' representa un grupo alquilo (C1-C6), un grupo alquenilo (C2-C6), un grupo alquinilo (C2-C6), un grupo cicloalquilo (C3-C14), un grupo cicloalquilo (C3-C14) alquilo (C1-C6), un grupo cicloalquilo (C3-C14) alquenilo

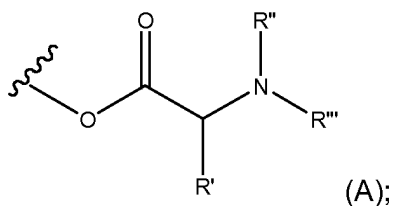
(C1-C6), un grupo cicloalqueno (C3-C14), un grupo cicloalqueno (C3-C14) alquilo (C1-C6), un grupo cicloalqueno (C3-C14) alqueno (C2-C6), un grupo cicloalqueno (C3-C14) alquino (C2-C6); R'' y R''', independientemente, representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C1-C6) o un grupo protector de nitrógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. La producción combinada de las reivindicaciones 1 o 2, en donde el componente (i) es un compuesto de fórmula (II):



(II)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R₉ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de deuterio, un grupo O-R₈ (R₈ se ha definido anteriormente) o un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glutamina, ácido glutámico, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina, valina o un resto de fórmula (A):



(A);

en la que R' representa un grupo alquilo (C1-C6), un grupo alqueno (C2-C6), un grupo alquino (C2-C6), un grupo cicloalquilo (C3-C14), un grupo cicloalquilo (C3-C14) alquilo (C1-C6), un grupo cicloalquilo (C3-C14) alqueno

(C1-C6), un grupo cicloalquenilo (C3-C14), un grupo cicloalquenilo (C3-C14) alquilo (C1-C6), un grupo cicloalquenilo (C3-C14) alquenilo (C2-C6), un grupo cicloalquenilo (C3-C14) alquinilo (C2-C6); R" y R"', independientemente, representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C1-C6) o un grupo protector de nitrógeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

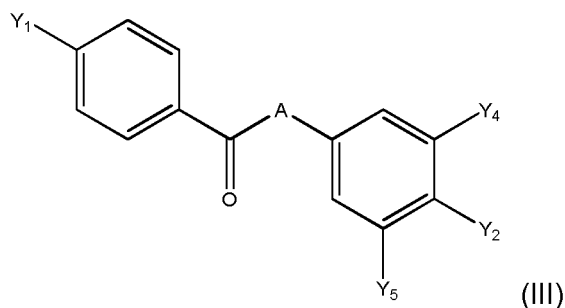
4. El producto de combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el componente (i) se selecciona de nitazoxanida, tizoxanida, [(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)carbamoil]fenil(d3)etanoato, [2-[(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)carbamoil]fenil(d2)etanoato; o [2-[(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)carbamoil]fenil(d1)etanoato, (clorhidrato de (S)-2-(5-nitrotiazol-2-ilcarbamoil)fenil 2-amino-3,3-dimetilbutanoato) y (clorhidrato de (2S,3S)-2-(5-nitrotiazol-2-ilcarbamoil)fenil 2-amino-3-metilpentanoato) o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5. El producto de combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el componente (ii) se selecciona de:

- al menos un agonista de PPAR-alfa;
- al menos un agonista de PPAR-gamma;
- al menos un agonista de PPAR-delta;
- al menos un agonista doble de PPAR-alfa/delta;
- al menos un agonista de PPAR-alfa y al menos un agonista de PPAR-delta;
- al menos un agonista doble de PPAR-alfa/gamma;
- al menos un agonista de PPAR-alfa y al menos un agonista de PPAR-gamma;
- al menos un agonista doble de PPAR-gamma/delta;

- al menos un agonista de PPAR-gamma y al menos un agonista de PPAR-delta;
- al menos un panagonista de PPAR-alfa/gamma/delta; y
- al menos un agonista de PPAR-alfa, al menos un agonista de PPAR-gamma y al menos un agonista de PPAR-delta.

6. El producto de combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el al menos un agonista de PPAR es un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en la que:

Y1 representa un halógeno, un Ra o grupo Ga-Ra;

A representa un grupo CH=CH o CH₂-CH₂;

Y2 representa un grupo Gb-Rb;

Ga y Gb, idénticos o diferentes, representan un átomo de oxígeno o de azufre;

Ra representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C1-C6) no sustituido, un grupo arilo (C6-C14) o un grupo alquilo (C1-C6) que está sustituido con uno o más átomos de halógeno, un alcoxi (C1-C6) o un grupo alquiltio (C1-C6), grupos cicloalquilo (C3-C14), grupos cicloalquiltio (C3-C14) o grupos heterocíclicos;

Rb representa un grupo alquilo (C1-C6) sustituido con al menos un grupo

-COORc, en donde

Rc representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C1-C6) que está sustituido o no con uno o más átomos de halógeno, grupos cicloalquilo (C3-C14) o grupos heterocíclicos; e

Y4 e Y5, idénticos o diferentes, representan un grupo alquilo (C1-C6) que está sustituido o no con uno o más átomos de halógeno, grupos cicloalquilo (C3-C14) o grupos heterocíclicos.

7. El producto de combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el componente (ii) se selecciona de elafibranor, seladelpar, saroglitazar y lanifibranor o una sal farmacéutica de los mismos.

8. El producto de combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende:

(i) un compuesto seleccionado de nitazoxanida, tizoxanida, [(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)carbamoil]fenil(d3)etanoato, [2-[(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)carbamoil]fenil(d2)etanoato; o [2-[(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)carbamoil]fenil(d1)etanoato, (clorhidrato de (S)-2-(5-nitrotiazol-2-ilcarbamoil)fenil 2-amino-3,3-dimetilbutanoato) y (clorhidrato de (2S,3S)-2-(5-nitrotiazol-2-ilcarbamoil)fenil 2-amino-3-metilpentanoato); o de una sal farmacéutica del mismo; y

(ii) elafibranor o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El producto de combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el producto de combinación es una composición que comprende los componentes i) y ii) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10. El producto de combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el producto de combinación es un kit de partes que comprende los componentes i) y ii), para uso secuencial, separado o simultáneo.

11. El producto de combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende además al menos un agente terapéuticamente activo con actividad antifibrótica conocida seleccionado de pirfenidona o inhibidores de la tirosina quinasa receptora (RTKI), tales como nintedanib, sorafenib y otros RTKI, o bloqueadores del receptor de angiotensina II (AT1), o inhibidor de CTGF, o cualquier compuesto antifibrótico susceptible de interferir con las rutas activadas por TGF β y BMP, incluyendo activadores del complejo latente de TGF β tales como MMP2, MMP9, THBS1 o integrinas de la superficie celular, receptores de TGF β de tipo I (TGFBRI) o tipo II (TGFBRII) y sus ligandos tales como TGF β , activina, inhibina, Nodal, hormona antimulleriana, GDF o BMP, correceptores auxiliares (también conocidos como receptores de tipo III) o componentes de la ruta canónica dependiente de SMAD que incluyen proteínas SMAD reguladoras o inhibidoras o miembros de las rutas no canónicas o independientes de SMAD que incluyen diversas ramas de señalización de MAPK, TAK1, rutas de señalización de GTPasa de tipo Rho, rutas de fosfatidilinositol-3 quinasa/AKT, proceso de EMT inducido por TGF β o rutas de señalización de Hedgehog canónicas y no canónicas, que incluyen ligandos Hh o genes diana, o cualquier miembro de las rutas de WNT o Notch que son susceptibles de influir en TGF β .

12. El producto de combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que comprende además al menos un agente terapéuticamente activo seleccionado de inhibidores de JAK/STAT y otros agentes antiinflamatorios y/o inmunosupresores.

13. El producto de combinación según la reivindicación 12, en donde el agente terapéuticamente activo se selecciona de glucocorticoides, AINE, ciclofosfamida, nitrosoureas, análogos de ácido fólico, análogos de purina, análogos de pirimidina, metotrexato, azatioprina, mercaptopurina, ciclosporina, miriocina, tacrolimus, sirolimus, derivados del ácido micofenólico, fingolimod y otros moduladores del receptor de esfingosina-1-fosfato, anticuerpos monoclonales y/o policlonales contra dianas tales como citocinas proinflamatorias y receptores de citocinas proinflamatorias, receptor de linfocitos T e integrinas.

14. El producto de combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde los componentes (i) y (ii) están formulados en una suspensión inyectable, un gel, un aceite, una píldora, un comprimido, un supositorio, un polvo, una cápsula, un aerosol, una pomada, una crema, un parche o medio de formas galénicas para una liberación prolongada y/o lenta.

15. El producto de combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para su uso como un medicamento.

16. El producto de combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para su uso en un método para tratar una enfermedad inflamatoria, metabólica, fibrótica y colestásica.

17. El producto de combinación para su uso según la reivindicación 16, en donde el trastorno fibrótico se selecciona del grupo que consiste en fibrosis hepática, renal, cutánea, epidérmica, endodérmica, muscular, tendinosa,

condral, cardíaca, pancreática, pulmonar, uterina, del sistema nervioso, testicular, ovárica, de la glándula suprarrenal, arterial, venosa, colónica, intestinal (por ejemplo, del intestino delgado), de las vías biliares, del tejido blando (por ejemplo mediastino o retroperitoneo), de la médula ósea, de las articulaciones y estomacal, en particular fibrosis hepática, del intestino, pulmonar, cardíaca, renal, muscular, cutánea, del tejido blando, de la médula ósea, intestinal y de las articulaciones.

18. El producto de combinación para su uso según la reivindicación 16, en donde la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en, hepatopatías metabólicas, esteatosis hepática no alcohólica (EHNA), esteatohepatitis no alcohólica (ENA), hepatopatías inducidas por drogas, hepatopatías inducidas por alcohol, hepatopatías inducidas por agentes infecciosos, hepatopatías inflamatorias, hepatopatías mediadas por disfunción del sistema inmunitario, dislipidemia, enfermedades cardiovasculares, reestenosis, síndrome X, síndrome metabólico, diabetes, obesidad, hipertensión, colangiopatías crónicas tales como colangitis esclerosante primaria (CEP) y colangitis biliar primaria (CBP).