

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 029581

(13) B1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2018.04.30

(21) Номер заявки  
201490852

(22) Дата подачи заявки  
2012.10.26

(51) Int. Cl. *A61K 31/385* (2006.01)  
*A61K 31/554* (2006.01)  
*A61K 31/38* (2006.01)  
*A61P 1/16* (2006.01)

### (54) ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ РЕЦИРКУЛЯЦИИ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХОЛЕСТАТИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ ИЛИ ПРУРИТА

(31) 61/553,094; 61/607,487

(32) 2011.10.28; 2012.03.06

(33) US

(43) 2014.11.28

(86) PCT/US2012/062303

(87) WO 2013/063526 2013.05.02

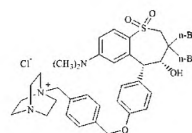
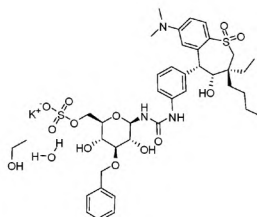
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
ЛУМЕНА ФАРМАСЬЮТИКАЛС  
ЭлЭлСи (US)

(72) Изобретатель:  
Гедулин Бронислава, Грей Майкл,  
О'Доннелл Найэлл (US)

(74) Представитель:  
Дементьев В.Н., Клюкин В.А.,  
Христофоров А.А., Угрюмов  
В.М., Лыу Т.Н., Глухарёва А.О.,  
Гизатуллина Е.М., Карпенко О.Ю.,  
Строкова О.В. (RU)

(56) DAWSON, P.A. et al. "Bile acid transporters" Journal of Lipid Research, 2009, Vol. 50, pages 2340-2357. See abstract; page 2346, right-column; page 2348, right-column; and page 2349, left-column.  
US-A1-20100130472  
US-A1-20040029845  
US-A1-20030203939  
US-A1-20110152204

(57) В изобретении предложено применение ингибитора апикального натрийзависимого транспортера желчных кислот (ASBTI), выбранного из любой из структурных формул, представленных ниже, для лечения холестатического заболевания печени или прурита. Также предложены способы лечения заболевания печени путем введения индивидууму, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества композиции, содержащей ASBTI или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где заболевание печени представляет собой гепатит А, гепатит В, гепатит С, неалкогольный стеатогепатит (NASH), неалкогольный жировой гепатоз (NAFLD), хемохроматоз, болезнь Вильсона, "шоковую печень", воспаление печени, фиброз печени или хроническую печеночную недостаточность.



029581 B1

029581 B1

По данной заявке испрашивается приоритет по предварительной патентной заявке США с серийным номером № 61/553094, поданной 28 октября 2011 года; предварительной патентной заявке США с серийным номером № 61/607487, поданной 6 марта 2012 года, содержание каждой из которых включено в настоящий документ путем отсылки в полном объеме.

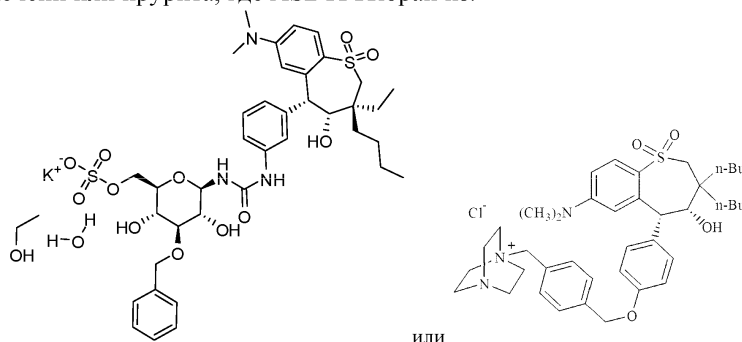
### Сведения о предшествующем уровне техники

Гиперхолемия и холестатические заболевания печени представляют собой заболевания печени, связанные с нарушенной секрецией желчи (то есть холестазом), ассоциированной и часто являющейся вторичной внутриклеточному накоплению желчных кислот/солей в гепатоцитах. Гиперхолемия характеризуется повышенной концентрацией в сыворотке желчной кислоты или соли желчной кислоты. Холестаз может подразделяться клинико-патологически на две основные категории: обструктивный, часто внепеченочный, холестаз и необструктивный или внутрипеченочный холестаз. Необструктивный внутрипеченочный холестаз может дополнительно классифицироваться на две основные подгруппы: первичный внутрипеченочный холестаз, который является результатом конститутивно нарушенной секреции желчи, и вторичный внутрипеченочный холестаз, который является результатом гепатоцеллюлярного нарушения. Первичный внутрипеченочный холестаз включает заболевания, такие как доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз, который является преимущественно взрослой формой со сходными клиническими симптомами, и прогрессирующий наследственный внутрипеченочный холестаз 1, 2 и 3 типов, который представляет собой заболевание, поражающее детей. Неонатальный синдром острой дыхательной недостаточности и пневмония легких часто ассоциированы с внутрипеченочным холестазом или беременностью. Активное лечение и предупреждение являются ограниченными. В настоящее время эффективные терапии для гиперхолемии и холестатических заболеваний печени включают оперативное вмешательство, трансплантацию печени и редко введение урсодиола. Необходимо эффективное и безопасное лекарственное средство для гиперхолемии и холестатических заболеваний печени.

### Сущность изобретения

В настоящем документе обеспечены применение ингибитора апикального натрий-зависимого транспортера желчных кислот (ASBTI) для лечения холестатического заболевания печени или прурита и способы лечения заболевания печени.

В определенных вариантах осуществления в настоящем документе обеспечено применение ингибитора апикального натрий-зависимого транспортера желчных кислот (ASBTI) для лечения холестатического заболевания печени или прурита, где ASBTI выбран из:



или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

В определенных вариантах осуществления указанный ASBTI понижает уровни желчных кислот в сыворотке или желчных кислот в печени, понижает уровни билирубина, понижает уровни ферментов печени, понижает внутриэнтероцитные уровни желчных кислот/солей, или уменьшает некроз и/или поражение гепатоцеллюлярной архитектуры.

В некоторых вариантах осуществления применение и способы, обеспеченные здесь, понижают уровни желчных кислот в сыворотке крови или в печени по меньшей мере на 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15 или 10% по сравнению с уровнями до введения композиций, обеспеченных здесь, или по сравнению с контрольными субъектами. В некоторых вариантах осуществления применение и способы, обеспеченные здесь, понижают уровни желчных кислот в сыворотке крови или в печени по меньшей мере на 30%. В некоторых вариантах осуществления применение и способы, обеспеченные здесь, понижают уровни желчных кислот в сыворотке крови или в печени по меньшей мере на 25%. В некоторых вариантах осуществления применение и способы, обеспеченные здесь, понижают уровни желчных кислот в сыворотке крови или в печени по меньшей мере на 20%. В некоторых вариантах осуществления применение и способы, обеспеченные здесь, понижают уровни желчных кислот в сыворотке или в печени по меньшей мере на 15%.

В некоторых вариантах осуществления указанный ASBTI понижает повышенные уровни липопротеина-X; повышенные уровни АР (щелочной фосфатазы); повышенные уровни LAP (щелочной фосфатазы лейкоцитов); повышенные уровни гамма-GT (гамма-глутамилтранспептидазы); повышенные уровни

5'-нуклеотидазы; повышенную концентрацию конъюгированного билирубина в сыворотке крови; или повышенные концентрации неконъюгированного билирубина или дельта-билирубина в сыворотке крови; или ослабляет ксантому.

В определенных вариантах осуществления указанный ASBTI понижает уровни билирубина, гамма-глутамилтранспептидазы или гамма-глутамилтрансферазы (GGT), или ферментов печени, таких как щелочная фосфатаза, аланинаминотрансфераза (ALT) и аспартатаминотрансфераза (AST).

В некоторых вариантах осуществления холестатическое заболевание печени представляет собой обструктивный холестаз, необструктивный холестаз, внепеченочный холестаз, внутрипеченочный холестаз, первичный внутрипеченочный холестаз, вторичный внутрипеченочный холестаз, прогрессирующий наследственный внутрипеченочный холестаз (PFIC), PFIC 1 типа, PFIC 2 типа, PFIC 3 типа, доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз (BRIC), BRIC типа 1, BRIC типа 2, BRIC типа 3, холестаз, связанный с полным парентеральным питанием, паранеопластический холестаз, синдром Шتاуффера, внутрипеченочный холестаз беременных, холестаз, связанный с контрацептивами, холестаз, связанный с лекарственными средствами, холестаз, связанный с инфекциями, синдром Дубина-Джонсона, первичный билиарный цирроз (PBC), первичный склерозирующий холангит (PSC), желчекаменную болезнь, синдром Алажиля, синдром Дубина-Джонсона, билиарную атрезию, билиарную атрезию после операции по Касаи, билиарную атрезию после трансплантации печени, холестаз после трансплантации печени, заболевание печени, связанное с трансплантацией печени, заболевание печени, связанное с синдромом кишечной недостаточности, опосредованное желчной кислотой поражение печени, синдром дефицита MRP2 или неонатальный склерозирующий холангит. В некоторых вариантах осуществления педиатрическое холестатическое заболевание печени представляет собой педиатрическую форму заболевания печени, описанного здесь.

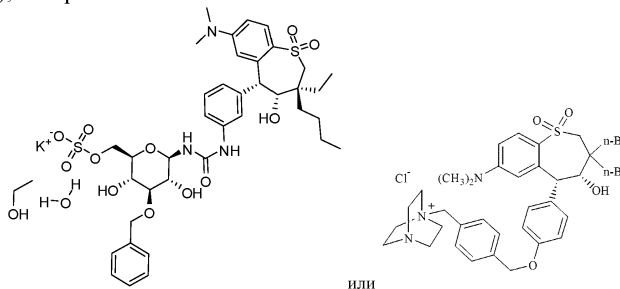
В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описано применение, в котором указанный ASBTI вводят перорально.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описано применение, в котором указанный ASBTI вводят в виде лекарственной формы с чувствительным к pH подвздошной кишки высвобождением или с покрытием энтеросолюбильной оболочкой.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описано применение для лечения индивидуума, не отвечающего на терапию урсодиолом.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описано применение ASBTI совместно с секвестрантом желчных кислот или веществом, связывающим желчные кислоты.

В определенных вариантах осуществления в настоящем документе обеспечены способы лечения заболевания печени, включающие введение индивидууму, нуждающегося в этом, терапевтически эффективного количества композиции, содержащей ингибитор апикального натрий-зависимого транспортера желчных кислот (ASBTI), выбранного из:



или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где заболевание печени представляет собой гепатит А, гепатит В, гепатит С, неалкогольный стеатогепатит (NASH), неалкогольный жировой гепатоз (NAFLD), гемохроматоз, болезнь Вильсона, "шоковую печень", воспаление печени, фиброз печени или хроническое заболевание печени.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны способы, в которых указанный ASBTI вводят перорально.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны способы, в которых указанный ASBTI вводят в виде лекарственной формы с чувствительным к pH подвздошной кишки высвобождением или с покрытием энтеросолюбильной оболочкой.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны способы, в которых индивидуум, нуждающийся в лечении, не отвечает на терапию урсодиолом.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны способы, в которых композиция дополнительно содержит секвестрант желчных кислот или вещество, связывающее желчные кислоты.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны способы, в которых заболевание печени представляет собой неалкогольный стеатогепатит (NASH).

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны способы, в которых забо-

левание печени представляет собой неалкогольный жировой гепатоз (NAFLD).

В некоторых вариантах осуществления ASBTI несистемно вводят в дистальный отдел подвздошной кишки, толстую кишку или прямую кишку индивидуума, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления менее чем 50%, менее чем 40%, менее чем 30%, менее чем 20%, менее чем 10%, менее чем 9%, менее чем 8%, менее чем 7%, менее чем 6%, менее чем 5%, менее чем 4%, менее чем 3%, менее чем 2% или менее чем 1% ASBTI абсорбируется системно. В предпочтительном варианте осуществления менее чем 10% ASBTI абсорбируется системно. В другом предпочтительном варианте осуществления менее чем 5% ASBTI абсорбируется системно. В другом предпочтительном варианте осуществления менее чем 1% ASBTI абсорбируется системно.

В определенных вариантах осуществления холестатическое заболевание печени характеризуется одним или несколькими симптомами, выбранными из разлития желчи, прурита, цирроза, неонатального синдрома дыхательной недостаточности, пневмонии легких, повышенной концентрации желчных кислот в сыворотке крови, повышенной концентрации желчных кислот в печени, повышенной концентрации билирубина в сыворотке крови, гепатоцеллюлярного поражения, рубцевания печени, печеночной недостаточности, гепатомегалии, ксантомы, мальабсорбции, спленоомегалии, диареи, панкреатита, гепатоцеллюлярного некроза, формирования гигантских клеток, гепатоцеллюлярной карциномы, желудочно-кишечного кровотечения, портальной гипертензии, потери слуха, утомляемости, потери аппетита, анорексии, специфического запаха, темной мочи, светлого стула, стеатореи, потери веса и отставания в физическом развитии.

В некоторых случаях любой из способов или применений, описанных выше, уменьшает или ослабляет симптомы гиперхолемии и/или холестатического заболевания печени, и/или уменьшает тяжесть симптомов, и/или уменьшает повторное возникновение гиперхолемии, и/или холестатического заболевания печени у педиатрических индивидуумов, нуждающихся в этом. В некоторых случаях любой из способов или применений, описанных выше, уменьшает или ослабляет прурит у педиатрических индивидуумов, нуждающихся в этом. В некоторых случаях любой из способов или применений, описанных выше, понижает концентрации желчных кислот в сыворотке крови или концентрации желчных кислот в печени у педиатрических индивидуумов, нуждающихся в этом. В некоторых случаях для любого из способов и/или применений, описанных здесь, индивидуум представляет собой ребенка в возрасте младше 2 лет. В некоторых случаях для любого из способов и/или применений, описанных здесь, индивидуум представляет собой ребенка в возрасте от 0 до 18 месяцев. В некоторых случаях для любого из способов и/или применений, описанных здесь, индивидуум представляет собой ребенка в возрасте от 1 и 18 месяцев. В некоторых случаях для любого из способов и/или композиций, описанных здесь, индивидуум представляет собой ребенка в возрасте от 2 и 18 месяцев. В некоторых случаях для любого из способов и/или применений, описанных здесь, индивидуум представляет собой ребенка в возрасте от 3 и 18 месяцев. В некоторых случаях для любого из способов и/или применений, описанных здесь, индивидуум представляет собой ребенка в возрасте от 4 и 18 месяцев. В некоторых случаях для любого из способов и/или применений, описанных здесь, индивидуум представляет собой ребенка в возрасте от 6 и 18 месяцев. В некоторых случаях для любого из способов и/или применений, описанных здесь, индивидуум представляет собой ребенка в возрасте от 18 и 24 месяцев. В некоторых случаях для любого из способов и/или применений, описанных здесь, индивидуум представляет собой ребенка в возрасте от 6 и 12 месяцев. В некоторых случаях для любого из способов и/или применений, описанных здесь, индивидуум представляет собой ребенка в возрасте от 2 и 10 лет. В некоторых случаях возраст индивидуума составляет меньше 10 лет. В некоторых случаях возраст индивидуума составляет более 10 лет. В некоторых случаях индивидуум представляет собой взрослого человека.

В определенных случаях применение ASBTI, обеспеченных здесь, уменьшает или ингибирует циклическое обращение солей желчных кислот в пищеварительном тракте. В некоторых вариантах осуществления способы, обеспеченные здесь, уменьшают уровень внутриэнтероцитных желчных кислот/солей и/или повреждение подвздошной или гепатоцеллюлярной архитектуры, вызванное гиперхолемией и/или холестатическим заболеванием печени, и/или обеспечивают регенерацию оболочки кишечника или печени. В некоторых вариантах осуществления ингибиторы транспорта желчи представляют собой несистемные соединения. В других вариантах осуществления ингибиторы транспорта желчи представляют собой системные соединения, доставляемые несистемно. В других вариантах осуществления ингибиторы транспорта желчной кислоты представляют собой системные соединения. В определенных вариантах осуществления ингибиторы транспорта желчи, описанные здесь, усиливают секрецию энтероэндокринных пептидов L-клетками кишечника.

В определенных вариантах осуществления способы, обеспеченные здесь, дополнительно включают введение второго агента, выбранного из урсодиола, урсодезоксихолевой кислоты (UDCA), холестирамина/смола, антигистаминных препаратов (например, гидроксизина, дифенгидрамина), рифампина, налаксона, фенобарбитала, дронабинола (агониста рецептора CB1), метотрексата, кортикостероидов, циклосприна, колхицинов, TPGS - витамина A, D, E или K, необязательно с полиэтиленгликолем, цинка, и смолы или секвестранта, для абсорбции желчных кислот, или их аналогов. В определенных вариантах осуществления способы, обеспеченные здесь, дополнительно включают введение второго агента, выбранного из



тах осуществления доза ASBTI составляет 2 мг/день. В некоторых вариантах осуществления доза ASBTI составляет 2.5 мг/день. В некоторых вариантах осуществления доза ASBTI составляет 3 мг/день. В некоторых вариантах осуществления доза ASBTI составляет 3.5 мг/день. В некоторых вариантах осуществления доза ASBTI составляет 4 мг/день. В некоторых вариантах осуществления доза ASBTI составляет 4.5 мг/день. В некоторых вариантах осуществления доза ASBTI составляет 5 мг/день. В некоторых вариантах осуществления педиатрическая доза, описанная здесь, представляет собой дозу общей вводимой композиции.

В некоторых вариантах осуществления лекарственная форма содержит 0.5 мг ASBTI. В некоторых вариантах осуществления лекарственная форма содержит 1 мг ASBTI. В некоторых вариантах осуществления лекарственная форма содержит 2.5 мг ASBTI. В некоторых вариантах осуществления лекарственная форма содержит 5 мг ASBTI. В некоторых вариантах осуществления лекарственная форма содержит 10 мг ASBTI. В некоторых вариантах осуществления лекарственная форма содержит 20 мг ASBTI.

В определенных вариантах осуществления дозу ASBTI вводят один раз в день. В некоторых вариантах осуществления дозу ASBTI вводят q.d. В некоторых вариантах осуществления дозу ASBTI вводят один раз в день утром. В некоторых вариантах осуществления дозу ASBTI вводят днем один раз в день. В некоторых вариантах осуществления дозу ASBTI вводят один раз в день вечером или ночью. В некоторых вариантах осуществления дозу ASBTI вводят два раза в день. В некоторых вариантах осуществления дозу ASBTI вводят b.i.d. В некоторых вариантах осуществления дозу ASBTI вводят два раза в день, утром и днем. В некоторых вариантах осуществления дозу ASBTI вводят два раза в день, утром и вечером. В некоторых вариантах осуществления дозу ASBTI вводят два раза в день, утром и ночью. В некоторых вариантах осуществления дозу ASBTI вводят два раза в день, днем и вечером. В некоторых вариантах осуществления дозу ASBTI вводят два раза в день, днем и ночью. В некоторых вариантах осуществления дозу ASBTI вводят три раза в день. В некоторых вариантах осуществления дозу ASBTI вводят t.i.d. В некоторых вариантах осуществления дозу ASBTI вводят четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления дозу ASBTI вводят q.i.d. В некоторых вариантах осуществления дозу ASBTI вводят каждые четыре часа. В некоторых вариантах осуществления дозу ASBTI вводят q.q.h. В некоторых вариантах осуществления дозу ASBTI вводят через день. В некоторых вариантах осуществления дозу ASBTI вводят q.o.d. В некоторых вариантах осуществления дозу ASBTI вводят три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления дозу ASBTI вводят t.i.w.

В некоторых вариантах осуществления способы включают пероральное введение терапевтически эффективного количества минимально абсорбируемого ASBTI или его терапевтически приемлемой соли индивидууму, нуждающемуся в этом. В некоторых вариантах осуществления способы включают ректальное введение терапевтически эффективного количества минимально абсорбируемого ASBTI или его фармацевтически приемлемой соли индивидууму, нуждающемуся в этом.

В некоторых вариантах осуществления композиция, применяемая в лечении холестатического заболевания печени или прурита содержит по меньшей мере один усиливающий растекание агент или смазывающий агент. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит ингибитор абсорбции. В некоторых случаях ингибитор абсорбции представляет собой мукоадгезивный агент (например, мукоадгезивный полимер). В определенных вариантах осуществления мукоадгезивный агент выбран из метилцеллюлозы, поликарбофила, поливинилпирролидона, натрий-карбоксиметилцеллюлозы и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления агент, усиливающий энтероэндокринную секрецию пептида, ковалентно связан с ингибитором абсорбции. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит энтеросолюбильное покрытие. В некоторых вариантах осуществления композиция для применения в лечении холестаза, холестатического заболевания печени или прурита, описанная выше, содержит носитель. В определенных вариантах осуществления носитель представляет собой ректально приемлемый носитель. В определенных вариантах осуществления любая фармацевтическая композиция, описанная здесь, формулирована в виде суппозитория, раствора для клизмы, ректальной пены или ректального геля. В некоторых вариантах осуществления любая фармацевтическая композиция, описанная здесь, содержит перорально пригодный носитель.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описана фармацевтическая композиция, формулированная для несистемной доставки ASBTI в подвздошную кишку, прямую кишку или толстую кишку.

В некоторых случаях для любого из способов, описанных выше, введение ASBTI уменьшает уровни внутриэнтероцитарных желчных кислот/солей у индивидуума, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления способы, описанные здесь, уменьшают накопление желчных кислот/солей в энтероцитах подвздошной кишки индивидуума, нуждающегося в этом. В некоторых случаях для любого из способов, описанных выше, введение ASBTI ингибирует транспорт желчных кислот/солей из просвета подвздошной кишки в энтероциты индивидуума, нуждающегося в этом. В некоторых случаях для любого из способов, описанных выше, введение ASBTI повышает уровень желчных кислот/солей в просвете подвздошной кишки у индивидуума, нуждающегося в этом. В некоторых случаях для любого из способов, описанных выше, введение ASBTI уменьшает повреждение кишечной (например, клетки подвздошной кишки) или гепатоцеллюлярной (например, клетки печени) архитектуры, связанное с гиперхолемией

и/или холестатическим заболеванием печени, или повышенным уровнем желчной кислоты в сыворотке крови или в печени у индивидуума, нуждающегося в этом. В некоторых случаях для любого из описанных выше способов введение ASBTI регенерирует оболочку кишечника или клетки печени, которые были поражены гиперхолемией и/или холестатическим заболеванием печени, у индивидуума, страдающего холестатическим заболеванием печени.

В некоторых вариантах осуществления описанные выше способы дополнительно включают введение второго агента, выбранного из урсодиола, норурсодиола, UDCA, урсодезоксихолевой кислоты, хенодесоксихолевой кислоты, холевой кислоты, таурохолевой кислоты, урсохолевой кислоты, гликохолевой кислоты, гликооксихолевой кислоты, тауродесоксихолевой кислоты, таурохолата, гликохенодесоксихолевой кислоты, тауроурсодесоксихолевой кислоты, холестирамина/смола, антигистаминных препаратов (например, гидроксизина, дифенгидамина), рифампина, налаксона, фенобарбитала, дронабинола (агониста CB1), метотрексата, кортикостероидов, циклоспорина, колхицинов, TPGS-витамина A, D, E или K, необязательно с полиэтиленгликолем, цинка, смолы или секвестранта, для абсорбции желчных кислот.

В некоторых вариантах осуществления ASBTI вводят перорально. В некоторых вариантах осуществления ASBTI вводят в виде лекарственной формы с pH-чувствительным высвобождением в подвздошной кишке, которая доставляет ASBTI в дистальный отдел подвздошной кишки, толстую кишку и/или прямую кишку индивидуума. В некоторых вариантах осуществления ASBTI вводят в виде лекарственной формы, содержащей энтеросолюбильную оболочку. В некоторых вариантах осуществления пероральная доставка ASBTI, обеспеченного здесь, может включать лекарственные формы, которые хорошо известны в данной области, для обеспечения пролонгированной или длительной доставки лекарственного средства в желудочно-кишечный тракт различными способами. К их числу относятся, но без ограничения, pH-чувствительное высвобождение из лекарственной формы, основанное на изменении pH тонкого кишечника, медленное разрушение таблетки или капсулы, удерживание в желудке на основе физических свойств лекарственной формы, биоадгезия лекарственной формы к слизистой оболочке кишечного тракта или ферментативное высвобождение активного лекарственного средства из лекарственной формы. Предполагаемым эффектом является увеличение промежутка времени, в течение которого активная молекула лекарственного средства доставляется в участок действия (подвздошную кишку) путем манипуляции с лекарственной формой. Таким образом, лекарственные формы, содержащие энтеросолюбильную оболочку и содержащие энтеросолюбильную оболочку с контролируемым высвобождением, охвачены настоящим изобретением. Пригодные энтеросолюбильные покрытия включают ацетат фталат целлюлозы, поливинилацетата фталат, гидроксипропилметилцеллюлозы фталат и анионные полимеры метакриловой кислоты и метилового эфира метакриловой кислоты.

В некоторых вариантах осуществления описанных выше способов ASBTI вводят до приема пищи. В некоторых вариантах осуществления описанных выше способов ASBTI вводят одновременно или после приема пищи.

В некоторых вариантах осуществления обеспеченные здесь способы дополнительно включают введение витаминных добавок для компенсации снижения усвояемости витаминов, в частности растворимых в жирах витаминов, у индивидуума с гиперхолемией и/или холестатическим заболеванием печени. В некоторых вариантах осуществления витаминные добавки включают растворимые в жирах витамины. В некоторых вариантах осуществления растворимые в жирах витамины представляют собой витамин A, D, E или K.

В некоторых вариантах осуществления способы, обеспеченные здесь, дополнительно включают введение витаминных добавок для компенсации снижения усвояемости витаминов, в частности растворимых в жирах витаминов, у индивидуума, страдающего пруритом. В некоторых вариантах осуществления витаминные добавки включают растворимые в жирах витамины. В некоторых вариантах осуществления растворимые в жирах витамины представляют собой витамин A, D, E или K.

В некоторых вариантах осуществления способы, обеспеченные здесь, дополнительно включают введение витаминных добавок для компенсации снижения усвояемости витаминов, в частности растворимых в жирах витаминов, у индивидуума, имеющего повышенные концентрации желчных кислот в сыворотке крови. В некоторых вариантах осуществления витаминные добавки включают растворимые в жирах витамины. В некоторых вариантах осуществления растворимые в жирах витамины представляют собой витамин A, D, E или K.

В некоторых вариантах осуществления способы и композиции, обеспеченные здесь, дополнительно включают введение секвестранта желчных кислот или связующего для уменьшения нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта. В некоторых вариантах осуществления способы включают введение лабильного секвестранта желчных кислот, при этом лабильный секвестрант желчных кислот обладает низкой аффинностью в толстой кишке или прямой кишке индивидуума, по меньшей мере, к одной желчной кислоты. В некоторых вариантах осуществления лабильный секвестрант желчных кислот, обеспеченный здесь, высвобождает желчную кислоту в толстой кишке или прямой кишке человека. В некоторых вариантах осуществления лабильный секвестрант жирных кислот, обеспеченный здесь, не секвестрирует желчную кислоту для экскреции или элиминации с калом. В некоторых вариантах осуществления лабильный секвестрант жирных кислот, обеспеченный здесь, представляет собой несистемный

лабильный секвестрант жирных кислот. В некоторых вариантах осуществления лабильный секвестрант жирных кислот системно абсорбируется меньше чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45%. В некоторых вариантах осуществления лабильный секвестрант жирных кислот представляет собой лигнин или модифицированный лигнин. В некоторых вариантах осуществления лабильный секвестрант жирных кислот представляет собой поликатионный полимер или сополимер. В определенных вариантах осуществления лабильный секвестрант жирных кислот представляет собой полимер или сополимер, содержащий один или несколько N-алкенил-N-алкиламиновых остатков; один или несколько N,N,N-триалкил-N-(N'-алкениламино)алкил-азаниевых остатков; один или несколько N,N,N-триалкил-N-алкенил-азаниевых остатков; один или несколько алкенил-аминовых остатков; холестирамин, холести-рол или холесевеламор, или их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления способы, обеспеченные здесь, дополнительно включают процедуру PEBD (partial external biliary diversion).

#### Краткое описание чертежей

Фиг. 1. Пероральное введение 264W94 дозозависимо увеличивало уровень желчных кислот в кале. Концентрации желчных кислот в кале повысились в 6.5 раз с ED<sub>50</sub> 0.17 мг/кг по сравнению с крысами, обработанными носителем. Уровень NEFA в кале также немного увеличился у крыс, обработанных 264W94. Концентрации желчных кислот в плазме уменьшались дозозависимым образом у крыс, обработанных 264W94.

Фиг. 2. Уровни желчных кислот в плазме крыс ZDF после введения нарастающих доз SC-435 и LUM002. Самцам крыс ZDF (n = 4) вводили носитель, SC-435 (1, 10 или 30 мг/кг) или LUM002 (0.3, 1, 3, 10 или 30 мг/кг) путем перорального введения через зонд дважды в день в течение 2 недель. Уровни желчных кислот в плазме определяли в конце второй недели. Данные выражены в виде среднего значения ± SEM.

Фиг. 3. Анализ на содержание желчных кислот в сыворотке (SBA) у здоровых субъектов после введения нарастающих многократных пероральных доз LUM001 в рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании. На графике показаны данные для групп с дозированием 0.5 (n=16), 1.0 (n=8), 2.5 (n=8), 5.0 (n=8) и 10 (n=8) мг. На День 1 кровь отбирали для измерения исходного уровня SBA приблизительно за 30 мин до и после завтрака, и через 30 мин после обеда и ужина. Образцы получали на день 14.

Фиг. 4. Анализ содержания желчных кислот в кале у здоровых субъектов после введения нарастающих многократных пероральных доз LUM001 в рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании. Образцы кала собирали для всех групп, за исключением группы с титрованием дозы, 2.5 (2) и 5 мг (2), на дни с 9 по 14 и с 23 по 28.

Фиг. 5. Уровни желчных кислот в сыворотке натощак и утренний постпрандиальный пик у детей в возрасте до 12 лет. LUM001 вводили один раз в день (QD) утром в течение четырнадцати дней. Плацебо-пациенты имели средний уровень желчных кислот в сыворотке натощак 8.6 мкмоль/л, и постпрандиальный пиковый уровень желчных кислот в сыворотке 11.9 мкмоль/л. Для пациентов, обработанных LUM001, значения составили 6.5 мкмоль/л и 9.2, соответственно, что представляет уменьшение на 24% и 23%.

#### Сведения, подтверждающие возможность осуществления изобретения

Желчные кислоты/соли играют важную роль в активации пищеварительных ферментов и эмульгизации жиров и растворимых в жирах витаминов, и вовлечены в печеночное, билиарное и кишечное заболевание. Желчные кислоты синтезируются в печени многоступенчатым внутриклеточным путем. Гидроксильные группы добавлены в определенные участки на стероидной структуре, двойная связь В-кольца холестерина восстанавливается и углеводородная цепь укорачивается на три атома углерода, что приводит к образованию карбоксильной группы в конце цепи. Наиболее распространенными желчными кислотами являются холевая кислота и хенодезоксихолевая кислота ("первичные желчные кислоты"). До выхода из гепатоцитов и формирования желчи, желчные кислоты конъюгированы с глицином (с образованием гликохолевой кислоты или гликохенодезоксихолевой кислоты) или таурином (с образованием таурохолевой кислоты или таурохенодезоксихолевой кислоты). Конъюгированные желчные кислоты называются солями желчных кислот, и их амфипатическая природа делает их более эффективными детергентами, чем желчные кислоты. Соли желчных кислот, а не желчные кислоты, обнаруживаются в желчи.

Соли желчных кислот экскретируются гепатоцитами в каналцы с формированием желчи. Канальцы впадают в правый и левый печеночные протоки, и желчь поступает в желчный пузырь. Желчь высвобождается из желчного пузыря и направляется в двенадцатиперстную кишку, где она способствует метаболизму и расщеплению жира. Желчные соли реабсорбируются в терминальном отделе подвздошной кишки и по портальным сосудам возвращаются в печень. Соли желчных кислот часто подвергаются многократным печеночно-кишечным циркуляциям перед выведением с калом. Незначительное количество солей желчных кислот может реабсорбироваться в просимальном отделе кишки путем процессов пассивного или опосредованного носителем транспорта. Большинство солей желчных кислот восстанавливается в дистальном отделе подвздошной кишки с помощью натрий-зависимого апикально расположен-



ного транспортера желчных кислот, называемого как апикальный натрий-зависимый транспортер желчных кислот (ASBT). На базолатеральной поверхности энтероцита, усеченный вариант ASBT вовлечен в векторный перенос желчных кислот/солей в портальную циркуляцию. Завершение печеночно-кишечной рециркуляции происходит на базолатеральной поверхности гепатоцита путем процесса транспортировки, который изначально опосредован натрий-зависимым транспортером желчных кислот. Кишечный транспорт желчных кислот играет ключевую роль в печеночно-кишечной рециркуляции солей желчных кислот. Молекулярный анализ этого процесса недавно привел к важным достижениям в понимании биологии, физиологии и патофизиологии кишечного транспорта желчных кислот.

В пределах просвета кишечника концентрации желчных кислот различаются, при этом большая часть реабсорбции происходит в дистальном отделе кишечника. Желчные кислоты/соли изменяют рост бактериальной флоры в кишке. В настоящем документе описаны определенные композиции и способы, которые контролируют концентрации желчных кислот в просвете кишечника, тем самым контролируя гепатоцеллюлярное повреждение, вызванное накоплением желчных кислот в печени.

В другом аспекте композиции и способы, обеспеченные здесь, увеличивают концентрации желчных кислот в кишке. Увеличенные концентрации желчных кислот/солей стимулируют последующую секрецию факторов, которые защищают и контролируют целостность кишечника в случае его поражения гиперхолемией и/или холестатическим заболеванием печени (например, холестатическим заболеванием печени, ассоциированным с пруритом, или холестатическим заболеванием печени, ассоциированным с повышенными концентрациями желчных кислот в сыворотке крови или концентрациями желчных кислот в печени).

В еще другом аспекте композиции и способы, описанные здесь, имеют преимущество перед системно абсорбируемыми агентами. В композициях и способах, описанных здесь, используются ингибиторы ASBT, которые системно не абсорбируются. Таким образом, композиции являются эффективными, не покидая просвета кишки, уменьшая, таким образом, любую токсичность и/или побочные эффекты, связанные с системной абсорбцией.

В дополнительном аспекте композиции и способы, описанные здесь, стимулируют высвобождение энтерозндокринных гормонов GLP-2 и PYY. Повышенная секреция GLP-2 и PYY обеспечивает предупреждение или лечение гиперхолемии и/или холестатического заболевания печени (например, холестатического заболевания печени, ассоциированного с пруритом, или холестатического заболевания печени, ассоциированного с повышенными концентрациями желчной кислоты в сыворотке крови, или концентрациями желчных кислот в печени) путем контроля адаптивного процесса, ослабления поражения кишечника, уменьшения бактериальной транслокации, ингибирования высвобождения свободнорадикальных форм кислорода, ингибирования выработки провоспалительных цитокинов, или любой их комбинации.

В настоящем документе описано использование ингибиторов ASBT или любого рекуперативного транспортера желчных кислот, которые являются активными в желудочно-кишечном (GI) тракте, для лечения или ослабления гиперхолемии и/или холестатического заболевания печени (например, холестатического заболевания печени, ассоциированного с пруритом, или холестатического заболевания печени, ассоциированного с повышенными концентрациями желчных кислот в сыворотке крови, или концентрациями желчных кислот в печени) у индивидуума, нуждающегося в этом. В определенных вариантах осуществления в настоящем документе описано использование ингибиторов ASBT или любого рекуперативного транспортера желчных солей, которые являются активными в желудочно-кишечном (GI) тракте, для лечения или ослабления прурита у индивидуума, нуждающегося в этом. В определенных вариантах осуществления в настоящем документе описано использование ингибиторов ASBT или любого рекуперативного транспортера желчных солей, которые являются активными в желудочно-кишечном (GI) тракте, для уменьшения концентраций желчных кислот в сыворотке крови или концентраций желчных кислот в печени у индивидуума, нуждающегося в этом. В определенных вариантах осуществления способы, обеспеченные здесь, включают введение терапевтически эффективного количества ингибитора ASBT (ASBTI) индивидууму, нуждающемуся в этом. В некоторых вариантах осуществления такие ингибиторы ASBT абсорбируются несистемно. В некоторых таких вариантах осуществления такие ингибиторы транспорта желчных кислот включают фрагмент или группу, которая предотвращает, уменьшает или ингибирует системную абсорбцию соединения *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления заряженный фрагмент или группа в соединениях предотвращает, уменьшает или ингибирует соединения от покидания желудочно-кишечного тракта и снижает риск возникновения побочных эффектов, обусловленных системной абсорбцией. В некоторых других вариантах осуществления такие ингибиторы ASBT являются системно абсорбируемыми. В некоторых вариантах осуществления ASBTI, обеспеченный здесь, формулирован для несистемной доставки в дистальный отдел подвздошной кишки. В некоторых вариантах осуществления ASBTI минимально абсорбируется. В некоторых вариантах осуществления ASBTI вводится несистемно в толстую или прямую кишку индивидуума, нуждающегося в этом.

В определенных вариантах осуществления в настоящем документе обеспечены способы лечения или предупреждения заболевания печени, включающие несистемное введение в дистальный отдел подвздошной кишки индивидуума, нуждающегося в этом, терапевтически эффективного количества ASBTI

или его фармацевтически приемлемой соли, при этом заболевание печени представляет собой гепатит А, гепатит В, гепатит С, неалкогольный стеатогепатит (NASH), неалкогольный жировой гепатоз (NAFLD), хемохроматоз, болезнь Вильсона, "шоковую печень", воспаление печени, фиброз или хроническое заболевание печени. В некоторых вариантах осуществления такие ингибиторы ASBT абсорбируются несистемно. В некоторых таких вариантах осуществления такие ингибиторы транспорта желчных кислот включают фрагмент или группу, которая предотвращает, уменьшает или ингибирует системную абсорбцию соединения *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления заряженный фрагмент или группа в соединениях предотвращает, уменьшает или ингибирует соединения от покидания желудочно-кишечного тракта и снижает риск возникновения нежелательных явлений, обусловленных системной абсорбцией. В некоторых других вариантах осуществления такие ингибиторы ASBT являются системно абсорбируемыми. В некоторых вариантах осуществления ASBTI формулированы для несистемной доставки в дистальный отдел подвздошной кишки. В некоторых вариантах осуществления ASBTI минимально абсорбируется. В некоторых вариантах осуществления ASBTI вводится несистемно в толстую или прямую кишку индивидуума, нуждающегося в этом.

В некоторых вариантах осуществления менее чем 50%, менее чем 40%, менее чем 30%, менее чем 20%, менее чем 10%, менее чем 9%, менее чем 8%, менее чем 7%, менее чем 6%, менее чем 5%, менее чем 4%, менее чем 3%, менее чем 2% или менее чем 1% ASBTI абсорбируется системно. В определенных вариантах осуществления ASBTI, описанные здесь, ингибируют утилизацию желчных кислот рекуперативными транспортерами желчных кислот в дистальном отделе пищеварительного тракта (например, дистальном отделе подвздошной кишки, толстой и/или прямой кишке).

В некоторых случаях ингибирование рециркуляции желчных кислот приводит к более высоким концентрациям желчных кислот в просвете дистального отдела пищеварительного тракта или его частях (например, дистальном отделе тонкого кишечника и/или толстой кишке, и/или прямой кишке). Используемой здесь дистальный отдел пищеварительного тракта включает область от дистального отдела подвздошной кишки до анального отверстия. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные здесь, уменьшают внутриэнтероцитный уровень желчных кислот/солей или их накопление. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные здесь, уменьшают поражение гепатоцеллюлярной или кишечной архитектуры, ассоциированной с холестазом и/или холестатическим заболеванием печени.

#### **Микробиом млекопитающих, пулы желчных кислот и метаболические взаимодействия**

Совместный метаболизм пулов желчных кислот в просвете кишечника сводится к сложным биохимическим взаимодействиям между симбионтами хозяина и кишечной флоры.

Желчные кислоты/соли синтезируются из холестерина в печени с помощью процесса, координируемого множеством ферментов, и являются важными для абсорбции пищевых жиров и растворимых в липидах витаминов в кишечнике. Желчные кислоты/соли участвуют в поддержании функции кишечного барьера для предотвращения избыточного бактериального роста в кишечнике и транслокации, а также инвазии подлежащих тканей энтеробактериями.

В нормальных условиях (то есть когда субъект не страдает гиперхолемией и/или холестатическим заболеванием печени) симбиотические микроорганизмы кишки (кишечная флора) находятся в тесном взаимодействии с метаболизмом хозяина и являются важными детерминантами здоровья. Многие виды бактерий в кишке способны модифицировать и метаболизировать желчные кислоты/соли, и кишечная флора оказывает негативное воздействие на системные процессы, такие как метаболизм и воспаление.

Желчные кислоты/соли обладают сильными противомикробными и противовирусными эффектами - дефицит приводит к чрезмерному бактериальному росту и увеличенной деконъюгации, что приводит к меньшему всасыванию в подвздошной кишке. У животных кормление конъюгированными желчными кислотами уменьшает чрезмерный бактериальный рост, уменьшает бактериальную транслокацию в лимфоузлы и снижает эндотоксемию.

Таким образом, способы и композиции, описанные здесь, обеспечивают замену, замещение и/или перенаправление желчных кислот/солей в различные области желудочно-кишечного тракта, воздействуя, таким образом, на рост микроорганизмов (например, ингибирование или замедление), что может вызвать ассоциированный с инфекцией холестаз и/или холестатическое заболевание печени.

#### **Классы холестаза и холестатического заболевания печени**

Используемый здесь термин "холестаз" означает заболевание или симптомы, включающие нарушение формирования желчи и/или выделения желчи. Используемое здесь "холестатическое заболевание печени" означает заболевание печени, ассоциированное с холестазом. Холестатические заболевания печени часто ассоциированы с разлитием желчи, утомляемостью и пруритом. Биомаркеры холестатического заболевания печени включают повышенные концентрации желчных кислот в сыворотке крови, повышенные уровни в сыворотке крови щелочной фосфатазы (AP), повышенный уровень гамма-глутамилтранспептидазы, повышенную конъюгированную гипербилирубинемию и повышенный уровень в сыворотке холестерина.

Холестатическое заболевание печени может быть классифицировано клиникпатологически на две важные категории: обструктивный, часто внепеченочный холестаз, и необструктивный или внутрипеченочный холестаз. В первом случае холестаз возникает, когда выделение желчи механически блокирова-

но, например, желчными камнями или опухолью, или как в случае внепеченочной билиарной атрезии.

Последняя группа необструктивного внутрипеченочного холестаза, в свою очередь, подразделяется на две важные подгруппы. В первой подгруппе холестаз возникает, когда процессы секреции и модификации желчи или синтеза составляющих компонентов желчи вовлечены вторично в гепатоцеллюлярное поражение настолько сильно, что можно ожидать неспецифическое нарушение многих функций, включая те функции, которые содействуют формированию желчи. Во второй подгруппе не может быть идентифицирована предполагаемая причина гепатоцеллюлярного повреждения. Холестаз у таких пациентов, по-видимому, возникает, когда одна из стадий секреции или модификации желчи, или синтеза составляющих компонентов желчи конститутивно повреждается. Такой холестаз считается первичным.

Таким образом, в настоящем документе обеспечены способы и композиции для стимуляции эпителиальной пролиферации и/или регенерации оболочки кишечника, и/или усиления адаптивных процессов в кишечнике у субъектов с гиперхолемией и/или холестатическим заболеванием печени. В некоторых таких вариантах осуществления способы включают увеличение концентраций желчных кислот и/или концентраций GLP-2 в просвете кишечника.

Увеличенные уровни желчных кислот и повышенные уровни AP (щелочной фосфатазы), LAP (щелочной фосфатазы лейкоцитов), гамма GT (гамма-глутамилтранспептидазы) и 5'-нуклеотидазы являются биохимическими признаками холестаза и холестатического заболевания печени. Таким образом, в настоящем документе обеспечены способы и композиции для стимуляции эпителиальной пролиферации и/или регенерации оболочки кишечника, и/или усиления адаптивных процессов в кишечнике у субъектов с гиперхолемией, и повышенными уровнями AP (щелочной фосфатазы), LAP (щелочной фосфатазы лейкоцитов), гамма GT (гамма-глутамилтранспептидазы) и 5'-нуклеотидазы. В некоторых таких вариантах осуществления способы включают увеличение концентраций желчных кислот в просвете кишечника. Кроме того, в настоящем документе обеспечены способы и композиции для уменьшения гиперхолемии и повышенных уровней AP (щелочной фосфатазы), LAP (щелочной фосфатазы лейкоцитов), гамма GT (гамма-глутамилтранспептидазы) и 5'-нуклеотидазы, включающие сокращение общей нагрузки желчных кислот путем выведения желчных кислот с калом.

Прурит часто ассоциирован с гиперхолемией и холестатическими заболеваниями печени. Было сделано предположение о том, что прурит возникает в результате действия желчных кислот на периферические чувствительные к боли нервы. Степень прурита различается у индивидуумов (то есть некоторые индивидуумы более чувствительны к повышенным уровням желчных кислот/солей). Было показано, что введение агентов, которые понижают концентрации желчных кислот в сыворотке крови, уменьшает прурит у некоторых индивидуумов. Таким образом, в настоящем документе обеспечены способы и композиции для стимуляции эпителиальной пролиферации и/или регенерации оболочки кишечника, и/или усиления адаптивных процессов в кишечнике у индивидуумов с пруритом. В некоторых таких вариантах осуществления способы включают увеличение концентраций желчных кислот в просвете кишечника. Кроме того, в настоящем документе обеспечены способы и композиции для лечения прурита, включающие снижение общей нагрузки желчных кислот путем выведения желчных кислот с калом.

Еще одним симптомом гиперхолемии и холестатического заболевания печени является увеличение концентрации конъюгированного билирубина в сыворотке крови. Повышенные концентрации конъюгированного билирубина в сыворотке крови приводят к разлитию желчи и темной моче. Степень повышения не является важной с диагностической точки зрения, поскольку не было установлено связи между уровнями в сыворотке конъюгированного билирубина и тяжестью гиперхолемии и холестатического заболевания печени. Концентрация конъюгированного билирубина редко превышает 30 мг/дл. Таким образом, в настоящем документе обеспечены способы и композиции для стимуляции эпителиальной пролиферации и/или регенерации оболочки кишечника, и/или усиления адаптивных процессов в кишечнике у субъектов с повышенными концентрациями конъюгированного билирубина в сыворотке. В некоторых таких вариантах осуществления способы включают увеличение концентраций желчных кислот в просвете кишечника. Кроме того, в настоящем документе обеспечены способы и композиции для лечения повышенных концентраций конъюгированного билирубина в сыворотке крови, включающие понижение общей нагрузки желчных кислот путем выведения желчной кислоты с калом.

Увеличенная концентрация неконъюгированного билирубина в сыворотке крови также считается диагностическим критерием гиперхолемии и холестатического заболевания печени. Некоторая часть сывороточного билирубина ковалентно связана с альбумином (дельта-билирубин или билипротеин). Эта фракция может быть обусловлена большей частью общего билирубина у пациентов с холестатической желтухой. Присутствие больших количеств дельта-билирубина указывает на длительный холестаз. Дельта-билирубин в пуповинной крови или крови новорожденного является признаком холестаза/холестатического заболевания, которое возникло до рождения. Таким образом, в настоящем документе обеспечены способы и композиции для стимуляции эпителиальной пролиферации и/или регенерации оболочки кишечника, и/или усиления адаптивных процессов в кишечнике у субъектов с повышенными концентрациями неконъюгированного билирубина или дельта-билирубина в сыворотке крови. В некоторых таких вариантах осуществления способы включают увеличение концентраций желчных кислот в просвете кишечника. Кроме того, в настоящем документе обеспечены способы и композиции для лече-

ния повышенных концентраций неконъюгированного билирубина и дельта-билирубина в сыворотке крови, включающие понижение общей нагрузки желчных кислот путем выведения желчной кислоты с калом.

Холестаз и холестатическое заболевание печени приводит к гиперхолемии. Во время метаболического холестаза гепатоциты удерживают соли желчных кислот. Соли желчных кислот проходят из гепатоцита в сыворотку крови, что вызывает увеличение концентрации солей желчных кислот в периферическом кровообращении. Кроме того, всасывание солей желчных кислот, поступающих в печень через портальную венозную кровь, является недостаточным, что приводит к поступлению солей желчных кислот в периферическое кровообращение. Таким образом, в настоящем документе обеспечены способы и композиции для стимуляции эпителиальной пролиферации и/или регенерации оболочки кишечника, и/или усиления адаптивных процессов в кишечнике у субъектов с гиперхолемией. В некоторых таких вариантах осуществления способы включают увеличение концентраций желчных кислот в просвете кишечника. Кроме того, в настоящем документе обеспечены способы и композиции для лечения гиперхолемии, включающие понижение общей нагрузки желчных кислот путем выведения желчной кислоты с калом.

Гиперлипидемия является характеристикой некоторых, но не всех холестатических заболеваний. Уровень холестерина в сыворотке повышен при холестазе по причине уменьшения циркулирующих солей желчных кислот, которые участвуют в метаболизме и расщеплении холестерина. Удержание холестерина связано с увеличением содержания холестерина в мембране и сокращением текучести мембраны, и функции мембраны. Кроме того, поскольку соли желчных кислот являются метаболическими продуктами холестерина, сокращение метаболизма холестерина приводит к снижению синтеза желчных кислот/солей. Сывороточный холестерин, наблюдаемый у детей с холестазом, изменяется между примерно 1000 мг/дл и примерно 4000 мг/мл. Таким образом, в настоящем документе обеспечены способы и композиции для стимуляции эпителиальной пролиферации и/или регенерации оболочки кишечника, и/или усиления адаптивных процессов в кишечнике у субъектов с гиперлипидемией. В некоторых таких вариантах осуществления способы включают увеличение концентраций желчных кислот в просвете кишечника. Кроме того, в настоящем документе обеспечены способы и композиции для лечения гиперлипидемии, включающие понижение общей нагрузки желчных кислот путем выведения желчной кислоты с калом.

У субъектов с гиперхолемией и холестатическими заболеваниями печени ксантома развивается в результате отложения избыточного циркулирующего холестерина в дерме. Развитие ксантомы является в большей степени характеристикой обструктивного холестаза, чем гепатоцеллюлярного холестаза. Плоская ксантома вначале возникает вокруг глаз и затем в складках ладоней и подошвы стопы и с последующей шейей. Туберозные ксантомы ассоциированы с хроническим и длительным холестазом. Таким образом, в настоящем документе обеспечены способы и композиции для стимуляции эпителиальной пролиферации и/или регенерации оболочки кишечника, и/или усиления адаптивных процессов в кишечнике у субъектов с ксантомой. В некоторых таких вариантах осуществления способы включают увеличение концентраций желчных кислот в просвете кишечника. Кроме того, в настоящем документе обеспечены способы и композиции для лечения ксантомы, включающие понижение общей нагрузки желчных кислот путем выведения желчной кислоты с калом.

У детей с хроническим холестазом одним из главных последствий гиперхолемии и холестатического заболевания печени является потеря веса и отставание в физическом развитии. Потеря веса и отставание в физическом развитии является следствием уменьшенной доставки солей желчных кислот в кишечник, что влияет на неэффективность усвоения и абсорбцию жиров, и уменьшенное поглощение витаминов (витамины E, D, K и A не абсорбируются при холестазе). Кроме того, доставка жира в толстую кишку может привести к секреции в толстой кишке и диарее. Лечение потери веса и отставания в физическом развитии включает замену диеты и добавки с длинноцепочечными триглицеридами, среднецепочечными триглицеридами и витаминами. Урсодезоксихолевая кислота, которая применяется для лечения холестатических заболеваний, не образует смешанных мицелл и не имеет эффекта на абсорбцию жиров. Таким образом, в настоящем документе обеспечены способы и композиции для стимуляции эпителиальной пролиферации и/или регенерации оболочки кишечника, и/или усиления адаптивных процессов в кишечнике у субъектов (например, детей) с потерей веса и отставанием в физическом развитии. В некоторых таких вариантах осуществления способы включают увеличение концентраций желчных кислот в просвете кишечника. Кроме того, в настоящем документе обеспечены способы и композиции для лечения потери веса и отставания в физическом развитии, включающие понижение общей нагрузки желчных кислот путем выведения желчной кислоты с калом.

Лечение симптомов гиперхолемии и холестатического заболевания печени проводят холеретическими веществами (например, урсодиол), фенобарбитолами, кортикостероидами (например, преднизон и будезонид), иммуносупрессорами (например, азатиоприн, циклоспорин А, метотрексат, хлорамбуцил и микофенолат), сулиндае, безафибрат, тамоксифен и ламивудин. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления любой из способов, раскрытых здесь, кроме того, включает введение дополнительного агента, выбранного из: холестерических веществ (например, урсодиол), фенобарбитолов, кортикостероидов (например, преднизон и будезонид), иммуносупрессоров (например, азатиоприн, циклоспорин А,

метотрексат, хлорамбуцил и микофенолат), сулиндака, безафибрата, тамоксифена и ламивудина, и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления способы применяются для лечения субъектов, которые не отвечают на лечение холестерическими веществами (например, урсодиол), фенотарбитами, кортикостероидами (например, преднизон и будесонид), иммуносупрессорами (например, азатиоприн, циклоспорин А, метотрексат, хлорамбуцил и микофенолат), сулиндаком, безафибратом, тамоксифеном и ламивудином, и их комбинациями. В некоторых вариантах осуществления способы применяются для лечения субъектов, которые не отвечают на лечение холестерическими веществами. В некоторых вариантах осуществления способы применяются для лечения субъектов, которые не отвечают на лечение урсодиолом.

### **Первичный билиарный цирроз (PBC)**

Первичный билиарный цирроз представляет собой аутоиммунное заболевание печени, характеризующееся разрушением желчных канальцев. Повреждение желчных канальцев приводит к застою желчи в печени (то есть холестазу). Удержание желчи в печени повреждает ткани печени и может привести к рубцеванию, фиброзу и циррозу. PBC обычно присутствует у людей старшего возраста (например, в возрасте 40 лет и старше). У субъектов с PBC часто присутствует утомляемость, прурит и/или разлив желчи. PBC диагностируется, если субъект имеет повышенные концентрации АР в течение по меньшей мере 6 месяцев, повышенные уровни гамма-GT, антититохондрияльных антител (AMA) в сыворотке крови ( $\geq 1:40$ ), и ярко выраженные поражения желчных протоков. Уровни ALT и AST в сыворотке крови, и конъюгированного билирубина также могут быть повышенными, но не считаются диагностическим критерием. Холестаз, ассоциированный с PBC, лечат или ослабляют путем введения урсодезоксихолевой кислоты (UDCA или урсодиол). Кортикостероиды (например, преднизон и будесонид) и иммуносупрессоры (например, азатиоприн, циклоспорин А, метотрексат, хлорамбуцил и микофенолат) используют для лечения холестаза, связанного с PBC. Было доказано, что сулиндак, безафибрат, тамоксифен и ламивудин также могут лечить или ослаблять холестаз, ассоциированный с PBC.

В определенных вариантах осуществления в настоящем документе раскрыты способы лечения первичного билиарного цирроза у индивидуума, нуждающегося в этом, включающие несистемное введение терапевтически эффективного количества ингибитора апикального натрий-зависимого транспортера желчных кислот (ASBTI) или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления такие ингибиторы ASBT абсорбируются несистемно. В некоторых таких вариантах осуществления такие ингибиторы транспорта солей желчных кислот включают фрагмент или группу, которая предотвращает, уменьшает или ингибирует системную абсорбцию соединения *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления заряженный фрагмент или группа на соединениях предотвращает, уменьшает или ингибирует выход соединений из желудочно-кишечного тракта и уменьшает риск развития нежелательных явлений в результате системной абсорбции. В некоторых других вариантах осуществления такие ингибиторы ASBT абсорбируются системно. В некоторых вариантах осуществления ASBTI формулированы для несистемной доставки в дистальный отдел подвздошной кишки. В некоторых вариантах осуществления ASBTI минимально абсорбируется. В некоторых вариантах осуществления ASBTI вводят несистемно в толстую кишку или прямую кишку индивидуума, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают введение терапевтически эффективного количества вспомогательной желчной кислоты (например, урсодиола), кортикостероида (например, преднизона и будесонида), иммуносупрессора (например, азатиоприна, циклоспорина А, метотрексата, хлорамбуцила и микофенолата), сулиндака, безафибрата, тамоксифена, ламивудина или любой их комбинации.

### **Прогрессирующий наследственный внутрипеченочный холестаз (PFIC)**

#### **PFIC 1**

PFIC 1 (также известный как болезнь Байлера или недостаточность FIC1) связан с мутациями в гене ATP8B1 (также называемом FIC1). Этот ген, который кодирует АТФазу Р-типа, расположен на хромосоме 18 человека и также мутирован в более мягкий фенотип, доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз 1 типа (BRIC1) и в наследственный холестаз Greenland. Белок FIC1 расположен на каналикулярной мембране гепатоцита, но в пределах печени он преимущественно экспрессируется в холангиоцитах. АТФаза Р-типа, по-видимому, является аминифосфолипидным транспортером, ответственным за поддержание обогащения фосфатидилсерином и фосфатидилэтаноламином на внутреннем листке плазматической мембраны по сравнению с наружным листком. Асимметричное распределение липидов в мембранном бислое играет защитную роль против высоких концентраций солей желчных кислот в каналикулярном просвете. Аномальная функция белка может опосредованно нарушать билиарную секрецию желчных кислот. Аномальная секреция желчных кислот/солей приводит к чрезмерной нагрузке гепатоцита желчной кислотой.

PFIC-1 обычно присутствует у детей младшего возраста (например, в возрасте 6-18 месяцев). Дети младшего возраста могут проявлять признаки прурита, разлив желчи, вздутие живота, диарею, истощение и более низкий рост. Биохимически индивидуумы с PFIC-1 имеют повышенные уровни сывороточных трансаминаз, повышенные уровни билирубина, повышенные сывороточные уровни желчных кислот и низкие уровни гамма-GT. Индивидуумы могут также иметь фиброз печени. Индивидуумы с PFIC-1 обычно не имеют пролиферацию желчных протоков. Большинство индивидуумов с PFIC-1 развивают

заболевание печени конечной стадии к 10 годам. Для длительного лечения PFIC-1 отсутствуют терапевтические способы лечения, которые были подтверждены как успешные. Для уменьшения внепеченочных симптомов (например, истощения и отставания в физическом развитии) детям часто вводят среднецепочечные триглицериды и растворимые в жирах витамины. Урсодиол не показал эффективности у индивидуумов с PFIC-1.

В определенных вариантах осуществления в настоящем документе раскрыты способы лечения PFIC-1 у индивидуума, нуждающегося в этом, включающие несистемное введение терапевтически эффективного количества ASBTI или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления такие ингибиторы ASBT системно не абсорбируются. В некоторых таких вариантах осуществления такие ингибиторы транспорта солей желчных кислот включают фрагмент или группу, которая предотвращает, уменьшает или ингибирует системную абсорбцию соединения *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления заряженный фрагмент или группа на соединениях предотвращает, уменьшает или ингибирует выход соединений из желудочно-кишечного тракта и уменьшает риск развития нежелательных явлений в результате системной абсорбции. В некоторых других вариантах осуществления такие ингибиторы ASBT абсорбируются системно. В некоторых вариантах осуществления ASBTI формулированы для несистемной доставки в дистальный отдел подвздошной кишки. В некоторых вариантах осуществления ASBTI минимально абсорбируется. В некоторых вариантах осуществления ASBTI вводится несистемно в толстую кишку или прямую кишку индивидуума, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают введение терапевтически эффективного количества вспомогательной желчной кислоты (например, урсодиола), кортикостероида (например, преднизона и будесонида), иммуносупрессора (например, азатиоприна, циклоспорина А, метотрексата, хлорамбуцила и микофенолата), сулиндака, безафибрат, тамоксифена, ламивудина или любой их комбинации.

#### PFIC2

PFIC 2 (также известный как болезнь Байлера или недостаточность BSEP) связан с мутациями в гене ABCB11 (также называемом BSEP). Ген ABCB11 кодирует АТФ-зависимую каналикулярную экспортирующую помпу желчных кислот (BSEP) печени человека и расположен на хромосоме 2 человека. Белок BSEP, экспрессирующийся на каналикулярной мембране гепатоцита, является важным экспортером первичных желчных кислот/солей против максимальных градиентов концентрации. Мутации в этом белке отвечают за пониженную билиарную секрецию солей желчных кислот, отмеченную у пораженных пациентов, что приводит к уменьшенному потоку желчи и накоплению солей желчных кислот внутри гепатоцита с продолжающимся тяжелым гепатоцеллюлярным поражением.

PFIC-2 обычно присутствует у детей младшего возраста (например, в возрасте 6-18 месяцев). Дети младшего возраста могут проявлять признаки прурита. Биохимически индивидуумы с PFIC-2 имеют повышенные уровни сывороточных трансаминаз, повышенный уровень билирубина, повышенные сывороточные уровни желчных кислот и низкие уровни гамма-ГТ. Индивидуумы могут также иметь портальное воспаление и гигантоклеточный гепатит. Кроме того, индивидуумы часто развивают гепатоцеллюлярную карциному. Для длительного лечения PFIC-1 отсутствуют терапевтические способы лечения, которые были подтверждены как успешные. Для уменьшения внепеченочных симптомов (например, истощения и задержки в физическом развитии), детям часто вводят среднецепочечные триглицериды и растворимые в жирах витамины. Урсодиол не показал эффективности у индивидуумов с PFIC-2.

В определенных вариантах осуществления в настоящем документе раскрыты способы лечения PFIC-2 у индивидуума, нуждающегося в этом, включающие несистемное введение терапевтически эффективного количества ASBTI или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления такие ингибиторы ASBT системно не абсорбируются. В некоторых таких вариантах осуществления такие ингибиторы транспорта солей желчных кислот включают фрагмент или группу, которая предотвращает, уменьшает или ингибирует системную абсорбцию соединения *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления заряженный фрагмент или группа на соединениях предотвращает, уменьшает или ингибирует выход соединений из желудочно-кишечного тракта и уменьшает риск развития нежелательных явлений в результате системной абсорбции. В некоторых других вариантах осуществления такие ингибиторы ASBT абсорбируются системно. В некоторых вариантах осуществления ASBTI формулированы для несистемной доставки в дистальный отдел подвздошной кишки. В некоторых вариантах осуществления ASBTI минимально абсорбируется. В некоторых вариантах осуществления ASBTI вводится несистемно в толстую кишку или прямую кишку индивидуума, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают введение терапевтически эффективного количества вспомогательной желчной кислоты (например, урсодиола), кортикостероида (например, преднизона и будесонида), иммуносупрессора (например, азатиоприна, циклоспорина А, метотрексата, хлорамбуцила и микофенолата), сулиндака, безафибрат, тамоксифена, ламивудина или любой их комбинации.

#### PFIC3

PFIC3 (также известный как недостаточность MDR3) вызван генетическим дефектом в гене ABCB4 (также называемом MDR3), расположенном на хромосоме 7. Р-гликопротеин (P-gp) множественной ле-

карственной устойчивости класса III (MDR3) представляет собой транслокатор фосфолипидов, вовлеченный в билиарную экскрецию фосфолипидов (фосфатидилхолина) в каналикулярной мембране гепатоцита. PFIC3 возникает в результате токсичности желчи, при этом детергентные соли желчных кислот не являются инактивированными фосфолипидами, что приводит к повреждениям желчных канальцев и билиарного эпителия.

PFIC-3 также присутствует в раннем детском возрасте. В отличие от PFIC-1 и PFIC-2, индивидуумы имеют повышенные уровни гамма-GT. Индивидуумы также имеют портальное воспаление, фиброз, цирроз и массивную пролиферацию желчных протоков. Индивидуумы могут также развивать внутрипеченочную желчекаменную болезнь. Урсодиол является эффективным в лечении или ослаблении PFIC-3.

В определенных вариантах осуществления в настоящем документе раскрыты способы лечения PFIC-3 у индивидуума, нуждающегося в этом, включающие несистемное введение терапевтически эффективного количества ASBTI или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления такие ингибиторы ASBT системно не абсорбируются. В некоторых таких вариантах осуществления такие ингибиторы транспорта солей желчных кислот включают фрагмент или группу, которая предотвращает, уменьшает или ингибирует системную абсорбцию соединения *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления заряженный фрагмент или группа на соединениях предотвращает, уменьшает или ингибирует выход соединений из желудочно-кишечного тракта и уменьшает риск развития нежелательных явлений в результате системной абсорбции. В некоторых других вариантах осуществления такие ингибиторы ASBT абсорбируются системно. В некоторых вариантах осуществления ASBTI формулированы для несистемной доставки в дистальный отдел подвздошной кишки. В некоторых вариантах осуществления ASBTI минимально абсорбируется. В некоторых вариантах осуществления ASBTI вводится несистемно в толстую кишку или прямую кишку субъекта, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают введение терапевтически эффективного количества вспомогательной желчной кислоты (например, урсодиола), кортикостероида (например, преднизона и будесонида), иммуносупрессора (например, азатиоприна, циклоспорина А, метотрексата, хлорамбуцила и микофенолата), сулиндака, безафибрат, тамоксифена, ламивудина или любой их комбинации.

#### **Доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз (BRIC1)**

##### **BRIC 1**

BRIC1 вызван генетическим дефектом белка FIC1 в каналикулярной мембране гепатоцитов. BRIC1 обычно ассоциирован с нормальными уровнями холестерина и  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы в сыворотке крови, но повышенными уровнями в сыворотке крови солей желчных кислот. Остаточная экспрессия и функция FIC1 ассоциированы с BRIC1. Несмотря на повторно возникающие атаки холестаза или холестатического заболевания печени отсутствует прогрессирование в хроническое заболевание печени у большинства пациентов. Во время атак пациенты значительно поражены желтухой и имеют прурит, стеноз и потерю веса. Некоторые пациенты также имеют камни в почках, панкреатит и диабет.

##### **BRIC2**

BRIC2 вызван мутациями в ABCB11, что приводит к дефектной экспрессии и/или функции BSEP в каналикулярной мембране гепатоцитов.

##### **BRIC3**

BRIC3 относится к дефектной экспрессии и/или функции MDR3 в каналикулярной мембране гепатоцитов. Пациенты с недостаточностью MDR3 обычно проявляют повышенные уровни сывороточной  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы в присутствии нормальных или немного повышенных уровней желчных кислот.

#### **Синдром Дубина-Джонсона (DJS)**

DJS характеризуется конъюгированной гипербилирубинемией из-за унаследованной дисфункции MRP2. Функция печени сохраняется у пораженных пациентов. Некоторые различные мутации ассоциированы с этим состоянием, что приводит к полному отсутствию MRP2 у пораженных пациентов, определяемому с помощью иммуногистохимического анализа, или нарушенному созреванию и сортировке белков.

#### **Приобретенное холестатическое заболевание**

##### **Первичный билиарный цирроз (PBC)**

PBC представляет собой хроническое воспалительное печеночное нарушение, медленно прогрессирующее до конечной стадии печеночной недостаточности у большинства пораженных пациентов. При PBC воспалительный процесс поражает преимущественно малые желчные протоки.

##### **Первичный склерозирующий холангит (PSC)**

PSC представляет собой воспалительное заболевание печени, медленно прогрессирующее до конечной стадии печеночной недостаточности у большинства пораженных пациентов. При PSC преобладает воспаление, фиброз и обструкция крупных и средних внутри- и внепеченочных канальцев.

##### **Внутрипеченочный холестаз беременных (ICP)**

ICP характеризуется возникновением транзиторного холестаза или холестатического заболевания печени у беременных женщин, как правило, возникающим на третьем триместре беременности, когда

циркулирующие уровни эстрогенов являются высокими. ICP ассоциирован с пруритом и биохимическим холестазом, или холестатическим заболеванием печени различной тяжести, и представляет фактор риска преждевременных родов и внутриутробной смерти плода. Предполагают, что генетическая предрасположенность основана на сильном регионарном скоплении, высоком показателе распространения у членов семьи женского пола среди пациентов с ICP и предрасположенности пациентов с ICP к развитию внутрипеченочного холестаза или холестатического заболевания печени под действием других гормональных изменений, таких как пероральная контрацепция. Гетерогенное состояние для дефекта гена MDR3 может представлять генетическую предрасположенность.

#### Желчнокаменная болезнь

Желчнокаменная болезнь является одной из наиболее распространенных и тяжелых из всех заболеваний пищеварительного тракта с распространенностью до 17% у женщин-европеоидов. Желчные камни, содержащие холестерин, являются главной формой желчных камней, и сверхнасыщение желчи холестерином является, таким образом, предшественником образования желчных камней. Мутации ABCB4 могут быть вовлечены в патогенез холестериновой желчнокаменной болезни.

#### Индукцированный лекарственным средством холестаз

Ингибирование функции BSEP лекарственными средствами является важным механизмом индуцированного лекарственным средством холестаза, что приводит к печеночному накоплению солей желчных кислот и последующему поражению клеток печени. Некоторые лекарственные средства вовлечены в ингибирование BSEP. Большинство из этих лекарственных средств, таких как рифампицин, циклоспорин, глибенкламид или троглитазон, напрямую цис-ингибируют АТФ-зависимый транспорт таурохолата конкурентным образом, тогда как метаболиты эстрогена и прогестерона опосредованно транс-ингибируют BSEP после секреции в желчный проток MRP2. Альтернативно, опосредованная лекарственным средством стимуляция MRP2 может способствовать развитию холестаза или холестатического заболевания печени путем изменения состава желчи.

#### Холестаз, связанный с полным парентеральным питанием

TPNAC является одним из наиболее серьезных клинических сценариев, когда холестаз или холестатическое заболевание печени возникает быстро и в высокой степени связано с ранней смертью. Дети младшего возраста, которые обычно являются недоношенными и которые перенесли резекции кишечника, зависят от полного парентерального питания (TPN) для роста и часто развивают холестаз или холестатическое заболевание печени, которое быстро прогрессирует до фиброза, цирроза и портальной гипертензии, как правило, к 6-месячному возрасту. Степень холестаза или холестатического заболевания печени и шанс на выживание у этих детей связан с рядом септических эпизодов, по-видимому, инициированных рецидивирующей бактериальной транслокацией через их слизистую оболочку кишки. Несмотря на то, что имеются также холестатические эффекты от внутривенного препарата у этих детей, септические медиаторы, по-видимому, оказывают наибольшее влияние на изменение функции печени.

#### Синдром Алажиля

Синдром Алажиля является генетическим нарушением, которое поражает печень и другие органы. Синдром Алажиля часто возникает в младенческом возрасте (например, в возрасте 6-18 месяцев) и раннем возрасте (например, в возрасте 3-5 лет), и может стабилизироваться после возраста 10 лет. Симптомы могут включать хронический прогрессирующий холестаз, дуктопению, разлитие желчи, прурит, ксантому, врожденные проблемы с сердцем, недостаточность внутрипеченочных желчных протоков, слабый линейный рост, гормональную устойчивость, задний эмбриотоксон, аномалию Аксенфельда, пигментную дистрофию сетчатки, пупиллярные расстройства, шум в сердце, дефект межпредсердной перегородки, дефект межжелудочковой перегородки, незаращение артериального протока и тетралогию Фалло. Лечение индивидуумов, у которых диагностировали синдром Алажиля, проводили с помощью урсодиола, гидроксизина, холестирамина, рифампицина и фенobarбитола. По причине пониженной способности абсорбировать растворимые в жирах витамины, индивидуумам с синдромом Алажиля дополнительно вводили высокую дозу мультивитаминов.

В определенных вариантах осуществления в настоящем документе раскрыты способы лечения синдрома Алажиля у индивидуума, нуждающегося в этом, включающие несистемное введение терапевтически эффективного количества ASBTI или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления такие ингибиторы ASBT системно не абсорбируются. В некоторых таких вариантах осуществления такие ингибиторы транспорта солей желчных кислот включают фрагмент или группу, которая предотвращает, уменьшает или ингибирует системную абсорбцию соединения *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления заряженный фрагмент или группа на соединениях предотвращает, уменьшает или ингибирует выход соединений из желудочно-кишечного тракта и уменьшает риск развития нежелательных явлений в результате системной абсорбции. В некоторых других вариантах осуществления такие ингибиторы ASBT абсорбируются системно. В некоторых вариантах осуществления ASBTI формулированы для несистемной доставки в дистальный отдел подвздошной кишки. В некоторых вариантах осуществления ASBTI минимально абсорбируется. В некоторых вариантах осуществления ASBTI вводится несистемно в толстую кишку или прямую кишку субъекта, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают введение терапевтически эффективного



количества вспомогательной желчной кислоты (например, урсодиола), кортикостероида (например, преднизона и будесонида), иммуносупрессора (например, азатиоприна, циклоспорина А, метотрексата, хлорамбуцила и микофенолата), сулиндака, безафибрата, тамоксифена, ламивудина или любой их комбинации.

#### Билиарная атрезия

Билиарная атрезия является угрожающим жизни заболеванием у детей младшего возраста, при котором желчные протоки внутри или снаружи печени не имеют нормальных отверстий. При билиарной атрезии желчь захватывается, застаивается и повреждает печень. Повреждение приводит к рубцеванию, потере ткани печени и циррозу. Без лечения в конечном итоге печень перестает функционировать и младенцам требуется трансплантация печени для выживания. Существует два типа билиарной атрезии, внутриутробная и перинатальная. Внутриутробная билиарная атрезия появляется, когда младенец находится в утробе матери. Перинатальная билиарная атрезия гораздо более распространена и не проявляется до возраста от 2 до 4 недель после рождения.

#### Билиарная атрезия после операции по Касаи

Билиарная атрезия лечится хирургическим путем, называемым процедурой Касаи или трансплантацией печени. Процедура Касаи обычно является первым лечением билиарной атрезии. Во время процедуры Касаи детский хирург удаляет поврежденные желчные протоки ребенка и поднимает петлю кишечника для их замены. Несмотря на то, что процедура Касаи может восстанавливать поток желчи и корректировать многие проблемы, вызванные билиарной атрезией, хирургическая операция не излечивает билиарную атрезию. Если процедура Касаи не является успешной, дети, как правило, нуждаются в трансплантации печени в течение от 1 до 2 лет. Даже после успешной хирургической операции большинство детей с билиарной атрезией медленно развивают цирроз в течение нескольких лет и требуется трансплантация печени до достижения совершеннолетия. Возможные осложнения после процедуры Касаи включают асцит, бактериальный холангит, портальную гипертензию и прурит.

#### Билиарная атрезия после трансплантации печени

Если атрезия является полной, единственным выходом является трансплантация печени. Хотя трансплантация печени в целом является успешной при лечении билиарной атрезии, трансплантация печени может иметь осложнения, такие как отторжение органа. Также, печень донора может быть недоступной. Более того, у некоторых пациентов трансплантация печени может не быть успешной в отношении излечения билиарной атрезии.

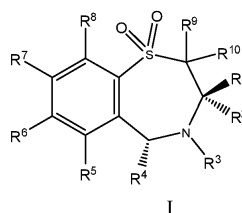
#### Ксантома

Ксантома представляет собой холестатические заболевания кожи, ассоциированные с состоянием кожи, в которых определенные жиры скапливаются под поверхностью кожи. Холестаз вызывает некоторые нарушения метаболизма липидов, что приводит к образованию аномальных липидных частиц в крови, называемых липопротеин-Х. Липопротеин-Х образуется при забросе липидов желчи в кровь из печени и не связывается с LDL-рецептором для доставки холестерина в клетки по всему телу в отличие от нормального LDL. Липопротеин-Х увеличивает выработку холестерина в печени в пять раз и блокирует нормальное удаление липопротеиновых частиц из крови печенью.

#### Соединения

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе обеспечены ингибиторы ASBT, которые снижают или ингибируют рециркуляцию желчной кислоты в дистальный отдел желудочно-кишечного (GI) тракта, включая дистальный отдел подвздошной кишки, толстую кишку и/или прямую кишку. В определенных вариантах осуществления ASBTi абсорбируются системно. В определенных вариантах осуществления ASBTi системно не абсорбируются. В некоторых вариантах осуществления ASBTi, описанные здесь, модифицированы или замещены (например, группой -L-K), чтобы являться несистемными. В определенных вариантах осуществления любой ингибитор ASBT модифицирован или замещен одной или несколькими заряженными группами (например, K и, необязательно, одним или более чем одним линкером (например, L), где L и K являются такими, как определено здесь.

В некоторых вариантах осуществления ASBTi, пригодный для способов, описанных здесь, представляет собой соединение формулы I



в которой

R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub> алкильную группу с прямой цепью;

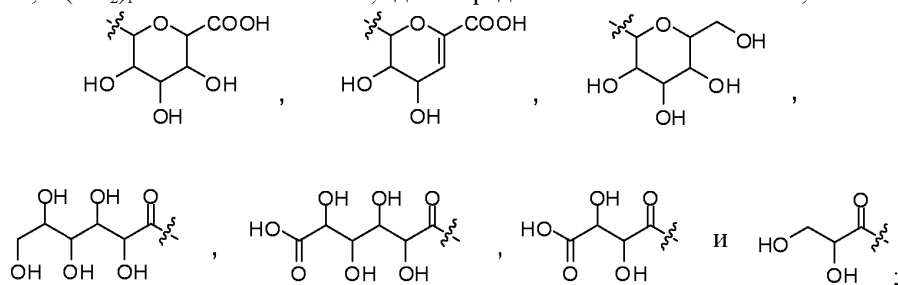
R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub> алкильную группу с прямой цепью;

R<sup>3</sup> представляет собой водород или группу OR<sup>11</sup>, в которой R<sup>11</sup> представляет собой водород, необязательно

зательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил или  $C_{1-6}$  алкилкарбонильную группу;

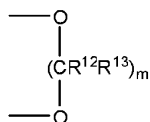
$R^4$  представляет собой пиридил или необязательно замещенный фенил, или  $-L_z-K_z$ ; где  $z$  равен 1, 2 или 3; каждый  $L$  независимо представляет собой замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный алкокси, замещенную или незамещенную аминоалкильную группу, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный циклоалкил, или замещенный или незамещенный гетероциклоалкил; каждый  $K$  представляет собой фрагмент, который предотвращает системную абсорбцию;

$R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  и  $R^8$  являются одинаковыми или различными и каждый выбран из водорода, галогена, циано,  $R^5$ -ацетида,  $OR^{15}$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила,  $COR^{15}$ ,  $CH(OH)R^{15}$ ,  $S(O)_nR^{15}$ ,  $P(O)(OR^{15})_2$ ,  $OCOR^{15}$ ,  $OCF_3$ ,  $OCN$ ,  $SCN$ ,  $NHCN$ ,  $CH_2OR^{15}$ ,  $CHO$ ,  $(CH_2)_pCN$ ,  $CONR^{12}R^{13}$ ,  $(CH_2)_pCO_2R^{15}$ ,  $(CH_2)_pNR^{12}R^{13}$ ,  $CO_2R^{15}$ ,  $NHCOCF_3$ ,  $NHSO_2R^{15}$ ,  $OCH_2OR^{15}$ ,  $OCH=CHR^{15}$ ,  $O(CH_2CH_2O)_nR^{15}$ ,  $O(CH_2)_pSO_3R^{15}$ ,  $O(CH_2)_pNR^{12}R^{13}$ ,  $O(CH_2)_pN^+R^{12}R^{13}R^{14}$  и  $-W-R^{31}$ , где  $W$  представляет собой  $O$  или  $NH$ , и  $R^{31}$  выбран из



где  $p$  представляет собой целое число от 1 до 4,  $n$  представляет собой целое число от 0 до 3 и  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  и  $R^{15}$  независимо выбраны из водорода и необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила; или

$R^6$  и  $R^7$  связаны с образованием группы



где  $R^{12}$  и  $R^{13}$  являются такими, как определено здесь ранее, и  $m$  равен 1 или 2; и

$R^9$  и  $R^{10}$  являются одинаковыми или различными, и каждый выбран из водорода или  $C_{1-6}$  алкила; и его соли, сольваты и физиологически функциональные производные.

В некоторых вариантах осуществления способов, соединение формулы I представляет собой соединение, в котором

$R^1$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкильную группу с прямой цепью;

$R^2$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкильную группу с прямой цепью;

$R^3$  представляет собой водород или группу  $OR^{11}$ , в которой  $R^{11}$  представляет собой водород, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил или  $C_{1-6}$  алкилкарбонильную группу;

$R^4$  представляет собой необязательно замещенный фенил;

$R^5$ ,  $R^6$  и  $R^8$  независимо выбраны из водорода,  $C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного фтором,  $C_{1-4}$  алкокси, галогена или гидрокси;

$R^7$  выбран из галогена, циано  $R^{15}$ -ацетида,  $OR^{15}$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила,  $COR^{15}$ ,  $CH(OH)R^{15}$ ,  $S(O)_nR^{15}$ ,  $P(O)(OR^{15})_2$ ,  $OCOR^{15}$ ,  $OCF_3$ ,  $OCN$ ,  $SCN$ ,  $NHCN$ ,  $CH_2OR^{15}$ ,  $CHO$ ,  $(CH_2)_pCN$ ,  $CONR^{12}R^{13}$ ,  $(CH_2)_pCO_2R^{15}$ ,  $(CH_2)_pNR^{12}R^{13}$ ,  $CO_2R^{15}$ ,  $NHCOCF_3$ ,  $NHSO_2R^{15}$ ,  $OCH_2OR^{15}$ ,  $OCH=CHR^{15}$ ,  $O(CH_2CH_2O)_pR^{15}$ ,  $O(CH_2)_pSO_3R^{15}$ ,  $O(CH_2)_pNR^{12}R^{13}$  и  $O(CH_2)_pN^+R^{12}R^{13}R^{14}$ ;

где  $n$ ,  $p$  и от  $R^{12}$  до  $R^{15}$  являются такими, как определено здесь ранее;

при условии, что по меньшей мере два от  $R^5$  до  $R^8$  не являются водородом; и

его соли, сольваты и физиологически функциональные производные.

В некоторых вариантах осуществления способов, описанных здесь, соединение формулы I представляет собой соединение, в котором

$R^1$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкильную группу с прямой цепью;

$R^2$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкильную группу с прямой цепью;

$R^3$  представляет собой водород или группу  $OR^{11}$ , в которой  $R^{11}$  представляет собой водород, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил или  $C_{1-6}$  алкилкарбонильную группу;

$R^4$  представляет собой незамещенный фенил;

$R^5$  представляет собой водород или галоген;

$R^6$  и  $R^8$  независимо выбраны из водорода,  $C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного фтором,  $C_{1-4}$  алкокси, галогена или гидрокси;

$R^7$  выбран из  $OR^{15}$ ,  $S(O)_nR^{15}$ ,  $OCOR^{15}$ ,  $OCF_3$ ,  $OCN$ ,  $SCN$ ,  $CHO$ ,  $OCH_2OR^{15}$ ,  $OCH=CHR^{15}$ ,  $O(CH_2CH_2O)_nR^{15}$ ,  $O(CH_2)_pSO_3R^{15}$ ,  $O(CH_2)_pNR^{12}R^{13}$  и  $O(CH_2)_pN^+R^{12}R^{13}R^{14}$ , где  $p$  представляет собой целое число от 1 до 4,  $n$  представляет собой целое число от 0 до 3, и  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  и  $R^{15}$  независимо выбраны из водорода и необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила;

$R^9$  и  $R^{10}$  являются одинаковыми или различными, и каждый выбран из водорода или  $C_{1-6}$  алкила; и его соли, сольваты и физиологически функциональные производные.

В некоторых вариантах осуществления способов, соединение формулы I представляет собой соединение, в котором

$R^1$  представляет собой метил, этил или н-пропил;

$R^2$  представляет собой метил, этил, н-пропил, н-бутил или н-пентил;

$R^3$  представляет собой водород или группу  $OR^{11}$ , в которой  $R^{11}$  представляет собой водород, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил или  $C_{1-6}$  алкилкарбонильную группу;

$R^4$  представляет собой незамещенный фенил;

$R^5$  представляет собой водород;

$R^6$  и  $R^8$  независимо выбраны из водорода,  $C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного фтором,  $C_{1-4}$  алкокси, галогена или гидрокси;

$R^7$  выбран из  $OR^{15}$ ,  $S(O)_nR^{15}$ ,  $OCOR^{15}$ ,  $OCF_3$ ,  $OCN$ ,  $SCN$ ,  $CHO$ ,  $OCH_2OR^{15}$ ,  $OCH=CHR^{15}$ ,  $O(CH_2CH_2O)_nR^{15}$ ,  $O(CH_2)_pSO_3R^{15}$ ,  $O(CH_2)_pNR^{12}R^{13}$  и  $O(CH_2)_pN^+R^{12}R^{13}R^{14}$ , где

$p$  представляет собой целое число от 1 до 4,  $n$  представляет собой целое число от 0 до 3, и

$R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  и  $R^{15}$  независимо выбраны из водорода и необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила;

$R^9$  и  $R^{10}$  являются одинаковыми или различными, и каждый выбран из водорода или  $C_{1-6}$  алкила; и его соли, сольваты и физиологически функциональные производные.

В некоторых вариантах осуществления способов соединения формулы I представляет собой соединение, в котором

$R^1$  представляет собой метил, этил или н-пропил;

$R^2$  представляет собой метил, этил, н-пропил, н-бутил или н-пентил;

$R^3$  представляет собой водород или группу  $OR^{11}$ , в которой  $R^{11}$  представляет собой водород, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил или  $C_{1-6}$  алкилкарбонильную группу;

$R^4$  представляет собой незамещенный фенил;

$R^5$  представляет собой водород;

$R^6$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкокси, галоген или гидроксид;

$R^7$  представляет собой  $OR^{15}$ , где  $R^{15}$  представляет собой водород или необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил;

$R^8$  представляет собой водород или галоген;

$R^9$  и  $R^{10}$  являются одинаковыми или различными, и каждый выбран из водорода или  $C_{1-6}$  алкила; и его соли, сольваты и физиологически функциональные производные.

В некоторых вариантах осуществления способов соединения формулы I представляет собой

(3R,5R)-3-бутил-3-этил-2,3,4,5-тетрагидро-7,8-диметокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин 1,1-диоксид;

(3R,5R)-3-бутил-3-этил-2,3,4,5-тетрагидро-7,8-диметокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин-4-ол 1,1-диоксид;

(±)-транс-3-бутил-3-этил-2,3,4,5-тетрагидро-7,8-диметокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин 1,1-диоксид;

(±)-транс-3-бутил-3-этил-2,3,4,5-тетрагидро-7,8-диметокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин-4-ол 1,1-диоксид;

(3R,5R)-7-бром-3-бутил-3-этил-2,3,4,5-тетрагидро-8-метокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин 1,1-диоксид;

(3R,5R)-7-бром-3-бутил-3-этил-2,3,4,5-тетрагидро-8-метокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин-4-ол 1,1-диоксид;

(3R,5R)-3-бутил-3-этил-2,3,4,5-тетрагидро-5-фенил-1,4-бензотиазепин-7,8-диол 1,1-диоксид;

(3R,5R)-3-бутил-3-этил-2,3,4,5-тетрагидро-8-метокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин-7-ол 1,1-диоксид;

(3R,5R)-3-бутил-3-этил-2,3,4,5-тетрагидро-7-метокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин-8-ол 1,1-диоксид;

(±)-транс-3-бутил-3-этил-2,3,4,5-тетрагидро-8-метокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин 1,1-диоксид;

(±)-транс-3-бутил-3-этил-2,3,4,5-тетрагидро-5-фенил-1,4-бензотиазепин-8-ол 1,1-диоксид;

(±)-транс-3-бутил-3-этил-2,3,4,5-тетрагидро-5-фенил-1,4-бензотиазепин-4,8-диол;

(±)-транс-3-бутил-3-этил-2,3,4,5-тетрагидро-5-фенил-1,4-бензотиазепин-8-тиол 1,1-диоксид;

(±)-транс-3-бутил-3-этил-2,3,4,5-тетрагидро-5-фенил-1,4-бензотиазепин-8-сульфоновая кислота 1,1-диоксид;

(±)-транс-3-бутил-3-этил-2,3,4,5-тетрагидро-8,9-диметокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин 1,1-диоксид;

(3R,5R)-3-бутил-7,8-диэтокси-2,3,4,5-тетрагидро-5-фенил-1,4-бензотиазепин 1,1-диоксид;

(±)-транс-3-бутил-8-этокси-3-этил-2,3,4,5-тетрагидро-5-фенил-1,4-бензотиазепин 1,1-диоксид;

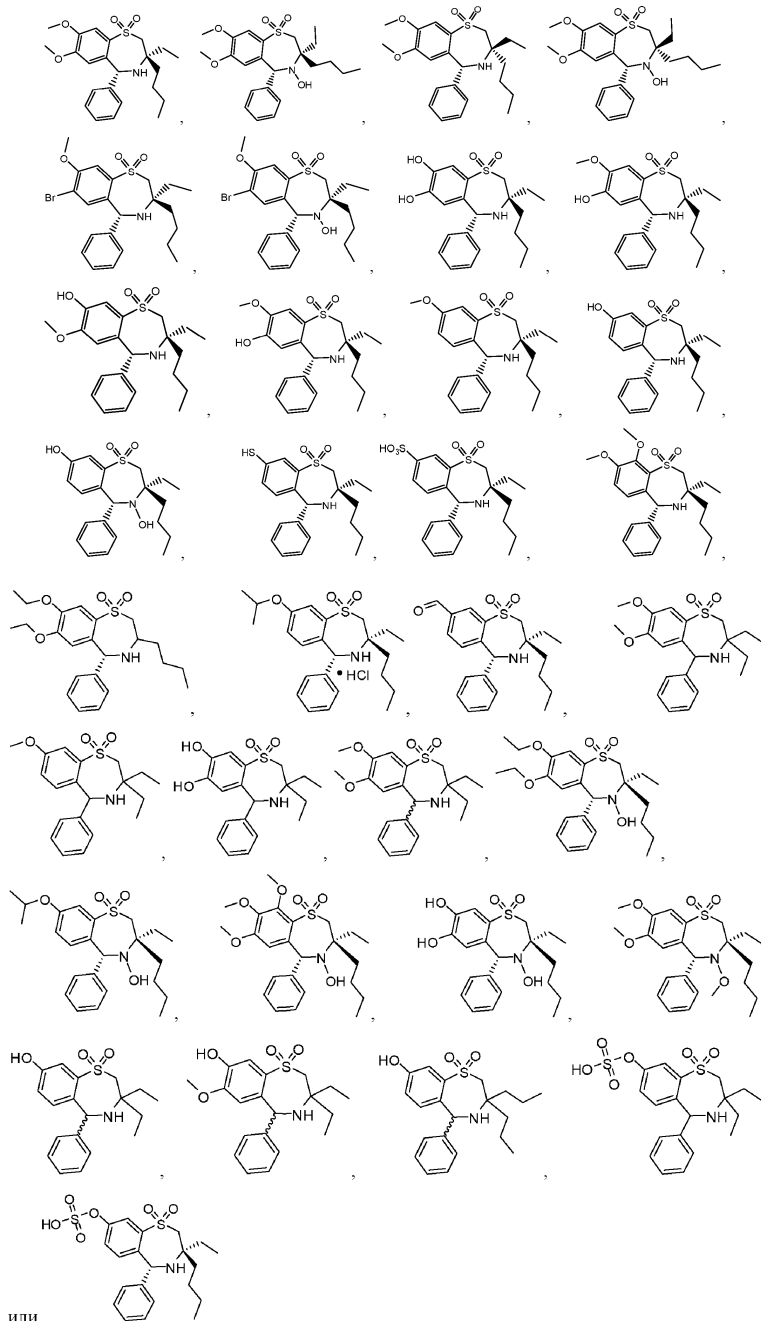
(±)-транс-3-бутил-3-этил-2,3,4,5-тетрагидро-8-изопропокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин 1,1-диоксид гидрохлорид;

(±)-транс-3-бутил-3-этил-2,3,4,5-тетрагидро-5-фенил-1,4-бензотиазепин-8-карбальдегид 1,1-диоксид;

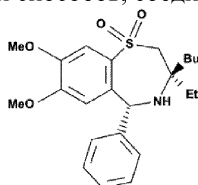
3,3-диэтил-2,3,4,5-тетрагидро-7,8-диметокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин 1,1-диоксид;

3,3-диэтил-2,3,4,5-тетрагидро-8-метокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин 1,1-диоксид;

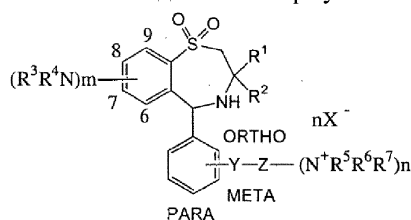
3,3-диэтил-2,3,4,5-тетрагидро-5-фенил-1,4-бензотиазепин-4,8-диол 1,1-диоксид;  
 (RS)-3,3-диэтил-2,3,4,5-тетрагидро-4-гидрокси-7,8-диметокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин 1,1-диоксид;  
 (±)-транс-3-бутил-8-этоксис-3-этил-2,3,4,5-тетрагидро-5-фенил-1,4-бензотиазепин-4-ол-1-диоксид;  
 (±)-транс-3-бутил-3-этил-2,3,4,5-тетрагидро-8-изопропокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин-4-ол 1,1-диоксид;  
 (±)-транс-3-бутил-3-этил-2,3,4,5-тетрагидро-7,8,9-триметокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин-4-ол 1,1-диоксид;  
 (3R,5R)-3-бутил-3-этил-2,3,4,5-тетрагидро-5-фенил-1,4-бензотиазепин-4,7,8-триол 1,1-диоксид;  
 (±)-транс-3-бутил-3-этил-2,3,4,5-тетрагидро-4,7,8-триметокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин 1,1-диоксид;  
 3,3-диэтил-2,3,4,5-тетрагидро-5-фенил-1,4-бензотиазепин-8-ол 1,1-диоксид;  
 3,3-диэтил-2,3,4,5-тетрагидро-7-метокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин-8-ол 1,1-диоксид;  
 3,3-дибутил-2,3,4,5-тетрагидро-5-фенил-1,4-бензотиазепин-8-ол 1,1-диоксид;  
 (±)-транс-3-бутил-3-этил-2,3,4,5-тетрагидро-1,1-диоксо-5-фенил-1,4-бензотиазепин-8-ил гидросульфат или  
 3,3-диэтил-2,3,4,5-тетрагидро-1,1-диоксо-5-фенил-1,4-бензотиазепин-8-ил гидросульфат.  
 В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I представляет собой



В некоторых вариантах осуществления способов, соединение формулы I представляет собой

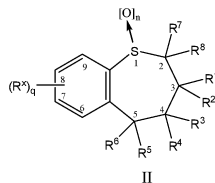


В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы I не имеет структуру, представленную



в которой  $m$  представляет целое число, равное 1 или 2, и  $R^3$  и  $R^4$ , которые могут быть различными, каждый представляет алкильную группу, содержащую от 1 до 5 атомов углерода.

В некоторых вариантах осуществления ASBTI, пригодный для способов, описанных здесь, представляет собой соединение формулы II



в которой

$q$  представляет собой целое число от 1 до 4;

$p$  представляет собой целое число от 0 до 2;

$R^1$  и  $R^2$  независимо выбраны из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, алкиларила, арилалкила, алкокси, алкоксиалкила, диалкиламино, алкилтио, (полиалкил)арила и циклоалкила,

при этом алкил, алкенил, алкинил, галогеналкил, алкиларил, арилалкил, алкокси, алкоксиалкил, диалкиламино, алкилтио, (полиалкил)арил и циклоалкил необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из  $OR^9$ ,  $NR^9R^{10}$ ,  $N^+R^9R^{10}R^wA^-$ ,  $SR^9$ ,  $S^+R^9R^{10}A^-$ ,  $P^+R^9R^{10}R^{11}A^-$ ,  $S(O)R^9$ ,  $SO_2R^9$ ,  $SO_3R^9$ ,  $CO_2R^9$ , CN, галогена, оксо и  $CONR^9R^{10}$ ,

при этом алкил, алкенил, алкинил, алкиларил, алкокси, алкоксиалкил, (полиалкил)арил и циклоалкил необязательно содержат один или более атомов углерода, которые заменены на O,  $NR^9$ ,  $N^+R^9R^{10}A^-$ , S, SO,  $SO_2$ ,  $S^+R^9A^-$ ,  $P^+R^9R^{10}A^-$ , или фенилен,

где  $R^9$ ,  $R^{10}$  и  $R^w$  независимо выбраны из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, арила, ацила, гетероцикла, аммонийалкила, арилалкила и алкиламмонийалкила; или

$R^1$  и  $R^2$ , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют  $C_3$ - $C_{10}$  циклоалкил;

$R^3$  и  $R^4$  независимо выбраны из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, ацилокси, арила, гетероцикла,  $OR^9$ ,  $NR^9R^{10}$ ,  $SR^9$ ,  $S(O)R^9$ ,  $SO_2R^9$  и  $SO_3R^9$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  являются такими, как определено выше; или

$R^3$  и  $R^4$  вместе =O, =NOR<sup>11</sup>, =S, =NNR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, =NR<sup>9</sup> или =CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>,

где  $R^{11}$  и  $R^{12}$  независимо выбраны из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, арилалкила, алкенилалкила, алкинилалкила, гетероцикла, карбоксиалкила, карбоксиалкоксиалкила, циклоалкила, цианоалкила,  $OR^9$ ,  $NR^9R^{10}$ ,  $SR^9$ ,  $S(O)R^9$ ,  $SO_2R^9$ ,  $SO_3R^9$ ,  $CO_2R^9$ , CN, галогена, оксо и  $CONR^9R^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  являются такими, как определено выше, при условии, что оба  $R^3$  и  $R^4$  не могут являться OH, NH<sub>2</sub> и SH, или

$R^{11}$  и  $R^{12}$  вместе с атомом азота или углерода, к которому они присоединены, образуют циклическое кольцо;

$R^5$  и  $R^6$  независимо выбраны из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероцикла, четвертичного гетероцикла, четвертичного гетероарила,  $OR^9$ ,  $SR^9$ ,  $S(O)R^9$ ,  $SO_2R^9$ ,  $SO_3R^9$  и  $-L_z-K_z$ ;

где  $z$  равен 1, 2 или 3; каждый L независимо представляет собой замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный алкокси, замещенную или незамещенную аминоалкильную группу, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный циклоалкил или замещенный или незамещенный гетероциклоалкил; каждый K представляет собой фрагмент, который предотвращает систем-

ную абсорбцию;

при этом алкил, алкенил, алкинил, арил, циклоалкил, гетероцикл, четвертичный гетероцикл и четвертичный гетероарил могут быть замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, полиалкила, полиэфира, арила, галогеналкила, циклоалкила, гетероцикла, ариалалкила, четвертичного гетероцикла, четвертичного гетероарила, галогена, оксо,  $R^{15}$ ,  $OR^{13}$ ,  $OR^{13R^{14}}$ ,  $NR^{13R^{14}}$ ,  $SR^{13}$ ,  $S(O)R^{13}$ ,  $SO_2R^{13}$ ,  $SO_3R^{13}$ ,  $NR^{13}OR^{14}$ ,  $NR^{13}NR^{14R^{15}}$ ,  $NO_2$ ,  $CO_2R^{13}$ ,  $CN$ ,  $OM$ ,  $SO_2OM$ ,  $SO_2NR^{13R^{14}}$ ,  $C(O)NR^{13R^{14}}$ ,  $C(O)OM$ ,  $CR^{13}$ ,  $P(O)R^{13R^{14}}$ ,  $P^+R^{13R^{14}}R^{15}A^-$ ,  $P(OR^{13})OR^{14}$ ,  $S^+R^{13R^{14}}A^-$ , и  $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ ,

где  $A^-$  представляет собой фармацевтически приемлемый анион, и  $M$  представляет собой фармацевтически приемлемый катион, при этом указанный акил, алкенил, алкинил, полиалкил, полиэфир, арил, галогеналкил, циклоалкил и гетероцикл могут быть дополнительно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из  $OR^7$ ,  $NR^7R^8$ ,  $S(O)R^7$ ,  $SO_2R^7$ ,  $SO_3R^7$ ,  $CO_2R^7$ ,  $CN$ , оксо,  $CONR^7R^8$ ,  $N^+R^7R^8R^9A^-$ , алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероцикла, ариалалкила, четвертичного гетероцикла, четвертичного гетероарила,  $P(O)R^7R^8$ ,  $P^+R^7R^8R^9A^-$ , и  $P(O)(OR^7)OR^8$  и

при этом указанный алкил, алкенил, алкинил, полиалкил, простой полиэфир, арил, галогеналкил, циклоалкил и гетероцикл могут необязательно содержать один или более атомов углерода, которые заменены на  $O$ ,  $NR^7$ ,  $N^+R^7R^8A^-$ ,  $S$ ,  $SO$ ,  $SO_2$ ,  $S^+R^7A^-$ ,  $PR^7$ ,  $P(O)R^7$ ,  $P^+R^7R^8A^-$ , или фенилен, и  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  и  $R^{15}$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, алкинила, полиалкила, арила, ариалалкила, циклоалкила, гетероцикла, гетероарила, четвертичного гетероцикла, четвертичного гетероарила, четвертичного гетероариалалкила и  $-G-T-V-W$ ,

при этом алкил, алкенил, алкинил, ариалалкил, гетероцикл и полиалкил необязательно содержат один или более атомов углерода, которые заменены на  $O$ ,  $NR^9$ ,  $N^+R^9R^{10}A^-$ ,  $S$ ,  $SO$ ,  $SO_2$ ,  $S^+R^9A^-$ ,  $PR^9$ ,  $P^+R^9R^{10}A^-$ ,  $P(O)R^9$ , фенилено, углевод,  $C_2-C_7$  полиол, аминокислоту, пептид или полипептид, и

каждый  $G$ ,  $T$  и  $V$  независимо представляет собой связь,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-N(H)-$ , замещенный или незамещенный алкил,  $-O$ -алкил,  $-N(H)$ -алкил,  $-C(O)N(H)-$ ,  $-N(H)C(O)-$ ,  $-N(H)C(O)N(H)-$ , замещенный или незамещенный алкенил, замещенный или незамещенный алкинил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный ариалалкил, замещенный или незамещенный алкенилалкил, алкинилалкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный гетероцикл, замещенный или незамещенный карбоксиалкил, замещенный или незамещенный карбоалкокксиалкил, или замещенный или незамещенный циклоалкил, и

$W$  представляет собой четвертичный гетероцикл, четвертичный гетероарил, четвертичный гетероариалалкил,  $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ ,  $P^+R^9R^{10}R^{11}A^-$ ,  $OS(O)_2OM$  или  $S^+R^9R^{10}A^-$ , и

$R^{13}$ ,  $R^{14}$  и  $R^{15}$  необязательно замещены одной или несколькими группами, выбранными из группы, состоящей из сульфоалкила, четвертичного гетероцикла, четвертичного гетероарила,  $OR^9$ ,  $NR^9R^{10}$ ,  $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ ,  $SR^9$ ,  $S(O)R^9$ ,  $SO_2R^9$ ,  $SO_3R^9$ , оксо,  $CO_2R^9$ ,  $CN$ , галогена,  $CONR^9R^{10}$ ,  $SO_2OM$ ,  $SO_2NR^9R^{10}$ ,  $PO(OR^{16})OR^{17}$ ,  $P^+R^9R^{10}R^{11}A^-$ ,  $S^+R^9R^{10}A^-$ , и  $C(O)OM$ ,

где  $R^{16}$  и  $R^{17}$  независимо выбраны из заместителей, представляющий собой  $R^9$  и  $M$ ; или

$R^{14}$  и  $R^{15}$ , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют циклическое кольцо; и выбран из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, арила, ацила, гетероцикла, аммонийалкила, алкиламмонийалкила и ариалалкила; и

$R^7$  и  $R^8$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и алкила; и

один или более  $R^x$  независимо выбраны из группы, состоящей из  $H$ , алкила, алкенила, алкинила, полиалкила, ацилокси, арила, ариалалкила, галогена, галогеналкила, циклоалкила, гетероцикла, гетероарила, простого полиэфира, четвертичного гетероцикла, четвертичного гетероарила,  $OR^{13}$ ,  $NR^{13R^{14}}$ ,  $SR^{13}$ ,  $S(O)R^{13}$ ,  $S(O)_2R^{13}$ ,  $SO_3R^{13}$ ,  $S^+R^{13R^{14}}A^-$ ,  $NR^{13}OR^{14}$ ,  $NR^{13}NR^{14R^{15}}$ ,  $NO_2$ ,  $CO_2R^{13}$ ,  $CN$ ,  $OM$ ,  $SO_2OM$ ,  $SO_2NR^{13R^{14}}$ ,  $NR^{14}C(O)R^{13}$ ,  $C(O)NR^{13R^{14}}$ ,  $NR^{14}C(O)R^{13}$ ,  $C(O)OM$ ,  $COR^{13}$ ,  $OR^{18}$ ,  $S(O)_n$ ,  $NR^{18}$ ,  $NR^{13R^{18}}$ ,  $NR^{18R^{14}}$ ,  $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ ,  $P^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ , аминокислоты, пептида, полипептида и углевода,

при этом алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, полиалкил, гетероцикл, ацилокси, ариалалкил, галогеналкил, простой полиэфир, четвертичный гетероцикл и четвертичный гетероарил могут быть дополнительно замещены  $OR^9$ ,  $NR^9R^{10}$ ,  $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ ,  $SR^9$ ,  $S(O)R^9$ ,  $SO_2R^9$ ,  $SO_3R^9$ , оксо,  $CO_2R^9$ ,  $CN$ , галогеном,  $CONR^9R^{10}$ ,  $SO_2OM$ ,  $SO_2NR^9R^{10}$ ,  $PO(OR^{16})OR^{17}$ ,  $P^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ ,  $S^+R^9R^{10}A^-$  или  $C(O)M$ , и

где  $R^{18}$  выбран из группы, состоящей из ацила, ариалалкоксихарбонила, ариалалкила, гетероцикла, гетероарила, алкила,

при этом ацил, ариалалкоксихарбонил, ариалалкил, гетероцикл, гетероарил, алкил, четвертичный гетероцикл и четвертичный гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из  $OR^9$ ,  $NR^9R^{10}$ ,  $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ ,  $SR^9$ ,  $S(O)R^9$ ,  $SO_2R^9$ ,  $SO_3R^9$ , оксо,  $CO_3R^9$ ,  $CN$ , галогена,  $CONR^9R^{10}$ ,  $SO_3R^9$ ,  $SO_2OM$ ,  $SO_2NR^9R^{10}$ ,  $PO(OR^{16})OR^{17}$  и  $C(O)OM$ ,

при этом в  $R^x$  один или более атомов углерода необязательно заменены на  $O$ ,  $NR^{13}$ ,  $N^+R^{13R^{14}}A^-$ ,  $S$ ,  $SO$ ,  $SO_2$ ,  $S^+R^{13}A^-$ ,  $PR^{13}$ ,  $P(O)R^{13}$ ,  $P^+R^{13R^{14}}A^-$ , фенилен, аминокислоту, пептид, полипептид, углевод, полиэфир или полиалкил,

при этом в указанном полиалкиле, фенилене, аминокислоте, пептиде, полипептиде и углеводе один или более атомов углерода необязательно заменены на  $O$ ,  $NR^9$ ,  $R^9R^{10}A^-$ ,  $S$ ,  $SO$ ,  $SO_2$ ,  $S^+R^9A^-$ ,  $PR^9$ ,

$P^+R^9R^{10}A^-$  или  $P(O)R^9$ ;

при этом четвертичный гетероцикл и четвертичный гетероарил необязательно замещены одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, полиалкила, простого полиэфира, арила, галогеналкила, циклоалкила, гетероцикла, арилалкила, галогена, оксо,  $OR^{13}$ ,  $NR^{13}R^{14}$ ,  $SR^{13}$ ,  $S(O)R^{13}$ ,  $SO_2R^{13}$ ,  $SO_3R^{13}$ ,  $NR^{13}OR^{14}$ ,  $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ ,  $NO_2$ ,  $CO_2R^{13}$ ,  $CN$ ,  $OM$ ,  $SO_2OM$ ,  $SO_2NR^{13}R^{14}$ ,  $C(O)NR^{13}R^{14}$ ,  $C(O)OM$ ,  $COR^{13}$ ,  $P(O)R^{13}R^{14}$ ,  $P^+R^{13}R^{14}R^{15}A^-$ ,  $P(OR^{13})OR^{14}$ ,  $S^+R^{13}R^{14}A^-$  и  $N^+R^9R^uR^{12}A^-$ ;

при условии, что оба  $R^5$  и  $R^6$  не могут представлять собой водород или  $SH$ ;

при условии, что когда  $R^5$  или  $R^6$  представляет собой фенил, только один из  $R^1$  или  $R^2$  представляет собой  $H$ ;

при условии, что когда  $q=1$  и  $R^x$  представляет собой стирил, анилидо или анилинокарбонил, только один из  $R^5$  или  $R^6$  представляет собой алкил; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство.

В некоторых вариантах осуществления способов, соединение формулы II представляет собой соединение, в котором

$q$  представляет собой целое число от 1 до 4;

$n$  равен 2;

$R^1$  и  $R^2$  независимо выбраны из группы, состоящей из  $H$ , алкила, алкокси, диалкиламино и алкилтио,

при этом алкил, алкокси, диалкиламино и алкилтио необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из  $OR^9$ ,  $NR^9R^{10}$ ,  $SR^9$ ,  $SO_2R^9$ ,  $CO_2R^9$ ,  $CN$ , галогена, оксо и  $CONR^9R^{10}$ ;

каждый  $R^9$  и  $R^{10}$  независимо выбран из группы, состоящей из  $H$ , алкила, циклоалкила, арила, ацила, гетероцикла и арилалкила;

$R^3$  и  $R^4$  независимо выбраны из группы, состоящей из  $H$ , алкила, ацилокси,  $OR^9$ ,  $NR^9R^{10}$ ,  $SR^9$  и  $SO_2R^9$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  являются такими, как определено выше;

$R^{11}$  и  $R^{12}$  независимо выбраны из группы, состоящей из  $H$ , алкила, алкенила, алкинила, арила, арилалкила, алкенилалкила, алкинилалкила, гетероцикла, карбоксиалкила, карбоалкоксиалкила, циклоалкила, цианоалкила,  $OR^9$ ,  $NR^9R^{10}$ ,  $SR^9$ ,  $S(O)R^9$ ,  $SO_2R^9$ ,  $SO_3R^9$ ,  $CO_2R^9$ ,  $CN$ , галогена, оксо и  $CONR^9R^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  являются такими, как определено выше, при условии, что оба  $R^3$  и  $R^4$  не могут представлять собой  $OH$ ,  $NH_2$  и  $SH$ , или

$R^{11}$  и  $R^{12}$  вместе с атомом азота или углерода, к которому они присоединены, образуют циклическое кольцо;

$R^5$  и  $R^6$  независимо выбраны из группы, состоящей из  $H$ , алкила, арила, циклоалкила, гетероцикла и  $-L_z-K_z$ ;

где  $z$  равен 1 или 2; каждый  $L$  независимо представляет собой замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный циклоалкил или замещенный или незамещенный гетероциклоалкил; каждый  $K$  представляет собой фрагмент, который предотвращает системную абсорбцию;

при этом алкил, арил, циклоалкил и гетероцикл могут быть замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, арила, галогеналкила, циклоалкила, гетероцикла, арилалкила, четвертичного гетероцикла, четвертичного гетероарила, галогена, оксо,  $OR^{13}$ ,  $OR^{13}R^{14}$ ,  $NR^{13}R^{14}$ ,  $SR^{13}$ ,  $SO_2R^{13}$ ,  $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ ,  $NO_2$ ,  $CO_2R^{13}$ ,  $CN$ ,  $OM$  и  $CR^{13}$ ;

где  $A^-$  представляет собой фармацевтически приемлемый анион, и  $M$  представляет собой фармацевтически приемлемый катион;

$R^{13}$ ,  $R^{14}$  и  $R^{15}$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, алкинила, полиалкила, арила, арилалкила, циклоалкила, гетероцикла, гетероарила, четвертичного гетероцикла, четвертичного гетероарила и четвертичного гетероарилалкила, при этом  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  и  $R^{15}$  необязательно замещены одной или несколькими группами, выбранными из группы, состоящей из четвертичного гетероцикла, четвертичного гетероарила,  $OR^9$ ,  $NR^9R^{10}$ ,  $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ ,  $SR^9$ ,  $S(O)R^9$ ,  $SO_2R^9$ ,  $SO_3R^9$ , оксо,  $CO_2R^9$ ,  $CN$ , галогена и  $CONR^9R^{10}$ ; или

$R^{14}$  и  $R^{15}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют циклическое кольцо; и

выбран из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, арила, ацила, гетероцикла, аммонийалкила, алкиламмонийалкила и арилалкила; и

$R^7$  и  $R^8$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и алкила; и один или несколько  $R^x$  независимо выбраны из группы, состоящей из  $H$ , алкила, ацилокси, арила, арилалкила, галогена, галогеналкила, циклоалкила, гетероцикла, гетероарила,  $OR^{13}$ ,  $NR^{13}R^{14}$ ,  $SR^{13}$ ,  $S(O)R^{13}$ ,  $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ ,  $NO_2$ ,  $CO_2R^{13}$ ,  $CN$ ,  $SO_2NR^{13}R^{14}$ ,  $NR^{14}C(O)R^{13}$ ,  $C(O)NR^{13}R^{14}$ ,  $NR^{14}C(O)R^{13}$  и  $COR^{13}$ ;

при условии, что оба  $R^5$  и  $R^6$  не могут представлять собой водород;

при условии, что когда  $R^5$  или  $R^6$  представляет собой фенил, только один из  $R^1$  или  $R^2$  представляет собой  $H$ ;

при условии, что когда  $q=1$  и  $R^x$  представляет собой стирил, анилидо или анилинокарбонил, только один из  $R^5$  или  $R^6$  представляет собой алкил; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы II представляет собой соединение, в котором

$q$  равен 1;

$n$  равен 2;

$R^x$  представляет собой  $N(CH_3)_2$ ;

$R^7$  и  $R^8$  независимо представляют собой H;

$R^1$  и  $R^2$  представляют собой алкил;

$R^3$  представляет собой H, и  $R^4$  представляет собой OH;

$R^5$  представляет собой H, и  $R^6$  выбран из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероцикла, четвертичного гетероцикла, четвертичного гетероарила,  $OR^9$ ,  $SR^9$ ,  $S(O)R^9$ ,  $SO_2R^9$ ,  $SO_3R^9$  и  $-L_z-K_z$ ;

где  $z$  равен 1, 2 или 3; каждый L независимо представляет собой замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный алкокси, замещенную или незамещенную аминоалкильную группу, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный циклоалкил, или замещенный или незамещенный гетероциклоалкил; каждый K представляет собой фрагмент, который предотвращает системную абсорбцию;

при этом алкил, алкенил, алкинил, арил, циклоалкил, гетероцикл, четвертичный гетероцикл и четвертичный гетероарил могут быть замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, полиалкила, полиэфира, арила, галогеналкила, циклоалкила, гетероцикла, ариалкила, четвертичного гетероцикла, четвертичного гетероарила, галогена, оксо,  $R^{15}$ ,  $OR^{13}$ ,  $OR^{13}R^{14}$ ,  $NR^{13}R^{14}$ ,  $SR^{13}$ ,  $S(O)R^{13}$ ,  $SO_2R^{13}$ ,  $SO_3R^{13}$ ,  $NR^{13}OR^{14}$ ,  $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ ,  $NO_2$ ,  $CO_2R^{13}$ , CN, OM,  $SO_2OM$ ,  $SO_2NR^{13}R^{14}$ ,  $C(O)NR^{13}R^{14}$ ,  $C(O)OM$ ,  $CR^{13}$ ,  $P(O)R^{13}R^{14}$ ,  $P^+R^{13}R^{14}R^{15}A^-$ ,  $P(OR^{13})OR^{14}$ ,  $S^+R^{13}R^{14}A^-$  и  $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ ,

где  $A^-$  представляет собой фармацевтически приемлемый анион, и M представляет собой фармацевтически приемлемый катион, при этом указанный алкил, алкенил, алкинил, полиалкил, простой полиэфир, арил, галогеналкил, циклоалкил и гетероцикл могут быть дополнительно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из  $OR^7$ ,  $NR^7R^8$ ,  $S(O)R^7$ ,  $SO_2R^7$ ,  $SO_3R^7$ ,  $CO_2R^7$ , CN, оксо,  $CONR^7R^8$ ,  $N^+R^7R^8R^9A^-$ , алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероцикла, ариалкила, четвертичного гетероцикла, четвертичного гетероарила,  $P(O)R^7R^8$ ,  $P^+R^7R^8R^9A^-$  и  $P(O)(OR^7)OR^8$ , и

при этом указанный алкил, алкенил, алкинил, полиалкил, простой полиэфир, арил, галогеналкил, циклоалкил и гетероцикл могут необязательно содержать один или более атомов углерода, которые заменены на O,  $NR^7$ ,  $N^+R^7R^8A^-$ , S, SO,  $SO_2$ ,  $S^+R^7A^-$ ,  $PR^7$ ,  $P(O)R^7$ ,  $P^+R^7R^8A^-$  или фенилен, и  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  и  $R^{15}$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, алкинила, полиалкила, арила, ариалкила, циклоалкила, гетероцикла, гетероарила, четвертичного гетероцикла, четвертичного гетероарила, четвертичного гетероарилалкила и  $-G-T-V-W$ ,

при этом алкил, алкенил, алкинил, ариалалкил, гетероцикл и полиалкил необязательно содержат один или более атомов углерода, которые необязательно заменены на O,  $NR^9$ ,  $N^+R^9R^{10}A^-$ , S, SO,  $SO_2$ ,  $S^+R^9A^-$ , PR,  $P^+R^9R^{10}A^-$ ,  $P(O)R^9$ , фенилен, углевод,  $C_2-C_7$  полиол, аминокислоту, пептид или полипептид, и

G, T и V, каждый независимо, представляет собой связь,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-N(H)-$ , замещенный или незамещенный алкил,  $-O$ -алкил,  $-N(H)$ -алкил,  $-C(O)N(H)-$ ,  $-N(H)C(O)-$ ,  $-N(H)C(O)N(H)-$ , замещенный или незамещенный алкенил, замещенный или незамещенный алкинил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный ариалалкил, замещенный или незамещенный алкенилалкил, алкинилалкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный гетероцикл, замещенный или незамещенный карбоксиалкил, замещенный или незамещенный карбоалкоксиалкил или замещенный или незамещенный циклоалкил, и

W представляет собой четвертичный гетероцикл, четвертичный гетероарил, четвертичный гетероарилалкил,  $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ ,  $P^+R^9R^{10}R^{11}A^-$ ,  $OS(O)_2OM$  или  $S^+R^9R^{10}A^-$ , и

$R^9$  и  $R^{10}$  независимо выбраны из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, арила, ацила, гетероцикла, аммонийалкила, ариалалкила и алкиламмонийалкила;

$R^{11}$  и  $R^{12}$  независимо выбраны из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, ариалалкила, алкенилалкила, алкинилалкила, гетероцикла, карбоксиалкила, карбоалкоксиалкила, циклоалкила, цианоалкила,  $OR^9$ ,  $NR^9R^{10}$ ,  $SR^9$ ,  $S(O)R^9$ ,  $SO_2R^9$ ,  $SO_3R^9$ ,  $CO_2R^9$ , CN, галогена, оксо и  $CONR^9R^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  являются такими, как определено выше, при условии, что оба  $R^3$  и  $R^4$  не являются OH,  $NH_2$  и SH, или

$R^{11}$  и  $R^{12}$  вместе с атомом азота или углерода, к которому они присоединены, образуют циклическое кольцо;

$R^{13}$ ,  $R^{14}$  и  $R^{15}$  являются необязательно замещенными одной или более группами, выбранными из



группы, состоящей из сульфоалкила, четвертичного гетероцикла, четвертичного гетероарила,  $OR^9$ ,  $NR^9R^{10}$ ,  $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ ,  $SR^9$ ,  $S(O)R^9$ ,  $SO_2R^9$ ,  $SO_3R^9$ , оксо,  $CO_2R^9$ , CN, галогена,  $CONR^9R^{10}$ ,  $SO_2OM$ ,  $SO_2NR^9R^{10}$ ,  $PO(OR^{16})OR^{17}$ ,  $P^+R^9R^{10}R^{11}A^-$ ,  $S^+R^9R^{10}A^-$  и  $C(O)OM$ ,

где  $R^{16}$  и  $R^{17}$  независимо выбраны из заместителей, представляющих собой  $R^9$  и  $M$ ; или

$R^{14}$  и  $R^{15}$ , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют циклическое кольцо; и выбран из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, арила, ацила, гетероцикла, аммонийалкила, алкиламмонийалкила и арилалкила;

или его фармацевтические приемлемую соль, сольват или пролекарство.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы II представляет собой соединение, в котором

q равен 1;

p равен 2;

$R^x$  представляет собой  $N(CH_3)_2$ ;

$R^7$  и  $R^8$  независимо представляют собой H;

$R^1$  и  $R^2$  независимо представляют собой  $C_1$ - $C_4$  алкил;

$R^3$  представляет собой H, и  $R^4$  представляет собой OH;

$R^5$  представляет собой H, и  $R^6$  представляет собой арил, замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, полиалкила, полиэфира, арила, галогеналкила, циклоалкила, гетероцикла, арилалкила, четвертичного гетероцикла, четвертичного гетероарила, галогена, оксо,  $R^{15}$ ,  $OR^{13}$ ,  $OR^{13}R^{14}$ ,  $NR^{13}R^{14}$ ,  $SR^{13}$ ,  $S(O)R^{13}$ ,  $SO_2R^{13}$ ,  $SO_3R^{13}$ ,  $NR^{13}OR^{14}$ ,  $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ ,  $NO_2$ ,  $CO_2R^{13}$ , CN, OM,  $SO_2OM$ ,  $SO_2NR^{13}R^{14}$ ,  $C(O)NR^{13}R^{14}$ ,  $C(O)OM$ ,  $CR^{13}$ ,  $P(O)R^{13}R^{14}$ ,  $P^+R^{13}R^{14}R^{15}A^-$ ,  $P(OR^{13})OR^{14}$ ,  $S^+R^{13}R^{14}A^-$  и  $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ ,

где  $A^-$  представляет собой фармацевтически приемлемый анион, и  $M$  представляет собой фармацевтически приемлемый катион, при этом указанный алкил, алкенил, алкинил, полиалкил, полиэфир, арил, галогеналкил, циклоалкил и гетероцикл могут быть дополнительно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из  $OR^7$ ,  $NR^7R^8$ ,  $S(O)R^7$ ,  $SO_2R^7$ ,  $SO_3R^7$ ,  $CO_2R^7$ , CN, оксо,  $CONR^7R^8$ ,  $N^+R^7R^8R^9A^-$ , алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероцикла, арилалкила, четвертичного гетероцикла, четвертичного гетероарила,  $P(O)R^7R^8$ ,  $P^+R^7R^8R^9A^-$  и  $P(O)(OR^7)OR^8$ , и

при этом указанный алкенил, алкинил, полиалкил, полиэфир, арил, галогеналкил, циклоалкил и гетероцикл могут необязательно содержать один или более атомов углерода, замещенных O,  $NR^7$ ,  $N^+R^7R^8A^-$ , S, SO,  $SO_2$ ,  $S^+R^7A^-$ , PR,  $P^+R^7R^8A^-$  или фениленом, и  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  и  $R^{15}$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, алкинила, полиалкила, арила, арилалкила, циклоалкила, гетероцикла, гетероарила, четвертичного гетероцикла, четвертичного гетероарила, четвертичного гетероарилалкила и -G-T-V-W,

при этом алкил, алкенил, алкинил, арилалкил, гетероцикл и полиалкил необязательно содержат один или несколько атомов углерода, замещенных O,  $NR^9$ ,  $N^+R^9R^{10}A^-$ , S, SO,  $SO_2$ ,  $S^+R^9A^-$ , PR,  $P^+R^9R^{10}A^-$ ,  $P(O)R^9$ , фениленом, углеводом,  $C_2$ - $C_7$  полиолом, аминокислотой, пептидом или полипептидом, и

G, T и V, каждый независимо, представляет собой связь, -O-, -S-, -N(H)-, замещенный или незамещенный алкил, -O-алкил, -N(H)-алкил, -C(O)N(H)-, -N(H)C(O)-, -N(H)C(O)N(H)-, замещенный или незамещенный алкенил, замещенный или незамещенный алкинил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный арилалкил, замещенный или незамещенный алкенилалкил, алкинилалкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный гетероцикл, замещенный или незамещенный карбоксиалкил, замещенный или незамещенный карбоалкоксиалкил, или замещенный или незамещенный циклоалкил, и

W представляет собой четвертичный гетероцикл, четвертичный гетероарил, четвертичный гетероарилалкил,  $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ ,  $P^+R^9R^{10}R^{11}A^-$ ,  $OS(O)_2OM$  или  $S^+R^9R^{10}A^-$ , и

$R^9$  и  $R^{10}$  независимо выбраны из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, арила, ацила, гетероцикла, аммонийалкила, арилалкила и алкиламмонийалкила;

$R^{11}$  и  $R^{12}$  независимо выбраны из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, арилалкила, алкенилалкила, алкинилалкила, гетероцикла, карбоксиалкила, карбоалкоксиалкила, циклоалкила, цианоалкила,  $OR^9$ ,  $NR^9R^{10}$ ,  $SR^9$ ,  $S(O)R^9$ ,  $SO_2R^9$ ,  $SO_3R^9$ ,  $CO_2R^9$ , CN, галогена, оксо и  $CONR^9R^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  являются такими, как определено выше, при условии, что оба,  $R^3$  и  $R^4$ , не представляют собой OH,  $NH_2$  или SH, или

$R^{11}$  и  $R^{12}$  вместе с атомом азота или углерода, к которому они присоединены, образуют циклическое кольцо;

$R^{13}$ ,  $R^{14}$  и  $R^{15}$  необязательно замещены одной или несколькими группами, выбранными из группы, состоящей из сульфоалкила, четвертичного гетероцикла, четвертичного гетероарила,  $OR^9$ ,  $NR^9R^{10}$ ,  $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ ,  $SR^9$ ,  $S(O)R^9$ ,  $SO_2R^9$ ,  $SO_3R^9$ , оксо,  $CO_2R^9$ , CN, галогена,  $CONR^9R^{10}$ ,  $SO_2OM$ ,  $SO_2NR^9R^{10}$ ,  $PO(OR^{16})OR^{17}$ ,  $P^+R^9R^{10}R^{11}A^-$ ,  $S^+R^9R^{10}A^-$  и  $C(O)OM$ ,

где  $R^{16}$  и  $R^{17}$  независимо выбраны из заместителей, представляющих  $R^9$  и  $M$ ; или

$R^{14}$  и  $R^{15}$ , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют циклическое кольцо; и выбран из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, арила, ацила, гетероцикла,

аммонийалкила, алкиламмонийалкила и арилалкила;

или его фармацевтические приемлемую соль, сольват или пролекарство.

В некоторых вариантах осуществления способов, соединение формулы II представляет собой соединение, в котором

$R^5$  и  $R^6$  независимо выбраны из группы, состоящей из H, арила, гетероцикла, четвертичного гетероцикла и четвертичного гетероарила,

при этом арил, гетероарил, четвертичный гетероцикл и четвертичный гетероарил необязательно замещены одной или несколькими группами, выбранными из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, полиалкила, полиэфира, арила, галогеналкила, циклоалкила, гетероцикла, арилалкила, галогена, оксо,  $OR^{13}$ ,  $OR^{13}R^{14}$ ,  $NR^{13}R^{14}$ ,  $SR^{13}$ ,  $S(O)R^{13}$ ,  $SO_2R^{13}$ ,  $SO_3R^{13}$ ,  $NR^{13}OR^{14}$ ,  $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ ,  $NO_2$ ,  $CO_2R^{13}$ ,  $CN$ ,  $OM$ ,  $SO_2OM$ ,  $SO_2NR^{13}R^{14}$ ,  $C(O)NR^{13}R^{14}$ ,  $C(O)OM$ ,  $COR^{13}$ ,  $P(O)R^{13}R^{14}$ ,  $P^+R^{13}R^{14}R^{15}A^-$ ,  $P(OR^{13})OR^{14}$ ,  $S^+R^{13}R^{14}A^-$ ,  $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$  и  $-L_z-K_z$ .

В некоторых вариантах осуществления способов, соединение формулы II представляет собой соединение, в котором

$R^5$  или  $R^6$  представляет собой  $-Ar-(R^y)_t$

t представляет собой целое число от 0 до 5;

Ar выбран из группы, состоящей из фенила, тиофенила, пиридила, пиперазинила, пиперонила, пиррола, нафтила, фуранила, антраценила, хинолинила, изохинолинила, хиноксалинила, имидазола, пиразола, оксазола, изоксазола, пиримидинила, тиазола, триазола, изотиазола, индола, бензоимидазола, бензоксазола, бензотиазола и бензоизотиазола; и

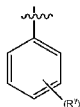
один или более  $R^y$  независимо выбраны из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, полиалкила, полиэфира, арила, галогеналкила, циклоалкила, гетероцикла, арилалкила, галогена, оксо,  $OR^{13}$ ,  $OR^{13}R^{14}$ ,  $NR^{13}R^{14}$ ,  $SR^{13}$ ,  $S(O)R^{13}$ ,  $SO_2R^{13}$ ,  $SO_3R^{13}$ ,  $NR^{13}OR^{14}$ ,  $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ ,  $NO_2$ ,  $CO_2R^{13}$ ,  $CN$ ,  $OM$ ,  $SO_2OM$ ,  $SO_2NR^{13}R^{14}$ ,  $C(O)NR^{13}R^{14}$ ,  $C(O)OM$ ,  $COR^{13}$ ,  $P(O)R^{13}R^{14}$ ,  $P^+R^{13}R^{14}R^{15}A^-$ ,  $P(OR^{13})OR^{14}$ ,  $S^+R^{13}R^{14}A^-$ ,  $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$  и  $-L_z-K_z$ ;

при этом указанные алкил, алкенил, алкинил, полиалкил, полиэфир, арил, галогеналкил, циклоалкил и гетероцикл могут быть дополнительно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из  $OR^{13}$ ,  $NR^{13}R^{14}$ ,  $SR^{13}$ ,  $S(O)R^{13}$ ,  $SO_2R^{13}$ ,  $SO_3R^{13}$ ,  $NR^{13}OR^{14}$ ,  $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ ,  $NO_2$ ,  $CO_2R^{13}$ ,  $CN$ , оксо,  $CONR^7R^8$ ,  $N^+R^7R^8R^9A^-$ , алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероцикла, арилалкила, четвертичного гетероцикла, четвертичного гетероарила,  $P(O)R^7R^8$ ,  $P^+R^7R^8A^-$  и  $P(O)(OR^7)OR^8$ , и/или фенилена;

при этом указанные алкил, алкенил, алкинил, полиалкил, полиэфир, арил, галогеналкил, циклоалкил и гетероцикл могут необязательно содержать один или более атомов углерода, замещенных O,  $NR^7$ ,  $N^+R^7R^8A^-$ , S, SO,  $SO_2$ ,  $S^+R^7A^-$ ,  $PR^7$ ,  $P(O)R^7$ ,  $P^+R^7R^8A^-$  или фениленом.

В некоторых вариантах осуществления способов, соединение формулы II представляет собой соединение, в котором

$R^5$  или  $R^6$  представляет собой



В некоторых вариантах осуществления способов, соединение формулы II представляет собой соединение, в котором n равен 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления способов, соединение формулы II представляет собой соединение, в котором  $R^1$  и  $R^2$  независимо представляют собой H или  $C_{1-7}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления способов, соединение формулы II представляет собой соединение, в котором каждый  $C_{1-7}$  алкил независимо представляет собой этил, н-пропил, н-бутил или изобутил. В некоторых вариантах осуществления способов, соединение формулы II представляет собой соединение, в котором  $R^3$  и  $R^4$  независимо представляют собой H или  $OR^9$ . В некоторых вариантах осуществления способов, соединение формулы II представляет собой соединение, в котором  $R^9$  представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления способов, соединение формулы II представляет собой соединение, в котором один или более  $R^x$  находятся в 7-, 8- или 9-положении бензо-кольца формулы II. В некоторых вариантах осуществления способов, соединение формулы II представляет собой соединение, в котором  $R^x$  находится в 7-положении бензо-кольца формулы II. В некоторых вариантах осуществления способов, соединение формулы II представляет собой соединение, в котором один или более  $R^x$  независимо выбраны из  $OR^{13}$  и  $NR^{13}R^{14}$ .

В некоторых вариантах осуществления способов, соединение Формулы II представляет собой соединение, в котором:

q равен 1 или 2;

p равен 2;

$R^1$  и  $R^2$ , каждый, представляет собой алкил;

$R^3$  представляет собой гидрокси;

в которой

один или более  $R^7$  представляют собой  $OR^{13}$  или  $OR^{13}R^{14}$ .

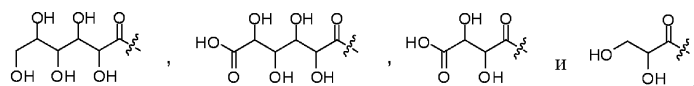
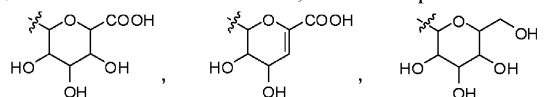
при этом указанные алкильные, алкенильные, алкинильные, арилалкильные, гетероциклические и полиалкильные группы необязательно содержат один или несколько атомов углерода, замещенных O, NR<sup>9</sup>, N<sup>+</sup>R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>A<sup>-</sup>, S, SO, SO<sub>2</sub>, S<sup>+</sup>R<sup>9</sup>A<sup>-</sup>, PR<sup>9</sup>, P<sup>+</sup>R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>A<sup>-</sup>, P(O)R<sup>9</sup>, фениленом, углеводом, аминокислотой, пептидом или полипептидом;

где А представляет собой фармацевтически приемлемый анион, и М представляет собой фармацевтически приемлемый катион,

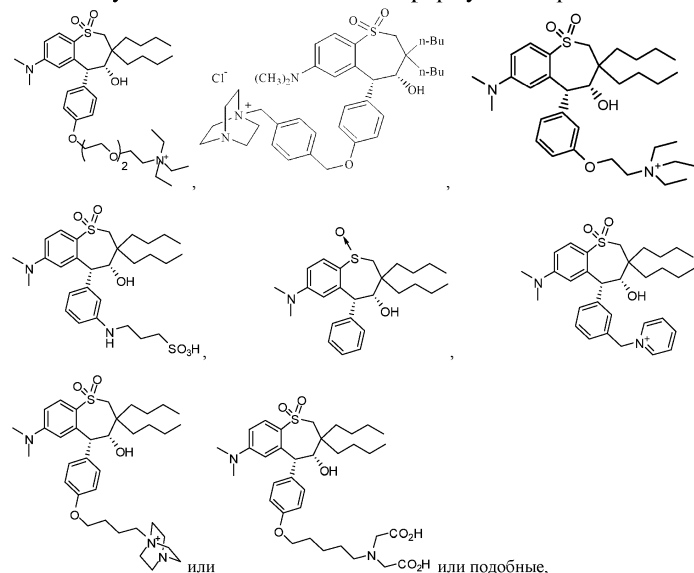
$R^{11}$  и  $R^{12}$  независимо выбраны из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, арилалкила, алкенилалкила, алкинилалкила, гетероцикла, карбоксиалкила, карбоалкоксиалкила, циклоалкила, цианоалкила,  $OR^9$ ,  $NR^9R^{10}$ ,  $SR^9$ ,  $S(O)R^9$ ,  $SO_2R^9$ ,  $SO_3R^9$ ,  $CO_2R^9$ , CN, галогена, оксо и  $CONR^9R^{10}$ , где  $R^9$  и  $R^{10}$  являются такими, как определено выше, при условии, что оба,  $R^3$  и  $R^4$ , не представляют собой OH,  $NH_2$  и SH; или

$R^{16}$  и  $R^{17}$  независимо выбраны из заместителей, представляющих  $R^9$  и  $M$ ;

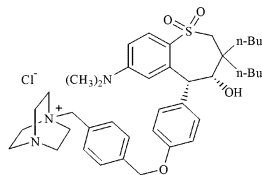
один или более  $R^x$  независимо выбраны из группы, состоящей из алкокси, алкиламино и диалкиламино, и  $-W-R^{31}$ , где  $W$  представляет собой  $O$  или  $NH$ , и  $R^{31}$  выбран из



В некоторых вариантах осуществления соединение формулы II представляет собой

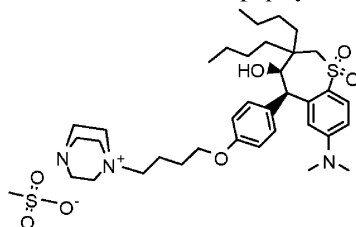


где



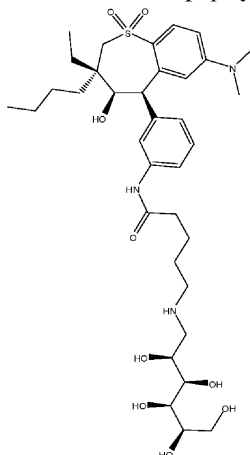
представляет собой соединение LUM001.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы II представляет собой



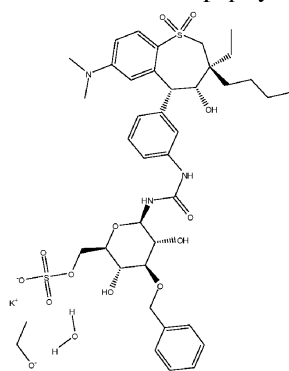
В определенных вариантах осуществления ASBTI, пригодные для способов, описанных здесь, представляют собой несистемные аналоги Соединения 100С. Определенные соединения, обеспеченные здесь, представляют собой аналоги Соединения 100С, модифицированные или замещенные для того, чтобы содержать заряженную группу. В конкретных вариантах осуществления аналоги Соединения 100С являются модифицированными или замещенными заряженной группой, а именно аммониевой группой (например, циклической или ациклической аммониевой группой). В определенных вариантах осуществления аммониевая группа представляет собой непротонированную аммониевую группу, которая содержит четвертичный азот.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы II представляет собой



В некоторых вариантах осуществления соединения формулы II представляет собой 1-[[5-[[3-[(3S,4R,5R)-3-бутил-7-(диметиламино)-3-этил-2,3,4,5-тетрагидро-4-гидрокси-1,1-диоксидо-1-бензотиопин-5-ил]фенил]амино]-5-оксопентил]амино]-1-деокси-D-глюцитол или SA HMR1741 (a.k.a. BARI-1741).

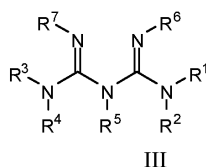
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы II представляет собой



LUM002

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы II представляет собой калий((2R,3R,4S,5R,6R)-4-бензилокси-6-{3-[3-((3S,4R,5R)-3-бутил-7-диметиламино-3-этил-4-гидрокси-1,1-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]тиепин-5-ил)-фенил]-уреидо}-3,5-дигидрокси-тетрагидро-пиран-2-илметил)сульфат этанолат, гидрат или SAR548304B (a.k.a. SAR-548304).

В некоторых вариантах осуществления ASBTI, пригодный для способов, описанных здесь, представляет собой соединение Формулы III:



в которой

каждый  $R^1$ ,  $R^2$  независимо представляет собой H, гидроксильную группу, алкил, алкокси,  $-C(=X)YR^8$ ,  $-YC(=X)R^8$ , замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный алкиларил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный алкилциклоалкил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный алкилгетероарил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный алкилгетероциклоалкил, или -L-K; или  $R^1$  и  $R^2$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-8-членное кольцо, которое необязательно замещено  $R^8$ ;

каждый  $R^3$ ,  $R^4$  независимо представляет собой H, гидроксильную группу, алкил, алкокси,  $-C(=X)YR^8$ ,  $-YC(=X)R^8$ , замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный алкиларил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный алкилциклоалкил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный алкилгетероарил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный алкил-гетероциклоалкил, или -L-K;

$R^5$  представляет собой H, гидроксильную группу, алкил, алкокси,  $-C(=X)YR^8$ ,  $-YC(=X)R^8$ , замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный алкиларил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный алкилциклоалкил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный алкилгетероарил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный алкилгетероциклоалкил,

каждый  $R^6$ ,  $R^7$  независимо представляет собой H, гидроксильную группу, алкилалкокси,  $-C(=X)YR^8$ ,  $-YC(=X)R^8$ , замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный алкиларил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный алкилциклоалкил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный алкилгетероарил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный алкилгетероциклоалкил, или -L-K; или  $R^6$  и  $R^7$ , взятые вместе, образуют связь;

каждый X независимо представляет собой NH, S или O;

каждый Y независимо представляет собой NH, S или O;

$R^8$  представляет собой замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный алкиларил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный алкилциклоалкил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный алкилгетероарил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный алкилгетероциклоалкил, или -L-K;

L представляет собой  $A_m$ , где

каждый A независимо представляет собой  $NR^1$ ,  $S(O)_m$ , O,  $C(=X)Y$ ,  $Y(C=X)$ , замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный циклоалкил, или замещенный или незамещенный гетероциклоалкил; где каждый m независимо равен 0-2; n равен 0-7;

K представляет собой фрагмент, который предотвращает системную абсорбцию;

при условии, что по меньшей мере один из  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  или  $R^4$  представляет собой -L-K; или его фармацевтически приемлемое пролекарство.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы III,  $R^1$  и  $R^3$  представляют собой -L-K. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  представляют собой -L-K.

В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, один из  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  и  $R^7$  представляет собой H. В определенных вариантах осуществления  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  представляют собой H, и  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  представляют собой алкил, арил, алкил-арил или гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  и  $R^2$  представляют собой H. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  и  $R^7$  представляют собой H. В некоторых вариантах осуществления  $R^6$  и  $R^7$  вместе образуют связь. В определенных вариантах осуществления  $R^5$ ,  $R^6$  и  $R^7$  представляют собой H, алкил или O-алкил.

В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  и  $R^3$  представляют собой -L-K. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  представляют собой -L-K. В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  и  $R^4$  представляют собой -L-K. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  и  $R^2$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-8-членное кольцо, и кольцо является замещенным -L-K. В некото-

рых вариантах осуществления  $R^1$  или  $R^2$ , или  $R^3$ , или  $R^4$  представляют собой арил, необязательно замещенный -L-K. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  или  $R^2$ , или  $R^3$ , или  $R^4$  представляют собой алкил, необязательно замещенный -L-K. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  или  $R^2$ , или  $R^3$ , или  $R^4$  представляют собой алкил-арил, необязательно замещенный -L-K. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  или  $R^2$ , или  $R^3$ , или  $R^4$  представляют собой гетероалкил, необязательно замещенный -L-K.

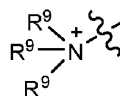
В некоторых вариантах осуществления L представляет собой  $C_1$ - $C_7$  алкил. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой гетероалкил. В определенных вариантах осуществления L представляет собой  $C_1$ - $C_7$  алкил-арил. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой  $C_1$ - $C_7$  алкил-арил- $C_1$ - $C_7$  алкил.

В определенных вариантах осуществления K представляет собой непротонированную заряженную группу. В некоторых конкретных вариантах осуществления каждый K представляет собой аммониевую группу. В некоторых вариантах осуществления каждый K представляет собой циклическую непротонированную аммониевую группу. В некоторых вариантах осуществления каждый K представляет собой ациклическую непротонированную аммониевую группу.

В определенных вариантах осуществления каждый K представляет собой непротонированную аммониевую группу следующей структуры:



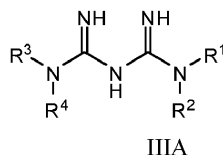
В определенных вариантах осуществления K представляет собой ациклическую непротонированную аммониевую группу следующей структуры:



в которой p, q,  $R^9$ ,  $R^{10}$  и Z являются такими, как определено выше. В определенных вариантах осуществления p равен 1. В других вариантах осуществления p равен 2. В дополнительных вариантах осуществления p равен 3. В некоторых вариантах осуществления q равен 0. В других вариантах осуществления q равен 1. В некоторых вариантах осуществления q равен 2.

Соединения дополнительно содержат 1, 2, 3 или 4 анионных противоиона, выбранных из  $Cl^-$ ,  $Br^-$ ,  $I^-$ ,  $R^{11}SO_3^-$ ,  $(SO_3^-R^{11}-SO_3^-)$ ,  $R^{11}CO_2^-$ ,  $(CO_2^-R^{11}-CO_2^-)$ ,  $(R^{11})_2(P=O)O^-$  и  $(R^{11})(P=O)O_2^{2-}$ , где  $R^{11}$  является таким, как определено выше. В некоторых вариантах осуществления противоион представляет собой  $Cl^-$ ,  $Br^-$ ,  $I^-$ ,  $CH_2CO_2^-$ ,  $CH_3SO_3^-$ , или  $C_6H_5SO_3^-$  или  $CO_2^- - (CH_2)_2 - CO_2^-$ . В некоторых вариантах осуществления соединение формулы III содержит одну группу K и один противоион. В других вариантах осуществления соединение формулы III содержит одну группу K, и две молекулы соединения формулы III содержат один противоион. В еще других вариантах осуществления соединения формулы III содержат две группы K и два противоиона. В некоторых других вариантах осуществления соединения формулы III содержат одну группу K, содержащую две аммониевые группы и два противоиона.

Кроме того, в настоящем документе описаны соединения, имеющие формулу IIIA:

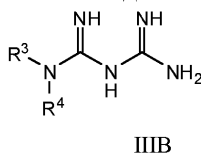


в которой каждый  $R^1$ ,  $R^2$  независимо представляет собой H, замещенный или незамещенный алкил, или -L-K; или  $R^1$  и  $R^2$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-8-членное кольцо, которое необязательно является замещенным  $R^8$ ;

и  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^8$ , L и K являются такими, как определено выше.

В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IIIA, L представляет собой  $A_n$ , при этом каждый A представляет собой замещенный или незамещенный алкил, или замещенный или незамещенный гетероалкил, и n равен 0-7. В определенных конкретных вариантах осуществления соединения формулы IIIA,  $R^1$  представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IIIA,  $R^1$  и  $R^2$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-8-членное кольцо, которое необязательно является замещенным -L-K.

Кроме того, в настоящем документе описаны соединения, имеющие формулу IIIB:

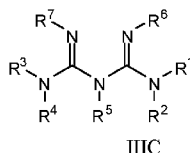


в которой каждый  $R^3$ ,  $R^4$  независимо представляет собой H, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный алкил-арил, или -L-K;

и  $R^1$ ,  $R^2$ , L и K являются такими, как определено выше.

В определенных вариантах осуществления формулы IIIB,  $R^3$  представляет собой H. В определенных вариантах осуществления  $R^3$  и  $R^4$ , каждый, представляет собой -L-K. В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой H, и  $R^4$  представляет собой замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный алкил-арил, содержащий одну или две группы -L-K.

В некоторых вариантах осуществления ASBTI, пригодный для способов, описанных здесь, представляет собой соединение формулы IIIC:



в которой каждый  $R^1$ ,  $R^2$  независимо представляет собой H, гидрокси, алкил, алкокси,  $-C(=X)YR^8$ ,  $-YC(=X)R^8$ , замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный алкиларил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный алкилциклоалкил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный алкилгетероарил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный алкил-гетероциклоалкил, или -L-K; или  $R^1$  и  $R^2$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-8-членное кольцо, которое необязательно является замещенным  $R^8$ ;

каждый  $R^3$ ,  $R^4$  независимо представляет собой H, гидрокси, алкил, алкокси,  $-C(=X)YR^8$ ,  $-YC(=X)R^8$ , замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный алкиларил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный алкилциклоалкил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный алкилгетероарил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный алкилгетероциклоалкил, или -L-K;

$R^5$  представляет собой H, гидрокси, алкил, алкокси,  $-C(=X)YR^8$ ,  $-YC(=X)R^8$ , замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный алкиларил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный алкилциклоалкил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный алкилгетероарил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный алкилгетероциклоалкил,

каждый  $R^6$ ,  $R^7$  независимо представляет собой H, гидрокси, алкил, алкокси,  $-C(=X)YR^8$ ,  $-YC(=X)R^8$ , замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный алкиларил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный алкилциклоалкил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный алкилгетероарил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный алкил-гетероциклоалкил, или -L-K; или  $R^6$  и  $R^7$ ,

взятые вместе, образуют связь;

каждый X независимо представляет собой NH, S или O;

каждый Y независимо представляет собой NH, S или O;

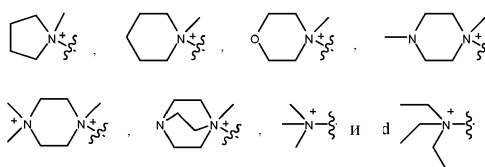
$R^8$  представляет собой замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный алкиларил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный алкилциклоалкил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный алкилгетероарил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный алкилгетероциклоалкил, или -L-K;

L представляет собой  $A_n$ , где

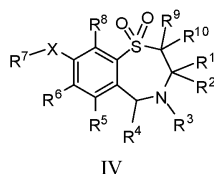
каждый A независимо представляет собой  $NR^1$ ,  $S(O)_m$ , O,  $C(=X)Y$ ,  $Y(C=X)$ , замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный циклоалкил, или замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, где каждый m независимо равен 0-2; n равен 0-7;

K представляет собой фрагмент, который предотвращает системную абсорбцию; или его фармацевтически приемлемую соль.

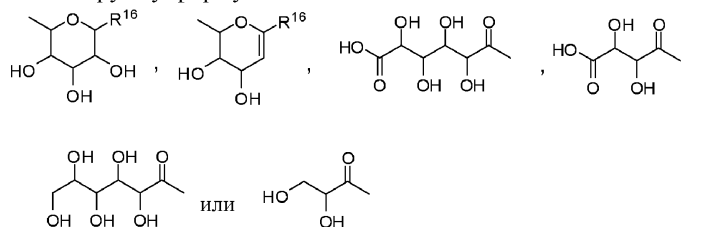
В некоторых конкретных вариантах осуществления формул I, II или III, K выбран из



В некоторых вариантах осуществления ASBTI, пригодный для способов, описанных здесь, представляет собой соединение формулы IV:



в которой  $R^1$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкильную группу с прямой цепью;  
 $R^2$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкильную группу с прямой цепью;  
 $R^3$  представляет собой водород или группу  $OR^{11}$ , в которой  $R^{11}$  представляет собой водород, необязательно замещенную  $C_{1-6}$  алкильную или  $C_{1-6}$  алкилкарбонильную группу;  
 $R^4$  представляет собой пиридил или необязательно замещенный фенил;  
 $R^5$ ,  $R^6$  и  $R^8$  являются одинаковыми или различными, и каждый выбран из водорода, галогена, циано,  $R^{15}$ -ацетила,  $OR^{15}$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила,  $COR^{15}$ ,  $CH(OH)R^{15}$ ,  $S(O)_nR^{15}$ ,  $P(O)(OR^{15})_2$ ,  $OCOR^{15}$ ,  $OCF_3$ ,  $OCN$ ,  $SCN$ ,  $NHCN$ ,  $CH_2OR^{15}$ ,  $CHO$ ,  $(CH_2)_pCN$ ,  $CONR^{12}R^{13}$ ,  $(CH_2)_pCO_2R^{15}$ ,  $(CH_2)_pNR^{12}R^{13}$ ,  $CO_2R^{15}$ ,  $NHCOCF_3$ ,  $NHSO_2R^{15}$ ,  $OCH_2OR^{15}$ ,  $OCH=CHR^{15}$ ,  $O(CH_2CH_2O)_nR^{15}$ ,  $O(CH_2)_pSO_3R^{15}$ ,  $O(CH_2)_pNR^{12}R^{13}$  и  $O(CH_2)_pN^+R^{13}R^{14}$ , где  $p$  представляет собой целое число от 1 до 4,  $n$  представляет собой целое число от 0 до 3 и  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  и  $R^{15}$  независимо выбраны из водорода и необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила;  
 $R^7$  представляет собой группу формулы



при этом гидроксильные группы могут быть замещенными ацетилом, бензилом или  $-(C_1-C_6)$ -алкил- $R^{17}$ ,

при этом алкильная группа может быть замещенной одной или более гидроксильными группами;

$R^{16}$  представляет собой  $-COOH$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-CH_2OAcetyl$ ,  $-COOMe$  или  $-COOEt$ ;

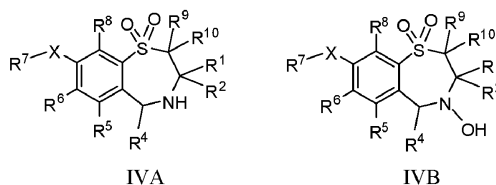
$R^{17}$  представляет собой  $H$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$  или  $COOR^{18}$ ;

$R^{18}$  представляет собой  $(C_1-C_4)$ -алкил или  $-NH-(C_1-C_4)$ -алкил;

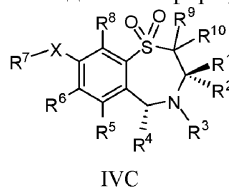
$X$  представляет собой  $-NH$ -или  $-O$ -; и

$R^9$  и  $R^{10}$  являются одинаковыми или различными, и каждый представляет собой водород или  $C_1-C_6$  алкил; и его соли.

В некоторых вариантах осуществления соединение Формулы IV имеет структуру формулы IVA или формулы IVB:

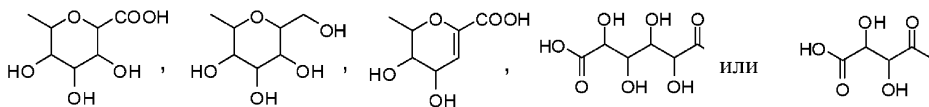


В некоторых вариантах осуществления соединение формулы IV имеет структуру формулы IVC:

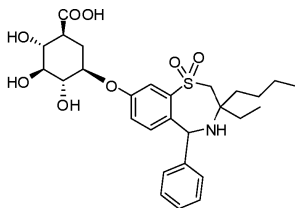


В некоторых вариантах осуществления формулы IV  $X$  представляет собой  $O$ , и  $R^7$  выбран из

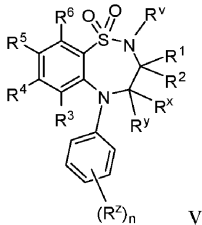




В некоторых вариантах осуществления соединение формулы IV представляет собой:



В некоторых вариантах осуществления ASBTI, пригодный для способов, описанных здесь, представляет собой соединение формулы V:



в которой

$R^v$  выбран из водорода или  $C_{1-6}$ алкила;

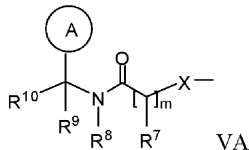
один из  $R^1$  и  $R^2$  выбран из водорода или  $C_{1-6}$ алкила, и другой выбран из  $C_{1-6}$ алкила;

$R^x$  и  $R^y$  независимо выбраны из водорода, гидроксигруппы, амино, меркапто,  $C_{1-6}$ -алкила,  $C_{1-6}$ -алкокси,  $N-(C_{1-6}$ -алкил)амино,  $N,N-(C_{1-6}$ -алкил) $_2$ амино,  $C_{1-6}$ -алкил  $S(O)_a$ , где  $a$  равен от 0 до 2;

$R^Z$  выбран из гало, нитро, циано, гидроксн, амон, карбоксн, карбамоил, меркапто, сульфамон,  $C_{1-6}$ алкнл,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкнннл,  $C_{1-6}$ алкоксн,  $C_{1-6}$ алканонл,  $C_{1-6}$ алканонлоксн, N-( $C_{1-6}$ алкнл)амон, N,N-( $C_{1-6}$ алкнл)<sub>2</sub>амон,  $C_{1-6}$ алканонламон, N-( $C_{1-6}$ алкнл)карбамоил, N,N-( $C_{1-6}$ алкнл)<sub>2</sub>карбамоил,  $C_{1-6}$ алкнл S(O)<sub>a</sub>, где a равен от 0 до 2,  $C_{1-6}$ алкокснкарбоннл, N-( $C_{1-6}$ -алкнл)сульфамон и N,N-( $C_{1-6}$  алкнл)<sub>2</sub>сульфамонл;

n равен 0-5;

один из  $R^4$  и  $R^5$  представляет собой группу формулы (VA):



$R^3$  и  $R^6$ , и другой из  $R^4$  и  $R^5$  независимо выбраны из водорода, гало, нитро, циано, гидроксид, амин, карбоксид, карбамоил, меркапто, сульфамид,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{1-6}$ алкоксид,  $C_{1-6}$ алканойл,  $C_{1-6}$ алканойлоксид, N-( $C_{1-6}$ алкил)амин, N,N-( $C_{1-6}$ алкил)<sub>2</sub>амин,  $C_{1-6}$ алканойламин, N-( $C_{1-6}$ алкил)карбамоил, N,N-( $C_{1-6}$ алкил)<sub>2</sub>карбамоил,  $C_{1-6}$ алкил S(O)<sub>a</sub>, где a равен от 0 до 2,  $C_{1-6}$ алкоксикарбонил, N-( $C_{1-6}$ алкил)сульфамид и N,N-( $C_{1-6}$ алкил)<sub>2</sub>сульфамид;

при этом  $R^3$  и  $R^6$  и другие из  $R^4$  и  $R^5$  могут быть необязательно замещенными по атому углерода одним или более  $R^{17}$ ;

X представляет собой -O-, -N(R<sup>a</sup>)-, -S(O)<sub>b</sub>- или -CH(R<sup>a</sup>)-;

где R<sup>a</sup> представляет собой водород или C<sub>1-6</sub>алкил, и b равен 0-2;

кольцо А представляет собой арил или гетероарил;

при этом кольцо А является необязательно замещенным по углероду одним или более заместителями, выбранными из R<sup>18</sup>;

$R^7$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил, карбоцикллил или гетероцикллил;

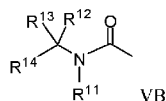
при этом R<sup>7</sup> является необязательно замещенным по углероду одним или более заместителями, выбранными из R<sup>19</sup>, и при этом, если указанный гетероцикл содержит группу -NH-, этот азот может быть необязательно замещен группой, выбранной из R<sup>20</sup>;

R<sup>8</sup> представляет собой водород или C<sub>1-6</sub>-алкил;

R<sup>9</sup> представляет собой водород или C<sub>1-6</sub>алкил;

$R^{10}$  представляет собой водород, гало, нитро, циано, гидроксид, амино, карбамоил, меркапто, сульфамойл, гидроксикарбонил,  $C_{1-10}$ алкил,  $C_{2-10}$ алкенил,  $C_{2-10}$ алкинил,  $C_{1-10}$ алкокси,  $C_{1-10}$ алканойл,  $C_{1-10}$ алканойлокси, N-( $C_{1-10}$ алкил)амино, N,N-( $C_{1-10}$ алкил)<sub>2</sub>амино, N,N,N-( $C_{1-10}$ алкил)<sub>3</sub>аммоний,  $C_{1-10}$ алканойламино, N-( $C_{1-10}$ алкил)карбамоил, N,N-( $C_{1-10}$ алкил)<sub>2</sub>карбамоил,  $C_{1-10}$ алкил S(O)<sub>a</sub>, где a равен от 0 до 2, N-( $C_{1-10}$ алкил)сульфамойл, N,N-( $C_{1-10}$ алкил)<sub>2</sub>сульфамойл, N-( $C_{1-10}$ алкил)сульфамойламино, N,N-( $C_{1-10}$ алкил)<sub>2</sub>

сульфамоиламино,  $C_{1-10}$ алкоксикарбониламино, карбоциклл, карбоциклл $C_{1-10}$ алкил, гетероциклл, гетероциклл $C_{1-10}$ алкил, карбоциклл-( $C_{1-10}$ алкилен) $_p$ - $R^{21}$ -( $C_{1-10}$ алкилен) $_q$ - или гетероциклл-( $C_{1-10}$ алкилен) $_r$ - $R^{22}$ -( $C_{1-10}$ алкилен) $_s$ -; при этом  $R^{10}$  является необязательно замещенным по углероду одним или более заместителями, выбранными из  $R^{23}$ ; и при этом, если указанный гетероциклл содержит группу-NH-, этот азот может быть необязательно замещенным группой, выбранной из  $R^{24}$ ; или  $R^{10}$  представляет собой группу формулы (VB):

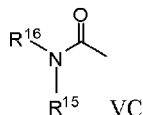


в которой

$R^{11}$  представляет собой водород или  $C_{1-6}$ алкил;

$R^{12}$  и  $R^{13}$  независимо выбраны из водорода, галогена, карбамоила, сульфамоила,  $C_{1-10}$ алкила,  $C_{2-10}$ алкинила,  $C_{2-10}$ алкинила,  $C_{1-10}$ алканоила, N-( $C_{1-10}$ алкил)карбамоила, N,N-( $C_{1-10}$ алкил) $_2$ карбамоила,  $C_{1-10}$ алкил S(O) $_a$ , где a равен от 0 до 2, N-( $C_{1-10}$ алкил)сульфамоила, N,N-( $C_{1-10}$ алкил) $_2$ сульфамоила, N-( $C_{1-10}$ алкил)сульфамоиламино, N,N-( $C_{1-10}$ алкил) $_2$ сульфамоиламино, карбоциклла или гетероциклла; при этом  $R^{12}$  и  $R^{13}$  могут быть независимо необязательно замещенными по углероду одним или более заместителями, выбранными из  $R^{25}$ ; и при этом, если указанный гетероциклл содержит группу-NH-, этот азот может быть необязательно замещен группой, выбранной из  $R^{26}$ ;

$R^{14}$  выбран из водорода, галогена, карбамоила, сульфамоила, гидроксиаминокарбонила,  $C_{1-10}$ алкила,  $C_{2-10}$ алкенила,  $C_{2-10}$ алкинила,  $C_{1-10}$ алканоила, N-( $C_{1-10}$ алкил)карбамоила, N,N-( $C_{1-10}$ алкил) $_2$ карбамоила,  $C_{1-10}$ алкил S(O) $_a$ , где a равен от 0 до 2, N-( $C_{1-10}$ алкил)сульфамоила, N,N-( $C_{1-10}$ алкил) $_2$ сульфамоила, N-( $C_{1-10}$ алкил)сульфамоиламино, N,N-( $C_{1-10}$ алкил) $_2$ сульфамоиламино, карбоциклла, карбоциклл $C_{1-10}$ алкила, гетероциклла, гетероциклл $C_{1-10}$ алкила, карбоциклл-( $C_{1-10}$ алкилен) $_p$ - $R^{27}$ -( $C_{1-10}$ алкилен) $_q$ - или гетероциклл-( $C_{1-10}$ алкилен) $_r$ - $R^{28}$ -( $C_{1-10}$ алкилен) $_s$ -; при этом  $R^{14}$  может быть необязательно замещенным по углероду одним или более заместителями, выбранными из  $R^{29}$ ; и при этом, если указанный гетероциклл содержит группу -NH-, этот азот может быть необязательно замещен группой, выбранной из  $R^{30}$ ; или  $R^{14}$  представляет собой группу формулы (VC):



$R^{15}$  представляет собой водород или  $C_{1-6}$ алкил; и  $R^{16}$  представляет собой водород или  $C_{1-6}$ алкил; при этом  $R^{16}$  может быть необязательно замещенным по углероду одной или более группами, выбранными из  $R^{31}$ ;

или  $R^{15}$  и  $R^{16}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклл; при этом указанный гетероциклл может быть необязательно замещенным по углероду одним или более  $R^{37}$ ; и при этом, если указанный гетероциклл содержит группу -NH-, этот азот может быть необязательно замещен группой, выбранной из  $R^{38}$ ;

m равен 1-3; при этом значения  $R^7$  могут быть одинаковыми или различными;

$R^{17}$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{25}$ ,  $R^{29}$ ,  $R^{31}$  и  $R^{37}$  независимо выбраны из галогена, нитро, циано, гидрокси, amino, карбамоила, меркапто, сульфамоила, гидроксиаминокарбонила,  $C_{1-10}$ алкила,  $C_{2-10}$ алкенила,  $C_{2-10}$ алкинила,  $C_{1-10}$ алкокси,  $C_{1-10}$ алканоила,  $C_{1-10}$ алканоилокси, N-( $C_{1-10}$ алкил)амино, N,N-( $C_{1-10}$ алкил) $_2$ амино, N,N,N-( $C_{1-10}$ алкил) $_3$ аммонии,  $C_{1-10}$ алканоиламино, N-( $C_{1-10}$ алкил)карбамоила, N,N-( $C_{1-10}$ алкил) $_2$ карбамоила,  $C_{1-10}$ алкил S(O) $_a$ , где a равен от 0 до 2, N-( $C_{1-10}$ алкил)сульфамоила, N,N-( $C_{1-10}$ алкил) $_2$ сульфамоила, N-( $C_{1-10}$ алкил)сульфамоиламино, N,N-( $C_{1-10}$ алкил) $_2$ сульфамоиламино,  $C_{1-10}$ алкоксикарбониламино, карбоциклла, карбоциклл $C_{1-10}$ алкила, гетероциклла, гетероциклл $C_{1-10}$ алкила, карбоциклл-( $C_{1-10}$ алкилен) $_p$ - $R^{32}$ -( $C_{1-10}$ алкилен) $_q$ - или гетероциклл-( $C_{1-10}$ алкилен) $_r$ - $R^{33}$ -( $C_{1-10}$ алкилен) $_s$ -; при этом  $R^{17}$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{25}$ ,  $R^{29}$ ,  $R^{31}$  и  $R^{37}$  могут быть независимо необязательно замещены по углероду одним или более  $R^{34}$ ; и при этом, если указанный гетероциклл содержит группу -NH-, этот азот может быть необязательно замещен группой, выбранной из  $R^{35}$ ;

$R^{21}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{27}$ ,  $R^{28}$ ,  $R^{32}$  или  $R^{33}$  независимо выбраны из -O-, -NR $^{36}$ -, -S(O) $_x$ -, -NR $^{36}$ C(O)NR $^{36}$ -, -NR $^{36}$ C(S)NR $^{36}$ -, -OC(O)N=C-, -NR $^{36}$ C(O)- или -C(O)NR $^{36}$ -; при этом  $R^{36}$  выбран из водорода или  $C_{1-6}$ алкила, и x равен 0-2;

p, q, r и s независимо выбраны из 0-2;

$R^{34}$  выбран из галогена, гидрокси, циано, amino, нитро, карбамоила, уреидо, карбамоила, меркапто, сульфамоила, трифторметила, трифторметокси, метила, этила, метокси, этокси, винила, аллила, этинила, формила, ацетила, формамидо, ацетиламино, ацетокси, метиламино, диметиламино, N-метилкарбамоила, N,N-диметилкарбамоила, метилтио, метилсульфина, мезила, N-метилсульфамоила, N,N-диметилсульфамоила, N-метилсульфамоиламино и N,N-диметилсульфамоиламино;

$R^{20}$ ,  $R^{24}$ ,  $R^{26}$ ,  $R^{30}$ ,  $R^{35}$  и  $R^{38}$  независимо выбраны из  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ алканоила,  $C_{1-6}$ алкилсульфонила,  $C_{1-6}$ алкоксикарбонила, карбамоила, N-( $C_{1-6}$ алкил)карбамоила, N,N-( $C_{1-6}$ алкил)карбамоила, бензила, бен-

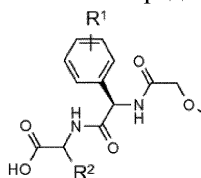
зилоксикарбонила, бензоила и фенилсульфонила; и

где "гетероарил" представляет собой полностью ненасыщенное моно или бициклическое кольцо, содержащее 3-12 атомов, из которых по меньшей мере один атом выбран из азота, серы и кислорода, при этом гетероарил может быть связан через углерод или азот, если не указано иное;

где "гетероцикл" представляет собой насыщенной, частично насыщенное или ненасыщенное моно или бициклическое кольцо, содержащее 3-12 атомов, из которых по меньшей мере один атом выбран из азота, серы и кислорода, при этом гетероцикл может быть связан через углерод или азот, если не указано иное, при этом группа  $-\text{CH}_2-$  может быть необязательно заменена на группу  $-\text{C}(\text{O})-$ , и кольцевой атом серы может быть необязательно окислен с образованием S-оксида; и

где "карбоцикл" представляет собой насыщенное, частично насыщенное или ненасыщенное моно или бициклическое углеродное кольцо, содержащее 3-12 атомов, при этом группа  $-\text{CH}_2-$  может быть необязательно заменена на группу  $-\text{C}(\text{O})$ ; или его фармацевтически приемлемую соль, или гидролизуемый *in vivo* сложный эфир, или амид, образованный на его свободной карбокси- или гидроксигруппе.

В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^4$  и  $\text{R}^5$  не представляют собой S- $\text{CH}_3$  и/или



где  $\text{R}^1$  представляет собой H или гидроксил; и  $\text{R}^2$  представляет собой H,  $\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{SCH}_3$  или  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ .

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы V не представляет собой

1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-((R)-1-карбокси-2-метилтиоэтил)карбамоил]-4-гидроксибензил}карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин;

1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-карбокси-2-(R)-гидроксипропил)карбамоил]-4-гидроксибензил}карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин;

1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-карбокси-2-метилпропил)карбамоил]-4-гидроксибензил}карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин;

1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-карбоксибутил)карбамоил]-4-гидроксибензил}карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин;

1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-карбоксипропил)карбамоил]бензил}карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин;

1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-карбоксиэтил)карбамоил]бензил}карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин;

1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-карбокси-2-(R)-гидроксипропил)карбамоил]бензил}карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин;

1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-(2-сульфоэтил)карбамоил]-4-гидроксибензил}карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин;

1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-карбоксиэтил)карбамоил]-4-гидроксибензил}карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин;

1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-((R)-1-карбокси-2-метилтиоэтил)карбамоил]бензил}карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин;

1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-{(S)-1-[N-((S)-2-гидрокси-1-карбоксиэтил)карбамоил]пропил}карбамоил]бензил}карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин;

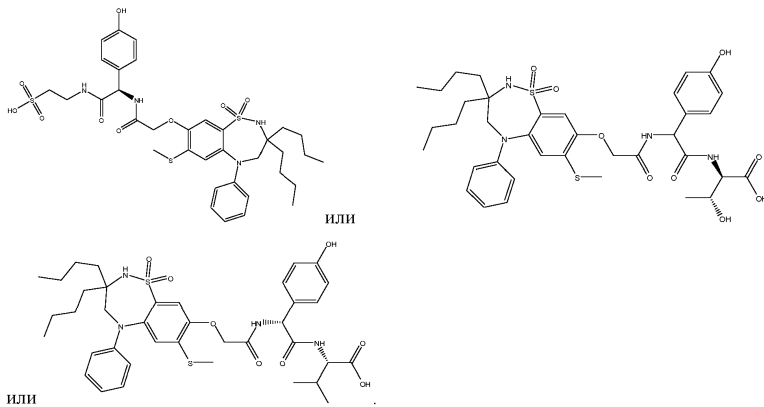
1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-карбокси-2-метилпропил)карбамоил]бензил}карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин;

1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-карбоксипропил)карбамоил]-4-гидроксибензил}карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин;

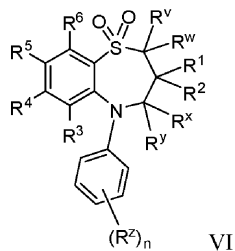
1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-[N-{(R)- $\alpha$ -карбокси-4-гидроксибензил}карбамоилметокси]-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин; или

1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-(карбоксиметил)карбамоил]бензил}карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы V не представляет собой



В некоторых вариантах осуществления ASBTI, пригодный для способов, описанных здесь, представляет собой соединение формулы VI



в которой

$R^v$  и  $R^w$  независимо выбраны из водорода или  $C_{1-6}$ алкила;

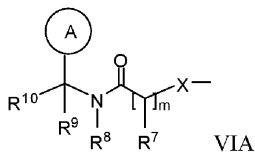
один из  $R^1$  и  $R^2$  выбран из водорода или  $C_{1-6}$ алкила, и другой выбран из  $C_{1-6}$ алкила;

$R^x$  и  $R^y$  независимо выбраны из водорода или  $C_{1-6}$ алкила, или один из  $R^x$  и  $R^y$  представляет собой водород или  $C_{1-6}$ алкил и другой представляет собой гидроксильный или  $C_{1-6}$ алкоксильный;

$R^z$  выбран из галогена, нитро, циано, гидроксигруппы, аминогруппы, карбоксигруппы, карбамоилгруппы, меркаптогруппы, сульфамойлгруппы,  $C_{1-6}$ алкилгруппы,  $C_{2-6}$ алкенилгруппы,  $C_{2-6}$ алкинилгруппы,  $C_{1-6}$ алкоксигруппы,  $C_{1-6}$ алканойлгруппы,  $C_{1-6}$ алканойлоксигруппы,  $N-(C_{1-6} \text{ алкил})$  аминогруппы,  $N,N-(C_{1-6} \text{ алкил})_2$ аминогруппы,  $C_{1-6}$ алканойламиногруппы,  $N-(C_{1-6} \text{ алкил})$ карбамоилгруппы,  $N,N-(C_{1-6} \text{ алкил})_2$ карбамоилгруппы,  $C_{1-6}$ алкил  $S(O)_a$ , где  $a$  равен от 0 до 2,  $C_{1-6}$ алкоксикарбонилгруппы,  $N-(C_{1-6} \text{ алкил})$ сульфамойлгруппы и  $N,N-(C_{1-6} \text{ алкил})_2$ сульфамойлгруппы;

n равен 0-5;

один из  $R^4$  и  $R^5$  представляет собой группу формулы (VIA):



$R^3$  и  $R^6$ , и другой из  $R^4$  и  $R^5$  независимо выбраны из водорода, гало, нитро, циано, гидроксид, амин, карбоксид, карбамоил, меркапто, сульфамид,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{1-6}$ алкоксид,  $C_{1-6}$  алканойл,  $C_{1-6}$ алканойлоксид, N-( $C_{1-6}$ алкил)амин, N,N-( $C_{1-6}$ алкил)<sub>2</sub>амин,  $C_{1-6}$ алканойламин, N-( $C_{1-6}$ алкил)карбамоил, N,N-( $C_{1-6}$ алкил)<sub>2</sub>карбамоил,  $C_{1-6}$ алкил S(O)<sub>a</sub>, где a равен от 0 до 2,  $C_{1-6}$ алкоксид-карбонил, N-( $C_{1-6}$ алкил)сульфамид и N,N-( $C_{1-6}$ алкил)<sub>2</sub>сульфамид; при этом  $R^3$  и  $R^6$ , и другой из  $R^4$  и  $R^5$  могут быть необязательно замещены по углероду один или более  $R^{17}$ ;

X представляет собой -O-, -N(R<sup>a</sup>)-, -S(O)<sub>b</sub>- или -CH(R<sup>a</sup>)-; где R<sup>a</sup> представляет собой водород или C<sub>1-6</sub> алкил и b равен 0-2;

Кольцо А представляет собой арил или гетероарил; при этом кольцо А является необязательно замещенным по углероду одним или более заместителями, выбранными из R<sup>18</sup>;

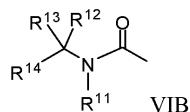
R<sup>7</sup> представляет собой водород, C<sub>1-6</sub>алкил, карбоциклил или гетероциклил; при этом R<sup>7</sup> необязательно замещен по углероду одним или более заместителями, выбранными из R<sup>19</sup>; и при этом, если указанный гетероциклил содержит группу -NH-, этот азот может быть необязательно замещен группой, выбранной из R<sup>20</sup>;

R<sup>8</sup> представляет собой водород или C<sub>1-6</sub>алкил;

R<sup>9</sup> представляет собой водород или C<sub>1-6</sub>алкил;

$R^{10}$  представляет собой водород, галоген, нитро, циано, гидроксигруппы, амино, карбамоил, меркапто, сульфамойл, гидроксикарбонил,  $C_{1-10}$ алкил,  $C_{2-10}$ алкенил,  $C_{2-10}$ алкинил,  $C_{1-10}$ алкокси,  $C_{1-10}$ алканойл,  $C_{1-10}$ алканойлокси, N-( $C_{1-10}$ алкил)амино, N,N-( $C_{1-10}$ алкил)<sub>2</sub>амино, N,N,N-( $C_{1-10}$ алкил)<sub>3</sub>аммоний,  $C_{1-10}$ алканойламино, N-( $C_{1-10}$ алкил)карбамоил, N,N-( $C_{1-10}$ алкил)<sub>2</sub>карбамоил,  $C_{1-10}$ алкил S(O)<sub>a</sub>, где a равен от 0 до 2, N-( $C_{1-10}$ алкил)сульфамойл, N,N-( $C_{1-10}$ алкил)<sub>2</sub>сульфамойл, N-( $C_{1-10}$ алкил)сульфамойламино, N,N-( $C_{1-10}$ ал-

кил)<sub>2</sub>сульфамоиламино, C<sub>1-10</sub>алкоксикарбониламино, карбоцикллил, карбоцикллилC<sub>1-10</sub>алкил, гетероцикллил, гетероцикллилC<sub>1-10</sub>алкил, карбоцикллил-(C<sub>1-10</sub>алкилен)<sub>p</sub>-R<sup>21</sup>-(C<sub>1-10</sub>алкилен)<sub>q</sub>- или гетероцикллил-(C<sub>1-10</sub>алкилен)<sub>r</sub>-R<sup>22</sup>-(C<sub>1-10</sub>алкилен)<sub>s</sub>-; при этом R<sup>10</sup> является необязательно замещенным по углероду одним или более заместителями, выбранными из R<sup>23</sup>; и при этом, если указанный гетероцикллил содержит группу-NH-, этот азот может быть необязательно замещен группой, выбранной из R<sup>24</sup>; или R<sup>10</sup> представляет собой группу формулы (VIB):

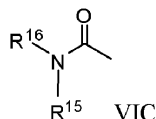


в которой

R<sup>11</sup> представляет собой водород или C<sub>1-6</sub>алкил;

R<sup>12</sup> и R<sup>13</sup> независимо выбраны из водорода, галогена, нитро, циано, гидроксид, амино, карбамоила, меркапто, сульфоамила, C<sub>1-10</sub>алкила, C<sub>2-10</sub>алкенила, C<sub>2-10</sub>алкинила, C<sub>1-10</sub>алкокси, C<sub>1-10</sub>алканоила, C<sub>1-10</sub>алканоилокси, N-(C<sub>1-10</sub>алкил)амино, N,N-(C<sub>1-10</sub>алкил)<sub>2</sub>амино, C<sub>1-10</sub>алканоиламино, N-(C<sub>1-10</sub>алкил)карбамоила, N,N-(C<sub>1-10</sub>алкил)<sub>2</sub>карбамоила, C<sub>1-10</sub>алкил S(O)<sub>a</sub>, где a равен от 0 до 2, N-(C<sub>1-10</sub>алкил)сульфамоила, N,N-(C<sub>1-10</sub>алкил)<sub>2</sub>сульфамоила, N-(C<sub>1-10</sub>алкил) сульфоамиламино, N,N-(C<sub>1-10</sub>алкил)<sub>2</sub>сульфамоиламино, карбоцикллил или гетероцикллил; при этом R<sup>12</sup> и R<sup>13</sup> могут быть независимо необязательно замещенными по углероду одним или более заместителями, выбранными из R<sup>23</sup>; и при этом, если указанный гетероцикллил содержит группу-NH-, этот азот может быть необязательно замещен группой, выбранной из R<sup>26</sup>;

R<sup>14</sup> выбран из водорода, галогена, нитро, циано, гидроксид, амино, карбамоила, меркапто, сульфоамила, гидроксиаминокарбонила, C<sub>1-10</sub>алкила, C<sub>2-10</sub>алкенила, C<sub>2-10</sub>алкинила, C<sub>1-10</sub>алкокси, C<sub>1-10</sub>алканоила, C<sub>1-10</sub>алканоилокси, N-(C<sub>1-10</sub>алкил)амино, N,N-(C<sub>1-10</sub>алкил)<sub>2</sub>амино, N,N,N-(C<sub>1-10</sub>алкил)<sub>3</sub>аммоний, C<sub>1-10</sub>алканоиламино, N-(C<sub>1-10</sub>алкил)карбамоила, N,N-(C<sub>1-10</sub>алкил)<sub>2</sub>карбамоила, C<sub>1-10</sub>алкил S(O)<sub>a</sub>, где a равен от 0 до 2, N-(C<sub>1-10</sub>алкил)сульфамоила, N,N-(C<sub>1-10</sub>алкил)<sub>2</sub>сульфамоила, N-(C<sub>1-10</sub>алкил)сульфоамиламино, N,N-(C<sub>1-10</sub>алкил)<sub>2</sub>сульфамоиламино, C<sub>1-10</sub>алкоксикарбониламино, карбоцикллил, карбоцикллилC<sub>1-10</sub>алкила, гетероцикллил, гетероцикллилC<sub>1-10</sub>алкила, карбоцикллил-(C<sub>1-10</sub>алкилен)<sub>p</sub>-R<sup>27</sup>-(C<sub>1-10</sub>алкилен)<sub>q</sub>- или гетероцикллил-(C<sub>1-10</sub>алкилен)<sub>r</sub>-R<sup>28</sup>-(C<sub>1-10</sub>алкилен)<sub>s</sub>-; при этом R<sup>14</sup> может быть необязательно замещенным по углероду одним или более заместителями, выбранными из R<sup>29</sup>; и при этом, если указанный гетероцикллил содержит группу-NH-, этот азот может быть необязательно замещен группой, выбранной из R<sup>30</sup>; или R<sup>14</sup> представляет собой группу формулы (VIC):



R<sup>15</sup> представляет собой водород или C<sub>1-6</sub>алкил;

R<sup>16</sup> представляет собой водород или C<sub>1-6</sub>алкил; при этом R<sup>16</sup> может быть необязательно замещенным по углероду одной или более группами, выбранными из R<sup>31</sup>;

p равен 1-3; при этом значения R<sup>7</sup> могут быть одинаковыми или различными;

R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup>, R<sup>23</sup>, R<sup>25</sup>, R<sup>29</sup> или R<sup>31</sup> независимо выбраны из галогена, нитро, циано, гидроксид, амино, карбамоила, меркапто, сульфоамила, гидроксиаминокарбонила, амидино, C<sub>1-10</sub>алкила, C<sub>2-10</sub>алкенила, C<sub>2-10</sub>алкинила, C<sub>1-10</sub>алкокси, C<sub>1-10</sub>алканоила, C<sub>1-10</sub>алканоилокси, (C<sub>1-10</sub>алкил)<sub>3</sub>силила, N-(C<sub>1-10</sub>алкил)амино, N,N-(C<sub>1-10</sub>алкил)<sub>2</sub>амино, N,N,N-(C<sub>1-10</sub>алкил)<sub>3</sub>аммоний, C<sub>1-10</sub>алканоиламино, N-(C<sub>1-10</sub>алкил)карбамоила, N,N-(C<sub>1-10</sub>алкил)<sub>2</sub>карбамоила, C<sub>1-10</sub>алкил S(O)<sub>a</sub>, где a равен от 0 до 2, N-(C<sub>1-10</sub>алкил)сульфамоила, N,N-(C<sub>1-10</sub>алкил)<sub>2</sub>сульфамоила, N-(C<sub>1-10</sub>алкил) сульфоамиламино, N,N-(C<sub>1-10</sub>алкил)<sub>2</sub>сульфамоиламино, C<sub>1-10</sub>алкоксикарбониламино, карбоцикллил, карбоцикллилC<sub>1-10</sub>алкила, гетероцикллил, гетероцикллилC<sub>1-10</sub>алкила, карбоцикллил-(C<sub>1-10</sub>алкилен)<sub>p</sub>-R<sup>32</sup>-(C<sub>1-10</sub>алкилен)<sub>q</sub>- или гетероцикллил-(C<sub>1-10</sub>алкилен)<sub>r</sub>-R<sup>33</sup>-(C<sub>1-10</sub>алкилен)<sub>s</sub>-; при этом R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup>, R<sup>23</sup>, R<sup>25</sup>, R<sup>29</sup> или R<sup>31</sup> могут быть независимо необязательно замещенным по углероду одним или более R<sup>34</sup>; и при этом, если указанный гетероцикллил содержит группу-NH-, этот азот может быть необязательно замещен группой, выбранной из R<sup>35</sup>;

R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>27</sup>, R<sup>28</sup>, R<sup>32</sup> или R<sup>33</sup> независимо выбраны из -O-, -NR<sup>36</sup>-, -S(O)<sub>x</sub>-, -NR<sup>36</sup>C(O)NR<sup>36</sup>-, -NR<sup>36</sup>C(S)NR<sup>36</sup>-, -OC(O)N=C-, -NR<sup>36</sup>C(O)- или -C(O)NR<sup>36</sup>-; при этом R<sup>36</sup> выбран из водорода или C<sub>1-6</sub> алкила, и x равен 0-2;

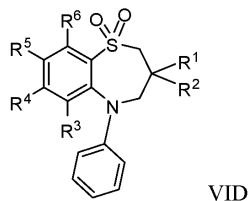
p, q, r и s независимо выбраны из 0-2;

R<sup>34</sup> выбран из галогена, гидроксид, циано, карбамоила, уреидо, амино, нитро, карбамоила, меркапто, сульфоамила, трифторметила, трифторметокси, метила, этила, метокси, этокси, винила, аллила, этинила, формила, ацетила, фоамидо, ацетиламино, ацетокси, метиламино, диметиламино, N-метилкарбамоила, N,N-диметилкарбамоила, метилтио, метилсульфинила, мезила, N-метилсульфоамила, N,N-диметилсульфоамила, N-метилсульфоамиламино и N,N-диметилсульфоамиламино;

R<sup>20</sup>, R<sup>24</sup>, R<sup>26</sup>, R<sup>30</sup> или R<sup>35</sup> независимо выбраны из C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>алканоила, C<sub>1-6</sub>алкилсульфонил, C<sub>1-6</sub>алкоксикарбонила, карбамоила, N-(C<sub>1-6</sub>алкил)карбамоила, N,N-(C<sub>1-6</sub>алкил)карбамоила, бензила, бензилоксикарбонила, бензоила и фенилсульфонил; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват

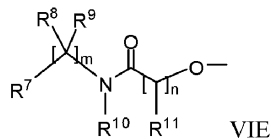
или сольват такой соли, или *in vivo* гидролизуемый сложный эфир, образованный на его свободном карбокси или гидроксигруппе, или *in vivo* гидролизуемый амид, образованный на его свободном карбоксигруппе.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы VI имеет структуру формулы VID:



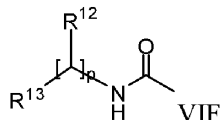
в которой

$R^1$  и  $R^2$  независимо выбраны из  $C_{1-6}$ алкила; один из  $R^4$  и  $R^5$  представляет собой группу формулы (VIE):



$R^3$  и  $R^6$  и другой из  $R^4$  и  $R^5$  независимо выбраны из водорода, гало, нитро, циано, гидроксигруппы, амина, карбоксигруппы, карбамоила, меркапто, сульфамойла,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{2-4}$ алкенила,  $C_{2-4}$ алкинила,  $C_{1-4}$ алкокси,  $C_{1-4}$ алканойла,  $C_{1-4}$ алканойлокси,  $N-(C_{1-4}алкил)амино$ ,  $N,N-(C_{1-4}алкил)_2амино$ ,  $C_{1-4}алканойламино$ ,  $N-(C_{1-4}алкил)карбамоила$ ,  $N,N-(C_{1-4}алкил)_2карбамоила$ ,  $C_{1-4}алкил S(O)_a$ , где  $a$  равен от 0 до 2,  $C_{1-4}алкоксикарбонил$ ,  $N-(C_{1-4}алкил)сульфамойла$  и  $N,N-(C_{1-4}алкил)_2сульфамойла$ ; при этом  $R^3$  и  $R^6$  и другой из  $R^4$  и  $R^5$  могут быть необязательно замещенными по углероду одним или более  $R^{14}$ ;

$R^7$  представляет собой карбоксигруппу, сульфогруппу, сульфидную, фосфонную,  $-P(O)(OR^a)(OR^b)$ ,  $P(O)(OH)(OR^a)$ ,  $-P(O)(OH)(R^a)$  или  $P(O)(OR^a)(R^b)$ , где  $R^a$  и  $R^b$  независимо выбраны из  $C_{1-6}$ алкила; или  $R^7$  представляет собой группу формулы (VIF):



$R^8$  и  $R^9$  независимо представляют собой водород,  $C_{1-4}$ алкил или насыщенную циклическую группу, или  $R^8$  и  $R^9$  вместе образуют  $C_{2-6}$ алкилен; при этом  $R^8$  и  $R^9$  или  $R^8$  и  $R^9$  вместе могут быть независимо необязательно замещенными по углероду одним или более заместителями, выбранными из  $R^{15}$ ; и при этом, если указанная насыщенная циклическая группа содержит фрагмент-NH-, этот азот может быть необязательно замещен одним или более  $R^{20}$ ;

$R^{10}$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил; при этом  $R^{10}$  является необязательно замещенным по углероду одним или более заместителями, выбранными из  $R^{24}$ ;

$R^{11}$  представляет собой водород,  $C_{1-4}$ алкил, карбоцикл или гетероцикл; при этом  $R^{11}$  является необязательно замещенным по углероду одним или более заместителями, выбранными из  $R^{16}$ ; и при этом, если указанный гетероцикл содержит фрагмент -NH-, этот азот может быть необязательно замещен одним или более  $R^{21}$ ;

$R^{12}$  представляет собой водород,  $C_{1-4}$ алкил, карбоцикл или гетероцикл; при этом  $R^{12}$  является необязательно замещенным по углероду одним или более заместителями, выбранными из  $R^{17}$ ; и при этом, если указанный гетероцикл содержит фрагмент -NH-, этот азот может быть необязательно замещен одним или более  $R^{22}$ ;

$R^{13}$  представляет собой карбоксигруппу, сульфогруппу, сульфидную, фосфонную,  $-P(O)(OR^c)(OR^d)$ ,  $-P(O)(OH)(OR^c)$ ,  $-P(O)(OH)(R^c)$  или  $-P(O)(OR^c)(R^d)$ , при этом  $R^c$  и  $R^d$  независимо выбраны из  $C_{1-6}$ алкила;

$m$  равен 1-3; при этом значения  $R^8$  и  $R^9$  могут быть одинаковыми или различными;

$n$  равен 1-3; при этом значения  $R^{11}$  могут быть одинаковыми или различными;

$r$  равен 1-3; при этом значения  $R^{12}$  могут быть одинаковыми или различными;

$R^{14}$  и  $R^{16}$  независимо выбраны из гало, нитро, циано, гидроксигруппы, амина, карбоксигруппы, карбамоила, меркапто, сульфамойла,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{2-4}$ алкенила,  $C_{2-4}$ алкинила,  $C_{1-4}$ алкокси,  $C_{1-4}$ алканойла,  $C_{1-4}$ алканойлокси,  $N-(C_{1-4}алкил)амино$ ,  $N,N-(C_{1-4}алкил)_2амино$ ,  $C_{1-4}алканойламино$ ,  $N-(C_{1-4}алкил)карбамоила$ ,  $N,N-(C_{1-4}алкил)_2карбамоила$ ,  $C_{1-4}алкил S(O)_a$ , где  $a$  равен от 0 до 2,  $C_{1-4}алкоксикарбонил$ ,  $N-(C_{1-4}алкил)сульфамойла$  и  $N,N-(C_{1-4}алкил)_2сульфамойла$ ; при этом  $R^{14}$  и  $R^{16}$  могут быть необязательно замещенными по углероду одним или более  $R^{18}$ ;

$R^{15}$  и  $R^{17}$  независимо выбраны из гало, нитро, циано, гидроксигруппы, амина, карбоксигруппы, карбамоила, меркапто, сульфамойла,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{2-4}$ алкенила,  $C_{2-4}$ алкинила,  $C_{1-4}$ алкокси,  $C_{1-4}$ алканойла,  $C_{1-4}$ алканойлокси,  $N-(C_{1-4}алкил)амино$ ,  $N,N-(C_{1-4}алкил)_2амино$ ,  $C_{1-4}алканойламино$ ,  $N-(C_{1-4}алкил)карбамоила$ ,  $N,N-(C_{1-4}алкил)_2карбамоила$ ,  $C_{1-4}алкил S(O)_a$ , где  $a$  равен от 0 до 2,  $C_{1-4}алкоксикарбонил$ ,  $N-(C_{1-4}алкил)сульфамойла$  и  $N,N-(C_{1-4}алкил)_2сульфамойла$ , карбоцикла, гетероцикла, сульфо, сульфидной, амидной,

фосфоно,  $-P(O)(OR^e)(OR^f)$ ,  $-P(O)(OH)(OR^e)$ ,  $-P(O)(OH)(R^e)$  или  $-P(O)(OR^e)(R^f)$ , где  $R^e$  и  $R^f$  независимо выбраны из  $C_{1-6}$ -алкила; при этом  $R^{15}$  и  $R^{17}$  могут быть независимо необязательно замещенными по углероду одним или более  $R^{19}$ ; и при этом, если указанный гетероцикл содержит фрагмент  $-NH-$ , этот азот может быть необязательно замещен одним или более  $R^{23}$ ;

$R^{18}$ ,  $R^{19}$  и  $R^{25}$  независимо выбраны из гало, гидроксид, циано, карбамоила, уреидо, amino, нитро, карбамоила, меркапто, сульфамойла, трифторметила, трифторметокси, метила, этила, метокси, этокси, винила, аллила, этинила, метоксикарбонил, формила, ацетила, фомамидо, ацетиламино, ацетокси, метиламино, диметиламино, N-метилкарбамоила, N,N-диметилкарбамоила, метилтио, метилсульфинила, мезила, N-метилсульфамойла, N,N-диметилсульфамойла;

$R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{23}$  и  $R^{26}$  независимо представляют собой  $C_{1-4}$ -алкил,  $C_{1-4}$ -алканойл,  $C_{1-4}$ -алкилсульфонил, сульфамойл, N-( $C_{1-4}$ -алкил)сульфамойл, N,N-( $C_{1-4}$ -алкил)<sub>2</sub>сульфамойл,  $C_{1-4}$ -алкоксикарбонил, карбамоил, N-( $C_{1-4}$ -алкил)карбамоил, N,N-( $C_{1-4}$ -алкил)<sub>2</sub>карбамоил, бензил, фенетил, бензоил, фенилсульфонил и фенил;

$R^{24}$  выбран из гало, нитро, циано, гидроксид, amino, карбокси, карбамоила, меркапто, сульфамойла,  $C_{1-4}$ -алкила,  $C_{2-4}$ -алкенила,  $C_{2-4}$ -алкинила,  $C_{1-4}$ -алкокси,  $C_{1-4}$ -алканойла,  $C_{1-4}$ -алканойлокси, N-( $C_{1-4}$ -алкил)амино, N,N-( $C_{1-4}$ -алкил)<sub>2</sub>амино,  $C_{1-4}$ -алканойламино, N-( $C_{1-4}$ -алкил)карбамоила, N,N-( $C_{1-4}$ -алкил)<sub>2</sub>карбамоила,  $C_{1-4}$ -алкил S(O)<sub>a</sub>, где a равен от 0 до 2,  $C_{1-4}$ -алкоксикарбонил, N-( $C_{1-4}$ -алкил)сульфамойла и N,N-( $C_{1-4}$ -алкил)<sub>2</sub>сульфамойла, карбоциклила, гетероциклила; при этом  $R^{24}$  может быть независимо необязательно замещенным по углероду одним или более  $R^{25}$ ; и при этом, если указанный гетероцикл содержит фрагмент  $-NH-$ , этот азот может быть необязательно замещен одним или более  $R^{26}$ ;

при этом любая насыщенная циклическая группа представляет собой полностью или частично насыщенное моно- или бициклическое кольцо, содержащее 3-12 атомов, из которых 0-4 атома выбраны из азота, серы или кислорода, которые могут быть связаны углеродом или азотом;

при этом любой гетероцикл представляет собой насыщенное, частично насыщенное или ненасыщенное моно или бициклическое кольцо, содержащее 3-12 атомов, из которых по меньшей мере один атом выбран из азота, серы или кислорода, который может быть связан углеродом или азотом, при этом группа  $-CH_2-$  может быть необязательно замещена  $-C(O)-$ , или кольцевой атом серы может быть необязательно окислен с образованием S-оксидов; и

при этом любой карбоцикл представляет собой насыщенное, частично насыщенное или ненасыщенное моно или бициклическое углеродное кольцо, которое содержит 3-12 атомов, при этом группа  $-CH_2-$  может быть необязательно замещена  $-C(O)-$ ;

или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы IV представляет собой 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-{(R)-1'-фенил-1'-[N'-(карбоксиметил)карбамоил]метил}карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин; 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N'-(S)-1-карбоксипропил]карбамоил]-4-гидроксibenзил}карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин; 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-{(R)-1'-фенил-1'-[N'-(карбоксиметил)карбамоил]метил}карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин; 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N'-(S)-1-карбоксиэтил]карбамоил]бензил}карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин; или его соль.

В некоторых вариантах осуществления любое соединение, описанное здесь, ковалентно конъюгировано с желчной кислотой с использованием любого пригодного способа. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные здесь, ковалентно связаны с циклодекстрином или биоразлагаемым полимером (например, полисахаридом).

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные здесь, являются системно неабсорбируемыми. Более того, в настоящем документе обеспечены соединения, которые ингибируют соли желчных кислот, рециркулирующие в желудочно-кишечный тракт индивидуума. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные здесь, могут не транспортироваться из просвета кишки и/или не взаимодействовать с ASBT. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные здесь, не оказывают воздействия, или оказывают минимальное воздействие на расщепление жира и/или абсорбцию. В определенных вариантах осуществления введение терапевтически эффективного количества любого соединения, описанного здесь, не вызывает желудочно-кишечное заболевание или лактоацидоз у индивидуума. В определенных вариантах осуществления соединения, описанные здесь, вводят перорально. В некоторых вариантах осуществления ASBT высвобождается в дистальном отделе подвздошной кишки. ASBT, совместимый со способами, описанными здесь, может представлять собой прямой ингибитор, аллостерический ингибитор или частичный ингибитор апикального натрий-зависимого транспортера желчных кислот.

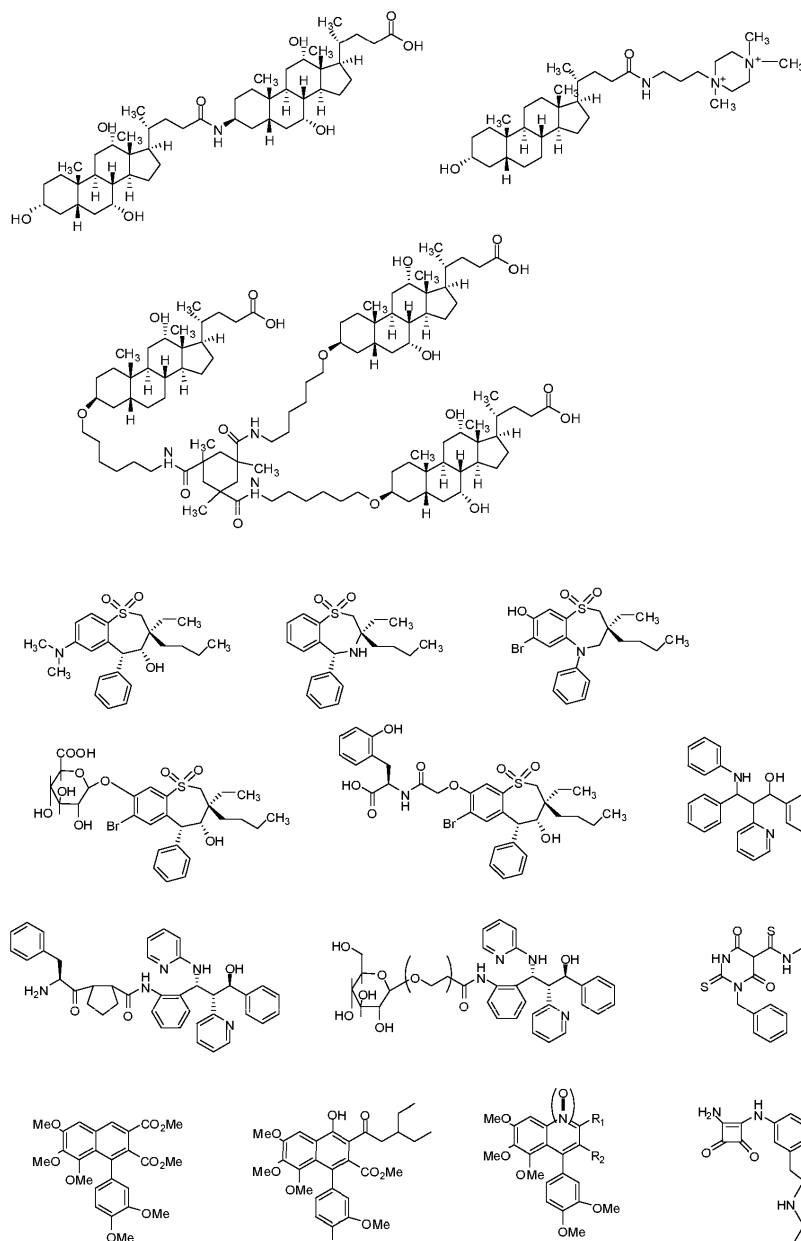
В определенных вариантах осуществления соединения, которые ингибируют ASBT или любые рекуперативные транспортеры желчных кислот, представляют собой соединения, которые описаны в Европейском патенте EP1810689, патентах США №№ 6458851, 7413536, 7514421, заявках на патент США №№ 2002/0147184, 2003/0119809, 2003/0149010, 2004/0014806, 2004/0092500, 2004/0180861, 2004/0180860, 2005/0031651, 2006/0069080, 2006/0199797, 2006/0241121, 2007/0065428, 2007/0066644,

2007/0161578, 2007/0197628, 2007/0203183, 2007/0254952, 2008/0070888, 2008/0070892, 2008/0070889, 2008/0070984, 2008/0089858, 2008/0096921, 2008/0161400, 2008/0167356, 2008/0194598, 2008/0255202, 2008/0261990, WO 2002/50027, WO2005/046797, WO2006/017257, WO2006/105913, WO2006/105912, WO2006/116499, WO2006/117076, WO2006/121861, WO2006/122186, WO2006/124713, WO2007/050628, WO2007/101531, WO2007/134862, WO2007/140934, WO2007/140894, WO2008/028590, WO2008/033431, WO2008/033464, WO2008/031501, WO2008/031500, WO2008/033465, WO2008/034534, WO2008/039829, WO2008/064788, WO2008/064789, WO2008/088836, WO2008/104306, WO2008/124505 и WO2008/130616; соединения, описанные в них, которые ингибируют рекуперативный транспортер желчных кислот, включены здесь путем отсылки.

В определенных вариантах осуществления соединения, которые ингибируют ASBT или любые рекуперативные транспортеры желчных кислот, представляют собой соединения, которые описаны в WO93/16055, WO94/18183, WO94/18184, WO96/05188, WO96/08484, WO96/16051, WO97/33882, WO98/38182, WO99/35135, WO98/40375, WO99/64409, WO99/64410, WO00/01687, WO00/47568, WO00/61568, DE 19825804, WO00/38725, WO00/38726, WO00/38727 (включая те соединения, которые имеют структуру 2,3,4,5-тетрагидро-1-бензотиазепин-1,1-диоксида), WO00/38728, WO01/66533, WO02/50051, EP0864582 (например, (3R,5R)-3-бутил-3-этил-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензо-тиазепин-8-ил (β-D-глюкопиранозидуроновая кислота, WO94/24087, WO98/07749, WO98/56757, WO99/32478, WO99/35135, WO00/20392, WO00/20393, WO00/20410, WO00/20437, WO01/34570, WO00/35889, WO01/68637, WO01/68096, WO02/08211, WO03/020710, WO03/022825, WO03/022830, WO03/022861, JP10072371, патентах США №№ 5910494; 5723458; 5817,652; 5,663,165; 5998400; 6465451, 5994391; 6107494; 6387924; 6784201; 6875877; 6740663; 6852753; 5070103, 6114322, 6020330, 7179792, EP251315, EP417725, EP489-423, EP549967, EP573848, EP624593, EP624594, EP624595, EP869121, EP1070703, WO04/005247, соединения, которые были описаны как обладающие активностью IBAT в лекарственных средствах будущего (Drugs of the Future), 24, 425-430 (1999), Journal of Medicinal Chemistry, 48, 5837-5852, (2005) и Current Medicinal Chemistry, 13, 997-1016, (2006); соединения, описанные здесь, которые ингибируют рекуперативный транспорт желчных кислот, включены здесь путем отсылки.

В некоторых вариантах осуществления соединения, которые ингибируют ASBT или любой рекуперативный транспортер желчных кислот, представляют собой бензотиазепины, бензотиазепины (включая 1,2-бензотиазепины; 1,4-бензотиазепины; 1,5-бензотиазепины; и/или 1,2,5-бензотиадиазепины). В некоторых вариантах осуществления соединения, которые ингибируют ASBT или любой рекуперативный транспортер желчных кислот, включают и не ограничиваются S-8921 (раскрыт в EP597107, WO 93/08155), 264W94 (GSK) раскрыт в WO 96/05188; SC-435 (1-[4-[4-[(4R,5R)-3,3-дибутил-7-(диметиламино)-2,3,4,5-тетрагидро-4-гидрокси-1,1-диоксидо-1-бензотиазепин-5-ил]фенокси]бутил]4-аза-1-азо-ниабицикло[2.2.2]октан метансульфонатная соль), SC-635 (Searle); 2164U90 (3-бутил-3-этил-2,3,4,5-тетрагидро-5-фенил-1,4-бензотиазепин 1,1-диоксид); BARI-1741 (Aventis SA), AZD 7508 (Astra Zeneca); бариксипат (11-(D-глюконамидо)-N-{2-[(1S,2R,3S)-3-гидрокси-3-фенил-2-(2-пиридил)-1-(2-пиридиламино)пропил]фенил}ундеканамид) или им подобные, или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления ASBTi представляет собой:





В определенных вариантах осуществления соединения, описанные здесь, содержат один или несколько хиральных центров. Так, например, все стереоизомеры являются рассмотренными в настоящем документе. В различных вариантах осуществления соединения, описанные здесь, присутствуют в оптически активных или рацемических формах. Следует понимать, что соединения по настоящему изобретению охватывают рацемические, оптически активные, региоизомерные и стереоизомерные формы или их комбинации, которые проявляют терапевтически полезные свойства, описанные здесь. Получение оптически активных форм достигается любым пригодным способом, включая в качестве неограничивающего примера, разделение рацемической формы с использованием методов рекристаллизации, путем синтеза из оптически активных исходных материалов, путем хирального синтеза или путем хроматографического разделения с применением хиральной неподвижной фазы. В некоторых вариантах осуществления смеси одного или нескольких изомеров используются в качестве терапевтического соединения, описанного здесь. В определенных вариантах осуществления соединения, описанные здесь, содержат один или несколько хиральных центров. Эти соединения получены с помощью любого способа, включая энантиоселективный синтез, и/или разделение смеси энантиомеров и/или диастереомеров. Расщепление соединений и их изомеров достигается любым способом, включая в качестве неограничивающего примера химические процессы, ферментативные процессы, фракционную кристаллизацию, дистилляцию, хроматографию и тому подобное.

Соединения, описанные здесь, и другие родственные соединения, содержащие различные заместители, получены с использованием методов и материалов, описанных здесь и, например, в Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes

1-40 (John Wiley and Sons, 1991), Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989), March, Advanced Organic Chemistry 4<sup>th</sup> Ed., (Wiley 1992); Carey and Sundberg, Advanced Organic Chemistry 4<sup>th</sup> Ed., Vols. A and B (Plenum 2000, 2001), и Green and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis 3<sup>rd</sup> Ed., (Wiley 1999) (все из которых включены здесь путем отсылки). Общие способы получения соединения, описанные здесь, модифицированы путем использования соответствующих реагентов и условий для введения различных фрагментов, содержащихся в представленных здесь формулах. В качестве руководства используются следующие способы синтеза.

#### **Образование ковалентных связей посредством взаимодействия электрофила и нуклеофила**

Соединения, описанные здесь, модифицированы с применением различных электрофилов и/или нуклеофилов для образования новых функциональных групп или заместителей. В табл. А, озаглавленной "Примеры ковалентных связей и их предшественников", перечислены выбранные неограничивающие примеры ковалентных связей и функциональных групп-предшественников, образующих ковалентные связи. Табл. А можно использовать в качестве руководства по множеству имеющихся в распоряжении комбинаций электрофилов и нуклеофилов, обеспечивающих ковалентные связи. Функциональные группы-предшественники показаны как электрофильные группы и нуклеофильные группы. Таблица А: Примеры ковалентных связей и их предшественников

Продукт ковалентного связывания	Электрофил	Нуклеофил
Карбоксамиды	Активированные сложные эфиры	амины/анилины
Карбоксамиды	ацилазиды	амины/анилины
Карбоксамиды	галогенангидриды	амины/анилины
Сложные эфиры	галогенангидриды	спирты/фенолы
Сложные эфиры	ацилнитрилы	спирты/фенолы
Карбоксамиды	ацилнитрилы	амины/анилины
Имины	Альдегиды	амины/анилины
Гидразоны	Альдегиды или кетоны	Гидразины
Оксимы	Альдегиды или кетоны	Гидроксилламины
Алкиламины	алкилгалогениды	амины/анилины
Сложные эфиры	алкилгалогениды	Карбоновые кислоты
Тиоэфиры	алкилгалогениды	Тиолы
Сложные эфиры	алкилгалогениды	спирты/фенолы
Тиоэфиры	алкилсульфонаты	Тиолы
Сложные эфиры	алкилсульфонаты	Карбоновые кислоты
Сложные эфиры	алкилсульфонаты	спирты/фенолы
Сложные эфиры	Ангидриды	спирты/фенолы
Карбоксамиды	Ангидриды	амины/анилины
Тиофенолы	арилгалогениды	Тиолы

Ариламины	арилгалогениды	Амины
Простые тиоэфиры	Азиндины	Тиолы
Боронатные эфиры	Боронаты	Гликоли
Карбоксамиды	Карбоновые кислоты	амины/анилины
Сложные эфиры	Карбоновые кислоты	Спирты
гидразины	Гидразиды	Карбоновые кислоты
<i>N</i> -ацилкарбамиды или ангидриды	карбодимиды	Карбоновые кислоты
Сложные эфиры	диазоалканы	Карбоновые кислоты
Простые тиоэфиры	Эпоксиды	Тиолы
Простые тиоэфиры	галогенацетамиды	Тиолы
Аммотриазины	галогентриазины	амины/анилины
Триазиниловые простые эфиры	галогентриазины	спирты/фенолы
Амидины	имидоэфиры	амины/анилины
Карбамиды	Изоцианаты	амины/анилины
Уретаны	Изоцианаты	спирты/фенолы
Тиокарбамиды	Изотиоцианаты	амины/анилины
Тиоэфиры	Малеимиды	Тиолы
Фосфитные эфиры	Фосфорамидиты	Спирты
Силильные эфиры	силилгалогениды	Спирты
Алкиламины	Сульфонатные сложные эфиры	амины/анилины
Тиоэфиры	Сульфонатные сложные эфиры	Тиолы
Сложные эфиры	Сульфонатные сложные эфиры	Карбоновые кислоты
Простые эфиры	Сульфонатные сложные эфиры	Спирты
Сульфонамиды	Сульфонилгалогениды	амины/анилины
Сульфонатные сложные эфиры	Сульфонилгалогениды	фенолы/спирты

### Использование защитных групп

В описанных реакциях может быть необходимой защита реакционноспособных функциональных групп, например гидроксид-, амино-, имино-, тио- или карбоксигрупп, когда их требуется сохранить в конечных продуктах, чтобы избежать их нежелательного участия в реакциях. Защиту групп используют для того, чтобы заблокировать некоторые или все реакционноспособные фрагменты и предотвратить участия таких групп в химических реакциях до удаления защитной группы. В некоторых вариантах осуществления предполагается, что каждая защитная группа может быть удалена различными способами. Защитные группы, отщепляемые в полностью несовместимых условиях реакции, удовлетворяют требованиям дифференциального удаления.

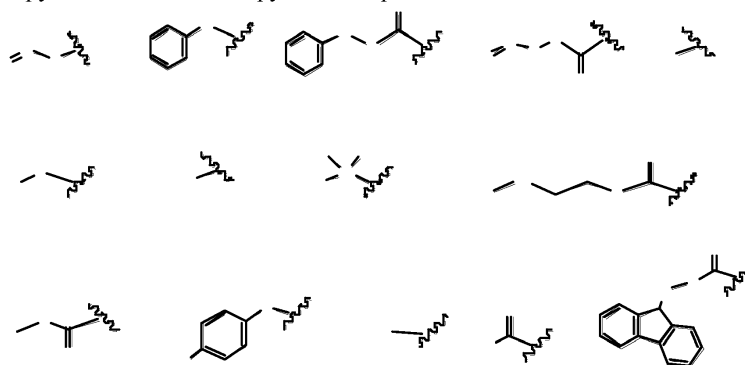
В некоторых вариантах осуществления защитные группы удаляют с помощью кислоты, основания, восстановительных условий (таких как, например, гидрогенолиза), и/или окислительных условий. Такие группы, как тритил, диметокситритил, ацеталь и трет-бутилдиметилсилил являются кислото-неустойчивыми и используются для защиты реакционноспособных карбоксильных и гидроксильных фрагментов в присутствии аминогрупп, защищенных карбобензоксигруппами (Cbz-группами), удаляемыми путем гидрогенолизом, и флуоренилметоксикарбонильными группами (Fmoc-группами), неустойчивыми к основаниям. Реакционноспособные группы карбоновых кислот и гидроксильные группы можно заблокировать группами, неустойчивыми к основаниям, такими как, но без ограничения, метил, этил и ацетил, в присутствии аминов, заблокированных группами, неустойчивыми к кислотам, такими как трет-

бутилкарбамат, или карбаматами, устойчивыми как к кислотам, так и к основаниям, но удаляемыми гидролизом.

В некоторых вариантах осуществления реакционноспособные фрагменты карбоновых кислот и гидроксильные группы заблокированы защитными группами, удаляемыми гидролизом, такими как бензильная группа, в то время как аминогруппы, способные присоединять водород от кислот, заблокированы группами, неустойчивыми к основаниям, такими как Фмос-группа. Реакционноспособные фрагменты карбоновых кислот защищены путем превращения в простые сложноэфирные соединения, примеры которых приведены здесь, включая превращение в алкиловые сложные эфиры, или заблокированы защитными группами, удаляемыми окислением, такими как 2,4-диметоксibenзил, в то время как коэкспрессирующиеся аминогруппы заблокированы неустойчивыми к фторидам силилкарбаматами.

Аллильные блокирующие группы применимы в присутствии защитных групп кислот и оснований, поскольку первые являются стабильными и могут быть впоследствии удалены металлическими или пикислотными катализаторами. Например, защита заблокированной аллилом карбоновой кислоты может быть удалена Pd<sup>0</sup>-катализируемой реакцией в присутствии неустойчивых к кислотам трет-бутилкарбаматных или неустойчивых к основаниям ацетатных защитных групп аминов. Еще другой формой защитной группы является смола, к которой может быть присоединено соединение или промежуточный продукт. Поскольку остаток присоединен к смоле, функциональная группа заблокирована и не может взаимодействовать. При высвобождении из смолы функциональная группа доступна для взаимодействия.

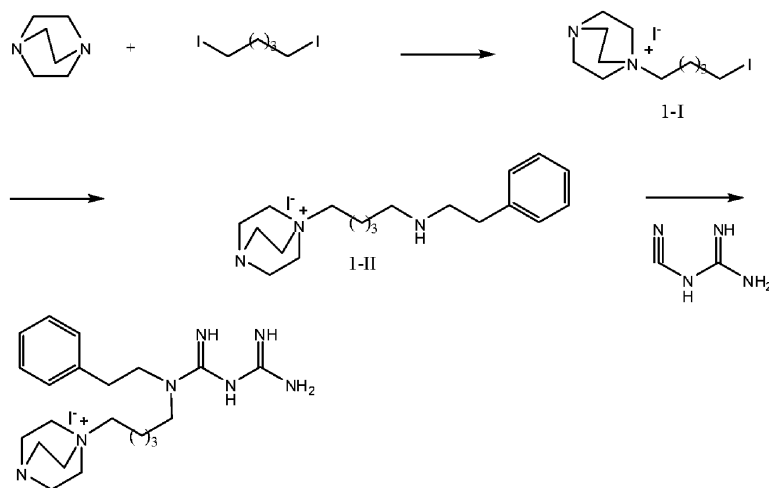
Типичные блокирующие/защитные группы выбраны из:



Другие защитные группы и подробное описание методик, применимых для создания защитных групп, и их удаление описаны в Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999, и Kocienski, *Protective Groups*, Thieme Verlag, New York, NY, 1994, которые включены здесь путем отсылки для такого раскрытия.

В некоторых вариантах осуществления ASBTI, описанные здесь, синтезированы как описано, например, в WO96/05188, патентах США №№ 5994391; 7238684; 6906058; 6020330; и 6114322. В некоторых вариантах осуществления ASBTI, описанные здесь, синтезированы из соединений, которые доступны из коммерческих источников, или которые приготовлены с использованием способов, приведенных здесь. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные здесь, получены в соответствии со способом, представленным на схеме 1.

Схема 1

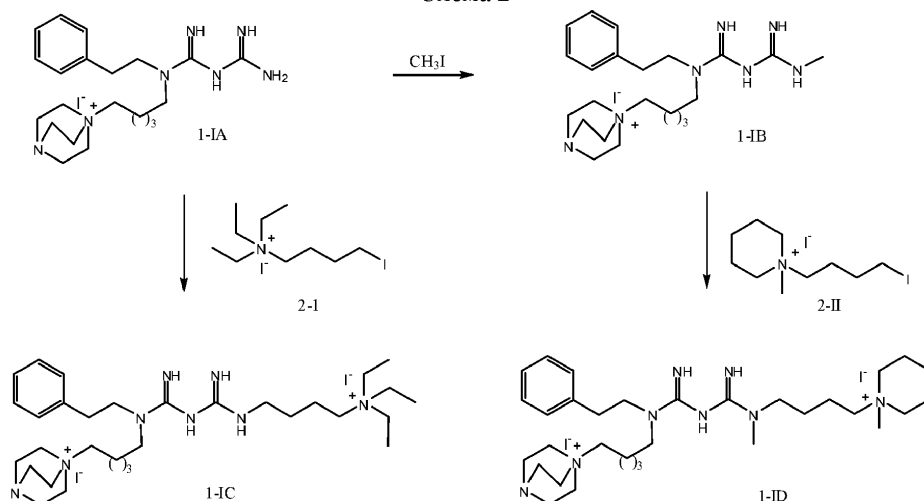


В определенных вариантах осуществления синтез начинают с реакции 1,4-диазабицикло [2.2.2]октана с 4-йодо-1-хлорбутаном для обеспечения соединения структуры 1-I. Такие соединения приготовлены любым пригодным способом, например, как представлено в Tremont, S. J. et. al., *J. Med. Chem.*

2005, 48, 5837-5852. Соединение структуры 1-I затем подвергают реакции с фенетиламином для обеспечения соединения структуры 1-II. Соединение структуры 1-II затем взаимодействует с дициандиамидом с получением соединения формулы I.

В некоторых вариантах осуществления первое соединение формулы III подвергают дополнительной реакции для обеспечения второго соединения формулы III, как показано на схеме 2 ниже.

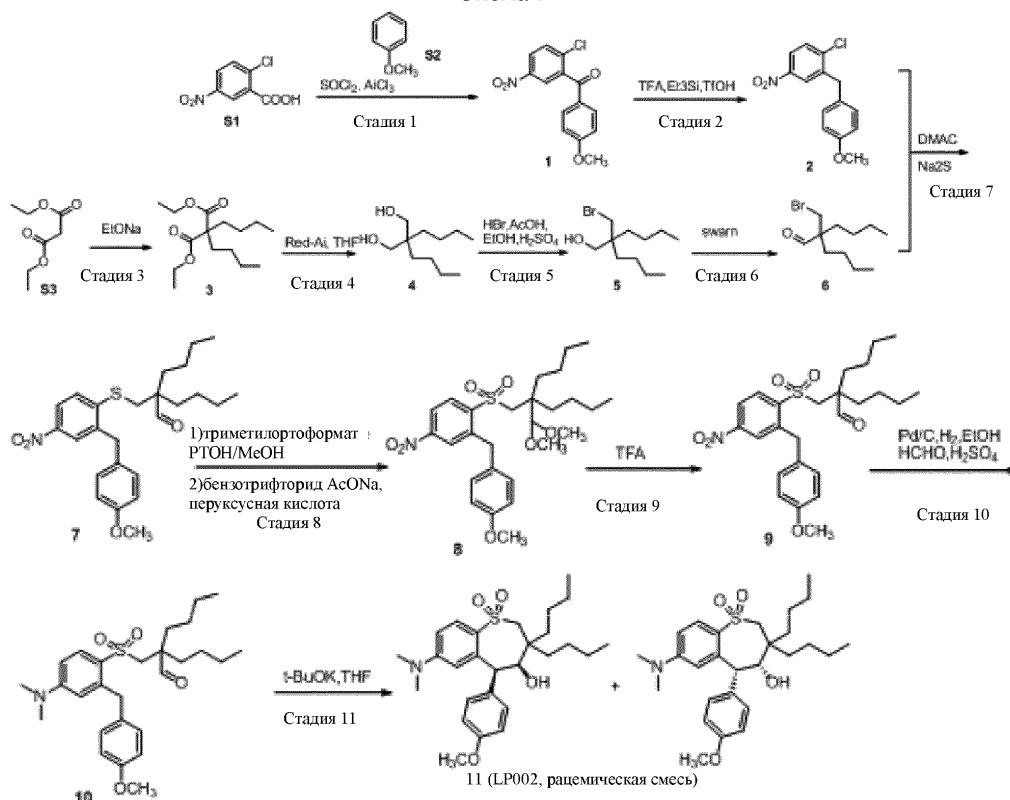
Схема 2

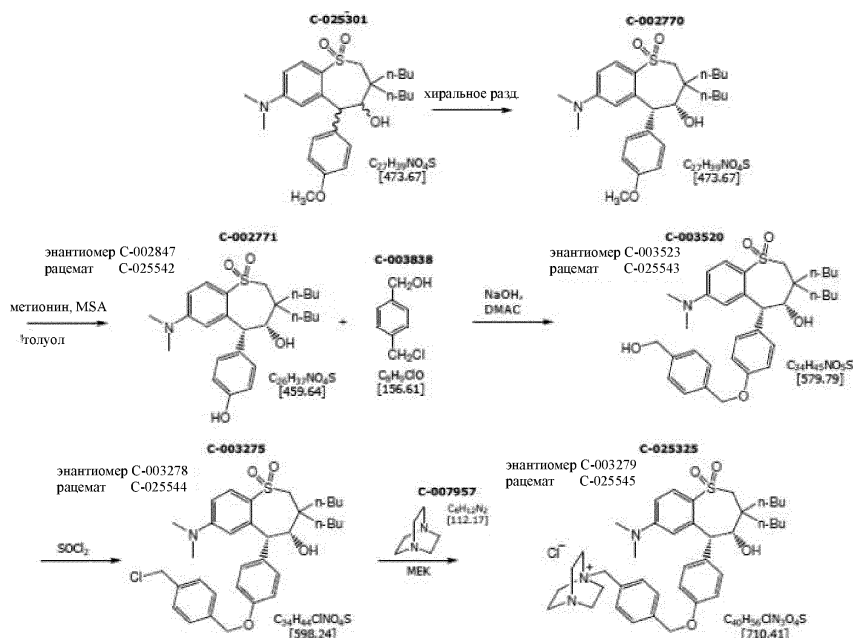


Первое соединение Формулы III, 1-IA, алкилируют иодометаном для обеспечения второго соединения формулы III, 1-IB. Алкилирование 1-IB соединением структуры 2-II обеспечивает следующее соединение формулы III, IC. В альтернативном варианте осуществления первое соединение формулы III, 1-IA, алкилируют соединением структуры 2-I для обеспечения второго соединения формулы III, 1-IC.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные здесь, получены в соответствии со способом, представленным на схеме 3.

Схема 3





### Общие определения

Термин "желчная кислота", используемый здесь, включает стероидные кислоты (и/или их карбоксилатный анион) и их соли, обнаруживаемые в желчи животного (например, человека), включая, в качестве неограничивающего примера, холевую кислоту, холат, дезоксихолевую кислоту, дезоксхолат, гиодезоксихолевую кислоту, гиодезоксхолат, гликохолевую кислоту, гликохолат, таурохолевую кислоту, таурохолат, хенодезоксихолевую кислоту, урсодезоксихолевую кислоту, урсодиол, тауроурсодезоксихолевую кислоту, гликоурсодезоксихолевую кислоту, 7-В-метилхолевую кислоту, метил-литохолевую кислоту, хенодезоксхолат, литохолевую кислоту, литохолат и тому подобное. Таурохолевая кислота и/или таурохолат называются здесь как ТСА. Любая ссылка на желчную кислоту, используемую здесь, включает ссылку на желчную кислоту, одну и только одну желчную кислоту, одну или несколько желчных кислот, или по меньшей мере одну желчную кислоту. Таким образом, термины "желчная кислота", "соль желчной кислоты", "желчная кислота/соль", "желчные кислоты", "желчные соли" и "желчные кислоты/соли" используются здесь взаимозаменяемо, если не указано иное. Любая ссылка на желчную кислоту, используемую здесь, включает ссылку на желчную кислоту или ее соль. Кроме того, фармацевтически приемлемые сложные эфиры желчных кислот необязательно используются как "желчные кислоты", описанные здесь, например, желчные кислоты/соли, конъюгированные с аминокислотой (например, глицин или таурин). Другие сложные эфиры желчных кислот включают, например, замещенный или незамещенный алкильный сложный эфир, замещенные или незамещенные гетероалкильные сложные эфиры, замещенные или незамещенные арильные сложные эфиры, замещенные или незамещенные гетероарильные сложные эфиры и тому подобное. Например, термин "желчная кислота" включает холевую кислоту, конъюгированную с глицином или таурином: гликохолат и таурохолат, соответственно (и их соли). Любая ссылка на желчную кислоту, используемую здесь, включает ссылку на идентичное соединение, полученное природным или синтетическим путем. Кроме того, должно быть понятно, что любая ссылка на компонент (желчную кислоту или иное) в единственном числе, используемый здесь, включает ссылку на один и только один, один или несколько, или по меньшей мере один из таких компонентов. Сходным образом, ссылка на компонент во множественном числе, используемый здесь, включает ссылку на один и только один, один или несколько, или по меньшей мере один из таких компонентов, если не указано иное.

Термин "субъект", "пациент" или "индивидуум" используется здесь взаимозаменяемо и относится к млекопитающим или не млекопитающим, например, страдающим расстройством, описанным здесь. Примеры млекопитающих включают, но без ограничения, любого члена класса Млекопитающие: человека, приматов, не являющихся людьми, таких как шимпанзе и другие виды человекообразных обезьян и обезьян; сельскохозяйственных животных, таких как крупный рогатый скот, лошади, овцы, козы, свиньи; домашних животных, таких как кролики, собаки и кошки; лабораторных животных, включая грызунов, таких как крысы, мыши и морские свинки, и тому подобное. Примеры животных, не являющихся млекопитающими, включают, но без ограничения, птиц, рыб и тому подобное. В одном варианте осуществления способов и композиций, представленных здесь, млекопитающе представляет собой человека.

Термин "примерно", используемый здесь, включает любое значение, которое находится в пределах 10% от желаемой величины.

Термин "между", используемый здесь, включает нижние и верхние значения диапазона.

Термин "толстая кишка", используемый здесь, включает слепую кишку, восходящую ободочную кишку, правый изгиб ободочной кишки, левый изгиб ободочной кишки, нисходящую ободочную кишку и сигмовидную ободочную кишку.

Термин "композиция", используемый здесь, включает раскрытие композиции и композиции, вводимой в способе, описанном здесь. Кроме того, в некоторых вариантах осуществления композиция по настоящему изобретению представляет собой или содержит "препарат", пероральную лекарственную форму или ректальную лекарственную форму, как описано здесь.

Термины "лечить", "лечение" или "процесс лечения" и другие грамматические эквиваленты, используемые здесь, включают облегчение, подавление или уменьшение интенсивности симптомов, уменьшение или ингибирование тяжести, уменьшение случаев возникновения, уменьшение или ингибирование повторного возникновения, задержку начала, задержку повторного возникновения, смягчение или ослабление заболевания или симптомов состояния, уменьшение причин, лежащих в основе симптомов, подавление заболевания или состояния, например, прекращение развития заболевания или состояния, облегчение заболевания или состояния, индукцию регрессии заболевания или состояния, облегчение состояния, вызванного заболеванием или состоянием, или прекращение симптомов заболевания или состояния. Термины дополнительно включают достижение терапевтического эффекта. Под терапевтическим результатом подразумевается устранение или уменьшение основного расстройства, по поводу которого проводится лечение, и/или устранение или ослабление одного или нескольких физиологических симптомов, связанных с основным расстройством в такой степени, чтобы у пациента наблюдалось улучшение.

Термин "предупреждать", "предупреждающий" или "предупреждение" и другие грамматические эквиваленты, используемые здесь, включают предотвращение дополнительных симптомов, предупреждение основных причин симптомов, ингибирование заболевания или состояния, например, купирование развития заболевания или состояния, и предполагает включение профилактики. Термины дополнительно включают достижение профилактического эффекта. Для профилактического эффекта композиции необязательно вводят пациенту, имеющему риск развития конкретного заболевания, пациенту, сообщившему об одном или нескольких физиологических симптомах заболевания, или пациенту, имеющему риск повторного возникновения заболевания.

В случае, когда рассматриваются комбинированные терапии или способы предупреждения, не предполагается, что агенты, описанные здесь, будут ограничены конкретной природой комбинации. Например, агенты, описанные здесь, необязательно вводят в комбинации в виде простой смеси, а также химических гибридов. Примером последнего является, когда агент ковалентно связан с нацеливающим носителем или с активным фармацевтическим средством. Ковалентное связывание может быть выполнено многими способами, такими как, но без ограничения, использование коммерчески доступного сшивающего агента. Кроме того, комбинированные терапии необязательно вводят раздельно или параллельно.

Используемые здесь термины "фармацевтическая комбинация", "введение дополнительной терапии", "введение дополнительного терапевтического агента" и тому подобное относится к фармацевтической терапии, являющейся результатом смешения или комбинирования более чем одного активного ингредиента, и включающей как фиксированные, так и нефиксированные комбинации активных ингредиентов. Термин "фиксированная комбинация" означает, что по меньшей мере один из агентов, описанных здесь, и по меньшей мере один сопутствующий агент, оба, вводят пациенту совместно в форме одного объекта или дозы. Термин "нефиксированная комбинация" означает, что по меньшей мере один из агентов, описанных здесь, и по меньшей мере один сопутствующий агент вводят пациенту в виде отдельных объектов либо совместно, либо одновременно, либо последовательно с изменяющимися промежутками времени между введениями, при этом такое введение обеспечивает эффективные уровни двух или более агентов в организме пациента. В некоторых случаях сопутствующий агент вводят сразу или в течение периода времени, после чего вводят агент сразу или в течение периода времени. В других случаях сопутствующий агент вводят в течение периода времени, после чего применяют терапию, включающую введение обоих, сопутствующего агента и агента. В еще других вариантах осуществления агент вводят сразу или в течение периода времени, после чего вводят сопутствующий агент сразу или в течение периода времени. Это также применимо к смешанной терапии, например, введению трех или более активных ингредиентов.

Используемые здесь термины "совместное введение", "введение в комбинации с" и их грамматические эквиваленты включают введение выбранных терапевтических агентов одному пациенту, и предполагают включение схем лечения, в которых агенты вводят одинаковым или различным способом введения, или в одно и то же или разное время. В некоторых вариантах осуществления агенты, описанные здесь, будут совместно вводиться с другими агентами. Эти термины охватывают введение двух или более агентов животному таким образом, что оба агента и/или их метаболиты присутствуют у животного одновременно. Они включают одновременное введение в отдельных композициях, введение в разное время в отдельных композициях, и/или введение в композиции, в которой присутствуют оба агента. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления агенты, описанные здесь, и другой агент(ы) вводят в

одной композиции. В некоторых вариантах осуществления агенты, описанные здесь, и другой агент(ы) смешаны в композиции.

Термин "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество", используемый здесь, относится к количеству по меньшей мере одного вводимого агента, достаточному для достижения желаемого результата, например, облегчения, в некоторой степени, одного или более симптомов заболевания или состояния, по поводу которого проводится лечение. В определенных случаях результатом является уменьшение и/или облегчение признаков, симптомов или причин заболевания, или любое другое желаемое изменение биологической системы. В определенных случаях "эффективное количество" для терапевтических применений представляет собой количество композиции, содержащей агент, описанный здесь, необходимое для обеспечения клинически значимого уменьшения заболевания. Подходящее "эффективное" количество в каждом отдельном случае определяется с применением любых пригодных методов, таких как исследование с увеличением дозы.

Термины "вводить", "вводимое", "введение" и тому подобное, используемые здесь, относятся к способам, которые могут быть использованы для обеспечения доставки агентов или композиций в желаемый участок биологического действия. Эти способы включают, но без ограничения, пероральные способы, интрадуоденальные способы, парентеральное инъецирование (включая внутривенное, подкожное, интраперитонеальное, внутримышечное, внутрисосудистое или инфузию), местное и ректальное введение. Способы введения, которые необязательно используются с агентами и способами, описанными здесь, можно найти в источниках, например, Goodman and Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, current ed.; Pergamon; and Remington's, *Pharmaceutical Sciences* (current edition), Mack Publishing Co., Easton, Pa. В определенных вариантах осуществления агенты и композиции, описанные здесь, вводят перорально.

Термин "фармацевтически приемлемый", используемый здесь, относится к материалу, который не устраняет биологическую активность или свойства агентов, описанных здесь, и является относительно нетоксичным (то есть токсичность материала значительно превышает пользу материала). В некоторых случаях фармацевтически приемлемый материал может быть введен индивидууму без вызывания значимых нежелательных биологических эффектов или значимого взаимодействия вредным образом с любым из компонентов композиции, в которой он содержится.

Термин "носитель", используемый здесь, относится к относительно нетоксичным химическим агентам, которые, в определенных случаях, способствуют введению агента в клетки или ткани.

Термин "несистемный" или "минимально абсорбируемый", используемый здесь, относится к низкой системной биодоступности и/или абсорбции введенного соединения. В некоторых случаях несистемное соединение представляет собой соединение, которое является по существу не абсорбируемым системно. В некоторых вариантах осуществления композиции ASBTI, описанные здесь, доставляют ASBTI в дистальный отдел подвздошной кишки, толстую кишку и/или прямую кишку, и несистемно (например, основная часть ASBTI абсорбируется несистемно). В некоторых вариантах осуществления системная абсорбция несистемного соединения составляет <0.1%, <0.3%, <0.5%, <0.6%, <0.7%, <0.8%, <0.9%, <1%, <1.5%, <2%, <3% или <5 % введенной дозы (мас.% или мол.%). В некоторых вариантах осуществления системная абсорбция несистемного соединения составляет <10 % введенной дозы. В некоторых вариантах осуществления системная абсорбция несистемного соединения составляет <15% введенной дозы. В некоторых вариантах осуществления системная абсорбция несистемного соединения составляет <25% введенной дозы. В альтернативном подходе несистемный ASBTI представляет собой соединение, которое имеет более низкую системную биодоступность по сравнению с системной биодоступностью системного ASBTI (например, соединение 100A, 100C). В некоторых вариантах осуществления биодоступность несистемного ASBTI, описанного здесь, составляет <30%, <40%, <50%, <60% или <70% биодоступности системного ASBTI (например, соединение 100A, 100C).

В другом альтернативном подходе композиции, описанные здесь, формулированы для доставки <10% введенной дозы ASBTI системно. В некоторых вариантах осуществления композиции, описанные здесь, формулированы для доставки <20% введенной дозы ASBTI системно. В некоторых вариантах осуществления композиции, описанные здесь, формулированы для доставки <30% введенной дозы ASBTI системно. В некоторых вариантах осуществления композиции, описанные здесь, формулированы для доставки <40 % введенной дозы ASBTI системно. В некоторых вариантах осуществления композиции, описанные здесь, формулированы для доставки <50% введенной дозы ASBTI системно. В некоторых вариантах осуществления композиции, описанные здесь, формулированы для доставки <60 % введенной дозы ASBTI системно. В некоторых вариантах осуществления композиции, описанные здесь, формулированы для доставки <70% введенной дозы ASBTI системно. В некоторых вариантах осуществления системная абсорбция определяется любым пригодным способом, включая общее циркулирующее количество, количество, очищенное после введения или тому подобное.

Термин "ингибитор ASBT" относится к соединению, которое ингибирует апикальный натрий-зависимый транспорт желчных кислот или любой рекуперативный транспорт солей желчных кислот. Термин апикальный натрий-зависимый транспортер желчи (ASBT) используется взаимозаменяемо с термином подвздошный транспортер желчных кислот (IBAT).



Термин "усиление энтероэндокринной секреции пептида" относится к достаточному увеличению уровня энтероэндокринного пептидного агента, например, для лечения любого заболевания или нарушения, описанного здесь. В некоторых вариантах осуществления усиленная энтероэндокринная секреция пептида направляет в обратную сторону или ослабляет симптомы холестаза или холестатического заболевания печени.

В различных вариантах осуществления фармацевтически приемлемые соли, описанные здесь, включают, в качестве неограничивающего примера, нитрат, хлорид, бромид, фосфат, сульфат, ацетат, гексафторфосфат, цитрат, глюконат, бензоат, пропионат, бутират, сульфосалицилат, малеат, лаурат, малат, фумарат, сукцинат, тартрат, амсонат, памоат, п-толуолсульфонат, мезилат и тому подобное. Кроме того, фармацевтически приемлемые соли включают, в качестве неограничивающего примера, соли щелочноземельных металлов (например, кальция или магния), соли щелочных металлов (например, натрий-зависимые или калий), аммониевые соли и тому подобное.

Термин "необязательно замещенный" или "замещенный" означает, что указанная группа замещена одной или более чем одной дополнительной группой(ами). В определенных вариантах осуществления одна или более чем одна дополнительная группа(ы) индивидуально или независимо выбрана из амида, сложного эфира, алкила, циклоалкила, гетероалкила, арила, гетероарила, гетероалициклического соединения, гидроксид, алкокси, арилокси, алкилтио, арилтио, алкилсульфоксида, арилсульфоксида, сложного эфира, алкилсульфона, арилсульфона, циано, галогена, алкоила, алкоилоксо, изоцианато, тиоцианато, изотиоцианато, нитро, галогеналкила, галогеналкокси, фторалкила, amino, алкил-amino, диалкил-amino, амидо.

"Алкильная" группа относится к алифатической углеводородной группе. Ссылка на алкильную группу включает "насыщенный алкил" и/или "ненасыщенный алкил". Алкильная группа, насыщенная или ненасыщенная, включает разветвленные, с прямой цепью или циклические группы. В качестве примера только, алкил включает метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изопентил, нео-пентил и гексил. В некоторых вариантах осуществления алкильные группы включают, но не ограничиваются, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, гексил, этенил, пропенил, бутенил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и тому подобное. "Низший алкил" представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил. "Гетероалкильная" группа замещает любой из углеродов алкильной группы гетероатомом, имеющим подходящее число присоединенных атомов водорода (например, группа CH<sub>2</sub> к группе NH или группе O).

Термин "алкилен" относится двухвалентному алкильному радикалу. Любая из указанных выше мновалентных алкильных групп может быть алкиленом путем вычитания второго атома водорода из алкила. В одном аспекте алкилен представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> алкилен. В другом аспекте алкилен представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилен. Типичные алкиленовые группы включают, но без ограничения, -CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, и тому подобное.

"Алкокси" группа относится к группе (алкил)O-, в которой алкил является таким, как определено здесь.

Термин "алкиламин" относится к группе -N(алкил)<sub>x</sub>H<sub>y</sub>, в которой алкил является таким, как определено здесь, и x и y выбраны из группы x=1, y=1 и x=2, y=0. Когда x=2, алкильные группы, взятые вместе с азотом, к которому они присоединены, необязательно образуют циклическую кольцевую систему.

"Амид" представляет собой химический фрагмент, имеющий формулу -C(O)NHR или -NHC(O)R, где R выбран из алкила, циклоалкила, арила, гетероарила (присоединенного через углерод кольца) и гетероалициклического соединения (присоединенного через углерод кольца).

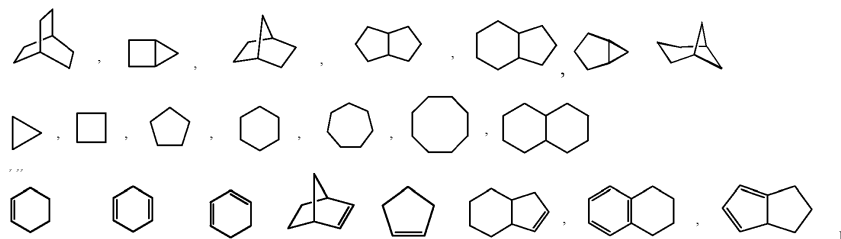
Термин "сложный эфир" относится к химическому фрагменту, имеющему формулу -C(=O)OR, где R выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила, арила, гетероарила и гетероалициклического соединения.

Используемый здесь термин "арил" относится к ароматическому кольцу, в котором каждый из атомов, образующих кольцо, представляет собой атом углерода. Арильные кольца, описанные здесь, включают кольца, содержащие пять, шесть, семь, восемь, девять или более чем девять атомов углерода. Арильные группы являются необязательно замещенными. Примеры арильных групп включают, но без ограничения, фенил и нафталинил.

Термин "ароматический" относится к плоскому кольцу, имеющему делокализованную π-электронную систему, содержащую 4n+2 π электронов, где n представляет собой целое число. Ароматические кольца могут быть образованы из пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти или более чем десяти атомов. Ароматические соединения могут возможно быть замещенными. Термин "ароматический" включает карбоциклические арильные ("арил", например, фенил) и гетероциклические арильные (или "гетероарил", или "гетероароматические") группы (например, пиридин). Термин включает моноциклические или конденсированные полициклические кольцевые (то есть кольца, которые имеют общие пары атомов углерода) группы.

Термин "циклоалкил" относится к моноциклическому или полициклическому неароматическому

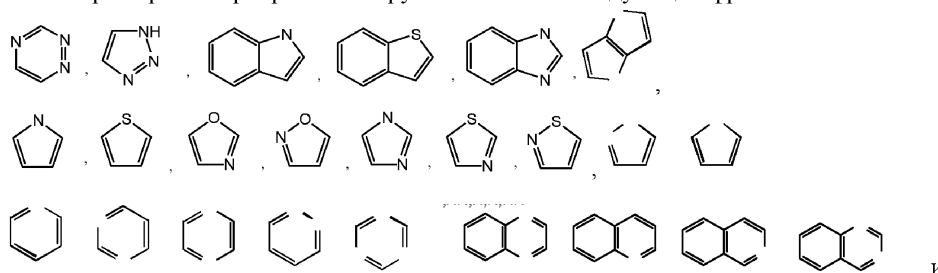
радикалу, где каждый из атомов, образующих кольцо (то есть атомов скелета) представляет собой атом углерода. В различных вариантах осуществления циклоалкилы могут быть насыщенными или частично ненасыщенными. В некоторых вариантах осуществления циклоалкилы являются конденсированными с ароматическим кольцом. Циклоалкильные группы включают группы, содержащие от 3 до 10 атомов в кольце. Иллюстративные примеры циклоалкильных групп включают, но без ограничения, следующие фрагменты:



тому подобное. Моноциклические циклоалкилы включают, но без ограничения, циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил.

Термин "гетероцикло" относится к гетероароматическим и гетероалициклическим группам, содержащим от одного до четырех кольцевых гетероатомов, каждый выбранный из O, S и N. В определенных случаях каждая гетероциклическая группа имеет от 4 до 10 атомов в своей кольцевой системе, и при условии, что кольцо указанной группы не содержит двух смежных атомов O или S. Неароматические гетероциклические группы включают группы, имеющие 3 атома в своей кольцевой системе, но ароматические гетероциклические группы должны иметь по меньшей мере 5 атомов в своей кольцевой системе. Гетероциклические группы включают бензоконденсированные кольцевые системы. Примером 3-членной гетероциклической группы является азиридиныл (полученный из азиридина). Примером 4-членной гетероциклической группы является азетидиныл (полученный из азетидина). Примером 5-членной гетероциклической группы является тиазолиныл. Примером 6-членной гетероциклической группы является пиридиныл, и примером 10-членной гетероциклической группы является хинолиныл. Примерами неароматических гетероциклических групп являются пирролидиныл, тетрагидрофуранылы, дигидрофуранылы, тетрагидротиопиранылы, пиперидиныл, морфолиныл, тиоморфолиныл, тиоксанылы, пиперазинылы, азиридинылы, азетидинылы, оксетанылы, тиепанылы, оксазепинылы, диазепинылы, тиазепинылы, 1,2,3,6-тетрагидропиридинылы, 2-пирролинылы, 3-пирролинылы, индолинылы, 2Н-пиранылы, 4Н-пиранылы, диоксанылы, 1,3-диоксоланылы, пиразолинылы, дитианылы, дитиоланылы, дигидропиранылы, дигидротиопиранылы, дигидрофуранылы, пиразолидинылы, имидазолинылы, имидазолидинылы, 3-азабицикло[3.1.0]гексанылы, 3-азабицикло[4.1.0]гептанылы, 3Н-индолинылы и хинолизинылы. Примерами ароматических гетероциклических групп являются пиридинылы, имидазолинылы, пиримидинылы, пиразолинылы, триазолинылы, пиразинылы, тетразолинылы, фурилы, тиенылы, изоксазолинылы, тиазолинылы, оксазолинылы, изотиазолинылы, пирролинылы, хинолинылы, изохинолинылы, индолинылы, бензимидазолинылы, бензофуранылы, циннолинылы, индазолинылы, индолизинылы, фталазинылы, пиридазинылы, триазинылы, изоиндолинылы, птеридинылы, пуринылы, оксадиазолинылы, тиадиазолинылы, фуразанылы, бензофуразанылы, бензотиофенылы, бензотиазолинылы, бензоксазолинылы, хиназолинылы, хиноксалинылы, нафтиридинылы и фуropyридинылы.

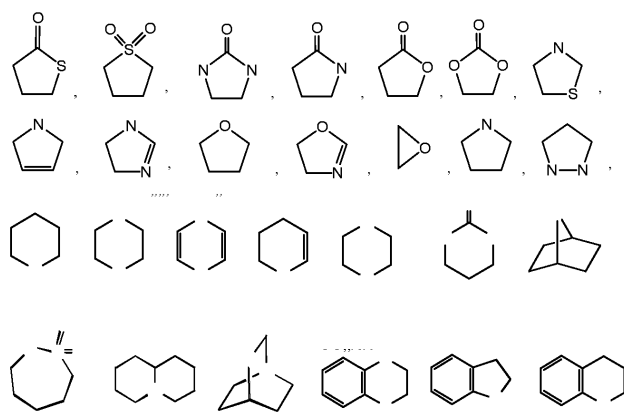
Термин "гетероарил" или, альтернативно, "гетероароматический", относится к арильной группе, содержащей в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. Азотсодержащий "гетероароматический" или "гетероарильный" фрагмент относится к ароматической группе, где по меньшей мере один из атомов скелета кольца представляет собой атом азота. В определенных вариантах осуществления гетероарильные группы являются моноциклическими или полициклическими. Иллюстративные примеры гетероарильных групп включают следующие фрагменты:



тому подобное.

"Гетероалициклическая" группа или "гетероцикло" группа относится к циклоалкильной группе, где по меньшей мере один атом скелета кольца представляет собой гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы. В различных вариантах осуществления радикалы могут быть конденсированы с арилом или гетероарилом.

Иллюстративные примеры гетероциклических групп, также называемых неароматическими гетероциклами, включают:



и тому подобное. Термин гетероалициклический также включает все кольцевые формы углеводов, включая, но без ограничения, моносахариды, дисахариды и олигосахариды.

Термин "галогено", или альтернативно "галоген", обозначает фторо, хлоро, бромо и йодо.

Термины "галогеналкил" и "галогеналкокси" включают алкил и алкокси структуры, которые замещены одним или несколькими галогенами. В варианте осуществления, в котором более чем один галоген включен в группу, галогены являются одинаковыми или они могут быть различными. Термины "фторалкил" и "фторалкокси" включают галогеналкил и галогеналкокси группы, соответственно, в которых галоген представляет собой фтор.

Термин "гетероалкил" включает необязательно замещенный алкильный, алкенильный и алкинильный радикалы, которые имеют один или несколько атомов скелета цепи, выбранных из атома, отличного от углерода, например, атома кислорода, азота, серы, фосфора, кремния или их комбинаций. В определенных вариантах осуществления гетероатом(ы) расположены в любом внутреннем положении гетероалкильной группы. Примеры включают, но без ограничения,  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$  и  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ . В некоторых вариантах осуществления до двух гетероатомов могут быть расположены последовательно, как например  $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$  и  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ .

Группа "циано" относится к группе  $-\text{CN}$ .

Группа "изоцианато" относится к группе  $-\text{NCO}$ .

Группа "тиоцианато" относится к группе  $-\text{CNS}$ .

Группа "изотиоцианато" относится к группе  $-\text{NCS}$ .

"Алкоилокси" относится к группе  $\text{RC}(=\text{O})\text{O}-$ .

"Алкоил" относится к группе  $\text{RC}(=\text{O})-$ .

Термин "модулировать", используемый здесь, относится к наличию некоторого эффекта (например, увеличения, усиления или поддержания определенного уровня).

Термин "необязательно замещенный" или "замещенный" обозначает, что соответствующая группа может быть замещенной одной или более чем одной дополнительной группой(ами), отдельно и независимо выбранными из  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкила,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ циклоалкила, арила, гетероарила,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ гетероалициклического соединения, гидрокси,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкокси, арилокси, арилалкокси, аралкилокси, арилалкилокси,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкилтио, арилтио,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкилсульфоксида, арилсульфоксида,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкилсульфона, арилсульфона, циано, гало,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_8$ ацила,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_8$ ацилокси, нитро,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ галогеналкила,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ фторалкила, и amino, включая  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкиламино, и их защищенные производные. В качестве примера только, возможные заместители могут представлять собой  $\text{L}^s\text{R}^s$ , где каждый  $\text{L}^s$  независимо выбран из связи,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{S}(=\text{O})-$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2-$ ,  $-\text{NH}-$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})-$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ ,  $\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}-$ ,  $-\text{NHS}(=\text{O})_2-$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{NH}-$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})\text{O}-$ ,  $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{алкила})-$  или  $-(\text{C}_2-\text{C}_6\text{алкенил})-$ ; и каждый  $\text{R}^s$  независимо выбран из  $\text{H}$ ,  $(\text{C}_1-\text{C}_4\text{алкила})$ ,  $(\text{C}_3-\text{C}_8\text{циклоалкила})$ , гетероарила, арила и  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ гетероалкила. Необязательно замещенные неароматические группы могут быть замещены одной или более оксо ( $=\text{O}$ ). Защитные группы, способные образовывать защищенные производные указанных выше заместители, известны специалистам в данной области и представлены в таких источниках, как Greene and Wuts, приведенный выше. В некоторых вариантах осуществления алкильные группы, описанные здесь, являются необязательно замещенными  $\text{O}$ , который связан с двумя соседними атомами углерода (то есть образует эпексид).

Термин "терапевтически эффективное количество" или "эффективное количество", используемый здесь, относится к количеству терапевтически активного агента, достаточному для обеспечения желаемого эффекта у субъекта или индивидуума. В некоторых вариантах осуществления "терапевтически эффективное количество" или "эффективное количество" ASBTI относится к количеству ASBTI, достаточному для лечения холестаза или холестатического заболевания печени у субъекта или индивидуума.

#### L-клетки

Авторы сделали открытие, что энтероэндокринные L-клетки участвуют в восстановлении. Эпители-

альный барьер также является ключевым компонентом в защите хозяина. Дополнительный препроглюкагоновый продукт сплайсинга, GLP-2, секретируется энтероэндокринными L-клетками в дистальном отделе тонкого кишечника и, как было доказано, улучшает заживление ран в кишечнике в процессе, опосредованном трансформирующим фактором роста TGF- $\beta$  (противовоспалительный цитокин TGF- $\beta$ ), при этом тонкая кишка реагирует лучше, чем толстая кишка. Было доказано, что GLP-2 также уменьшает дисфункцию барьера, индуцированную экспериментальным стрессом и пищевой аллергией. К тому же, L-клетки активируются люминальными питательными веществами и нарушение функции барьера, наблюдаемое в случае полного парентерального питания (TPN), может частично отражать его гипосекрецию в отсутствие энтерального раздражителя. Более того, GLP-2 также отвечает, по меньшей мере частично, за рост и адаптацию, наблюдаемую в моделях синдрома короткой кишки. Таким образом, аномальная функция энтероэндокринных клеток (ЕЕК) может провоцировать воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта (GI), и лежащие в основе пути питательные вещества-ЕЕК-блуждающий нерв являются мишенями в поврежденной кишке, как предполагается в настоящих вариантах осуществления.

L-клетки расположены в эпителиальном слое кишки от двенадцатиперстной кишки до прямой кишки, с наибольшим числом в подвздошной кишке, толстой кишке и прямой кишке. Они характеризуются морфологией открытой клетки, с микроворсинками на апикальной поверхности, обращенными в просвет кишки, и секреторными пузырьками, расположенными вблизи базолатеральной мембраны, и находятся, таким образом, в непосредственном контакте с питательными веществами в просвете кишечника. Более того, L-клетки расположены в непосредственной близости от нейронов и микроциркуляторного русла кишечника, обеспечивая, таким образом, воздействие на L-клетки нервных и гормональных сигналов. Также как и глюкагон-подобный пептид 1 (GLP-1) и глюкагон-подобный пептид 2 (GLP-2), L-клетки также секретируют пептид YY (PYY) и глутамат. Клетки являются только одним из членом более крупного семейства энтероэндокринных клеток, которые секретируют ряд гормонов, включая грелин, GIP, холецистокинин, соматостатин и секретин, которые вовлечены в локальную координацию физиологии кишки, а также участвуют в контроле высвобождения цитокинов и/или контроле адаптивного процесса, ослаблении кишечного поражения, снижении бактериальной транслокации, ингибировании высвобождения свободнорадикальных форм кислорода, или любой их комбинации. L-клетки неравномерно распределены в желудочно-кишечном тракте, с более высокими концентрациями в дистальной части желудочно-кишечного тракта (например, в дистальном отделе подвздошной кишки, толстой кишке и прямой кишке).

### Желчная кислота

Желчь содержит воду, электролиты и множество органических молекул, включая желчные кислоты, холестерин, фосфолипиды и билирубин. Желчь секретируется из печени и резервируется в желчном пузыре, и при сокращении желчного пузыря из-за поглощения жирной пищи, желчь проходит через желчный проток в кишечник. Желчные кислоты/соли являются важными для расщепления и абсорбции жиров и растворимых в жирах витаминов в тонком кишечнике. Взрослые люди вырабатывают от 400 до 800 мл желчи ежедневно. Считается, что секреция желчи происходит в две стадии. Вначале гепатоциты секретируют желчь в каналцы, из которых она течет по желчным протокам, и эта печеночная желчь содержит большие количества желчных кислот, холестерина и других органических молекул. Затем, по мере течения желчи по желчным протокам, она модифицируется путем добавления водянистого, обогащенного бикарбонатами секрета, вырабатываемого эпителиальными клетками протоков. Желчь концентрируется, как правило, в пять раз во время хранения в желчном пузыре.

Выделение желчи является самым низким во время голодания, и большая ее часть перенаправляется в желчный пузырь для концентрирования. Когда пищевая кашица из поглощенной пищи входит в тонкий кишечник, кислота и частично расщепленные жиры и белки стимулируют секрецию холецистокинина и секретина, оба из которых являются важными для секреции и течения желчи. Холецистокинин (холецисто = желчный пузырь и кинин = движение) представляет собой гормон, который стимулирует сокращения желчного пузыря и общего желчного протока, что приводит к доставке желчи в кишку. Наиболее сильным раздражителем для высвобождения холецистокинина является присутствие жира в двенадцатиперстной кишке. Секретин представляет собой гормон, секретируемый под влиянием кислоты в двенадцатиперстной кишке, и он побуждает клетки желчного протока секретировать бикарбонат и воду, что увеличивает объем желчи и ее отток в кишечник.

Желчные кислоты/соли являются производными холестерина. Холестерин, поглощаемый как часть диеты, или образующийся в результате печеночного синтеза, превращается в желчные кислоты/соли в гепатоците. Примеры таких желчных кислот/солей включают холевую и хенодесоксихолевые кислоты, которые затем конъюгируются в аминокислоты (такие как глицин или таурин) с образованием конъюгированной формы, которая активно секретируется в каналцы. Наиболее распространенными солями желчных кислот у человека являются холат и деоксихолат, и они обычно конъюгированы либо с глицином, либо с таурином с получением гликохолата или таурохолата, соответственно.

Свободный холестерин практически нерастворим в водных растворах, однако в желчи он становится растворимым в присутствии желчных кислот/солей и липидов. Печеночный синтез желчных ки-

слот/солей обуславливает разрушение большей части холестерина в организме. У человека, в грубом приближении 500 мг холестерина превращается в желчные кислоты/соли и устраняется в желчи каждый день. Таким образом, секреция в желчь является важным путем устранения холестерина. Огромные количества желчных кислот/солей секретируются в кишечник каждый день, но только сравнительно небольшие количества убывают из организма. Это происходит из-за того, что приблизительно 95% желчных кислот/желчи, доставляемых в двенадцатиперстную кишку, абсорбируется обратно в кровь в пределах подвздошной кишки, с помощью процесса, известного как "кишечно-печеночная рециркуляция".

Венозная кровь из подвздошной кишки поступает прямо в воротную вену, и таким образом через синусоиды печени. Гепатоциты активно извлекают желчные кислоты/соли из синусоидного кровеносного капилляра, и незначительное количество попадает в большой круг кровообращения, минуя здоровую печень. Желчные кислоты/соли затем транспортируются через гепатоциты для повторной секреции в каналы. Чистый эффект этой кишечно-печеночной рециркуляции состоит в том, что каждая молекула соли желчной кислоты повторно используется около 20 раз, часто два или три раза во время одной фазы переваривания. Биосинтез желчи представляет важный метаболический путь синтеза холестерина, обуславливающий более половины от приблизительно 800 мг/день холестерина, который потребляет средний взрослый человек в метаболических процессах. Для сравнения, биосинтез стероидного гормона потребляет только примерно 50 мг холестерина в день. Гораздо больше, чем 400 мг солей желчных кислот требуется и секретируется в кишечник в день, и это достигается путем рециркуляции солей желчных кислот. Большинство солей желчных кислот секретируется в верхнюю область тонкого кишечника или абсорбируется вместе с липидами, которые они эмульгируют в нижнем конце тонкого кишечника. Они отделяются от липидов и возвращаются в печень для повторного использования. Рециркуляция, таким образом, обеспечивает секрецию 20-30 г солей желчных кислот в тонкий кишечник каждый день.

Желчные кислоты/соли являются амфипатическими, с извлеченной из холестерина частью, содержащей обе, гидрофобные (растворимые в липидах) и полярные (гидрофильные) фрагменты, тогда как аминокислотный конъюгат является в целом полярным и гидрофильным. Эта амфипатическая природа позволяет желчным кислотам/солями выполнять две важные функции: эмульсификацию липидных агрегатов и солубилизацию, и транспорт липидов в водном окружении. Желчные кислоты/соли обладают смачивающим действием на частицы жира пищи, которые вызывают разрушение жировых глобул или эмульгирование. Эмульсификация является важной, поскольку она в значительной степени увеличивает площадь поверхности жира, доступного для расщепления липазами, которые не могут проникнуть внутрь липидных капель. Более того, желчные кислоты/соли являются носителями липидов и способны солубилизовать многие липиды путем формирования мицелл, и являются важными для транспорта и абсорбции растворимых в жирах витаминов.

#### **Фармацевтические композиции и способы использования**

В некоторых вариантах осуществления описанные здесь композиции вводят для доставки агентов, усиливающих энтероэндокринную секрецию пептида, субъекту или индивидууму. В определенных вариантах осуществления любые композиции, описанные здесь, формулированы для доставки в подвздошную кишку, прямую кишку и/или толстую кишку. В более конкретных вариантах осуществления композиция вводится в толстую кишку. Следует понимать, что используемая здесь доставка в толстую кишку формулирована для несистемной или локальной доставки в прямую кишку и/или толстую кишку включает доставку в сигмовидную ободочную кишку, поперечную ободочную кишку и/или восходящую ободочную кишку. В еще более конкретных вариантах осуществления композицию, формулированную для несистемной или локальной доставки в прямую кишку и/или толстую кишку, вводят ректально. В других конкретных вариантах осуществления композицию, формулированную для несистемной или локальной доставки в прямую кишку и/или толстую кишку, вводят перорально.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе обеспечена композиция, содержащая агент, усиливающий энтероэндокринную секрецию пептида, и необязательно фармацевтически приемлемый носитель, для частичного снятия симптомов холестаза или холестатического заболевания печени у индивидуума.

В определенных вариантах осуществления композиция содержит агент, усиливающий энтероэндокринную секрецию пептида, и ингибитор абсорбции. В конкретных вариантах осуществления ингибитор абсорбции представляет собой ингибитор, который ингибирует абсорбцию конкретного агента (или по меньшей мере одного из агентов), усиливающего энтероэндокринную секрецию пептида, с которым он объединен. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит агент, усиливающий энтероэндокринную секрецию пептида, ингибитор абсорбции и носитель (например, носитель, пригодный для перорального введения, или носитель, пригодный для ректального введения, в зависимости от способа предполагаемого введения). В определенных вариантах осуществления композиция содержит агент, усиливающий энтероэндокринную секрецию пептида, ингибитор абсорбции, носитель и один или несколько из ингибитора абсорбции холестерина, энтероэндокринного пептида, ингибитора пептидазы, усиливающего расщепление агента и смачивающего агента.

В других вариантах осуществления композиции, описанные здесь, вводят перорально для несистемной доставки активного компонента желчной соли в прямую кишку и/или толстую кишку, включая

сигмовидную ободочную кишку, поперечную ободочную кишку и/или восходящую ободочную кишку. В конкретных вариантах осуществления композиции, формулированные для перорального введения, в качестве неограничивающего примера, представляют собой покрытые энтеросолюбильным покрытием или формулированные пероральные лекарственные формы, такие как, например, таблетки и/или капсулы. Следует понимать, что термины "субъект" и "индивидуум" используются взаимозаменяемо здесь и включают, например, человека и пациентов человеческого происхождения, нуждающихся в лечении.

#### **Ингибиторы абсорбции**

В определенных вариантах осуществления композиция, описанная здесь как формулированная для несистемной доставки ASBTI, дополнительно включает ингибитор абсорбции. Используемый здесь ингибитор абсорбции включает агент или группу агентов, которые ингибируют абсорбцию желчной кислоты/соли.

Пригодные ингибиторы абсорбции желчных кислот (также описанные здесь как агенты ингибирования абсорбции) включают, в качестве неограничивающего примера, анионообменные матрицы, полиамины, содержащие четвертичный амин полимеры, четвертичные аммониевые соли, полиаллиламинные полимеры и сополимеры, колесевелам, колесевелама гидрохлорид, холестагель (CholestaGel), полимер (N,N,N-триметил-6-(2-пропениламино)-1-гексанамина гидрохлорид с (хлорметил)оксираном, 2-пропен-1-амином и N-2-пропенил-1-деканамина гидрохлоридом), циклодекстрины, хитозан, производные хитозана, углеводы, которые связывают желчные кислоты, липиды, которые связывают желчные кислоты, белки и белковые материалы, которые связывают желчные кислоты, а также антитела и альбумины, которые связывают желчные кислоты. Пригодные циклодекстрины включают те, которые связывают желчные кислоты/соли, такие как, в качестве неограничивающего примера,  $\beta$ -циклодекстрин и гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрин. Пригодные белки включают те, которые связывают желчные кислоты/соли, такие как, в качестве неограничивающего примера, бычий сывороточный альбумин, яичный альбумин, казеин,  $\alpha$ 1-кислый гликопротеин, желатин, соевые белки, арахисовые белки, миндальные белки и пшеничные, растительные белки.

В определенных вариантах осуществления ингибитор абсорбции представляет собой холестирамин. В конкретных вариантах осуществления холестирамин объединен с желчной кислотой. Холестирамин, ионообменная смола, представляет собой стирольный полимер, содержащий четвертичные аммониевые группы, сшитые дивинилбензолом. В других вариантах осуществления ингибитор абсорбции представляет собой колестипол. В конкретных вариантах осуществления колестипол объединен с желчной кислотой. Колестипол, ионообменная смола, представляет собой сополимер диэтилентриамина и 1-хлор-2,3-эпоксипропана.

В определенных вариантах осуществления композиций и способов, описанных здесь, ASBTI связан с ингибитором абсорбции, тогда как в других вариантах осуществления ASBTI и ингибитор абсорбции представляют собой отдельные молекулярные единицы. Ингибиторы абсорбции холестерина

В определенных вариантах осуществления композиция, описанная здесь, необязательно включает, по меньшей мере, один ингибитор абсорбции холестерина. Пригодные ингибиторы абсорбции холестерина включают, в качестве неограничивающего примера, эзетимиб (SCH 58235), аналоги эзетимиба, ингибиторы АСТ, стигмастанил-фосфорилхолин, аналоги стигмастанил-фосфорилхолина,  $\beta$ -лактамы в качестве ингибиторов абсорбции холестерина, сульфаты полисахаридов, неомицин, растительные сапонины, растительные стеролы, содержащий фитостанол препарат FM-VP4, ситостанол,  $\beta$ -ситостерол, ингибиторы ацил-CoA:холестерин-О-ацилтрансферазы (ACAT), авазимиб, имплитапид, стероидальные гликозиды и тому подобное. Пригодные аналоги эзетимиба включают, в качестве неограничивающего примера, SCH 48461, SCH 58053 и тому подобное. Пригодные ингибиторы АСТ включают, в качестве неограничивающего примера, триметокси анилиды жирных кислот, такие как CI-976, 3-[децилдиметилсилил]-N-[2-(4-метилфенил)-1-фенилэтил]пропанамид, мелинамид и тому подобное. Ингибиторы абсорбции холестерина  $\beta$ -лактамы включают, в качестве неограничивающего примера, (3R-4S)-1,4-бис-(4-метоксифенил)-3-(3-фенилпропил)-2-азетидинон и тому подобное.

#### **Ингибиторы пептидазы**

В некоторых вариантах осуществления композиции, описанные здесь, необязательно включают, по меньшей мере, один ингибитор пептидазы. Такие ингибиторы пептидазы включают, но без ограничения, ингибиторы дипептидил пептидазы-4 (DPP-4), ингибиторы нейтральной эндопептидазы и ингибиторы преобразования фермента. Пригодные ингибиторы дипептидил пептидазы-4 (DPP-4) включают, в качестве неограничивающего примера, вилдаглиптин, 2S-1-{2-[(3-гидрокси-1-адамантил)амино]ацетил}пирролидин-2-карбонитрил, ситаглиптин, (3R)-3-амино-1-[9-(трифторметил)-1,4,7,8-тетраабицикло[4.3.0]нона-6,8-диен-4-ил]-4-(2,4,5-трифторфенил)бутан-1-он, саксаглиптин и (1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-амино-2-(3-гидрокси-1-адамантил)ацетил]-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонитрил. Такие нейтральные ингибиторы эндопептидазы включают, но без ограничения, кандоксатрилат и экадотрил.

#### **Усиливающие растекание агенты /смачивающие агенты**

В определенных вариантах осуществления композиции, описанная здесь, необязательно содержит усиливающие растекание агенты. В некоторых вариантах осуществления усиливающий растекание агент

используют для улучшения растекания композиции в толстой кишке и/или прямой кишке. Пригодные усиливающие растекание агенты включают, в качестве неограничивающего примера, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, полиэтиленгликоль, коллоидный диоксид кремния, пропиленгликоль, циклодекстрины, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, полиоксиэтилированные глицериды, поликарбофил, ди-н-октиловые эфиры, Cetiol™OE, полиалкиленгликолевые эфиры жирного спирта, Aethoxal™B), 2-этилгексил пальмитат, Cegesoft™C 24), и сложные изопропиловые эфиры жирных кислот.

В некоторых вариантах осуществления композиции, описанные здесь, необязательно содержат смачивающие агенты. В некоторых вариантах осуществления смачивающие агенты используются для улучшения смачиваемости композиции в толстой кишке и прямой кишке. Пригодные смачивающие агенты включают, в качестве неограничивающего примера, поверхностно-активные вещества. В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активные вещества выбраны, в качестве неограничивающего примера, из полисорбата (например, 20 или 80), стеарилгептаноата, каприловых/каприновых сложных эфиров насыщенных жирных спиртов с длиной цепи C<sub>12</sub>-C<sub>18</sub>, изостеарил диглицерина изостеариновой кислоты, натрия додецилсульфата, изопропилмиристата, изопропилпальмитата и смеси изопропилмиристата/изопропилстеарата/изопропилпальмитата.

#### **Витамины**

В некоторых вариантах осуществления способы, обеспеченные здесь, дополнительно включают введение одного или нескольких витаминов.

В некоторых вариантах осуществления витамин представляет собой витамин A, B1, B2, B3, B5, B6, B7, B9, B12, C, D, E, K, фолиевую кислоту, пантотеновую кислоту, никотиновую кислоту, рибофлавин, тиамин, ретинол, бета-каротин, пиридоксин, аскорбиновую кислоту, холекальциферол, цианокобаламин, токоферолы, филлоквинон, менахинон.

В некоторых вариантах осуществления витамин представляет собой витамин, растворимый в жирах, такой как витамин A, D, E, K, ретинол, бета-каротин, холекальциферол, токоферолы, филлоквинон. В предпочтительном варианте осуществления витамин, растворимый в жирах, представляет собой токоферола полиэтиленгликоль сукцинат (TPGS).

#### **Секвестранты/связующие желчных кислот**

В некоторых вариантах осуществления лабильный секвестрант желчных кислот представляет собой фермент-зависимый секвестрант желчных кислот. В определенных вариантах осуществления фермент представляет собой бактериальный фермент. В некоторых вариантах осуществления фермент представляет собой бактериальный фермент, обнаруживаемый в высокой концентрации в толстой кишке или прямой кишке человека по сравнению с концентрацией, обнаруживаемой в тонком кишечнике. Примеры систем, активируемых микрофлорой, включают лекарственные формы, содержащие пектин, галактоманнан и/или азо-гидрогели, и/или гликозидные конъюгаты (например, конъюгаты D-галактозида, β-D-ксилопиранозида или тому подобное) активного агента. Примеры ферментов микрофлоры желудочно-кишечного тракта включают бактериальные гликозидазы, такие как, например, D-галактозидаза, β-D-глюкозидаза, α-L-арабинофуранозидаза, β-D-ксилопиранозидаза или тому подобное.

В определенных вариантах осуществления лабильный секвестрант желчных кислот представляет собой зависящий от времени секвестрант желчных кислот. В некоторых вариантах осуществления секвестрант желчных кислот высвобождает желчную кислоту или расщепляется после 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 с секвестрации. В некоторых вариантах осуществления секвестрант желчных кислот высвобождает желчную кислоту или расщепляется после 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50 или 55 с секвестрации. В некоторых вариантах осуществления секвестрант желчных кислот высвобождает желчную кислоту или расщепляется после 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 мин секвестрации. В некоторых вариантах осуществления секвестрант желчных кислот высвобождает желчную кислоту или расщепляется после 15, 20, 25, 30, 35, 45, 50 или 55 мин секвестрации. В некоторых вариантах осуществления секвестрант желчных кислот высвобождает желчную кислоту или расщепляется после 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 или 24 ч секвестрации. В некоторых вариантах осуществления секвестрант желчных кислот высвобождает желчную кислоту или расщепляется после 1, 2 или 3 дней секвестрации.

В некоторых вариантах осуществления лабильный секвестрант желчных кислот имеет низкую аффинность в отношении желчной кислоты. В определенных вариантах осуществления лабильный секвестрант желчных кислот имеет высокую аффинность в отношении первичной желчной кислоты и низкую аффинность в отношении вторичной желчной кислоты.

В некоторых вариантах осуществления лабильный секвестрант желчных кислот представляет собой pH-зависимый секвестрант желчных кислот. В определенных вариантах осуществления pH-зависимый секвестрант желчных кислот имеет высокую аффинность в отношении желчной кислоты при pH 6 или ниже, и низкую аффинность в отношении желчной кислоты при pH выше 6. В определенных вариантах осуществления pH-зависимый секвестрант желчных кислот имеет высокую аффинность в отношении желчной кислоты при pH 6.5 или ниже, и низкую аффинность в отношении желчной кислоты при pH выше 6.5. В определенных вариантах осуществления pH-зависимый секвестрант желчных кислот имеет

высокую аффинность в отношении желчной кислоты при pH 7 или ниже, и низкую аффинность в отношении желчной кислоты при pH выше 7. В определенных вариантах осуществления pH зависимый секвестрант желчных кислот имеет высокую аффинность в отношении желчной кислоты при pH 7.1 или ниже, и низкую аффинность в отношении желчной кислоты при pH выше 7.1. В определенных вариантах осуществления pH зависимый секвестрант желчных кислот имеет высокую аффинность в отношении желчной кислоты при pH 7.2 или ниже, и низкую аффинность в отношении желчной кислоты при pH выше 7.2. В определенных вариантах осуществления pH зависимый секвестрант желчных кислот имеет высокую аффинность в отношении желчной кислоты при pH 7.3 или ниже, и низкую аффинность в отношении желчной кислоты при pH выше 7.3. В определенных вариантах осуществления pH зависимый секвестрант желчных кислот имеет высокую аффинность в отношении желчной кислоты при pH 7.4 или ниже, и низкую аффинность в отношении желчной кислоты при pH выше 7.4. В определенных вариантах осуществления pH зависимый секвестрант желчных кислот имеет высокую аффинность в отношении желчной кислоты при pH 7.5 или ниже, и низкую аффинность в отношении желчной кислоты при pH выше 7.5. В определенных вариантах осуществления pH зависимый секвестрант желчных кислот имеет высокую аффинность в отношении желчной кислоты при pH 7.6 или ниже, и низкую аффинность в отношении желчной кислоты при pH выше 7.6. В определенных вариантах осуществления pH зависимый секвестрант желчных кислот имеет высокую аффинность в отношении желчной кислоты при pH 7.7 или ниже, и низкую аффинность в отношении желчной кислоты при pH выше 7.7. В определенных вариантах осуществления pH зависимый секвестрант желчных кислот имеет высокую аффинность в отношении желчной кислоты при pH 7.8 или ниже, и низкую аффинность в отношении желчной кислоты при pH выше 7.8. В некоторых вариантах осуществления pH-зависимый секвестрант желчных кислот расщепляется при pH выше 6. В некоторых вариантах осуществления pH-зависимый секвестрант желчных кислот расщепляется при pH выше 6.5. В некоторых вариантах осуществления pH-зависимый секвестрант желчных кислот расщепляется при pH выше 7. В некоторых вариантах осуществления pH-зависимый секвестрант желчных кислот расщепляется при pH выше 7.1. В некоторых вариантах осуществления pH-зависимый секвестрант желчных кислот расщепляется при pH выше 7.2. В некоторых вариантах осуществления pH-зависимый секвестрант желчных кислот расщепляется при pH выше 7.3. В некоторых вариантах осуществления pH-зависимый секвестрант желчных кислот расщепляется при pH выше 7.4. В некоторых вариантах осуществления pH-зависимый секвестрант желчных кислот расщепляется при pH выше 7.5. В некоторых вариантах осуществления pH-зависимый секвестрант желчных кислот расщепляется при pH выше 7.6. В некоторых вариантах осуществления pH-зависимый секвестрант желчных кислот расщепляется при pH выше 7.7. В некоторых вариантах осуществления pH-зависимый секвестрант желчных кислот расщепляется при pH выше 7.8. В некоторых вариантах осуществления pH-зависимый секвестрант желчных кислот расщепляется при pH выше 7.9.

В определенных вариантах осуществления лабильный секвестрант желчных кислот представляет собой лигнин или модифицированный лигнин. В некоторых вариантах осуществления лабильный секвестрант желчных кислот представляет собой поликатионный полимер или сополимер. В определенных вариантах осуществления лабильный секвестрант желчных кислот представляет собой полимер или сополимер, содержащий один или более N-алкенил-N-алкиламиновых остатков; один или более N,N,N-триалкил-N-(N'-алкениламино)алкил-азаниевых остатков; один или более N,N,N-триалкил-N-алкенил-азаниевых остатков; один или более алкенил-аминовых остатков; или их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления связующее желчных кислот представляет собой холестирамин, и различные композиции, включающие холестирамин, которые описаны, например, в патентах США №№ 3383281; 3308020; 3769399; 3846541; 3974272; 4172120; 4252790; 4340585; 4814354; 4874744; 4895723; 5695749; и 6066336. В некоторых вариантах осуществления связующее желчных кислот представляет собой холестипол или холесевелам.

### Способы

В определенных вариантах осуществления в настоящем документе обеспечены способы лечения холестаза или холестатического заболевания печени, включающие несистемное введение терапевтически эффективного количества ASBTI. В определенных вариантах осуществления в настоящем документе обеспечены способы лечения холестаза или холестатического заболевания печени, включающие приведение в контакт желудочно-кишечного тракта, в том числе дистального отдела подвздошной кишки и/или толстой кишки, и/или прямой кишки, индивидуума, нуждающегося в этом, с ASBTI. Кроме того, в настоящем документе обеспечены способы понижения уровня внутриэнтероцитарных желчных кислот, уменьшения повреждения гепатоцеллюлярной или интестинальной архитектуры, вызванной холестазом или холестатическим заболеванием печени, у индивидуума, включающие введение терапевтически эффективного количества ASBTI индивидууму, нуждающемуся в этом.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения холестаза или холестатического заболевания печени у индивидуума, включающий доставку в подвздошную кишку или толстую кишку индивидуума терапевтически эффективного количества ASBTI, описанного здесь. В определенных вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соли желчной кислоты, миметика желчной кислоты или миметика соли желчной кислоты солюбилизирует холестерин, спо-



способствует диспергированию холестерина в водной жидкости, понижает вязкость и/или улучшает течение желчи.

В настоящем документе обеспечены способы уменьшения повреждения гепатоцеллюлярной или интестинальной архитектуры, или клеток в результате холестаза или холестатического заболевания печени, включающие введение терапевтически эффективного количества ASBTI. В определенных вариантах осуществления в настоящем документе обеспечены способы понижения уровня внутриэнтероцитных желчных кислот/солей, включающие введение терапевтически эффективного количества ASBTI индивидууму, нуждающемуся в этом.

В некоторых вариантах осуществления способы обеспечивают ингибирование рециркуляции солей желчных кислот после введения любого из соединений, описанных здесь, индивидууму. В некоторых вариантах осуществления ASBTI, описанный здесь, системно абсорбируется после введения. В некоторых вариантах осуществления ASBTI, описанный здесь, не абсорбируется системно. В некоторых вариантах осуществления ASBTI, описанный здесь, вводят индивидууму перорально. В некоторых вариантах осуществления ASBTI, описанный здесь, доставляется и/или высвобождается в дистальном отделе подвздошной кишки индивидуума.

В определенных случаях приведение в контакт дистального отдела подвздошной кишки индивидуума с ASBTI (например, любым ASBTI, описанным здесь) ингибирует повторное поглощение желчной кислоты и повышает концентрацию желчных кислот/солей вблизи L-клеток в дистальном отделе подвздошной кишки и/или толстой кишке, и/или прямой кишке, понижая, таким образом, уровень внутриэнтероцитных желчных кислот, понижая уровни желчных кислот в сыворотке и/или печени, понижая суммарную нагрузку желчных кислот, и/или понижая повреждение архитектуры подвздошной кишки, вызванное холестазом или холестатическим заболеванием печени. Без ограничения какой-либо конкретной теорией, понижение уровней желчных кислот в сыворотке и/или печени смягчает гиперхолемию и/или холестатическое заболевание.

Введение соединения, описанного здесь, достигается любым пригодным способом, включая, в качестве неограничивающего примера, пероральный, энтеральный, парентеральный (например, внутривенное, подкожное, внутримышечное), интраназальный, буккальный, местный, ректальный или трансдермальный способы введения. Любое описанное здесь соединение или композицию вводят способом или в лекарственной форме, подходящей для лечения новорожденного или ребенка младшего возраста. Любое описанное здесь соединение или композицию вводят в пероральной лекарственной форме (например, твердой или жидкой) для лечения новорожденного или ребенка младшего возраста. Любое описанное здесь соединение или композицию вводят до приема пищи, во время приема пищи или после приема пищи.

В определенных вариантах осуществления соединения или композицию, содержащую соединение, описанное здесь, вводят для профилактического и/или терапевтического лечения. В терапевтических применениях композиции вводят индивидууму, уже страдающему заболеванием или состоянием, в количестве, достаточном для излечения или, по меньшей мере, частичного купирования симптомов заболевания или состояния. В различных случаях количества, эффективные для этого применения, зависят от тяжести и течения заболевания или состояния, предшествующей терапии, состояния здоровья индивидуума, веса тела и ответа на лекарственные средства, а также заключения лечащего терапевта.

В профилактических применениях соединения или композиции, содержащие соединения, описанные здесь, вводят индивидууму, подверженному или иным образом имеющему риск конкретного заболевания, нарушения или состояния. В определенных вариантах осуществления этого применения, точные количества вводимого соединения зависят от состояния здоровья индивидуума, массы тела и тому подобного. Кроме того, в некоторых случаях, когда описанное здесь соединение или композицию вводят индивидууму, эффективные количества для этого применения зависят от тяжести и течения заболевания, нарушения или состояния, предшествующей терапии, состояния здоровья индивидуума, ответа на лекарственные средства, а также заключения лечащего терапевта.

В определенных случаях, когда после введения выбранной дозы описанного здесь соединения или композиции, состояние индивидуума не улучшилось, по усмотрению врача введение описанного здесь соединения или композиции необязательно производится постоянно, то есть в течение продолжительного периода времени, в том числе на протяжении жизни индивидуума, для облегчения или иного контроля, или ограничения симптомов нарушения, заболевания или состояния индивидуума.

В определенных вариантах осуществления эффективное количество заданного агента изменяется в зависимости от одного или нескольких факторов, таких как конкретное соединение, заболевание или состояние и его тяжесть, идентичность (например, вес тела) субъекта или хозяина, нуждающегося в лечении, и определяется в соответствии с конкретными обстоятельствами, сопровождающими случай, включая, например, подлежащий введению специфический агент, способ введения, подлежащее лечению состояние, и подлежащий лечению субъект или хозяин. В некоторых вариантах осуществления вводимые дозы включают дозы вплоть до максимальной переносимой дозы. В некоторых вариантах осуществления вводимые дозы включают дозы вплоть до максимальной переносимой новорожденным или ребенком младшего возраста дозы.

В определенных вариантах осуществления примерно 0.001-5000 мг в сутки, примерно 0.001-1500 мг в сутки, от примерно 0.001 до примерно 100 мг/сутки, от примерно 0.001 до примерно 50 мг/сутки, или от примерно 0.001 до примерно 30 мг/сутки, или от примерно 0.001 до примерно 10 мг/сутки соединения, описанного здесь, вводят индивидууму, нуждающемуся в этом. В различных вариантах осуществления желательная доза удобным образом представлена в виде однократной дозы или в виде разделенных доз, вводимых одновременно (или в течение короткого промежутка времени) или через соответствующие интервалы, например, в виде двух, трех, четырех или более суб-доз в день. В различных вариантах осуществления однократная доза составляет от примерно 0.001 мг/кг до примерно 500 мг/кг. В различных вариантах осуществления однократная доза составляет от примерно 0.001, 0.01, 0.1, 1 или 10 мг/кг до примерно 10, 50, 100 или 250 мг/кг. В различных вариантах осуществления однократная доза ASBTI составляет от примерно 0.001 мг/кг до примерно 100 мг/кг. В различных вариантах осуществления однократная доза ASBTI составляет от примерно 0.001 мг/кг до примерно 50 мг/кг. В различных вариантах осуществления однократная доза ASBTI составляет от примерно 0.001 мг/кг до примерно 10 мг/кг. В различных вариантах осуществления однократную дозу ASBTI вводят каждые 6 ч, каждые 12 ч, каждые 24 ч, каждые 48 ч, каждые 72 ч, каждые 96 ч, каждые 5 дней, каждые 6 дней или один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления общая однократная доза ASBTI находится в диапазоне, описанном выше.

В случае, когда состояние пациента улучшается, по усмотрению врача ASBTI необязательно назначают непрерывно; альтернативно, дозу лекарственного средства, подлежащего введению, временно уменьшают или временно приостанавливают на определенный период времени (то есть "лекарственные каникулы"). Продолжительность лекарственных каникул необязательно изменяется от 2 дней до 1 года, включая, в качестве примера только, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 10 дней, 12 дней, 15 дней, 20 дней, 28 дней, 35 дней, 50 дней, 70 дней, 100 дней, 120 дней, 150 дней, 180 дней, 200 дней, 250 дней, 280 дней, 300 дней, 320 дней, 350 дней или 365 дней. Уменьшение дозы во время лекарственных каникул составляет 10-100%, в том числе, в качестве примера только, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или 100%. В некоторых вариантах осуществления общая однократная доза ASBTI находится в диапазоне, описанном выше.

После наступления улучшения состояния пациента при необходимости вводят поддерживающую дозу. Соответственно, дозу или частоту введения, или и то и другое, уменьшают как функцию симптомов до уровня, при котором поддерживается улучшенное заболевание, нарушение или состояние. В некоторых вариантах осуществления пациентам требуется интермиттирующая терапия на длительной основе при любом повторном возникновении симптомов.

В определенных случаях существует большое число переменных в отношении схемы лечения индивидуума, и значительные отклонения от этих рекомендованных величин рассмотрены в пределах объема описанного здесь изобретения. Дозы, описанные здесь, необязательно изменяются в зависимости от числа переменных, таких как, в качестве неограничивающего примера, активность используемого соединения, заболевание или состояние, подлежащее лечению, способ введения, требования конкретного субъекта, тяжесть заболевания или состояния, подлежащего лечению, и заключения терапевта.

Токсичность и терапевтическую эффективность таких терапевтических режимов необязательно определяют с помощью фармацевтических процедур в клеточных культурах или экспериментальных животных, включая, но без ограничения, определение LD<sub>50</sub> (дозы, летальной для 50% популяции) и ED<sub>50</sub> (дозы, терапевтически эффективной у 50% популяции). Соотношение доз между токсическими и терапевтическими эффектами представляет собой терапевтический индекс, который может быть выражен как соотношение между LD<sub>50</sub> и ED<sub>50</sub>. Соединения, проявляющие высокие терапевтические индексы, являются предпочтительными. В определенных вариантах осуществления данные, полученные в анализах клеточных культур и исследованиях животных, используются для составления диапазона доз для применения у человека. В конкретных вариантах осуществления доза соединений, описанных здесь, лежит в диапазоне циркулирующих концентраций, которые включают ED<sub>50</sub> с минимальной токсичностью. Доза необязательно изменяется в пределах этого диапазона в зависимости от используемой лекарственной формы и используемого способа введения.

В некоторых вариантах осуществления системное воздействие терапевтически эффективного количества любого несистемного ASBTI, описанного здесь (например, ASBTI, который содержит несистемный фрагмент, такой как L-K или другие группы, описанные здесь), уменьшено по сравнению с системным воздействием терапевтически эффективного количества любого системно абсорбируемого ASBTI (например, Соединения 100A, 100C). В некоторых вариантах осуществления AUC терапевтически эффективного количества любого несистемного ASBTI, описанного здесь (например, ASBTI, который содержит несистемный фрагмент, такой как L-K, или другие группы, описанные здесь), уменьшено по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80% или по меньшей мере на 90% по сравнению с AUC любого системно абсорбируемого ASBTI (например, Соединения 100A, 100C).

В некоторых вариантах осуществления системное воздействие терапевтически эффективного коли-

В некоторых вариантах осуществления системное воздействие терапевтически эффективного количества соединения формулы III, IIIA, IIIB или IIIC уменьшено по сравнению с системным воздействием терапевтически эффективного количества соединения 100C. В некоторых вариантах осуществления AUC терапевтически эффективного количества соединения Формулы III, IIIA, IIIB или IIIC уменьшено примерно на 10%, примерно на 20%, примерно на 30%, примерно на 40%, примерно на 50%, примерно на 60%, примерно на 70%, примерно на 80% или примерно на 90% по сравнению с AUC терапевтически эффективного количества соединения 100C. В некоторых вариантах осуществления AUC терапевтически эффективного количества соединения Формулы III, IIIA, IIIB или IIIC уменьшено примерно на 50% по сравнению с AUC терапевтически эффективного количества соединения 100C. В других вариантах осуществления AUC терапевтически эффективного количества соединения Формулы III, IIIA, IIIB или IIIC уменьшено примерно на 75% по сравнению с AUC терапевтически эффективного количества соединения 100C.

- 58 -

В некоторых вариантах осуществления системное воздействие терапевтически эффективного количества соединения формулы V, которое системно не абсорбируется (например, соединение формулы V, которое содержит несистемный фрагмент, такой как L-K, или другие группы, описанные здесь), уменьшено по сравнению с системным воздействием терапевтически эффективного количества соединения 100A. В некоторых вариантах осуществления AUC терапевтически эффективного количества соединения формулы V, которое системно не абсорбируется (например, соединение формулы V, которое содержит несистемный фрагмент, такой как L-K, или другие группы, описанные здесь), уменьшено примерно на 10%, примерно на 20%, примерно на 30%, примерно на 40%, примерно на 50%, примерно на 60%, примерно на 70%, примерно на 80% или примерно на 90% по сравнению с AUC терапевтически эффективного количества соединения 100A. В некоторых вариантах осуществления AUC терапевтически эффективного количества соединения формулы I, которое системно не абсорбируется (например, соединение формулы V, которое содержит несистемный фрагмент, такой как L-K, или другие группы, описанные здесь), уменьшено примерно на 50% по сравнению с AUC терапевтически эффективного количества соединения 100A. В других вариантах осуществления AUC терапевтически эффективного количества соединения формулы I, которое системно не абсорбируется (например, соединение формулы V, которое содержит несистемный фрагмент, такой как L-K, или другие группы, описанные здесь), уменьшено примерно на 75% по сравнению с AUC терапевтически эффективного количества соединения 100A.

В некоторых вариантах осуществления системное воздействие терапевтически эффективного количества соединения формулы VI или VID, которое системно не абсорбируется (например, соединение формулы VI или VID, которое содержит несистемный фрагмент, такой как L-K, или другие группы, описанные здесь), уменьшено по сравнению с системным воздействием терапевтически эффективного количества соединения 100A. В некоторых вариантах осуществления AUC терапевтически эффективного количества соединения формулы VI или VID, которое системно не абсорбируется (например, соединение формулы VI или VID, которое содержит несистемный фрагмент, такой как L-K, или другие группы, описанные здесь), уменьшено примерно на 10%, примерно на 20%, примерно на 30%, примерно на 40%, примерно на 50%, примерно на 60%, примерно на 70%, примерно на 80% или примерно на 90% по сравнению с AUC терапевтически эффективного количества соединения 100A. В некоторых вариантах осуществления AUC терапевтически эффективного количества соединения Формулы VI или VID, которое системно не абсорбируется (например, соединение формулы VI или VID, которое содержит несистемный фрагмент, такой как L-K, или другие группы, описанные здесь), уменьшено примерно на 50% по сравнению с AUC терапевтически эффективного количества соединения 100A. В других вариантах осуществления AUC терапевтически эффективного количества соединения формулы I, которое системно не абсорбируется (например, соединение формулы VI или VID, которое содержит несистемный фрагмент, такой как L-K, или другие группы, описанные здесь), уменьшено примерно на 75% по сравнению с AUC терапевтически эффективного количества соединения 100A.

В определенных вариантах осуществления S<sub>тах</sub> терапевтически эффективного количества любого несистемного ASBTI, описанного здесь, (например, ASBTI, который содержит несистемный фрагмент, такой как L-K, или другие группы, описанные здесь) уменьшена по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80% или по меньшей мере на 90% по сравнению с S<sub>тах</sub> любого системно абсорбируемого ASBTI (например, соединение 100A).

В качестве примера, S<sub>тах</sub> терапевтически эффективного количества соединения формулы III, IIIA, IIIB или IIIC уменьшена примерно на 10%, примерно на 20%, примерно на 30%, примерно на 40%, примерно на 50%, примерно на 60%, примерно на 70%, примерно на 80% или примерно на 90% по сравнению с S<sub>тах</sub> терапевтически эффективного количества соединения 100C. В некоторых вариантах осуществления S<sub>тах</sub> терапевтически эффективного количества соединения формулы III, IIIA, IIIB или IIIC уменьшена примерно на 25% по сравнению с S<sub>тах</sub> терапевтически эффективного количества соединения 100C. В определенных вариантах осуществления S<sub>тах</sub> терапевтически эффективного количества соединения формулы III, IIIA, IIIB уменьшена примерно на 50% по сравнению с S<sub>тах</sub> терапевтически эффективного количества Соединения 100C. В других вариантах осуществления S<sub>тах</sub> терапевтически эффективного количества соединения Формулы III, IIIA, IIIB или IIIC уменьшена примерно на 75% по сравнению с S<sub>тах</sub> терапевтически эффективного количества соединения 100C.

В определенных вариантах осуществления вводимая фармацевтическая композиция включает терапевтически эффективное количество соли желчной кислоты, миметик желчной кислоты или миметик соли желчной кислоты, ингибитор абсорбции и носитель (например, пригодный для перорального введения носитель или пригодный для ректального введения носитель, в зависимости от предполагаемого способа введения). В определенных вариантах осуществления используемая или вводимая фармацевтическая композиция содержит соль желчной кислоты, миметик желчной кислоты или миметик соли желчной кислоты, ингибитор абсорбции, носитель и один или несколько ингибиторов абсорбции холестерина, энтероэндокринный пептид, ингибитор пептидазы, усиливающий растекание агент и смачивающий агент.

В еще одном конкретном варианте осуществления фармацевтическая композиция, используемая для приготовления пероральной лекарственной формы, или вводимая перорально, содержит соль желчной кислоты, миметик желчной кислоты или миметик соли желчной кислоты, ингибитор абсорбции, пригодный для перорального введения носитель, необязательно ингибитор абсорбции холестерина, необязательно энтероэндокринный пептид, необязательно ингибитор пептидазы, необязательно усиливающий растекание агент и необязательно смачивающий агент. В определенных вариантах осуществления перорально введенные композиции вызывают аноректальный ответ. В конкретных вариантах осуществления аноректальный ответ представляет собой увеличение секреции одного или более энтероэндокринов клетками в толстой кишке и/или прямой кишке (например, в L-клетках эпителиальный слой толстой кишки и/или прямой кишки). В некоторых вариантах осуществления аноректальный ответ продолжается в течение, по меньшей мере, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 или 24 часов. В других вариантах осуществления аноректальный ответ продолжается в течение периода между 24 ч и 48 ч. В других вариантах осуществления аноректальный ответ продолжается в течение периода между 24 ч и 48 ч, тогда как в других вариантах осуществления аноректальный ответ продолжается в течение периода, превышающего 48 ч.

#### Способы введения и дозирование

В некоторых вариантах осуществления композиции, описанные здесь, и композиции, введенные в способах, описанных здесь, формулированы для ингибирования повторного поглощения желчных кислот или снижения уровней желчных кислот в сыворотке или печени. В определенных вариантах осуществления композиции, описанные здесь, формулированы для ректального или перорального введения. В некоторых вариантах осуществления такие препараты вводят ректально или перорально, соответственно. В некоторых вариантах осуществления композиции, описанные здесь, объединены с устройством для местной доставки композиций в прямую кишку и/или толстую кишку (сигмовидную ободочную кишку, поперечную ободочную кишку или восходящую ободочную кишку). В определенных вариантах осуществления для ректального введения композиция, описанная здесь, формулирована в виде клизм, ректальных гелей, ректальных пен, ректальных аэрозолей, суппозиториях, желеобразных суппозиториях или удерживающих клизм. В некоторых вариантах осуществления для перорального введения композиции, описанные здесь, формулированы для перорального введения и энтеральной доставки в толстую кишку.

В определенных вариантах осуществления композиции или способы, описанные здесь, являются несистемными. В некоторых вариантах осуществления композиции, описанные здесь, доставляют ASBTI в дистальный отдел подвздошной кишки, толстую кишку и/или прямую кишку, и не системно (например, основная часть агента, усиливающего энтероэндокринную секрецию пептида, системно не абсорбируется). В некоторых вариантах осуществления пероральные композиции, описанные здесь, доставляют ASBTI в дистальный отдел подвздошной кишки, толстую кишку и/или прямую кишку, и не системно (например, основная часть агента, усиливающего энтероэндокринную секрецию пептида, системно не абсорбируется). В некоторых вариантах осуществления ректальные композиции, описанные здесь, доставляют ASBTI в дистальный отдел подвздошной кишки, толстую кишку и/или прямую кишку, и не системно (например, основная часть агента, усиливающего энтероэндокринную секрецию пептида, системно не абсорбируется). В определенных вариантах осуществления несистемные композиции, описанные здесь, доставляют менее чем 90% мас./мас. ASBTI системно. В определенных вариантах осуществления несистемные композиции, описанные здесь, доставляют менее чем 80% масса/масса ASBTI системно. В определенных вариантах осуществления несистемные композиции, описанные здесь, доставляют менее чем 70% мас./мас. ASBTI системно. В определенных вариантах осуществления несистемные композиции, описанные здесь, доставляют менее чем 60% мас./мас. ASBTI системно. В определенных вариантах осуществления несистемные композиции, описанные здесь, доставляют менее чем 50% мас./мас. ASBTI системно. В определенных вариантах осуществления несистемные композиции, описанные здесь, доставляют менее чем 40% мас./мас. ASBTI системно. В определенных вариантах осуществления несистемные композиции, описанные здесь, доставляют менее чем 30% мас./мас. ASBTI системно. В определенных вариантах осуществления несистемные композиции, описанные здесь, доставляют менее чем 25% мас./мас. ASBTI системно. В определенных вариантах осуществления несистемные композиции, описанные здесь, доставляют менее чем 20% мас./мас. ASBTI системно. В определенных вариантах осуществления несистемные композиции, описанные здесь, доставляют менее чем 15% мас./мас. ASBTI системно. В определенных вариантах осуществления несистемные композиции, описанные здесь, доставляют менее чем 10% мас./мас. ASBTI системно. В определенных вариантах осуществления несистемные композиции, описанные здесь, доставляют менее чем 5% мас./мас. ASBTI системно. В некоторых вариантах осуществления системная абсорбция определяется любым пригодным способом, включая общее циркулирующее количество, количество, выведенное после введения и тому подобное.

В определенных вариантах осуществления композиции и/или лекарственные формы, описанные здесь, вводят по меньшей мере один раз в день. В определенных вариантах осуществления лекарственные формы, содержащие ASBTI, вводят по меньшей мере два раза в день, тогда как в других вариантах осуществления лекарственные формы, содержащие ASBTI, вводят по меньшей мере три раза в день. В определенных вариантах осуществления лекарственные формы, содержащие ASBTI, вводят до пяти раз в

день. Следует понимать, что в определенных вариантах осуществления режим дозирования композиции, содержащей ASBTI, описанный здесь, определяется путем рассмотрения различных факторов, таких как возраст пациента, пол и диета.

Концентрация ASBTI, вводимого в лекарственных формах, описанных здесь, изменяется от примерно 1 мМ до примерно 1 М. В определенных вариантах осуществления концентрация ASBTI, вводимого в лекарственных формах, описанных здесь, изменяется от примерно 1 мМ до примерно 750 мМ. В определенных вариантах осуществления концентрация ASBTI, вводимого в лекарственных формах, описанных здесь, изменяется от примерно 1 мМ до примерно 500 мМ. В определенных вариантах осуществления концентрация ASBTI, вводимого в лекарственных формах, описанных здесь, изменяется от примерно 5 мМ до примерно 500 мМ. В определенных вариантах осуществления концентрация ASBTI, вводимого в лекарственных формах, описанных здесь, изменяется от примерно 10 мМ до примерно 500 мМ. В определенных вариантах осуществления концентрация ASBTI, вводимого в лекарственных формах, описанных здесь, изменяется от примерно 25 мМ до примерно 500 мМ. В определенных вариантах осуществления концентрация ASBTI, вводимого в лекарственных формах, описанных здесь, изменяется от примерно 50 мМ до примерно 500 мМ. В определенных вариантах осуществления концентрация ASBTI, вводимого в лекарственных формах, описанных здесь, изменяется от примерно 100 мМ до примерно 500 мМ. В определенных вариантах осуществления концентрация ASBTI, вводимого в лекарственных формах, описанных здесь, изменяется от примерно 200 мМ до примерно 500 мМ.

В определенных вариантах осуществления любая композиция, описанная здесь, содержит терапевтически эффективное количество (например, для течения холестаза или холестатического заболевания печени) урсодиола. В некоторых вариантах осуществления урсодиол может заменять любую другую терапевтическую желчную кислоту или соль. В некоторых вариантах осуществления композиции, описанные здесь, содержат или способы, описанные здесь, включают введение от примерно 0.01 мг до примерно 10 г урсодиола. В определенных вариантах осуществления композиции, описанные здесь, содержат или способы, описанные здесь, включают введение от примерно 0.1 мг до примерно 500 мг урсодиола. В определенных вариантах осуществления композиции, описанные здесь, содержат или способы, описанные здесь, включают введение от примерно 0.1 мг до примерно 100 мг урсодиола. В определенных вариантах осуществления композиции, описанные здесь, содержат или способы, описанные здесь, включают введение от примерно 0.1 мг до примерно 50 мг урсодиола. В определенных вариантах осуществления композиции, описанные здесь, содержат или способы, описанные здесь, включают введение от примерно 0.1 мг до примерно 10 мг урсодиола. В определенных вариантах осуществления композиции, описанные здесь, содержат или способы, описанные здесь, включают введение от примерно 0.5 мг до примерно 10 мг урсодиола. В определенных вариантах осуществления композиции, описанные здесь, содержат или способы, описанные здесь, включают введение от примерно 0.1 ммоль до примерно 1 ммоль урсодиола. В определенных вариантах осуществления композиции, описанные здесь, содержат или способы, описанные здесь, включают введение от примерно 0.01 ммоль до примерно 500 ммоль урсодиола. В определенных вариантах осуществления композиции, описанные здесь, содержат или способы, описанные здесь, включают введение от примерно 0.1 ммоль до примерно 100 ммоль урсодиола. В определенных вариантах осуществления композиции, описанные здесь, содержат или способы, описанные здесь, включают введение от примерно 0.5 мг до примерно 30 мг урсодиола. В определенных вариантах осуществления композиции, описанные здесь, содержат или способы, описанные здесь, включают введение от примерно 0.5 ммоль до примерно 20 ммоль урсодиола. В определенных вариантах осуществления композиции, описанные здесь, содержат или способы, описанные здесь, включают введение от примерно 1 ммоль до примерно 10 ммоль урсодиола. В определенных вариантах осуществления композиции, описанные здесь, содержат или способы, описанные здесь, включают введение от примерно 0.01 ммоль до примерно 5 ммоль урсодиола. В определенных вариантах осуществления композиции, описанные здесь, содержат или способы, описанные здесь, включают введение от примерно 0.1 ммоль до примерно 1 ммоль урсодиола. В различных вариантах осуществления определенные кислоты/соли обладают различными активностями, и дозирование необязательно регулируется соответствующим образом.

В определенных вариантах осуществления путем нацеливания на дистальный отдел желудочно-кишечного тракта (например, дистальный отдел подвздошной кишки, толстую кишку и/или прямую кишку) композиции и способы, описанные здесь, обеспечивают эффективность (например, в отношении уменьшения микробного роста, и/или частичного снятия симптомов холестаза или холестатического заболевания печени) с уменьшенной дозой агента, усиливающего энтероэндокринную секрецию пептида (например, по сравнению с пероральной дозой, которая не нацелена на дистальный отдел желудочно-кишечного тракта).

#### **Лекарственные формы для ректального введения**

Фармацевтические композиции, описанные здесь, для несистемной доставки соединения, описанного здесь, в прямую кишку и/или толстую кишку, формулированы для ректального введения в виде ректальных клизм, ректальных пен, ректальных гелей и ректальных суппозиториях. Компоненты таких лекарственных форм описаны здесь. Следует понимать, что используемые здесь фармацевтические композиции и композиции представляют собой или включают в себя лекарственные формы, описанные здесь.

В некоторых вариантах осуществления ректальные лекарственные формы включают ректальные клизмы, пены, гели или суппозитории.

В определенных вариантах осуществления жидкие носители или соразтворители в композициях и/или лекарственных формах, описанных здесь, включают, в качестве неограничивающего примера, очищенную воду, пропиленгликоль, PEG200, PEG300, PEG400, PEG600, полиэтиленгликоль, этанол, 1-пропанол, 2-пропанол, 1-пропен-3-ол (аллиловый спирт), пропиленгликоль, глицерин, 2-метил-2-пропанол, формамид, метилформамид, диметил формамид, этил формамид, диэтил формамид, ацетамид, метилацетамид, диметилацетамид, этилацетамид, диэтилацетамид, 2-пирролидон, N-метил-2-пирролидон, N-этил-2-пирролидон, тетраметилмочевину, 1,3-диметил-2-имидазолидинон, пропиленкарбонат, 1,2-бутиленкарбонат, 2,3-бутиленкарбонат, диметилсульфоксид, диэтилсульфоксид, гексаметилфосфорамид, пировиноградный альдегид диметилацеталь, диметилизосорбид и их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления стабилизаторы, используемые в композициях и/или лекарственных формах, описанных здесь, включают, но без ограничения, неполные глицериды полиоксиэтиленовых насыщенных жирных кислот.

В определенных вариантах осуществления поверхностно-активные вещества/эмульгаторы, используемые в композициях и/или лекарственных формах, описанных здесь, включают, в качестве неограничивающего примера, смеси цетостеарилового спирта с сорбитом, этерифицированным полиоксиэтиленовыми жирными кислотами, полиоксиэтиленовые эфиры жирных кислот, полиоксиэтиленовые сложные эфиры жирных кислот, жирные кислоты, сульфатированные жирные кислоты, фосфатированные жирные кислоты, сульфосукцинаты, амфотерные поверхностно-активные вещества, неионные полочсамеры, неионные мероксаполы, продукты переработки нефти, алифатические амины, производные полисилоксана, эфир сорбита и жирной кислоты, лаурет-4, PEG-2-дилаурат, стеариновую кислоту, лаурилсульфат натрия, диоктил-натрий-сульфосукцинат, кокоамфопропионат, полочсамер 188, мероксапол 258, триэтаноламин, диметикон, полисорбат 60, сорбитан моностеарат, их фармацевтически приемлемые соли, и их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления неионные поверхностно-активные вещества, используемые в композициях и/или лекарственных формах, описанных здесь, включают, в качестве неограничивающего примера, фосфолипиды, алкил-поли(этиленоксид), полочсамеры (например, полочсамер 188), полисорбаты, диоктил сульфосукцинат натрия, Brij™-30 (лаурет-4), Brij™-58 (цетет-20) и Brij™-78 (стеарет-20), Brij™-721 (стеарет-21), Crillet-1 (Полисорбат 20), Crillet-2 (Полисорбат 40), Crillet-3 (Полисорбат 60), Crillet 45 (Полисорбат 80), Murj-52 (PEG-40 Стеарат), Murj-53 (PEG-50 Стеарат), Pluronic™ F77 (Полочсамер 217), Pluronic™ F87 (Полочсамер 237), Pluronic™ F98 (Полочсамер 288), Pluronic™ L62 (Полочсамер 182), Pluronic™ L64 (Полочсамер 184), Pluronic™ F68 (Полочсамер 188), Pluronic™ L81 (Полочсамер 231), Pluronic™ L92 (Полочсамер 282), Pluronic™ L101 (Полочсамер 331), Pluronic™ P103 (Полочсамер 333), Pluracare™ F 108 NF (Полочсамер 338), и Pluracare™ F 127 NF (Полочсамер 407), и их комбинации. Полимеры Pluronic™ приобретены коммерческим путем у фирмы BASF, США и Германия.

В определенных вариантах осуществления анионные поверхностно-активные вещества, используемые в композициях и/или лекарственных формах, описанных здесь, включают, в качестве неограничивающего примера, лаурилсульфат натрия, додецилсульфат натрия (SDS), лаурилсульфат аммония, алкилсульфатные соли, алкил-бензолсульфонат и их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления катионные поверхностно-активные вещества, используемые в композициях и/или лекарственных формах, описанных здесь, включают, в качестве неограничивающего примера, бензалкония хлорид, бензетония хлорид, цетилтриметиламмония бромид, гексадецилтриметиламмоний бромид, другие алкилтриметиламмониевые соли, цетилпиридиния хлорид, полиэтоксильированный твердый жир и их комбинации.

В определенных вариантах осуществления загустители, используемые в композициях и/или лекарственных формах, описанных здесь, включают, в качестве неограничивающего примера, природные полисахариды, полусинтетические полимеры, синтетические полимеры и их комбинации. Природные полисахариды включают, в качестве неограничивающего примера, аравийскую камедь, агар, альгинаты, каррагенан, гуаровую камедь, арабик, трагакантовую камедь, пектины, декстран, геллановую и ксантановую камеди. Полусинтетические полимеры включают, в качестве неограничивающего примера, сложные эфиры целлюлозы, модифицированные крахмалы, модифицированные целлюлозы, карбоксиметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, этилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу. Синтетические полимеры включают, в качестве неограничивающего примера, полиоксикалкены, поливиниловый спирт, полиакриламид, полиакрилаты, карбоксиполиметилена (карбомер), поливинилпирролидон (повидоны), поливинилацетат, полиэтиленгликоли и полочсамер. Другие загустители включают, в качестве неограничивающего примера, полиоксиэтиленгликоля изостеарат, цетиловый спирт, Полигликоль 300 изостеарат, пропиленгликоль, коллаген, желатин и жирные кислоты (например, лауриновая кислота, миристиновая кислота, пальмитиновая кислота, стеариновая кислота, пальмитолеиновая кислота, линолевая кислота, линоленовая кислота, олеиновая кислота и тому подобное).



В некоторых вариантах осуществления хелатирующие агенты, используемые в композициях и/или лекарственных формах, описанных здесь, включают, в качестве неограничивающего примера, этилендиаминтетрауксусную кислоту (EDTA) или ее соли, фосфаты и их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления концентрация хелатирующего агента или агентов, используемых в ректальных лекарственных формах, описанных здесь, является пригодной концентрацией, составляющей, например, около 0.1, 0.15, 0.2, 0.25, 0.3, 0.4 или 0.5% (мас./об.).

В некоторых вариантах осуществления консерванты, используемые в композициях и/или лекарственных формах, описанных здесь, включают, в качестве неограничивающего примера, парабены, аскорбилпальмитат, бензойную кислоту, бутилированный гидроксианизол, бутилированный гидрокситолуол, хлорбутанол, этилендиамин, этилпарабен, метилпарабен, бутилпарабен, пропилпарабен, монотиоглицерол, фенол, фенилэтиловый спирт, пропилпарабен, бензоат натрия, пропионат натрия, формальдегид-сульфоксидат натрия, метабисульфит натрия, сорбиновую кислоту, диоксид серы, малеиновую кислоту, пропилгаллат, бензалкония хлорид, бензетония хлорид, бензиловый спирт, хлоргексидина ацетат, хлоргексидина глюконат, сорбиновую кислоту, калия сорбит, хлорбутанол, феноксиэтанол, цетилпиридиния хлорид, нитрат фенилртути, тримерозол и их комбинации.

В определенных вариантах осуществления антиоксиданты, используемые в композициях и/или лекарственных формах, описанных здесь, включают, в качестве неограничивающего примера, аскорбиновую кислоту, аскорбилпальмитат, бутилированный гидроксианизол, бутилированный гидрокситолуол, гипохлоридную кислоту, монотиоглицерол, пропилгаллат, аскорбат натрия, сульфит натрия, бисульфит натрия, формальдегид-сульфоксидат натрия, метабисульфит калия, метабисульфит натрия, кислород, хиноны, трет-бутилгидрохинон, эриторбиновую кислоту, оливковое (*olea eurpaea*) масло, пентанатрия пентетат, триамин пентауксусной кислоты, токоферил, токофенилацетат, и их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления концентрация антиоксиданта или антиоксидантов, используемых в ректальных лекарственных формах, описанных здесь, является достаточной для достижения желаемого результата, например, примерно 0.1, 0.15, 0.2, 0.25, 0.3, 0.4 или 0.5% (мас./об.).

Смазывающие вещества, используемые в композициях и/или лекарственных формах, описанных здесь, включают, в качестве неограничивающего примера, природный или синтетический жир или масло (например, глицерат трис-жирной кислоты и тому подобное). В некоторых вариантах осуществления смазывающее вещество включает, в качестве неограничивающего примера, глицерин (также называемый глицерин, глицерол, 1,2,3-пропантриол и тригидроксипропан), полиэтиленгликоли (PEG), полипропиленгликоль, полиизобутен, полиэтиленоксид, бегеновую кислоту, бегениловый спирт, сорбит, маннит, лактозу, полидиметилсилоксан и их комбинации.

В определенных вариантах осуществления мукоадгезивные и/или биоадгезивные полимеры используются в композициях и/или лекарственных формах, описанных здесь, в качестве агентов для ингибирования абсорбции агента, усиливающего энтероэндокринную секрецию пептида в слизистой оболочке прямой кишки и толстой кишки. Биоадгезивные или мукоадгезивные полимеры включают, в качестве неограничивающего примера, гидроксипропилцеллюлозу, гомополимеры полиэтиленоксида, сополимеры поливинилового эфира и малеиновой кислоты, метилцеллюлозу, этилцеллюлозу, пропилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, поликарбофил, поливинилпирролидон, карбопол, полиуретаны, сополимеры полиэтиленоксида и полипропиленоксида, натрий-карбоксиметилцеллюлозу, полиэтилен, полипропилен, лектины, ксантановую камедь, альгинаты, альгинат натрия, полиакриловую кислоту, хитозан, гиалуроновую кислоту и их производные сложных эфиров, гомополимер винилацетата, кальция поликарбофил, желатин, природные камеди, камедь карайи, трагант, алгин, хитозан, крахмалы, пектины и их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления буферы/pH-регулирующие агенты, используемые в композициях и/или лекарственных формах, описанных здесь, включают, в качестве неограничивающего примера, фосфорную кислоту, моноосновный фосфат натрия или калия, триэтанолламин (TRIS), BICINE, HEPES, Тризма, глицин, гистидин, аргинин, лизин, аспарагин, аспартовую кислоту, глутамин, глутаминовую кислоту, карбонат, бикарбонат, метафосфат калия, фосфат калия, моноосновный ацетат натрия, уксусную кислоту, лимонную кислоту, безводный цитрат натрия, дигидрат цитрата натрия и их комбинации. В определенных вариантах осуществления кислоту или основание добавляют для регулирования pH. Пригодные кислоты или основания включают, в качестве неограничивающего примера, HCL, NaOH и KOH.

В определенных вариантах осуществления концентрация буферного агента или агентов, используемых в ректальных лекарственных формах, описанных здесь, является достаточной для достижения или поддержания физиологически желательного значения pH, например, около 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.8, 0.9 или 1.0% (мас./мас.).

Модификаторы тоничности, используемые в композициях и/или лекарственных формах, описанных здесь, включают, в качестве неограничивающих примеров, хлорид натрия, хлорид калия, фосфат натрия, маннит, сорбит или глюкозу.



### Пероральное введение для доставки в толстую кишку

В определенных аспектах композицию или лекарственную форму, содержащую одно или более соединений, описанных здесь, перорально вводят для локальной доставки ASBTI или соединения, описанного здесь, в толстую кишку и/или прямую кишку. Стандартные лекарственные формы таких композиций включают пилюли, таблетки или капсулы, сформулированные для энтеральной доставки в толстую кишку. В определенных вариантах осуществления такие пилюли, таблетки или капсулы содержат композиции, описанные здесь, заключенные или погруженные в микросферы. В некоторых вариантах осуществления микросферы включают, в качестве неограничивающего примера, капсулы из НРМС с хитозановыми микроядрами и микросферы на основе ацетат-бутират целлюлозы (СAB). В определенных вариантах осуществления пероральные лекарственные формы приготовлены с использованием обычных способов, известных специалистам в области фармацевтического формулирования. Например, в определенных вариантах осуществления таблетки изготовлены с использованием стандартных способов изготовления и оборудования. Иллюстративным способом получения таблеток является прямое прессование порошковой, кристаллической или гранулированной композиции, содержащей активный агент(ы), отдельно или в комбинации в одном или более носителями, добавками или тому подобное. В альтернативных вариантах осуществления таблетки приготовлены с использованием процессов влажного гранулирования или сухого гранулирования. В некоторых вариантах осуществления таблетки скорее формованы, чем прессованы, начиная с влажного или иным образом поддающегося обработке материала.

В определенных вариантах осуществления таблетки, приготовленные для перорального введения, содержат различные вспомогательные вещества, включая, в качестве неограничивающего примера, связующие, разбавители, лубриканты, дезинтегранты, наполнители, стабилизаторы, поверхностно-активные вещества, консерванты, красители, вкусовые добавки и тому подобное. В некоторых вариантах осуществления связующие используются для придания свойств составу таблеток, который обеспечивает то, что таблетка остается интактной после прессования. Пригодные связующие материалы включают, в качестве неограничивающего примера, крахмал (включая кукурузный крахмал и прежелатинизированный крахмал), желатин, сахара (включая сахарозу, глюкозу, декстрозу и лактозу), полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, воски, а также природные и синтетические камеди, например, аравийскую камедь, альгинат натрия, поливинилпирролидон, полимеры целлюлозы (включая гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, этилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу и тому подобное), вигум и их комбинации. В определенных вариантах осуществления разбавители используются для увеличения объема таблетки таким образом, чтобы обеспечить фактический размер таблетки. Пригодные разбавители включают, в качестве неограничивающего примера, дикальция фосфат, сульфат кальция, лактозу, целлюлозу, каолин, маннит, хлорид натрия, сухой крахмал, сахарную пудру и их комбинации. В определенных вариантах осуществления лубриканты используются для содействия изготовлению таблеток; примеры пригодных лубрикантов включают, в качестве неограничивающего примера, растительные масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и масло какао бобов, глицерин, стеарат магния, стеарат кальция, стеариновую кислоту и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления разрыхлители используются для содействия разрушению таблетки и включают, в качестве неограничивающего примера, крахмалы, глины, целлюлозы, альгинаты, камеди, сшитые полимеры и их комбинации. Наполнители включают, в качестве неограничивающего примера, материалы, такие как диоксид кремния, диоксид титана, оксид алюминия, тальк, каолин, полошковую целлюлозу и микрокристаллическую целлюлозу, а также растворимые материалы, такие как маннит, мочевины, сахароза, лактоза, декстроза, хлорид натрия и сорбит. В определенных вариантах осуществления стабилизаторы используются для ингибирования или замедления реакций разложения, которые включают, в качестве неограничивающего примера, окислительные реакции. В определенных вариантах осуществления поверхностно-активные вещества представляют собой анионные, катионные, амфотерные или неионные поверхностно-активные вещества.

В некоторых вариантах осуществления ASBTI или другие соединения, описанные здесь, вводят перорально в сочетании с носителем, пригодным для доставки в дистальный отдел желудочно-кишечного тракта (например, дистальный отдел подвздошной кишки, толстую кишку и/или прямую кишку).

В определенных вариантах осуществления композиция, описанная здесь, содержит ASBTI или другие соединения, описанные здесь, в сочетании с матрицей (например, матрицей, содержащей гипермеллозу), что обеспечивает контролируемое высвобождение активного агента в дистальном отделе подвздошной кишки и/или толстой кишки. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит полимер, который является pH-чувствительным (например, матрица MMX<sup>TM</sup> от фирмы Cosmo Pharmaceuticals) и обеспечивает контролируемое высвобождение активного агента в дистальном отделе подвздошной кишки. Примеры таких pH-чувствительных полимеров, пригодных для контролируемого высвобождения, включают и не ограничиваются полиакриловыми полимерами (например, анионные полимеры метакриловой кислоты и/или сложные эфиры метакриловой кислоты, например, полимеры Carbopol<sup>®</sup>), которые содержат кислые группы (например, -COOH, -SO<sub>3</sub>H) и набухают при основном pH кишечника (например, pH примерно от 7 до примерно 8). В некоторых вариантах осуществления компози-

ция, пригодная для контролируемого высвобождения в дистальном отделе подвздошной кишки, содержит активный агент, состоящий из микрочастиц (например, микронизированный активный агент). В некоторых вариантах осуществления неферментативно разлагаемое ядро на основе поли(dl-лактид-со-гликолида) (PLGA) является пригодным для доставки агента, усиливающего энтерозндокринную секрецию пептида (например, желчной кислоты) в дистальном отделе подвздошной кишки. В некоторых вариантах осуществления лекарственная форма, содержащая агент, усиливающий энтерозндокринную секрецию пептида (например, желчную кислоту), покрыт энтеросолюбильным полимером (например, Eu-dragit® S-100, ацетат-фталат целлюлозы, поливинилацетата фталат, гидроксипропилметилцеллюлозы фталат, анионные полимеры метакриловой кислоты, сложные эфиры метакриловой кислоты или тому подобное) для сайт-специфической доставки в дистальный отдел подвздошной кишки и/или толстую кишку. В некоторых вариантах осуществления бактериально активированные системы являются пригодными для направленной доставки в дистальный отдел подвздошной кишки. Примеры активированных микрофлорой систем включают лекарственные формы, содержащие пектин, галактоманнан и/или Азо-гидрогели, и/или гликозидные конъюгаты (например, конъюгаты D-галактозида,  $\beta$ -D-ксилопиранозида и тому подобное) активного агента. Примеры ферментов микрофлоры желудочно-кишечного тракта включают бактериальные гликозидазы, такие как, например, D-галактозидаза,  $\beta$ -D-гликозидаза,  $\alpha$ -L-арабинофуранозидаза,  $\beta$ -D-ксилопиранозидаза и тому подобное.

Фармацевтическая композиция, описанная здесь, необязательно включает дополнительное терапевтическое соединение, описанное здесь, и одну или более фармацевтически приемлемых добавок, таких как совместимые носитель, связующее, наполнитель, суспендирующий агент, вкусовая добавка, подсластитель, разрыхлитель, диспергирующий агент, поверхностно-активное вещество, лубрикант, краситель, разбавитель, солюбилизатор, увлажнитель, пластификатор, стабилизатор, усилитель проникновения, смачивающий агент, противопенный агент, антиоксидант, консервант, или одну или более их комбинаций. В некоторых аспектах с использованием стандартных методов покрытия, таких которые описаны в Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition (2000), вокруг лекарственной формы соединения Формулы I обеспечено пленочное покрытие. В одном варианте осуществления соединение, описанное здесь, представлено в форме частиц и некоторые или все частицы соединения являются покрытыми. В определенных вариантах осуществления некоторые или все частицы соединения, описанного здесь, являются микроинкапсулированными. В некоторых вариантах осуществления частицы соединения, описанного здесь, не являются микроинкапсулированными и являются непокрытыми.

В дополнительных вариантах осуществления таблетка или капсула, содержащая ASBTI или другие соединения, описанные здесь, покрыты пленкой для доставки в целевые участки в пределах желудочно-кишечного тракта. Примеры энтеросолюбильных пленочных покрытий включают и не ограничиваются гидроксипропилметилцеллюлозой, поливинилпирролидоном, гидроксипропилцеллюлозой, полиэтиленгликолем 3350, 4500, 8000, метилцеллюлозой, псевдо этилцеллюлозой, амилопектином и тому подобным.

### Секвестрант желчных кислот

В определенных вариантах осуществления пероральная лекарственная форма для использования в любом способе, описанном здесь, представляет собой, например, ASBTI в сочетании с лабильным секвестрантом желчной кислоты. Лабильный секвестрант желчной кислоты представляет собой секвестрант желчной кислоты с лабильной аффинностью в отношении желчных кислот. В определенных вариантах осуществления секвестрант желчных кислот, описанный здесь, представляет собой агент, который секвестрирует (например, абсорбирует или наполняется) желчной кислотой и/или их солями.

В конкретных вариантах осуществления лабильный секвестрант желчных кислот представляет собой агент, который секвестрирует (например, абсорбирует или нагружается) желчную кислоту, и/или ее соли, и высвобождает по меньшей мере часть абсорбированной или нагруженной желчной кислоты и/или ее солей в дистальный отдел желудочно-кишечного тракта (например, толстую кишку, восходящую ободочную кишку, сигмовидную ободочную кишку, дистальный отдел толстой кишки, прямую кишку или любую их комбинацию). В определенных вариантах осуществления лабильный секвестрант желчных кислот представляет собой зависящий от фермента секвестрант желчных кислот. В конкретных вариантах осуществления фермент представляет собой бактериальный фермент. В некоторых вариантах осуществления фермент представляет собой бактериальный фермент, обнаруживаемый в высокой концентрации в толстой кишке человека или прямой кишке по сравнению с концентрацией, обнаруживаемой в тонком кишечнике. Примеры активируемых микрофлорой систем включают лекарственные формы, содержащие пектин, галактоманнан и/или Азо-гидрогели, и/или гликозидные конъюгаты (например, конъюгаты D-галактозида,  $\beta$ -D-ксилопиранозида и тому подобное) активного агента. Примеры ферментов микрофлоры желудочно-кишечного тракта включают бактериальные гликозидазы, такие как, например, D-галактозидаза,  $\beta$ -D-гликозидаза,  $\alpha$ -L-арабинофуранозидаза,  $\beta$ -D-ксилопиранозидаза или тому подобное. В некоторых вариантах осуществления лабильный секвестрант желчных кислот представляет собой зависящий от времени секвестрант желчных кислот (то есть секвестрируют желчные кислоты и/или их соли, и через некоторое время высвобождают по меньшей мере часть желчной кислоты и/или ее солей). В неко-

торых вариантах осуществления зависящий от времени секвестрант желчных кислот представляет собой агент, который расщепляется в водной среде с течением времени. В определенных вариантах осуществления лабильный секвестрант желчных кислот, описанный здесь, представляет собой секвестрант желчных кислот, который обладает низкой аффинностью в отношении желчной кислоты и/или ее солей, позволяя секвестранту желчной кислоты продолжать секвестрировать желчную кислоту и/или ее соли в окружении, где желчные кислоты/соли и/или их соли присутствуют в высокой концентрации, и высвобождать их в среду, где желчные кислоты/соли и/или их соли присутствуют в более низкой относительной концентрации. В некоторых вариантах осуществления лабильный секвестрант желчной кислоты обладает высокой аффинностью в отношении первичной желчной кислоты и низкой аффинностью в отношении вторичной желчной кислоты, давая возможность секвестранту желчной кислоты секвестрировать первичную желчную кислоту или ее соль и последовательно высвобождать вторичную желчную кислоту или ее соль, так как первичная желчная кислота или ее соль превращается (например, метаболизируется) во вторичную желчную кислоту или ее соль. В некоторых вариантах осуществления лабильный секвестрант желчной кислоты является рН-зависимым секвестрантом желчной кислоты. В некоторых вариантах осуществления рН-зависимый секвестрант желчной кислоты обладает высокой аффинностью в отношении желчной кислоты при рН 6 или ниже, и низкой аффинностью в отношении желчной кислоты при рН выше 6. В определенных вариантах осуществления рН-зависимый секвестрант желчной кислоты расщепляется при рН выше 6.

В некоторых вариантах осуществления лабильные секвестранты желчной кислоты, описанные здесь, включают любое соединение, например, соединение с макроструктурой, которое может секвестрировать желчные кислоты/соли и/или их соли посредством любого пригодного механизма. Например, в определенных вариантах осуществления секвестранты желчной кислоты секвестрируют желчные кислоты/соли и/или их соли посредством ионных взаимодействий, полярных взаимодействий, статических взаимодействий, гидрофобных взаимодействий, липофильных взаимодействий, гидрофильных взаимодействий, стерических взаимодействий или тому подобного. В определенных вариантах осуществления микроструктурные соединения и/или секвестранты секвестрируют желчные кислоты/соли путем захвата желчных кислот/солей и/или их солей в карманы макроструктурных соединений и, необязательно, других взаимодействий, таких как описанные выше. В некоторых вариантах осуществления секвестранты желчных кислот (например, лабильные секвестранты желчной кислоты) включают, в качестве неограничивающего примера, лигнин, модифицированный лигнин, полимеры, поликатионные полимеры и сополимеры, полимеры и/или сополимеры, содержащие любой один или несколько N-алкенил-N-алкиламиновых остатков; один или несколько N,N,N-триалкил-N-(N'-алкениламино)алкил-азаниевых остатков; один или несколько N,N,N-триалкил-N-алкенил-азаниевых остатков; один или несколько алкенил-аминовых остатков; или их комбинацию, или любую их комбинацию.

#### **Ковалентная связь лекарственного средства с носителем**

В некоторых вариантах осуществления стратегии, используемые для направленной доставки в толстую кишку, включают, в качестве неограничивающего примера, ковалентную связь ASBTI или других соединений, описанных здесь, с носителем, покрытые лекарственной формы рН-чувствительным полимером для доставки по достижении рН среды толстой кишки, использование редокс-чувствительных полимеров, использование лекарственной формы с медленным высвобождением, использование покрытий, которые специфически разлагаются бактериями толстой кишки, использование биоадгезивной системы и использование осмотически контролируемых систем доставки лекарственных средств.

В определенных вариантах осуществления такое пероральное введение композиции, содержащей ASBTI или другие соединения, описанные здесь, включает ковалентное связывание с носителем, при этом при пероральном введении связанный фрагмент остается интактным в желудке и тонком кишечнике. При вхождении в толстую кишку ковалентная связь разрушается изменением рН, ферментами и/или расщеплением микрофлорой кишечника. В определенных вариантах осуществления ковалентная связь между ASBTI и носителем включает, в качестве неограничивающего примера, азо-связь, гликозидные конъюгаты, глюкоронидные конъюгаты, циклодекстриновые конъюгаты, декстрановые конъюгаты и аминокислотные конъюгаты (высокая гидрофильность и длина длинной цепи аминокислот носителя).

#### **Покрытие полимерами: рН-чувствительные полимеры**

В некоторых вариантах осуществления пероральные лекарственные формы, описанные здесь, покрыты энтеросолюбильным покрытием для содействия доставке ASBTI или других соединений, описанных здесь, в толстую кишку и/или прямую кишку. В определенных вариантах осуществления энтеросолюбильное покрытие представляет собой такое покрытие, которое остается неизменным в среде желудка с низким рН, но легко растворяется по достижении оптимального для растворения конкретного покрытия значения рН, которое зависит от химического состава энтеросолюбильного покрытия. Толщина покрытия зависит от характеристик растворимости материала покрытия. В определенных вариантах осуществления толщина покрытия, используемого в таких лекарственных формах, описанных здесь, изменяется от примерно 25 мкм до примерно 200 мкм.

В определенных вариантах осуществления композиции или лекарственные формы, описанные здесь, покрыты таким образом, что ASBTI или другие соединения, описанные здесь, композиции или

лекарственной формы доставляются в толстую кишку и/или прямую кишку без абсорбции в верхней части кишечника. В конкретных вариантах осуществления специфическая доставка в толстую кишку и/или прямую кишку достигается путем покрытия лекарственной формы полимерами, которые разлагаются только при значении pH среды толстой кишки. В альтернативных вариантах осуществления композиция покрыта энтеросолюбильным покрытием, которое растворяется в pH кишечника, и внешним слоем матрицы, которая медленно эродирует в кишечнике. В некоторых из таких вариантов осуществления матрица медленно эродирует до тех пор, пока не останется только композиция ядра, содержащая агент, усиливающий энтероэндокринную секрецию пептида (и, в некоторых вариантах осуществления, ингибитор абсорбции агента), и ядро доставляется в толстую кишку и/или прямую кишку.

В определенных вариантах осуществления pH-зависимые системы используют непрерывно растущее значение pH вдоль желудочно-кишечного тракта (GIT) человека от желудка (pH 1-2, которое увеличивается до 4 во время усвоения), тонкого кишечника (pH 6-7) в участке усвоения и до 7-8 в дистальном отделе подвздошной области. В определенных вариантах осуществления лекарственные формы для перорального введения композиций, описанных здесь, покрыты pH-чувствительным полимером(ами) для обеспечения отсроченного высвобождения и защиты агентов, усиливающих энтероэндокринную секрецию пептида, от желудочного сока. В определенных вариантах осуществления такие полимеры способны выдерживать низкие значения pH желудка и проксимального отдела тонкого кишечника, но расщепляются при нейтральном или слегка щелочном pH терминального отдела подвздошной кишки и/или илеоцекального сочленения. Таким образом, в определенных вариантах осуществления в настоящем документе обеспечена пероральная лекарственная форма, содержащая покрытие, при этом покрытие содержит pH-чувствительный полимер. В некоторых вариантах осуществления полимеры, используемые для нацеливания в толстую кишку и/или прямую кишку, включают, в качестве неограничивающего примера, сополимеры метакриловой кислоты, сополимеры метакриловой кислоты и метилметакрилата, Eudragit L100, Eudragit S100, Eudragit L-30D, Eudragit FS-30D, Eudragit L100-55, поливинилацетата фталат, фталат гидроксипропилэтилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы фталат 50, гидроксипропилметилцеллюлозы фталат 55, ацетат-тримеллиат целлюлозы, ацетат-фталат целлюлозы и их комбинации.

В определенных вариантах осуществления пероральные лекарственные формы, пригодные для доставки в толстую кишку и/или прямую кишку, содержат покрытие, которое содержит биоразлагаемый и/или разлагаемый бактериями полимер или полимеры, которые разлагаются микрофлорой (бактериями) в толстой кишке. В таких биоразлагаемых системах пригодные полимеры включают, в качестве неограничивающего примера, азо-полимеры, линейного типа сегментированные полиуретаны, содержащие азо-группы, полигалактоманнаны, пектин, глутаралдегид-сшитый декстран, полисахариды, амилозу, гуаровую камедь, пектин, хитозан, инулин, циклодекстрины, хондроитина сульфат, декстраны, камедь бобов рожкового дерева, хондроитина сульфат, хитозан, поли (-капролактон), полимолочную кислоту, и сополимеры молочной и гликолевой кислот (poly(lactic-co-glycolic acid)).

В определенных вариантах осуществления такого перорального введения композиций, содержащих один или более ASBTI, или другие соединения, описанные здесь, композиции доставляются в толстую кишку без абсорбции в верхней части кишечника путем покрытия лекарственных форм редокс-чувствительными полимерами, которые разлагаются под действием микрофлоры (бактерий) в толстой кишке. В таких биоразлагаемых системах такие полимеры включают, в качестве неограничивающего примера, редокс-чувствительные полимеры, содержащие азо- и/или дисульфидную связь в основной цепи.

В некоторых вариантах осуществления композиции, сформулированные для доставки в толстую кишку и/или прямую кишку, сформулированы для замедленного высвобождения. В некоторых вариантах осуществления лекарственные формы с замедленным высвобождением выдерживают кислотную среду желудка, тем самым отсрочивая высвобождение агентов, усиливающих энтероэндокринную секрецию пептида, до вхождения лекарственной формы в толстую кишку и/или прямую кишку.

В определенных вариантах осуществления лекарственные формы с замедленным высвобождением, описанные здесь, содержат капсулу (содержащую агент, усиливающий энтероэндокринную секрецию пептида, и необязательно ингибитор абсорбции) с гидрогелевой пробкой. В определенных вариантах осуществления капсула и гидрогелевая пробка покрыты водорастворимым колпачком, и вся единица покрыта энтеросолюбильным полимером. Когда капсула входит в тонкий кишечник энтеросолюбильное покрытие растворяется, и пробка гидрогеля набухает и выбивается из капсулы через некоторый промежуток времени, и композиция высвобождается из капсулы. Количество гидрогеля используется для регулирования промежутка времени до высвобождения содержимого.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе обеспечена пероральная лекарственная форма, содержащая многослойное покрытие, при этом покрытие содержит различные слои полимеров с различной pH-чувствительностью. По мере продвижения покрытой лекарственной формы вдоль ЖКТ, различные слои растворяются в зависимости от имеющегося pH. Полимеры, используемые для таких лекарственных форм, включают, в качестве неограничивающего примера, полиметакрилаты с соответствующими pH характеристиками растворения, Eudragit® RL и Eudragit®RS (внутренний слой), и

Eudragit® FS (внешний слой). В других вариантах осуществления лекарственная форма представляет собой таблетки, покрытые энтеросолюбильным покрытием, имеющим внешнюю оболочку из гидроксипропилцеллюлозы или ацетат-сукцината гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS).

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе обеспечена пероральная лекарственная форма, которая содержит покрытие из бутират-фталата целлюлозы, гидрофталата целлюлозы, пропионат-фталата целлюлозы, фталата поливинилацетата, ацетат-фталата целлюлозы, ацетат-тримеллитата целлюлозы, фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы, сукцината диоксипропилметилцеллюлозы, карбоксиметилэтилцеллюлозы, ацетат-сукцината гидроксипропилметилцеллюлозы, полимеров и сополимеров, образованных из акриловой кислоты, метакриловой кислоты, и их комбинаций.

#### **Комбинированная терапия с растворимыми в жирах витаминами**

В некоторых вариантах осуществления способы, обеспеченные здесь, дополнительно включают введение одного или более витаминов. В некоторых вариантах осуществления витамин представляет собой витамин А, В1, В2, В3, В5, В6, В7, В9, В12, С, D, Е, К, фолиевую кислоту, пантотеновую кислоту, никотиновую кислоту, рибофлавин, тиамин, ретинол, бета-каротин, пиридоксин, аскорбиновую кислоту, холекальциферол, цианокобаламин, токоферолы, филлохинон, менахинон.

В некоторых вариантах осуществления витамин представляет собой растворимый в жирах витамин, такой как витамин А, D, Е, К, ретинол, бета-каротин, холекальциферол, токоферолы, филлохинон. В предпочтительном варианте осуществления растворимый в жирах витамин представляет собой токоферол полиэтиленгликоль сукцинат (TPGS).

#### **Комбинированная терапия с процедурой "partial external biliary diversion" (PEBD)**

В некоторых вариантах осуществления способы, обеспеченные здесь, дополнительно включают использование процедуры "partial external biliary diversion" (частичное внешнее отведение желчи) для лечения пациентов, у которых еще не развился цирроз. Эта терапия помогает понизить циркуляцию желчных кислот/солей в печени для уменьшения осложнений и предотвращения необходимости ранней трансплантации у многих пациентов.

Этот хирургический метод включает изолирование сегмента кишечника длиной 10 см для использования в качестве билиарного канала (канала для прохождения желчи) из остального кишечника. Один конец канала присоединяется к желчному пузырю и другой конец выносится на кожу для образования стомы (хирургически сконструированное отверстие для обеспечения прохождения отходов). Процедуру "Partial external biliary diversion" можно применять у пациентов, которые не отвечают на все лекарственные терапии, в особенности у пожилых, крупных пациентов. Эта процедура может не помочь молодым пациентам, таким как дети младшего возраста. Процедура "Partial external biliary diversion" может понизить интенсивность зуда и повысить аномально низкие уровни холестерина в крови.

#### **Комбинированная терапия ASBTi и урсодиолом**

В некоторых вариантах осуществления ASBTi вводят в комбинации с урсодиолом или урсодезоксихолевой кислотой, хенодесоксихолевой кислотой, холевой кислотой, таурохолевой кислотой, урсохолевой кислотой, гликохолевой кислотой, гликодесоксихолевой кислотой, тауродесоксихолевой кислотой, таурохолатом, гликохенодесоксихолевой кислотой, тауроурсодесоксихолевой кислотой. В некоторых случаях увеличение концентрации желчных кислот/солей в дистальном отделе кишечника индуцирует регенерацию кишечника, смягчает поражение кишечника, уменьшает бактериальную транслокацию, ингибирует высвобождение кислорода в свободнорадикальной форме, ингибирует выработку провоспалительных цитокинов, или любую их комбинацию, или любую их комбинацию.

ASBTi и второй активный ингредиент применяют таким образом, что комбинация присутствует в терапевтически эффективном количестве. Это терапевтически эффективное количество является результатом применения комбинации ASBTi и другого активного ингредиента (например, урсодиола), при этом каждый ингредиент применяется в терапевтически эффективном количестве, или обусловлено дополнительными или синергическими эффектами, возникающих в результате комбинированного применения, при этом каждый ингредиент может также применяться в субклиническом терапевтически эффективном количестве, то есть количестве, которое, в случае применения по отдельности, обеспечивает пониженную эффективность в отношении указанных здесь терапевтических целей, при этом комбинированное применение является терапевтически эффективным. В некоторых вариантах осуществления применение комбинации ASBTi и любого другого активного ингредиента, описанного здесь, охватывает комбинации, в которых ASBTi или другой активный ингредиент присутствует в терапевтически эффективном количестве, и другой присутствует в субклиническом терапевтически эффективном количестве, при этом комбинированное применение является терапевтически эффективным за счет их аддитивных или синергических эффектов. Используемый здесь термин "аддитивный эффект" описывает объединенный эффект двух (или более) фармацевтически активных агентов, который равен сумме эффектов каждого агента, взятого отдельно. Синергический эффект представляет собой эффект, при котором комбинированный эффект двух (или более) фармацевтически активных агентов больше суммы эффектов каждого агента, взятого отдельно. Предполагается, что любая пригодная комбинация ASBTi с одним или более из указанных выше других активных ингредиентов и необязательно с одним или более другими фармакологи-

чески активными веществами охвачена способами, описанными здесь.

В некоторых вариантах осуществления конкретный выбор соединений зависит от диагноза штатных врачей и их заключения о состоянии индивидуума, и соответствующего протокола лечения. Соединения необязательно вводят одновременно (например, в одно и то же время, в основном в одно и то же время или в рамках одного и того же протокола лечения) или последовательно, в зависимости от природы заболевания, нарушения или состояния, состояния индивидуума, и фактического выбора применяемых соединений. В определенных случаях установление порядка введения и числа повторений введения каждого терапевтического агента во время лечебного протокола основано на оценке заболевания, подлежащего лечению, и состояния индивидуума.

В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективные дозы изменяются в случае использования лекарственных средств в комбинированном лечении. Способы для экспериментального определения терапевтически эффективных доз лекарственных средств и других агентов для использования в комбинированных режимах лечения описаны в литературе.

В некоторых вариантах осуществления комбинированных терапий, описанных здесь, дозы совместно вводимых соединений изменяются в зависимости от типа совместно используемого лекарственного средства, от специфического используемого лекарственного средства, от заболевания или состояния, подлежащего лечению и так далее. К тому же, при совместном введении с одним или более биологически активными агентами, соединение, обеспеченное здесь, необязательно вводят одновременно с биологически активным агентом(ами) или последовательно. В определенных случаях при последовательном введении лечащий врач будет принимать решение о нужной последовательности введения терапевтического соединения, описанного здесь, в комбинации с дополнительным терапевтическим агентом.

Множество терапевтических агентов (по меньшей мере, один из которых представляет собой терапевтическое соединение, описанное здесь) необязательно вводят в любом порядке или даже одновременно. В случае одновременного введения, множество терапевтических агентов необязательно обеспечено в единичной стандартной форме или во множестве форм (в качестве примера только, либо в виде однократной пилюли или в виде двух отдельных пилюль). В определенных случаях один из терапевтических агентов может быть назначен в виде многократных доз. В других случаях оба могут быть назначены в виде многократных доз. В случае не одновременного введения промежуток времени между введением многократных доз представляет собой любой пригодный промежуток времени, например, от более чем нулевых недель до менее чем четырех недель. Кроме того, способы комбинирования, композиции и лекарственные формы не ограничиваются использованием только двух агентов; использование множества терапевтических комбинаций также является рассмотренным (включая два или более соединений, описанных здесь).

В определенных вариантах осуществления режим дозирования для лечения, предупреждения или ослабления состояния(ий), для которых облегчение является желательным, изменяют в соответствии с различными факторами. Эти факторы включают расстройство, которым страдает пациент, а также возраст, пол, диету и состояние здоровья субъекта. Таким образом, в различных вариантах осуществления фактически используемый режим дозирования изменяется и отклоняется от режимов дозирования, представленных здесь.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические агенты, которые включены в комбинированную терапию, описанную здесь, представлены в виде объединенной лекарственной формы или в виде отдельных лекарственных форм, предназначенных преимущественно для одновременного введения. В определенных вариантах осуществления фармацевтические агенты, которые включены в комбинированную терапию, вводят последовательно, при этом терапевтическое соединение вводят способом, называемым двухступенчатое введение. В некоторых вариантах осуществления способ двухступенчатого введения предусматривает последовательное введение активных агентов или введение с интервалом отдельных активных агентов. В определенных вариантах осуществления промежуток времени между стадиями многократного введения изменяется, в качестве неограничивающего пример, от нескольких минут до нескольких часов в зависимости от свойств каждого фармацевтического агента, таких как активность, растворимость, биодоступность, период полувыведения из плазмы и кинетический профиль фармацевтического агента.

В определенных вариантах осуществления в настоящем документе обеспечены комбинированные терапии. В определенных вариантах осуществления композиции, описанные здесь, содержат дополнительный терапевтический агент. В некоторых вариантах осуществления способы, описанные здесь, включают введение второй лекарственной формы, содержащей дополнительный терапевтический агент. В определенных вариантах осуществления комбинированных терапий, композиции, описанные здесь, вводят как часть схемы. Таким образом, дополнительные терапевтические агенты и/или дополнительная фармацевтическая лекарственная форма может применяться у пациента либо напрямую или опосредованно, и одновременно или последовательно с композициями и лекарственными формами, описанными здесь.

### **Наборы**

В другом аспекте в настоящем документе обеспечены наборы, содержащие устройство для рек-

тального введения предварительно заполненной фармацевтической композиции, описанной здесь. В определенных вариантах осуществления наборы содержат устройство для перорального введения и фармацевтическую композицию, описанную здесь. В определенных вариантах осуществления наборы включают предварительно наполненные саше или флаконы для перорального введения, тогда как в других вариантах осуществления наборы включают предварительно наполненные мешочки для введения ректальных гелей. В определенных вариантах осуществления наборы включают предварительно наполненные шприцы для введения пероральных клизм, тогда как в других вариантах осуществления наборы включают предварительно наполненные шприцы для введения ректальных гелей. В определенных вариантах осуществления наборы включают предварительно наполненные емкости под давлением для введения ректальных пен.

#### **Фармацевтические композиции**

В настоящем документе в определенных вариантах осуществления обеспечена фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество любого соединения, описанного здесь. В определенных случаях фармацевтическая композиция содержит ингибитор ASBT (например, любой ASBTI, описанный здесь).

В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции формулированы обычным способом с использованием одного или нескольких физиологически приемлемых носителей, включая, например, вспомогательные вещества и добавки, которые способствуют обработке активных соединений в препараты, которые являются пригодными для фармацевтического применения. В определенных вариантах осуществления надлежащая лекарственная форма зависит от выбранного способа введения. Краткое описание фармацевтических композиций, описанных здесь, можно найти, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; and Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999).

Фармацевтическая композиция, используемая здесь, относится к смеси соединения, описанного здесь, такого как, например, соединение Формулы I-VI, с другими химическими компонентами, такими как носители, стабилизаторы, разбавители, диспергирующие агенты, суспендирующие агенты, сгущающие агенты и/или вспомогательные вещества. В определенных случаях фармацевтическая композиция облегчает введение соединения индивидууму или в клетку. В определенных вариантах практического осуществления способов лечения или применения, обеспеченных здесь, терапевтически эффективные количества соединений, описанных здесь, вводят в фармацевтической композиции индивидууму, имеющему заболевание, нарушение или состояние, подлежащее лечению. В конкретных вариантах осуществления индивидуум представляет собой человека. Как обсуждается здесь, соединения, описанные здесь, применяются отдельно или в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами.

В определенных вариантах осуществления фармацевтические лекарственные формы, описанных здесь, вводят индивидууму любым способом, включая один или более из множества способов введения, таких как, в качестве неограничивающего примера, пероральный, парентеральный (например, внутривенный, подкожный, внутримышечный), интраназальный, буккальный, местный, ректальный или трансдермальный способы введения.

В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции, описанные здесь, включают одно или несколько соединений, описанных здесь, в качестве активного ингредиента в форме свободной кислоты или свободного основания, или в форме фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные здесь, применяются в виде N-оксида или в кристаллической или аморфной форме (то есть полиморф). В некоторых случаях соединение, описанное здесь, существует в виде таутомеров. Все таутомеры включены в объем соединений, представленных здесь. В определенных вариантах осуществления соединение, описанное здесь, существует в несольватированной или сольватированной форме, при этом сольватированные формы содержат любой фармацевтически приемлемый растворитель, например, воду, этанол и тому подобное. Сольватированные формы соединений, представленных здесь, также предполагаются быть описанными здесь.

"Носитель" включает, в некоторых вариантах осуществления, фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и выбран исходя из совместимости с соединениями, описанными здесь, такими как соединения по любой из формул I-VI, и свойств профиля высвобождения требуемой лекарственной формы. Примеры материалов носителя включают, например, связующие, суспендирующие агенты, разрыхлители, наполнители, поверхностно-активные вещества, солюбилизаторы, стабилизаторы, лубриканты, смачивающие агенты, разбавители и тому подобное. См., например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; и Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999).



Более того, в определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции, описанные здесь, формулированы в виде лекарственной формы. Например, в некоторых вариантах осуществления в настоящем документе обеспечена лекарственная форма, содержащая соединение, описанное здесь, пригодное для введения индивидууму. В определенных вариантах осуществления пригодные лекарственные формы включают, в качестве неограничивающего примера, водные пероральные дисперсии, жидкости, гели, сиропы, элексиры, взвеси, суспензии, твердые пероральные лекарственные формы, аэрозоли, лекарственные формы с контролируемым высвобождением, быстрорасплавляющиеся лекарственные формы, шипучие лекарственные формы, лиофилизированные лекарственные формы, таблетки, порошки, пилюли, драже, капсулы, лекарственные формы с отсроченным высвобождением, лекарственные формы с продленным высвобождением, лекарственные формы с импульсным высвобождением, лекарственные формы, состоящие из множества частиц и смешанные лекарственные формы с немедленным и контролируемым высвобождением.

#### **Высвобождение в дистальном отделе подвздошной кишки и/или толстой кишке**

В определенных вариантах осуществления лекарственная форма содержит матрицу (например, матрицу, содержащую гипермеллозу), которая обеспечивает контролируемое высвобождение активного агента в дистальном отделе тонкой кишки, проксимальном отделе подвздошной кишки, дистальном отделе подвздошной кишки и/или толстой кишке. В некоторых вариантах осуществления лекарственная форма содержит полимер, который является pH-чувствительным (например, матрица MMX<sup>TM</sup> от фирмы Cosmo Pharmaceuticals) и обеспечивает контролируемое высвобождение активного агента в подвздошной кишке и/или толстой кишке. Примеры таких pH-чувствительных полимеров для контролируемого высвобождения включают и не ограничиваются полиакриловыми полимерами (например, полимеры метакриловой кислоты и/или сложных эфиров метакриловой кислоты, например, полимеры Carbopol®), которые содержат кислотные группы (например, -COOH, -SO<sub>3</sub>H) и набухают в основном pH кишечника (например, pH от примерно 7 до примерно 8). В некоторых вариантах осуществления лекарственная форма, пригодная для контролируемого высвобождения в дистальном отделе подвздошной кишки, содержит активный агент, состоящий из множества частиц (например, микронизированный активный агент). В некоторых вариантах осуществления неферментативное разложение ядра на основе поли(dl-лактид-со-гликолида) (PLGA) является пригодным для доставки ASBTI в дистальный отдел подвздошной кишки. В некоторых вариантах осуществления лекарственная форма, содержащая ASBTI, покрыта энтеросолюбильным полимером (например, Eudragit® S-100, ацетат-фталат целлюлозы, поливинилацетата фталат, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, анионные полимеры метакриловой кислоты, сложные эфиры метакриловой кислоты и тому подобное) для сайт-специфической доставки в подвздошную кишку и/или толстую кишку. В некоторых вариантах осуществления бактериально активированные системы являются пригодными для направленной доставки в подвздошную кишку. Примеры активированных микрофлорой систем включают лекарственные формы, содержащие пектин, галактоманнан и/или Азо-гидрогели, и/или гликозидные конъюгаты (например, конъюгаты D-галактозида, β-D-ксилопиранозида или тому подобное) активного агента. Примеры ферментов микрофлоры желудочно-кишечного тракта включают бактериальные гликозидазы, такие как, например, D-галактозидаза, β-D-глюкозидаза, α-L-арабинофуранозидаза, β-D-ксилопиранозидаза или тому подобное.

Фармацевтические твердые лекарственные формы, описанные здесь, необязательно включают дополнительное терапевтическое соединение, описанное здесь, и одну или несколько фармацевтически приемлемых добавок, таких как совместимый носитель, связующее, наполнитель, суспендирующий агент, вкусовая добавка, подсластитель, разрыхлитель, диспергирующий агент, лубрикант, краситель, разбавитель, солюбилизатор, увлажняющий агент, пластификатор, стабилизатор, усилитель проникновения, смачивающий агент, противопенный агент, антиоксидант, консервант, или одну или несколько их комбинаций. В некоторых аспектах с использованием стандартных способов покрытия, таких как описанные в Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition (2000), пленочное покрытие обеспечено вокруг лекарственной формы соединения Формулы I-VI. В одном варианте осуществления соединение, описанное здесь, представлено в форме частиц, и некоторые или все из частиц соединения являются покрытыми. В определенных вариантах осуществления некоторые или все из частиц соединения, описанного здесь, являются микроинкапсулированными. В некоторых вариантах осуществления частицы соединения, описанного здесь, не являются микроинкапсулированными и являются непокрытыми.

Ингибитор ASBT (например, соединение Формулы I-VI) используется для приготовления лекарственных средств для профилактического и/или терапевтического лечения холестаза или холестатического заболевания печени. Способ лечения любого из заболеваний или состояний, описанных здесь, у индивидуума, нуждающегося в таком лечении, включает введение фармацевтических композиций, содержащих, по меньшей мере, один ингибитор ASBT, описанный здесь, или его фармацевтически приемлемую соль, фармацевтически приемлемый N-оксид, фармацевтически активный метаболит, фармацевтически приемлемое пролекарство или фармацевтически приемлемый сольват в терапевтически эффективных количествах указанному индивидууму.



### Процесс скрининга

В определенных вариантах осуществления в настоящем документе обеспечены процессы и наборы для идентификации соединений, пригодных для лечения холестаза или холестатического заболевания печени. В определенных вариантах осуществления в настоящем документе обеспечены анализы для идентификации соединений, которые селективно ингибируют ASBT путем:

- a) обеспечения клеток, которые являются моделью интестинальных клеток;
- b) приведения в контакт клеток с соединением (например, соединением, описанным здесь);
- c) детектирование или измерение эффекта соединения на ингибирование активности ASBT.

В определенных вариантах осуществления в настоящем документе обеспечены анализы для идентификации соединений, которые являются несистемными соединениями, путем

- a) обеспечения клеток, которые являются моделью кишечной проницаемости (например, клетки Ca-co-2);
- b) культивирование клеток в виде монослоя на полупроницаемых пластиковых подложках, которые соответствуют лункам многолуночных культуральных планшетов;
- c) приведение в контакт апикальной или базолатеральной поверхности клеток с соединением (например, соединением, описанным здесь) и инкубацию в течение надлежащего периода времени;
- d) детекцию или измерение концентрации соединения на обеих сторонах монослоя с помощью жидкостной хромато-масс-спектрометрии (LC-MS) и расчет кишечной проницаемости соединения.

В определенных вариантах осуществления несистемные соединения идентифицированы с помощью надлежащих анализов проницаемости искусственных параллельных мембран (PAMPA).

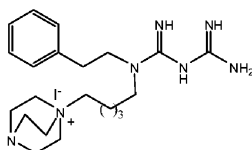
В определенных вариантах осуществления несистемные соединения идентифицированы с помощью использования изолированных васкулярно-перфузированных препаратов кишки.

В определенных вариантах осуществления в настоящем документе обеспечены анализы для идентификации соединений, которые ингибируют рециркуляцию солей желчных кислот путем

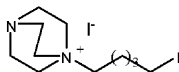
- a) обеспечения клеток, которые являются моделью кишечных клеток с апикальными транспортерами желчных кислот (например, клетки ВНК, клетки СНО);
- b) инкубации клеток с соединением (например, соединением, описанным здесь) и/или радиомеченой желчной кислотой (например,  $^{14}\text{C}$  таурохолат) в течение надлежащего периода времени;
- c) отмывку клеток надлежащим буфером (например, фосфатно-солевым буферным раствором);
- d) детекцию или измерение остаточной концентрации радиомеченой желчной кислоты в клетках.

### Примеры

Пример 1. Синтез 1-фенетил-1-((1,4-дизабицикло[2.2.2]октанил)пентил) имидодикарбонимидинового диамида, иодида

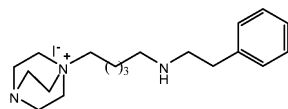


Стадия 1. Синтез 5-(1,4-дизабицикло[2.2.2]октанил)-1-иодопентана, иодида



1,4-Дизабицикло[2.2.2]октан суспендировали в THF. Добавляли по каплям диiodопентан и смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали.

Стадия 2. Синтез N-фенетил-5-(1,4-дизабицикло[2.2.2]октанил)-1-иодопентана, иодида



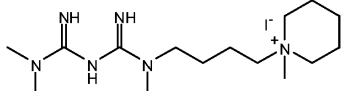
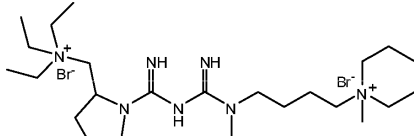
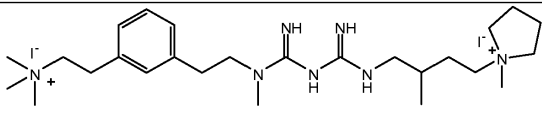
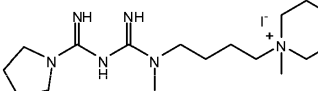
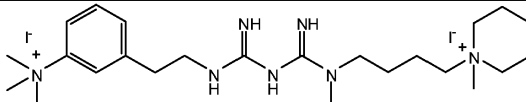
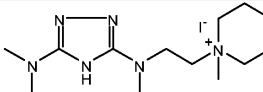
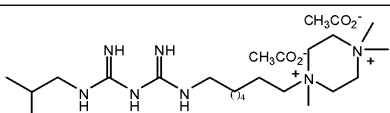
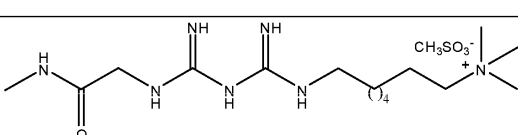
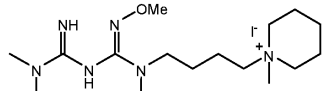
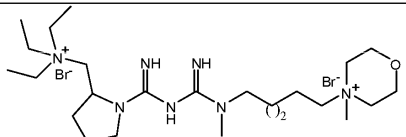
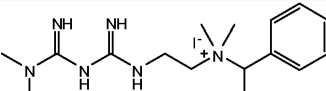
5-(1,4-Дизабицикло[2.2.2]октанил)-1-иодопентан, иодид, суспендировали в ацетонитриле. По каплям добавляли фенетиламин, и смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали.

Стадия 3. Синтез 1-фенетил-1-((1,4-дизабицикло[2.2.2]октанил)пентил) имидодикарбонимидинового диамида, иодида.

N-Фенетил-5-(1,4-дизабицикло[2.2.2]октанил)-1-иодопентан, иодид, нагревали с дицианодиамином в н-бутаноле в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении.

Соединения в табл. 1 получены с использованием способов, описанных здесь, и с использованием соответствующих исходных материалов.

Таблица 1

Соединение No.	Структура
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	

Пример 2. Анализ *in vitro* ингибирования ASBT-опосредованного поглощения желчной кислоты.

Клетки почки новорожденного хомяка (ВНК) трансфицировали cDNA человеческого ASBT. Клетки высевали в 96-луночные культуральные планшеты при плотности 60000 клеток/луночка. Анализы выполняли в течение 24 ч после высевания.

В день проведения анализа монослой клеток промывали 100 мл буфера для анализа. Тестируемое соединение добавляли в каждую лунку вместе с 6 мМ [ $^{14}\text{C}$ ] таурохолата в буфере для анализа (конечная концентрация 3 мМ [ $^{14}\text{C}$ ] таурохолата в каждой лунке). Клеточные культуры инкубировали в течение 2 ч при 37°C. Лунки отмывали PBS. В каждую лунку добавляли жидкость для сцинтилляционного измерения, клетки вскрывали в течение 30 мин перед измерением количества радиоактивности в каждой лунке. Тестируемое соединение, которое обладает значительной ингибирующей ASBT активностью, обеспечивает анализ, в котором низкие уровни радиоактивности наблюдаются в клетках.

### Пример 3. Анализ *in vitro* секреции GLP-2.

Клетки NCI-H716 человека использовали в качестве модели для L-клеток. За два дня до каждого эксперимента, клетки высевали в 12-луночные культуральные планшеты, покрытые Matrigel®, для индуцирования клеточной адгезии. В день анализа клетки отмывали буфером. Клетки инкубировали в течение 2 ч только со средой или с тестируемым соединением. Внеклеточную среду анализировали на присутствие GLP-2. Пептиды в среде собирали путем обращенно-фазовой адсорбции, и экстракты хранили до проведения анализа. Присутствие GLP-2 анализировали с использованием ELISA. Детекция повышенных уровней GLP-2 в лунке, содержащей тестируемое соединение, идентифицирует тестируемое соединение как соединение, которое может усиливать секрецию GLP-2 из L-клеток.

### Пример 4. Оценка биодоступности *in vivo*.

Тестируемые соединения солибилизировали в солевых растворах. Крысам Sprague Dawley вводили дозу 2-10 мг/кг массы тела внутривенно (iv) и перорально. Образцы периферической крови забирали из бедренной артерии в выбранные промежутки времени вплоть до 8 часов. Концентрации в плазме соединений определяли с помощью количественной HPLC и/или масс-спектрометрии. Клиренс и значения AUC определяли для соединений.

При пероральном введении биодоступность рассчитывается также путем получения образцов плазмы из портальной вены. Катетер вставляют в бедренную артерию и портальную вену печени для получения оценочных данных по общей абсорбции лекарственного средства без клиренса первого прохождения в печени. Абсорбированную фракцию (F) рассчитывают по уравнению

$$F = AUC_{po}/AUC_{iv}$$

### Пример 5. Анализ для определения подвздошных внутриэнтероцитных и люминальных уровней желчных кислот.

Уровни желчных кислот в просвете подвздошной кишки у крыс SD определяли путем промывания 3-см среза дистального отдела подвздошной кишки стерильным холодным PBS. После промывки дополнительным количеством PBS этот срез подвздошной кишки взвешивали и затем гомогенизировали в свежем PBS для определения внутриэнтероцитных уровней желчных кислот. Систему A LC/MS/MS использовали для оценки уровней холевои кислоты, DCA, LCA, хенодезоксихолевой кислоты и урсодезоксихолевой кислоты.

### Пример 6. Животное для определения действия терапии на холестаза или холестатическое заболевание печени.

Для тестирования композиций, описанных здесь, использовали модель нокаутных мышей Mdr2 или крыс с индуцированным холестазом или холестатическим заболеванием печени (с помощью тетрахлорида углерода/фенобарбитала). Животным перорально вводили композицию, содержащую ASBTI, например, 100B, 264W94; SD5613; SAR548304B; SA HMR1741; 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-[(R)-α-[N-(2-сульфоэтил)карбамоил]-4-гидроксибензил]карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин; 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-[(R)-α-[N-((S)-1-карбокси-2-(R)-гидроксипропил)карбамоил]-4-гидроксибензил]карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин; 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-[(R)-α-[N-((S)-1-карбокси-2-метилпропил)карбамоил]-4-гидроксибензил]карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин; 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-[(R)-α-[N-((S)-1-карбоксипропил)карбамоил]-4-гидроксибензил]карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин; или 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-[N-((R)-α-карбокси-4-гидроксибензил)карбамоилметокси]-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин.

Холестаза или холестатическое заболевание печени количественно оценивали по общей желчной кислоте и билирубину в сыворотке по сравнению с контрольными мышами/крысами, которым вводили плацебо. Сывороточные желчные кислоты/соли определяли с помощью ELISA со специфическими антителами к холевои кислоте и конъюгированной хенодезоксихолевой кислоте (CCDCA). Уровни билирубина в сыворотке определяли с помощью автоматизированных обычных анализов. Альтернативно, печени мышей могут быть извлечены, и может быть измерена патология гепатоцеллюлярного поражения.

### Пример 7. Исследование действия перорально доставленного LUM001 и 1-[4-[4-[(4R,5R)-3,3-дибутил-7-(диметиламино)-2,3,4,5-тетрагидро-4-гидрокси-1,1-диоксидо-1-бензотиадiazепин-5-ил]фенокси]бутил]4-аза-1-аханабицикло[2.2.2]октан метансульфоната (соединение 100B) на уровни GLP-2 в плазме у нормальных крыс.

Самцов крыс HSD в возрасте 12 недель не кормили в течение 16 ч и вводили перорально ASBTI LUM001 или 1-[4-[4-[(4R,5R)-3,3-дибутил-7-(диметиламино)-2,3,4,5-тетрагидро-4-гидрокси-1,1-диоксидо-1-бензотиадiazепин-5-ил]фенокси]бутил]4-аза-1-азонабицикло[2.2.2]октана метансульфонат (синтезированный фирмой Nanosyn Inc., CA, USA) в дозе 0, 3, 30, 100 мг/кг в смеси валин-пирролидин в воде (n = 5 на группу). Образцы крови в объеме 0.6 мл для каждого момента времени брали из хвостовой вены с помощью гепаринизированной капиллярной трубки через 0, 1, 3 и 5 ч после введения соединений, и определяли уровень GLP-2 в плазме. Апротинин и 10 мкл ингибитора DPP-IV на мл крови использовали для консервации образцов крови во время центрифугирования в течение 10 мин и для хранения при -70°C

или ниже. GLP-2 (активный, рМ) тестировали с помощью любых коммерчески доступных наборов ELISA.

**Пример 8. Технология изготовления таблеток.**

10 кг соединения формулы I-VI сначала пропускали через подходящий экран (например, 500 микрон). Затем 25 кг моногидрата лактозы, 8 кг гидроксипропилметилцеллюлозы, пропущенное через экран соединение формулы I-VI и 5 кг кальция гидрофосфата (безводного) добавляли в подходящий смеситель (например, барабанный смеситель) и перемешивали. Смесь пропускали через подходящий экран (например, 500 микрон) и повторно перемешивали. Примерно 50% лубриканта (2.5 кг, стеарат магния) пропускали через экран, добавляли в смесь и быстро перемешивали. Оставшийся лубрикант (2 кг, стеарат магния) пропускали через экран, добавляли в смесь и быстро перемешивали. Гранулы пропускали через экран (например, 200 мкм) с получением гранулированных частиц требуемого размера. В некоторых вариантах осуществления гранулы необязательно покрывали полимером, контролирующим высвобождение лекарственного средства, таким как поливинилпирролидон, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, метилцеллюлоза или сополимер метакриловой кислоты, для обеспечения лекарственной формы с продленным высвобождением. Гранулами наполняли желатиновые капсулы.

**Пример 9. Детская лекарственная форма.**

**Технология изготовления распадающихся таблеток**

Следующий пример описывает изготовление в крупном масштабе (100 кг) соединения ASBTI формулы I-VI (например, LUM-001 или LUM-002).

Активный ингредиент (LUM-001)	2.5 кг
Моногидрат лактозы NF	47.5 кг
Прежелатинизированный крахмал NF	18 кг
Микрокристаллическая целлюлоза NF	17 кг
Кроскармеллоза натрия NF	6.5 кг
повидон K29/32 USP	8.5 кг
	100 кг

Пропускание ASBTI (2.5 кг), моногидрата лактозы NF (47.5 кг), прежелатинизированного крахмала NF (18 кг), микрокристаллической целлюлозы NF (17 кг), кроскармеллозы натрия NF (6.5 кг) и повидона K29/32 USP (8.5 кг) через экран 10 меш. Добавление пропущенного через экран материала в мешалку 600 Collette mixer. Перемешивание в течение 6 мин при низкой скорости без чоппера. Добавление перемешанной смеси, полученной на предыдущей стадии, в смеситель V-shell PK blender (Модель C266200) вместимостью 20 кубических футов. Пропускание стеарата магния NF (от 0.5 до 1 кг) через экран 10 меш в подготовленный надлежащим образом контейнер. Добавление приблизительно половины стеарата магния в каждую сторону смесителя PK и перемешивание в течение 5 мин. Добавление перемешанной смеси, полученной на предшествующей стадии, в таблеточный пресс Kikusui для прессования таблеток. Оборудование для прессования может быть отрегулировано для изготовления таблеток 50 мг, таблеток 75 мг и таблеток 100 мг.

**Пример 10. Жевательные таблетки.**

40% (мас./мас.) раствор Eudragit E100 в этаноле добавляли при перемешивании в активный ингредиент и перемешивали до образования гранул. Полученные гранулы сушили и затем просеивали через экран 16 меш.

Активный ингредиент	4.0 мг
Eudragit E100	0.6 мг
Сорбит: Для прямого прессования (Direct Compression Grade)	18.8 мг
Лактоза: Для прямого прессования (Direct Compression Grade)	15.6 мг
Кроскармеллоза натрия Тип А	1.2 мг
Аспартам	0.3 мг
Анисовый ароматизатор	0.6 мг
Ароматизатор Butterscotch	0.6 мг
Стеарат магния	0.6 мг
Микрокристаллическая целлюлоза	4.7 мг
(Авицел PH102)	
	47 мг

Гранулы активного ингредиента и вспомогательные вещества для таблетирования из гранул помещали в конусный смеситель и тщательно перемешивали. Полученную смесь выгружали из смесителя и прессовали на подходящем роторном таблеточном прессе, оснащенный соответствующими пуансонами.

Пример 11. Исследование на животных.

Подготовка животных. Самцов диабетических жирных крыс Zucker (ZDF/GmiCrl-fa/fa) получали от фирмы Charles River (Raleigh, NC) и помещали в контролируемые условия (12:12 цикл свет-темнота, 24°C и относительная влажность 50%) со свободным доступом к пище для грызунов (Purina 5008, Harlan Teklad, Indianapolis, IN). Всех крыс получали в возрасте семи недель ( $\pm 3$  дня). Через одну неделю периода акклиматизации крыс усыпляли изофлураном (Abbott Laboratories, IL) и собирали образцы крови из хвостовой вены в 9 ч утра без голодной выдержки. Уровни глюкозы в крови измеряли с использованием глюкометра (Bayer, Leverkusen, Germany). Для обеспечения сбалансированных лечебных групп крыс ZDF распределяли на шесть лечебных групп на основе исходного уровня глюкозы: носитель (0.5% HPMS, 0.1% Tween 80) и пять доз 264W94 (0.001, 0.01, 0.1, 1, 10 мг/кг). Все обработки проводили посредством перорального зонда дважды в день и животных наблюдали в течение двух недель, собирая образцы крови из хвостовой вены в конце каждой недели в 9 ч утра без голодной выдержки. Собирали образцы кала в течение 24 ч во время второй недели лечения.

Измерение клинико-химических параметров. Неэтерифицированные жирные кислоты (NEFA), желчные кислоты и желчные кислоты в каловых выделениях измеряли с использованием анализатора для клинической химии Olympus AU640 (Beckman Coulter, Irving, TX).

Изменения экскреции желчных кислот в кале и концентраций желчных кислот в плазме. Пероральное введение 264W94 дозо-зависимым образом повысило уровень желчных кислот в кале. Концентрации желчных кислот в кале повысились до 6.5 раз с ED<sub>50</sub> 0.17 мг/кг по сравнению с крысами, обработанными носителем. Уровень NEFA в кале также незначительно повысился у крыс, обработанных 264W94. В противоположность этому, концентрации в плазме желчных кислот дозо-зависимым образом понизились у крыс, обработанных 264W94. См. фиг. 1.

Уровни желчных кислот в плазме у крыс ZDF после введения нарастающих доз SC-435 и LUM002. Самцам крыс ZDF (n = 4) вводили носитель, SC-435 (1, 10 или 30 мг/кг) или LUM002 (0.3, 1, 3, 10 или 30 мг/кг) с помощью перорального зонда дважды в день в течение 2 недель. Уровни желчных кислот в плазме определяли в конце второй недели. Уровни желчных кислот в плазме были понижены для всех доз SC-435 и LUM002. Данные представлены как средние значения  $\pm$  SEM. См. фиг. 2.

Пример 12. Исследование на животных продолжительности действия и времени начала ASBTI-активности однократной пероральной дозы LUM001 на постпрандиальный уровень общих желчных кислот в сыворотке крови у собак породы бигль.

Тестируемое соединение: LUM001 - Форма I.

Приготовление доз и введение: LUM001 растворяли в воде при концентрациях, которые требуются для введения 0.2 мл/кг раствора. Растворы помещали в желатиновые капсулы, Torpac Inc., size 13 Batch 594, East Hanover NJ, и вводили перорально.

Собаки: кобелей собак породы бигль получали от фирмы Covance Research Products, Cumberland VA или Marshall Farms USA, Inc., North Rose NY. В этих экспериментах всего использовали 20 собак в возрасте от 1 до 5 лет, с массой тела от 6.8 до 15.6 кг. Собак содержали в условиях 12 часового цикла свет/темнота и поддерживали на ограничении питания, состоящем в получении доступа к пище в течение 1 часа в день (Richman Standard Certified Canine Diet #5007, PMI Nutrition, Inc., St Louis MO) с 7 до 8 часов утра. Собак приучали есть специальный корм быстро в течение 20 минут после выставления (1 банка 397г, Evanger's 100% говядина для собак фирмы Evanger's Dog and Cat Food Co., Inc., Wheeling IL, смешанная с 50 г острого сыра чеддер).

Измерение общих желчных кислот в сыворотке крови (SBA): SBA измеряли с помощью ферментного анализа. Значения SBA выражены как мкг общих желчных кислот/мл сыворотки крови.

Контрольные эксперименты для оценки увеличения и продолжительности повышения уровней общих желчных кислот в сыворотке: ранее проведенное исследование показало, что уровень SBA у собак породы бигль увеличивается до максимального через час после кормления кормом, описанным выше, и остается на плато в течение 4 ч, и затем понижается. Для оценки особенностей этого плато, 6 собакам давали тестовый корм, и образцы крови для измерения уровней SBA собирали через -30, 0, 30, 60, 65, 70, 80, 90, 120, 180, 240, 360, 480, 720, 1410 и 1440 минут после кормления. Любой оставшийся корм убирали через 20 мин после подачи собакам. Для определения способа продления увеличенного плато SBA, 6 собакам давали корм в момент времени 0 ч и дополнительно  $\frac{1}{2}$  объема корма снова через 4 ч после первого корма. Образцы крови забирали в момент времени 0, 1, 2, 3, 4, 4.5, 6, 7 и 8 ч. Кривые зависимости уровня SBA от времени, полученные в этих экспериментах, использовали в качестве контролей для определения времен отбора образцов крови в экспериментах в LUM001. По возможности, где позволял план эксперимента, в экспериментах с тестируемым соединением каждая собака служила в качестве своего собственного одновременного контроля, и среднее значение SBA в момент времени 1 ч служило в качестве контроля, с которым сравнивали все другие средние значения.

Эксперименты для измерения времени начала активности LUM001: LUM001 вводили перорально (р.о.) в дозе 0, 0.01, 0.05, 0.2 и 1 мг/кг собакам, n=6, через 1 ч после кормления стандартным экспериментальным кормом. Образцы крови для измерения SBA брали через -30, 0, 30, 60, 65, 70, 80, 90, 120 и 180 минут после кормления. Каждая собака служила в качестве своего собственного контроля, и средние уровни SBA сравнивали со средним уровнем SBA в момент времени 60 мин.

Таблица 1. Зависимость начала активности LUM001 от уровней желчных кислот в сыворотке крови у собак

Желчная кислота в сыворотке (мкг/мл)									
SD-5613	Вода, n=6		0.01 мг/кг, n=6		0.05 мг/кг, n=6		0.2 мг/кг, n=6		1 мг/кг, n=6
Время (мин)	Среднее sem		Среднее sem		Среднее sem		Среднее sem		Среднее sem
-30	2.2	0.3	1.5	0.1	1.4	0.1	2.4	0.5	2.1 0.2
0	2.0	0.3	1.4	0.1	2.1	0.6	1.9	0.2	2.8 0.4
30	6.9	2.1	5.8	2.5	6.8	2.3	9.1	2.1	7.6 1.8
60	17.8	3.2	14.6	2.8	10.4	1.2	19.1	2.7	13.8 1.4
65	16.6	3.6	13.9	2.4	12.2	1.7	14.9	1.7	13.5 1.4
70	16.2	1.9	14.1	2.2	12.0	1.6	16.7	2.3	15.4 1.8
80	16.1	2.3	12.8	1.8	10.0	1.3	14.3	2.2	12.1 1.4
90	15.2	2.8	11.0	2.0	8.8	1.6	9.8*	0.6	7.4* 1.2
120	15.5	3.6	10.8	1.7	6.5*	1.2	4.8*	0.3	3.0* 0.1
180	14.7	3.1	11.0	1.6	6.5*	1.2	4.0	0.6	2.6* 0.2

Всех животных кормили в момент времени 0 мин и вводили дозу в момент времени 60 мин.

\*=p<0.05 сравнивали со значением в момент времени 60 минут на той же самой кривой с помощью двустороннего парного критерия Стьюдента для сравнения двух выборок

Эксперименты для измерения продолжительности действия LUM001: у собак однократный прием экспериментального корма вызывает постпрандиальное увеличение SBA, которое повышается до максимального значения через 1 ч после кормления и остается постоянным еще в течение 3 ч. Предыдущие эксперименты (2) указывают на то, что LUM001 остается активным в течение более чем 4.5 ч. Для измерения продолжительности действия ингибитора ASBT с использованием постпрандиальных уровней SBA требуется, чтобы в контрольной ситуации уровни SBA оставались повышенными и постоянными в течение всего периода действия соединения, или чтобы соединение вводилось задолго до возникновения постпрандиального увеличения и оставалось активным в пустой пищеварительной системе в течение длительного времени до кормления. Соответственно, два альтернативных способа использовали для обеспечения окна постоянного повышения SBA, которое могли использовать для измерения продолжительности действия ингибиторов ASBT.

Способ 1.

Два корма для продленного повышения SBA: LUM001 вводили в дозе 0.05 и 0.2 мг/кг, перорально (р.о.), 6 собакам через 1 ч после кормления. Через 4 часа после предложения корма, предлагали второй корм, составляющий  $\frac{1}{2}$  объема первого корма. Он также потреблялся быстро и тщательно, как и первый корм, и обеспечивал продленное постоянное плато SBA. Образцы крови для измерения SBA брали через 0,1, 1.5, 2, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5 и 8 ч после времени предложения первого корма. Средние уровни SBA сравнивали со средним уровнем SBA в момент времени 1 ч, при этом каждая собака служила в качестве своего собственного контроля. Считалось, что прекращение активности возникает в момент времени, при котором среднее значение SBA не является значительно более низким, чем среднее значение в момент времени 1 ч.

Таблица 2. Зависимость продолжительности действия LUM001 от уровней желчных кислот в сыворотке крови у собак I

Желчная кислота в сыворотке (мкг/мл)						
SD-5613	Вода, n=6		0.05 мг/кг, n=6		0.2 мг/кг, n=6	
Время (ч)	Среднее	SEM	Среднее	SEM	Среднее	SEM
0	2.5	0.5	1.4	0.1	1.3	0.1
1	13.1	1.3	9.2	1.8	11.1	1.5
1.5			9.6	2.0	9.1	0.6
2	14.6	1.2	6.7	0.6	3.8*	0.4
3	14.4	1.7				
4	14.8	1.2	5.1*	0.7	2.5*	0.4
4.5	16.6	1.5	6.4	0.7	3.3*	0.6
5	15.8	2.0	7.0	0.7	3.1*	0.4
6	15.5	2.1	7.0	0.9	3.6*	0.7
7	14.4	2.5	7.4	0.8	3.9*	0.5
8	13.3	1.5	6.5	1.1	5.8*	0.8

Всем животным давали полный корм в момент времени 0 часов, перорально вводили дозу соединения в момент времени 1 ч, и затем давали дополнительную половину корма через 4 ч. \*=  $p < 0.05$  сравнивали со средним значением на той же самой кривой в момент времени 1 ч с помощью двустороннего парного критерия Стьюдента для сравнения двух выборок.

Способ 2.

Одно кормление и продленный интервал между введением дозы и кормлением: альтернативно, 6 собакам давали воду или LUM001 в дозе 0.05 мг/кг, перорально (р.о.), за 1.5 ч до кормления, или в дозе 0.05 или 0.2 мг/кг за 2 ч до кормления. Это сдвигало повышенное плато SBA во времени от точки введения дозы. Образцы крови для измерения SBA брали непосредственно перед введением дозы (от 0 до 0.5 ч), в момент кормления (2 ч), через 2.5, 5, 3, 4 и 5 ч после кормления. Это обеспечивало детекцию активности до 5.5 и 6 часов после введения дозы без кормления собак второй раз. Средние уровни SBA сравнивали с соответствующими средними уровнями SBA у обработанных водой контролей. Считается, что прекращение активности возникало в первый момент времени, при котором среднее значение SBA не было значительно ниже, чем соответствующее контрольное среднее значение.

Таблица 3. Зависимость продолжительности действия LUM001 от уровня желчных кислот в сыворотке крови у собак II

Желчная кислота в сыворотке (мкг/мл)						
Время введения дозы		0.5 ч	0 ч	0 ч		
Время кормления	2 ч	2 ч	2 ч	2 ч		
SD-5613	Вода, n=6	0.05 мг/кг, n=9	0.05 мг/кг, n=9	0.2 мг/кг, n=9		
Время (ч)	Среднее SEM	Среднее SEM	Среднее SEM	Среднее SEM		
0			1.7 0.1	1.3 0.1		
0.5		1.8 0.3				
2	2.0 0.3	1.7 0.1	2.0 0.5	1.7 0.3		
2.5	6.9 2.1	2.5 0.6				
3	17.8 3.2	9.7 2.6	9.0* 1.4	4.1* 0.6		
4	15.5 3.6	12.4 2.0	10.8 1.2	6.5* 0.8		
5	14.7 3.1	11.6 2.4	10.6 0.9	7.9* 1.1		

\*=  $p < 0.05$  в сравнении с обработкой водой с помощью двустороннего парного критерия Стьюдента для сравнения двух выборок.

Заключение: в модели SBA собак доза ED50 (0.2 мг/кг) LUM001, введенная перорально через 1 ч после кормления, значительно понизила уровни желчных кислот в сыворотке крови в течение 30 мин

после введения, и эти уровни оставались значительно пониженными в течение, по меньшей мере, 6 ч. Путем сравнения, пороговая доза в 0.05 мг/кг значительно снизила уровни SBA в течение приблизительно от 1 до 2 ч после введения, но значительное понижение не было устойчивым спустя 3 ч после введения дозы. Увеличение дозы выше уровня ED50 до 1 мг/кг не укорачивало время начала до значительного понижения SBA и все еще поддерживало максимальную супрессию в течение 2 ч после введения дозы. Когда LUM001 вводили за 2 ч до кормления, доза в 0.2 мг/кг требовалась для вызывания значительного эффекта, который был устойчивым в течение, по меньшей мере, 2-3 ч после кормления. Результаты этих исследований указывают на то, что присутствие пищи в желудочно-кишечном тракте оказывает значительное влияние на фармакодинамическую активность ингибитора ASBT, вероятнее всего путем изменения времени удержания лекарственного средства в тонком кишечнике.

Пример 13. Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование безопасности, переносимости, фармакокинетики и фармакодинамики многократных нарастающих пероральных доз LUM001 у здоровых взрослых субъектов

Эта Фаза 1 исследования представляла собой рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование многократных нарастающих пероральных доз LUM001 у здоровых взрослых субъектов. Это исследование выполняли в одном центре. Имелось 13 групп по введению доз LUM001: 10, 20, 60, 100 и 20 мг каждое утро (qAM) (2) (то есть схему тестировали второй раз в исследовании), 5 мг каждый вечер (qPM), 0.5, 1, 2.5, 5, 2.5 (2), 5 (2) и постепенный подбор дозы от 0.5 до 5 мг qAM. Большая часть групп дозирования включала субъектов, обработанных подобранным плацебо. На графике показаны данные по группам дозирования 0.5 (n=16), 1.0 (n=8), 2.5 (n=8), 5.0 (n=8) и 10 (n=8) мг.

Для групп дозирования qAM, LUM001 или плацебо вводили каждый день лечебного периода (28 дней) непосредственно перед приемом утренней пищи приблизительно в 08:00, и после этого брали кровь для любого необходимого анализа.

Анализ уровней желчных кислот в сыворотке крови (SBA): На День-1 отбирали кровь для анализа исходного уровня SBA приблизительно за 30 мин до завтрака и через 30 мин после завтрака, а также через 30 минут после обеда и ужина. Во время лечебного периода образцы получали на дни 2, 14 и 28 (на фиг. 3 представлены результаты для дня 14) через -30, 30, 60, 120 и 240 мин после каждого из 3 ежедневных приемов пищи для анализа. Для каждого образца собирали приблизительно 3 мл венозной крови путем венопункции или заглушки-порта венозного катетера.

SBA анализировали как часть обычного клинического анализа образцов сыворотки, собранных в каждый момент времени.

Анализ желчных кислот в кале: образцы кала собирали у всех групп, за исключением группы с подбором дозы, 2.5 (2) и 5 мг (2), на Дни с 9 по 14 и с 23 по 28 (данные показаны на фиг. 4). Уровень FBA в выделениях, собранных в течение двадцати четырех часов, количественно оценивали с помощью теста, разработанного фирмой Pharnacia для Дней с 9 по 14 и с 23 по 28. Кал собирали контейнер для 24-часового сбора, начиная с 08:00 и заканчивая 24 часами позже. Эту процедуру выполняли на Дни с 9 по 14 и с 23 по 28, при этом для каждого 24-часового периода использовали новые контейнеры. Массу каждого собранного в течение 24 ч кала записывали в индивидуальной регистрационной карте (CRT). Образцы хранили в 24-часовых контейнерах, замороженных приблизительно при -80°C до проведения анализа.

Аликвоту каждого 24-часового образца кала, собранного на Дни с 23 по 28, объединяли, гомогенизировали, и анализ концентраций желчных кислот по видам проводился фирмой ANAPHARM. Виды оцениваемых желчных кислот в кале включали хенодезоксихолевую кислоту, холевую кислоту, дезоксихолевую кислоту и литохолевую кислоту.

Заключение: результаты показали значительное уменьшение желчных кислот в сыворотке и значительное увеличение желчных кислот в кале.

Пример 14. Исследование на человеке для тестирования эффективности ASBTI в отношении понижения уровней желчных кислот в сыворотке крови.

LUM001 вводили сорока пациентам в возрасте до 18 лет. В таблице ниже показаны иллюстративные характеристики пяти пациентов, которые получали LUM001. Лекарственное средство вводили один раз в день (QD) по утрам в течение четырнадцати дней. Уровни системного воздействия LUM001 измеряли на восьмой день, и было подтверждено, что лекарственное средство минимально абсорбируется пациентами. Эти дозы являются сходными с дозами, которые применяют для лечения пациентов с холестатическими заболеваниями.



Таблица 4. Фармакокинетика LUM001 у субъектов (исследование NB-00-02-014)

Номер субъекта	Терапия LUM001 (мг)	Пол	Доза мкг/кг	Средняя экспозиция препарата в сыворотки (нг/мл)
0309	1.0	Муж	35.0	0.0
0304	1.0	Муж	24.3	0.0
0308	1.0	Муж	28.9	0.0
0410	2.5	Жен	42.0	0.0
0510	5.0	Муж	168.4	0.0

Эффективность LUM001 определяли путем измерения общих желчных кислот в сыворотке через восемь дней дозирования у детей и подростков в возрасте до восемнадцати лет. Уровни желчных кислот в сыворотке измеряли за тридцать минут до следующего введения лекарственного средства, приблизительно в 8 часов утра. Детей удерживали от приема пищи в течение 12 ч до этого испытания, обеспечивая, таким образом, уровень желчной кислоты в сыворотке натощак. После завтрака желчные кислоты в сыворотке измеряли в течение следующих 4 ч (с 8 ч утра до 12 ч дня) и отмечали максимальную концентрацию желчной кислоты в сыворотке. Было показано, что LUM001 в целом понижает уровни натощак и постпрандиальные максимальные уровни желчных кислот в сыворотке (смотри таблицу). В таблице ниже плацебо-пациенты имели средний уровень желчных кислот в сыворотке натощак 8.6 мкмоль/л и постпрандиальный уровень желчных кислот в сыворотке 11.9 мкмоль/л. Для пациентов, получавших лечение LUM001, величины составили 6.5 мкмоль/л и 9.2, соответственно, представляя 24% и 23% уменьшения (смотри фиг. 5).

Таблица 5. SBA натощак и утренний пост-прандиальный пик у субъектов

	Пациенты									
	301	307	405	408	508	304	308	309	401	510
Доза лекарственного средства (мг)	Плацебо	Плацебо	Плацебо	Плацебо	Плацебо	1	1	1	2.5	5
Желчная кислота в сыворотке натощак (мкмоль/л)	9.1	7.4	10.5	8.3	7.7	5.6	6.8	6.9	6.0	7.4
Утренний пост-прандиальный пик (мкмоль/л)	11.9	10.7	13.1	13.4	10.4	8.4	9.3	10.0	6.8	11.3

Пример 15. Клиническое исследование по тестированию эффективности ASBTI в лечении и/или частичном снятии симптомов холестаза или холестатического заболевания печени.

Это исследование определяет эффективность лечения ASBTI у пациентов с холестазом или холестатическим заболеванием печени.

Субъекты в возрасте 18 лет или старше, клинически диагностированные как имеющие холестаз или холестатическое заболевание печени, включены в исследование. Субъекты могут быть диагностированы по симптомам, таким как разлитие желчи, хронический прурит, общее повышение уровней желчных кислот/билирубина в сыворотке.

Субъекты, которые имеют угрожающее жизни заболевание почек, сердечно-сосудистое заболевание или конгенитальные аномалии, будут исключены.

Субъектам вводят ежедневную пероральную дозу соединения 100B, формулированную для высвобождения в дистальном отделе подвздошной кишки. Альтернативно, любое из следующих соединений может быть объектом клинического исследования: 264W94; SD5613; SAR548304B; SA HMR1741; 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-[(R)-α-[N-(2-сульфоэтил)карбамоил]-4-гидроксибензил]карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепин; 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-[(R)-α-[N-((S)-1-карбокси-2-(R)-гидроксипропил)карбамоил]-4-гидроксибензил]карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепин; 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-[(R)-

$\alpha$ -[N-((S)-1-карбокситетрагидро-1,2,5-бензотиадазепин-2-ил)-2-метилпропил]карбамоил-4-гидроксифенил]карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадазепин; 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-гидроксипропил]карбамоил-4-гидроксифенил}карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадазепин; или 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-[N-((R)- $\alpha$ -карбокситетрагидро-1,2,5-бензотиадазепин-2-ил)-2-метилпропил]карбамоилметокси]-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадазепин.

Первичной конечной точкой исследования является доля субъектов, показывающих разрешение или улучшение исходных признаков и симптомов, например, разлитие желчи, уровни в сыворотке желчных кислот/солей и/или билирубина, прурит.

Пример 16. Клиническое исследование по тестированию эффективности ASBTI в лечении и/или частичном снятии симптомов прогрессирующего наследственного внутрипеченочного холестаза 1 (PFIC-1)

Это исследование будет определять эффективность ASBTI для лечения у пациентов, страдающих PFIC.

Пациенты, генетически диагностированные с аномалиями в гене ATP8B1, ABCB11 или ABCB4 и у которых присутствует PFIC-1, являются пригодными для включения в исследование.

Критериями включения в исследование являются тяжелый прурит (больше, чем степень II); отсутствие ответа на урсодиол; нативная печень; данные генетических или иммуногистохимических анализов, указывающие на PFIC1 или синдром Алажиля; информированное согласие; возраст 12 месяцев или старше.

Критериями исключения являются хроническая диарея, требующая внутривенного введения (IV) жидкости или дополнительного введения в рацион; операционное вмешательство в печеночно-кишечную рециркуляцию; или декомпенсированный цирроз печени (PT > 16s, alb < 3.0 г/дл, асцит, терапия диуретическими средствами, кровотечение из варикозно-расширенных вен, энцефалопатия).

Субъектам вводят ежедневную пероральную дозу LUM001, формулированную для высвобождения в дистальном отделе подвздошной кишки. Альтернативно, любое из следующих соединений может быть объектом клинического исследования: 264W94; SAR548304B; SA HMR1741; 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-(2-сульфоэтил)карбамоил-4-гидроксифенил]карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадазепин; 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-карбокситетрагидро-1,2,5-бензотиадазепин-2-ил)-2-метилпропил]карбамоил-4-гидроксифенил}карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадазепин; 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-карбокситетрагидро-1,2,5-бензотиадазепин-2-ил)-2-метилпропил]карбамоил-4-гидроксифенил}карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадазепин; 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-карбокситетрагидро-1,2,5-бензотиадазепин-2-ил)-2-метилпропил]карбамоил-4-гидроксифенил}карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадазепин; или 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-[N-((R)- $\alpha$ -карбокситетрагидро-1,2,5-бензотиадазепин-2-ил)-2-метилпропил]карбамоилметокси]-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадазепин.

Стадия 1 представляет собой 4-недельное исследование с эскалацией дозы для определения минимальной переносимой дозы у пациента. Доза 1: 14 мг/кг/день в течение 7 дней; доза 2: 35 мг/кг/день в течение 7 дней; доза 3: 70 мг/кг/день в течение 7 дней; доза 4: 140 мг/кг/день в течение 7 дней.

Стадия 2 представляет собой двойное слепое, плацебо-контролируемое, перекрестное исследование. Субъекты рандомизированы на максимальную переносимую дозу или плацебо в течение 8 недель с последующими 2 неделями лекарственных каникул, и перекрестно на получение альтернативного режима в течение 8 недель.

Первичной конечной точкой исследования является доля субъектов, показывающих разрешение или улучшение исходных признаков или симптомов, например, разлитие желчи, уровни желчных кислот/солей в сыворотке и/или билирубина, прурит.

Пример 17. Клиническое исследование по тестированию эффективности ASBTI в лечении и/или частичном снятии симптомов доброкачественного рецидивирующего внутрипеченочного холестаза или холестатического заболевания печени (BRIC).

Целью данного исследования является определение эффекта несистемной суспензии ASBTI в лечении BRIC. Кишечнорастворимую суспензию ASBTI с pH-высвобождением в подвздошной кишке также можно вводить субъекту один раз в день.

Пациенты, генетически диагностированные с аномалиями в гене ATP8B1, ABCB11 или ABCB4, и у которых присутствуют симптомы нехронического, но рецидивирующего холестаза или холестатического заболевания печени, будут включены в исследование.

Субъектам вводят ежедневную пероральную дозу соединения LUM001, составленного в лекарственную форму для высвобождения в дистальном отделе подвздошной кишки. Альтернативно, любое из следующих соединений может быть объектом клинического исследования: 264W94; SD5613; SAR548304B; SA HMR1741; 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-(2-сульфоэтил)карбамоил-4-гидроксифенил]карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадазепин; 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-карбокситетрагидро-1,2,5-бензотиадазепин-2-ил)-2-метилпропил]карбамоил-4-гидроксифенил}карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадазепин; 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-карбокситетрагидро-1,2,5-бензотиадазепин-2-ил)-2-метилпропил]карбамоил-4-гидроксифенил}карба-

моилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин; 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-карбоксипропил)карбамоил]-4-гидроксibenзил}карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин; или 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-[N-((R)- $\alpha$ -карбокси-4-гидроксibenзил)карбамоилметокси]-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин. Основным конечным показателем исследования является доля субъектов, показывающих разрешение или улучшение исходных признаков и симптомов, например, разлитие желчи, уровни желчных кислот/солей в сыворотке и/или билирубина, прурит.

Пример 18. Клиническое исследование для тестирования эффективности ASBTI в лечении и/или частичном снятии симптомов гиперхолемии.

Целью данного исследования является определение эффективности несистемной суспензии ASBTI в лечении гиперхолемии. Кишечно-растворимую суспензию ASBTI с pH-высвобождением в подвздошной кишке можно также вводить субъекту один раз в день.

Пациенты, клинически диагностированные с гиперхолемией и связанными симптомами, будут включены в исследование.

Субъектам вводят ежедневную пероральную дозу соединения LUM001, составленного в лекарственную форму для высвобождения в дистальном отделе подвздошной кишки. Альтернативно, любое из следующих соединений может быть объектом клинического исследования: 264W94; SD5613; SAR548304B; SA HMR1741; 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-[(R)- $\alpha$ -[N-(2-сульфэтил)карбамоил]-4-гидроксibenзил]карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин; 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-[(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-карбокси-2-(R)-гидроксипропил)карбамоил]-4-гидроксibenзил]карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин; 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-[(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-карбокси-2-метилпропил)карбамоил]-4-гидроксibenзил]карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин; 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-карбоксипропил)карбамоил]-4-гидроксibenзил}карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин; или 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-[N-((R)- $\alpha$ -карбокси-4-гидроксibenзил)карбамоилметокси]-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин. Основным конечным показателем исследования является доля субъектов, показывающих разрешение или улучшение исходных признаков и симптомов, например, разлитие желчи, уровни желчных кислот/солей в сыворотке и/или билирубина, прурит.

Пример 19. Клиническое исследование для тестирования эффективности LUM-001 в лечении и/или частичном снятии симптомов заболевания FIC1 и синдрома Алажиля.

Педиатрические пациенты, которые страдают заболеванием FIC1 (n=15) и синдромом Алажиля (n=20), в возрасте 12 месяцев и старше, будут тестированы.

Критериями включения являются (1) тяжелый прурит ( $\geq$  степени II), не отвечающий на обычную фармакологическую терапию, (2) нативная печень, (3) данные генетических и клинических анализов, указывающие на заболевание FIC1 или данные генетических анализов, указывающие на синдром Алажиля, и (4) информированное согласие и согласие от субъектов с ограниченной способностью принимать независимые решения в соответствующих случаях.

Критериями исключения являются (1) хроническая диарея, требующая внутривенного введения специфической жидкости или дополнительного введения в рацион для диареи и/или ее последствий, или (2) операционное вмешательство в печеночно-кишечную рециркуляцию, (3) декомпенсированный цирроз печени (PT > 16s, alb < 3.0 г/дл, асцит, терапия диуретическими средствами, кровотечение из варикозно-расширенных вен, энцефалопатия).

Стадия 1. 4 недели эскалации дозы LUM-001 (дозы основаны на дозах для подростков/взрослых людей) для определения максимальной переносимой дозы у пациента. Доза 1-14 мкг/кг/день в течение семи дней; доза 2-35 мкг/кг/день в течение семи дней; доза 3-70 мкг/кг/день в течение семи дней; доза 4-140 мкг/кг/день в течение семи дней.

Стадия 2. Двойное слепое, плацебо-контролируемое, перекрестное исследование. Рандомизированы на максимальную переносимую дозу или плацебо в течение 8 недель с последующими 2 неделями отмывочного периода, и перекрестно на получение альтернативного режима в течение 8 недель.

Возможна стадия 3 с терапией без применения плацебо-контроля.

Основной конечный показатель исследования: безопасность и переносимость LUM-001.

Вторичные конечные показатели исследования: изменения по шкале оценки прурита, в клинических лабораторных анализах, секреции желчной кислоты в кале, желчных кислот в сыворотке и 7 $\alpha$ -гидрокси-4-холестен-3-она (7 $\alpha$ C4) в сыворотке.

Исходная оценка будет включать: генотипирование FIC1 или Jagged 1, полная история и физический, всесторонний профиль клинико-лабораторных исследований, желчная кислота в собранном в течение 72-часов кале, уровни в сыворотке желчных кислот, маркер синтеза желчных кислот (7 $\alpha$ C4).

Стадия 1. Исходные оценки (за исключение генотипирования, истории и физического обследования) будут повторяться в конце каждого 7-дневного периода лечения. Оценка прурита по шкале будет выполняться родителями, детьми (при возможности) или врачом(ами) в начале и в конце каждой дозы.

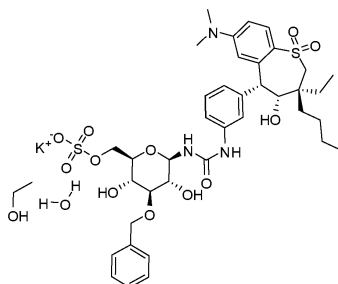
Стадия 2. Исходные оценки (за исключением генотипирования, истории и физического обследования) будут повторяться в конце каждой 8 недели лечебного периода.

Было показано, что LUM-001 хорошо переносится детьми в исследовании многократных доз: 2 недели ежедневно до 5 мг q.d. (39 субъектов, получивших лечение, в возрасте 10-17 лет).

Хотя в настоящем документе были показаны и описаны предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения, для специалистов в данной области будет очевидно, что такие варианты осуществления представлены только в качестве примера. Многочисленные варианты, изменения и замены могут быть осуществлены специалистами в данной области без отступления от сущности изобретения. Следует понимать, что различные альтернативы вариантам осуществления изобретения, описанным здесь, могут быть использованы при реализации изобретения на практике. Предполагается, что следующая далее формула изобретения определяет объем данного изобретения, и что способы и структуры, входящие в объем данной формулы изобретения, а также их эквиваленты, охвачены данным изобретением.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение ингибитора апикального натрийзависимого транспортера желчных кислот (ASBTI), выбранного из



или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, для лечения холестатического заболевания печени или прурита.

2. Применение по п.1, в котором указанный ASBTI понижает уровни желчных кислот в сыворотке или желчных кислот в печени, понижает уровни билирубина, понижает уровни ферментов печени, понижает внутриэнтероцитные уровни желчных кислот/солей или уменьшает некроз и/или поражение гепатоцеллюлярной архитектуры.

3. Применение по п.1, в котором указанный ASBTI понижает повышенные уровни липопротеина-X, повышенные уровни AP (щелочной фосфатазы), повышенные уровни LAP (щелочной фосфатазы лейкоцитов), повышенные уровни гамма-GT (гамма-глутамилтрансептидазы), повышенные уровни 5'-нуклеотидазы, повышенную концентрацию конъюгированного билирубина в сыворотке крови или повышенные концентрации неконъюгированного билирубина или дельта-билирубина в сыворотке крови или ослабляет ксантому.

4. Применение по п.1, в котором холестатическое заболевание печени представляет собой обструктивный холестаз, необструктивный холестаз, внепеченочный холестаз, внутрипеченочный холестаз, первичный внутрипеченочный холестаз, вторичный внутрипеченочный холестаз, прогрессирующий наследственный внутрипеченочный холестаз (PFIC), PFIC 1 типа, PFIC 2 типа, PFIC 3 типа, доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз (BRIC), BRIC типа 1, BRIC типа 2, BRIC типа 3, холестаз, связанный с полным парентеральным питанием, паранеопластический холестаз, синдром Шгауффера, внутрипеченочный холестаз беременных, холестаз, связанный с контрацептивами, холестаз, связанный с лекарственными средствами, холестаз, связанный с инфекциями, синдром Дубина-Джонсона, первичный билиарный цирроз (PBC), первичный склерозирующий холангит (PSC), желчекаменную болезнь, синдром Алажиля, синдром Дубина-Джонсона, билиарную атрезию, билиарную атрезию после операции по Касаи, билиарную атрезию после трансплантации печени, холестаз после трансплантации печени, заболевание печени, связанное с трансплантацией печени, заболевание печени, связанное с синдромом кишечной недостаточности, опосредованное желчной кислотой поражение печени, синдром дефицита MRP2 или неонатальный склерозирующий холангит.

5. Применение по п.1, в котором менее чем 10% указанного ASBTI абсорбируется системно.

6. Применение по п.1, в котором указанный ASBTI вводят перорально.

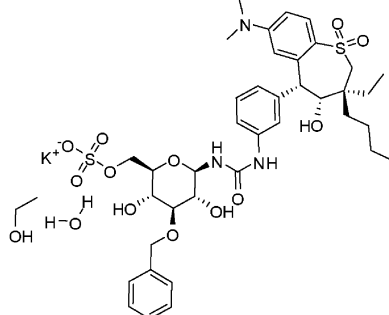
7. Применение по п.1, в котором указанный ASBTI вводят в виде лекарственной формы с чувствительным к pH подвздошной кишки высвобождением или с покрытием энтеросолюбильной оболочкой.

8. Применение по п.1 для лечения индивидуума, не отвечающего на терапию урсодиолом.

9. Применение по п.1 совместно с секвестрантом желчных кислот или веществом, связывающим желчные кислоты.

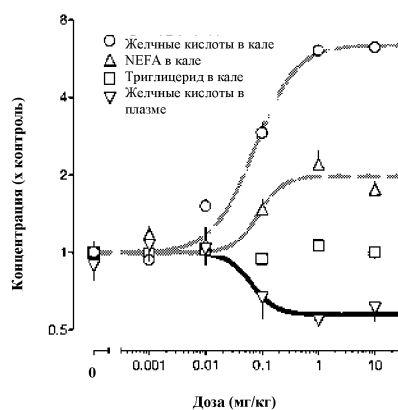
10. Способ лечения заболевания печени, который включает введение индивидууму, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества композиции, содержащей ингибитор апикального на-

тризависимого транспортера желчных кислот (ASBTI), выбранный из



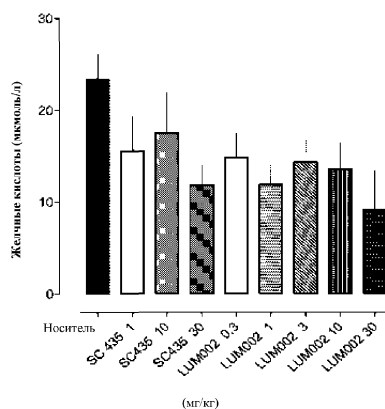
или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, где заболевание печени представляет собой гепатит А, гепатит В, гепатит С, неалкогольный стеатогепатит (NASH), неалкогольный жировой гепатоз (NAFLD), хемохроматоз, болезнь Вильсона, "шоковую печень", воспаление печени, фиброз печени или хроническое заболевание печени.

11. Способ по п.10, в котором менее чем 10% указанного ASBTI абсорбируется системно.
12. Способ по п.10, в котором указанный ASBTI вводят перорально.
13. Способ по п.10, в котором указанный ASBTI вводят в виде лекарственной формы с чувствительным рН подвздошной кишки высвобождением или с покрытием энтеросолюбильной оболочкой.
14. Способ по п.10, где индивидуум, нуждающийся в лечении, не отвечает на терапию урсодиолом.
15. Способ по п.10, где композиция дополнительно содержит секвестрант желчных кислот или вещество, связывающее желчные кислоты.
16. Способ по п.10, где заболевание печени представляет собой неалкогольный стеатогепатит (NASH).
17. Способ по п.10, где заболевание печени представляет собой неалкогольный жировой гепатоз (NAFLD).

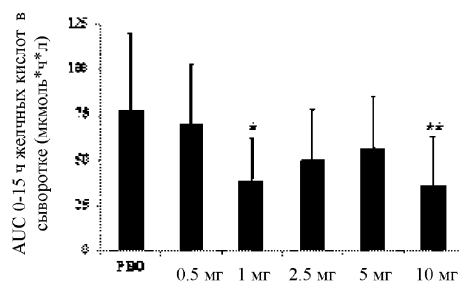


Фиг. 1

Желчные кислоты в плазме (мкмоль/л)

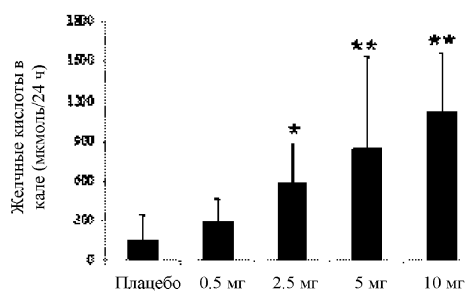


Фиг. 2



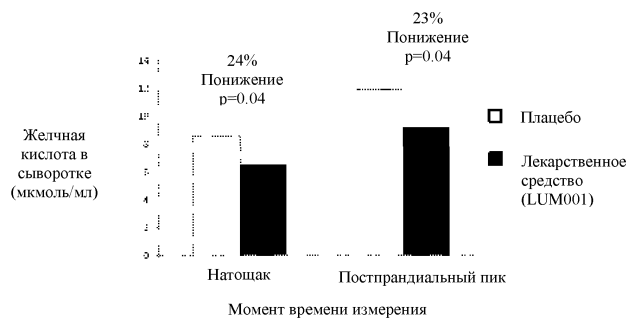
LUM001 понижает уровень желчных кислот в сыворотке, AUC 0-15 ч в исследовании NB4-02-06-003 (измерено на день 14; \* $p < 0.01$  по сравнению с плацебо)

Фиг. 3



LUM001 повышает средний ежедневный уровень общих желчных кислот в кале в исследовании NB4-02-06-003 (измерено между днями 23-28; \* $p < 0.005$ , \*\* $p < 0.01$  по сравнению с плацебо)

Фиг. 4



Фиг. 5

