

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК

C07D 285/36 (2006.01)

A61K 31/554 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

A61P 3/08 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

C07D 285/36 (2025.01); A61K 31/554 (2025.01); A61P 1/16 (2025.01); A61P 3/06 (2025.01); A61P 3/08 (2025.01); A61P 9/00 (2025.01)

(21)(22) Заявка: 2022116359, 04.12.2020

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
04.12.2020Дата регистрации:
11.04.2025

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
04.12.2019 IN 201911049980

(45) Опубликовано: 11.04.2025 Бюл. № 11

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 04.07.2022(86) Заявка РСТ:
EP 2020/084569 (04.12.2020)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2021/110885 (10.06.2021)

Адрес для переписки:

191036, г. Санкт-Петербург а/я 24
"НЕВИНПАТ", Поликарпов Александр
Викторович

(72) Автор(ы):

ЙИЛЛБЕРГ Пер-Йёран (SE),
СТАРКЕ Ингемар (SE),
КУЛКАРНИ Сантош С. (IN)

(73) Патентообладатель(и):

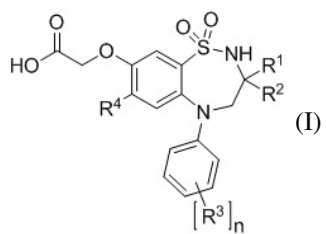
АЛЬБИРЕО АБ (SE)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: WO 2003091232 A2, 06.11.2003. WO
2011150286 A2, 01.12.2011. WO 2013063512 A1,
02.05.2013. WO 2003022286 A1, 20.03.2003. WO
1998038182 A1, 03.09.1998. RU 2591188 C2,
10.07.2016.(54) СОЕДИНЕНИЯ БЕНЗОТИАДИАЗЕПИНА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ
ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к области органической химии и включает соединение формулы I, 2-((3-бутил-3-этил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидробензо-1,2,5-тиадиазепин-8-ил)окси)уксусную кислоту, их фармацевтически приемлемые соли, фармацевтическую композицию и применение соединений. В формуле (I) R¹ и R² каждый независимо представляет собой C₁₋₄алкил; R³ представляет собой водород; R⁴ выбран из группы, состоящей из C₃₋₆циклоалкилокси и

C₃₋₆циклоалкилтио. Технический результат: производные 1,2,5-тиадиазепина, обладающие активностью ингибирования апикального натрий-зависимого переносчика желчных кислот (ASBT) и/или переносчика желчных кислот печени (LBAT). 3 н. и 8 з.п. ф-лы, 8 табл., 3 пр.



R U 2 8 3 8 1 3 6 C 1

R U 2 8 3 8 1 3 6 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

C07D 285/36 (2006.01)

A61K 31/554 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

A61P 3/08 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

C07D 285/36 (2025.01); A61K 31/554 (2025.01); A61P 1/16 (2025.01); A61P 3/06 (2025.01); A61P 3/08 (2025.01); A61P 9/00 (2025.01)

(21)(22) Application: 2022116359, 04.12.2020

(24) Effective date for property rights:
04.12.2020

Registration date:
11.04.2025

Priority:

(30) Convention priority:
04.12.2019 IN 201911049980

(45) Date of publication: 11.04.2025 Bull. № 11

(85) Commencement of national phase: 04.07.2022

(86) PCT application:
EP 2020/084569 (04.12.2020)

(87) PCT publication:
WO 2021/110885 (10.06.2021)

Mail address:

191036, g. Sankt-Peterburg a/ya 24 "NEVINPAT",
Polikarpov Aleksandr Viktorovich

(72) Inventor(s):

GILLBERG Per-Goran (SE),
STARKE Ingemar (SE),
KULKARNI Santosh S. (IN)

(73) Proprietor(s):

ALBIREO AB (SE)

(54) BENZOTHIADIAZEPINE COMPOUNDS AND USE THEREOF AS BILE ACID MODULATORS

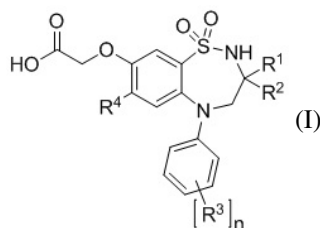
(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: group of inventions relates to organic chemistry and includes a compound of formula I, 2-((3-butyl-3-ethyl-7-(methylthio)-1,1-dioxide-5-phenyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo-1,2,5-thiadiazepin-8-yl)oxy) acetic acid, pharmaceutically acceptable salts thereof, a pharmaceutical composition and use of the compounds. In formula (I) R¹ and R² each independently represents C₁₋₄alkyl; R³ is hydrogen; R⁴ is selected from the group consisting of C₃₋₆cycloalkyloxy and C₃₋₆cycloalkylthio.

EFFECT: technical result is 1,2,5-thiadiazepine derivatives possessing activity of inhibition of apical sodium-dependent bile acid transporter (ASBT) and/or liver bile acid transporter (LBAT).

11 cl, 8 tbl, 3 ex



ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

В данной заявке испрашивается приоритет согласно заявке на патент Индии No.201911049980, поданной 4 декабря 2019 года, описание которой включено в данное описание ссылкой во всей ее полноте.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Изобретение относится к производным 1,2,5-бензотиадиазепина формулы (I). Эти соединения представляют собой модуляторы желчных кислот, обладающие активностью ингибирования апикального натрий-зависимого переносчика желчных кислот (ASBT) и/или переносчика желчных кислот печени (LBAT). Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим эти соединения, и к применению этих соединений в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, нарушений метаболизма жирных кислот и утилизации глюкозы, желудочно-кишечных заболеваний и заболеваний печени.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Желчные кислоты представляют собой физиологические детергенты, которые играют важную роль в кишечной абсорбции и транспорте липидов, питательных веществ и витаминов. Они также являются сигнальными молекулами, которые активируют ядерные рецепторы и сигнальные пути клеток, которые регулируют липидный, глюкозный и энергетический метаболизм. Желчные кислоты являются стероидными кислотами, которые синтезируются из холестерина в печени и хранятся в желчном пузыре в виде смешанных мицелл. Во время пищеварения двенадцатиперстная кишка инициирует выброс гормонов, которые вызывают сокращение желчного пузыря, тем самым высвобождая желчные кислоты в тонком кишечнике, где они обеспечивают всасывание жирорастворимых витаминов и холестерина. Когда желчные кислоты достигают подвздошной кишки, они реабсорбируются из кишечника и секретируются в кровь портальной вены для возвращения в печень через портальное венозное кровообращение. Таким образом, более 90% желчных кислот перерабатываются и возвращаются в печень. Эти желчные кислоты затем транспортируются через синусоидальную мембрану гепатоцитов и повторно секретируются через канальцевую мембрану в желчь. При первом прохождении 75-90% желчных кислот поглощаются гепатоцитами, завершая один цикл энтерогепатической циркуляции. Фракция желчных кислот, которая не выводится печенью, попадает в системный кровоток, где свободные желчные кислоты фильтруются почечными клубочками, эффективно регенерируются в проксимальных канальцах и выводятся обратно в большой круг кровообращения. Интересно, что наибольшая часть желчных кислот, секретируемых через канальцевую мембрану в желчь, поступает из рециркулирующего пула, и менее 10% приходится на новый синтез в печени de novo. Небольшая часть желчных кислот, которая не реабсорбируется в подвздошной кишке, достигает толстой кишки. Внутри просвета кишечника первичные желчные кислоты превращаются во вторичные желчные кислоты под действием кишечных бактерий, главным образом, в результате реакций одинарного или двойного дегидроксилирования стероидного ядра. Желчные кислоты, которые не всасываются в кишечнике, затем выводятся с калом.

В целом, эффективная транспортная система помогает поддерживать постоянный пул желчных кислот, обеспечивая достаточно высокие уровни конъюгированных желчных кислот в тонком кишечнике, чтобы способствовать всасыванию липидов, а также снизить бактериальную нагрузку на тонкий кишечник. Эта система также минимизирует потерю желчных кислот с калом и мочой и защищает кишечные и гепатобилиарные компартменты, устраняя потенциально цитотоксические детергенты

(согласно обзорам Kusters and Karpen (*Xenobiotica* 2008, vol. 38, p. 1043-1071); Chiang (*J. Lipid Res.* 2009, vol. 50, p. 1955-1966); и Dawson (*Handb. Exp. Pharmacol.* 2011, vol. 201, p. 169-203)).

Было обнаружено, что регулирование размера пула желчных кислот играет ключевую роль в гомеостазе холестерина за счет преобразования холестерина в желчную кислоту в печени, что является основным путем выведения холестерина из организма. Печень играет важную роль в удалении из организма эндогенных и ксенобиотических соединений. Нормальная гепатобилиарная секреция и энтерогепатическая циркуляция необходимы для выведения из организма эндогенных соединений, таких как холестерин, билирубин и их метаболиты, тем самым поддерживая гомеостаз липидов и желчных кислот (Kusters and Karpen, *Xenobiotica* 2008, vol. 38, p. 1043-1071).

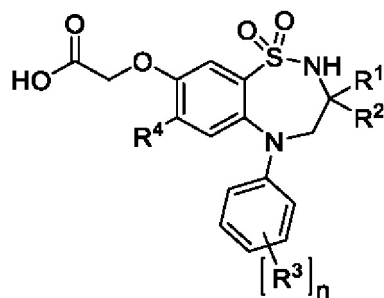
Реабсорбция желчных кислот в подвздошной кишке может подавляться соединениями-ингибиторами апикального натрий-зависимого переносчика желчных кислот (ASBT). Сообщалось, что ингибирование реабсорбции желчных кислот полезно в лечении нескольких заболеваний, включая дислипидемию, диабет, ожирение, запоры, холестатические заболевания печени, неалкогольный стеатогепатит и другие заболевания печени. Ряд соединений-ингибиторов ASBT был раскрыт за последние десятилетия, см., например, WO 93/16055, WO 94/18183, WO 94/18184, WO 96/05188, WO 96/08484, WO 96/16051, WO 97/33882, WO 98/03818, WO 98/07449, WO 98/40375, WO 99/35135, WO 99/64409, WO 99/64410, WO 00/47568, WO 00/61568, WO 00/38725, WO 00/38726, WO 00/38727, WO 00/38728, WO 00/38729, WO 01/66533, WO 01/68096, WO 02/32428, WO 02/50051, WO 03/020710, WO 03/022286, WO 03/022825, WO 03/022830, WO 03/061663, WO 03/091232, WO 03/106482, WO 2004/006899, WO 2004/076430, WO 2007/009655, WO 2007/009656, WO 2011/137135, WO 2019/234077, WO 2020/161216, WO 2020/161217, DE 19825804, EP 864582, EP 489423, EP 549967, EP 573848, EP 624593, EP 624594, EP 624595, EP 624596, EP 0864582, EP 1173205, EP 1535913 и EP 3210977.

Несмотря на ряд соединений-ингибиторов ASBT, о которых сообщалось ранее, существует потребность в дополнительных соединениях, модулирующих желчные кислоты, которые имеют оптимизированный профиль в отношении эффективности, селективности и биодоступности.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Было обнаружено, что некоторые производные 1,2,5-бензотиадiazеина являются мощными ингибиторами апикального натрий-зависимого переносчика желчных кислот (ASBT) и/или переносчика желчных кислот печени (LBAT) и могут быть полезны для лечения заболеваний, при которых желательно ингибирование циркуляции желчных кислот.

В первом аспекте изобретение относится к соединению формулы (I)



(I),

где

R^1 и R^2 каждый независимо представляет собой C_{1-4} алкил;

R^3 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -галогеналкила, C_{1-4} -алкокси, C_{1-4} -галогеналкокси, циано, нитро, амина, N -(C_{1-4} -алкил)амино, N,N -ди(C_{1-4} -алкил)амино и N -(арил- C_{1-4} -алкил)амино;

n равен целому числу 1, 2 или 3; и

R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксигруппы, циано, C_{1-4} -алкила, C_{3-6} -циклоалкила, C_{1-4} -алкокси, C_{3-6} -циклоалкилокси, C_{1-4} -алкилтио, C_{3-6} -циклоалкилтио, амина, N -(C_{1-4} -алкил)амино и N,N -ди(C_{1-4} -алкил)амино;

или его фармацевтически приемлемой соли, при условии что указанное соединение не представляет собой соединение, выбранное из группы, состоящей из:

2-((3,3-дибутил-7-метил-5-фенил-1,1-диоксидо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин-8-ил)окси)уксусной кислоты;

2-((3,3-дибутил-7-(метилтио)-5-фенил-1,1-диоксидо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин-8-ил)окси)уксусной кислоты; и

2-((7-бром-3,3-дибутил-5-фенил-1,1-диоксидо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин-8-ил)окси)уксусной кислоты.

В некоторых воплощениях R^1 представляет собой n -бутил.

В некоторых воплощениях R^2 представляет собой C_{2-4} -алкил. В предпочтительном воплощении R^2 представляет собой этил. В другом предпочтительном воплощении R^2 представляет собой n -пропил. В еще одном предпочтительном воплощении R^2 представляет собой n -бутил.

В некоторых воплощениях R^3 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксигруппы, циано, C_{1-4} -галогеналкила, C_{1-4} -алкокси и C_{1-4} -галогеналкокси. В

предпочтительном воплощении R^3 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора, брома, гидроксигруппы, циано, трифторметил, метокси и трифторметокси.

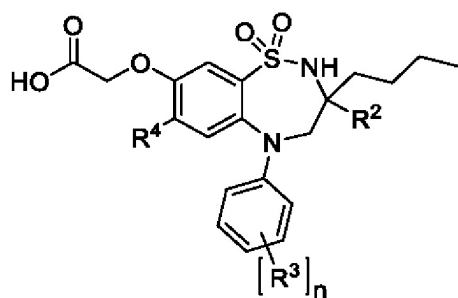
В предпочтительном воплощении n равен 1, т.е. фенильное кольцо замещено только одним заместителем R^3 . В другом предпочтительном воплощении R^3 находится в пара-положении.

В некоторых воплощениях R^4 выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, циано, C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкокси, C_{1-4} -алкилтио, амина, N -(C_{1-4} -алкил)амино и N,N -

ди(C_{1-4} -алкил)амино. В предпочтительном воплощении R^4 выбран из группы, состоящей из фтора, хлора, брома, гидроксигруппы, циано, метила, метокси, этокси, метилтио, этилтио,

амино, метиламино и диметиламино. В другом предпочтительном воплощении R^4 выбран из группы, состоящей из фтора, хлора, брома, гидроксигруппы, циано, метокси, этокси, метилтио, этилтио и диметиламино.

В предпочтительном воплощении соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-a)



(I-a),

где

R^2 представляет собой C_{2-4} алкил;

R^3 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксигруппы, циано, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси и C_{1-4} галогеналкокси;

n равен целому числу 1 или 2;

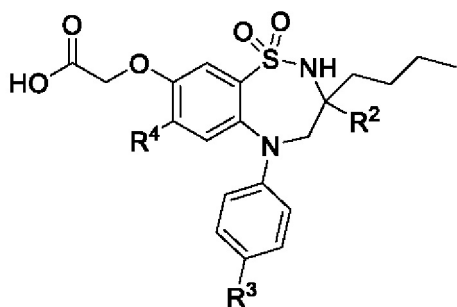
R^4 выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, циано, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкилтио, амина, N -(C_{1-4} алкил)амино и N,N -ди(C_{1-4} алкил)амино; или его фармацевтически приемлемой соли,

при условии что указанное соединение не представляет собой соединение, выбранное из группы, состоящей из:

2-((3,3-дибутил-7-(метилтио)-5-фенил-1,1-диоксидо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадизепин-8-ил)окси)уксусной кислоты; и

2-((7-бром-3,3-дибутил-5-фенил-1,1-диоксидо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадизепин-8-ил)окси)уксусной кислоты.

В другом предпочтительном воплощении соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-b)



(I-b),

где

R^2 представляет собой этил, n -пропил или n -бутил;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора, брома, гидроксигруппы, циано, трифторметила, метокси и трифторметокси;

R^4 выбран из группы, состоящей из фтора, хлора, брома, гидроксигруппы, циано, метокси, этокси, метилтио, этилтио и диметиламино;

или его фармацевтически приемлемой соли,

при условии что указанное соединение не представляет собой соединение, выбранное из группы, состоящей из:

2-((3,3-дибутил-7-(метилтио)-5-фенил-1,1-диоксидо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадизепин-8-ил)окси)уксусной кислоты; и

2-((7-бром-3,3-дибутил-5-фенил-1,1-диоксидо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-

бензотиадiazепин-8-ил)окси)уксусной кислоты.

Предпочтительные соединения по изобретению представляют собой соединения формулы (I-b), как определено выше, где М и R¹-R⁴ являются такими, как указано в Таблице 1 ниже, или их фармацевтически приемлемую соль:

Таблица 1

R ¹	R ²	R ³
CH ₂ CH ₃	H	SCH ₃
CH ₂ CH ₃	F	SCH ₃
CH ₂ CH ₃	OCH ₃	SCH ₃
CH ₂ CH ₃	OH	SCH ₃
CH ₂ CH ₃	Cl	SCH ₃
CH ₂ CH ₃	CN	SCH ₃
CH ₂ CH ₃	CF ₃	SCH ₃
CH ₂ CH ₃	H	N(CH ₃) ₂

5

10

15

20

25

30

35

40

45

R¹	R²	R³
CH ₂ CH ₃	F	N(CH ₃) ₂
CH ₂ CH ₃	OCH ₃	N(CH ₃) ₂
CH ₂ CH ₃	OH	N(CH ₃) ₂
CH ₂ CH ₃	Cl	N(CH ₃) ₂
CH ₂ CH ₃	CN	N(CH ₃) ₂
CH ₂ CH ₃	CF ₃	N(CH ₃) ₂
CH ₂ CH ₃	H	SCH ₂ CH ₃
CH ₂ CH ₃	F	SCH ₂ CH ₃
CH ₂ CH ₃	OCH ₃	SCH ₂ CH ₃
CH ₂ CH ₃	OH	SCH ₂ CH ₃
CH ₂ CH ₃	Cl	SCH ₂ CH ₃
CH ₂ CH ₃	CN	SCH ₂ CH ₃
CH ₂ CH ₃	CF ₃	SCH ₂ CH ₃
CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₃
CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₃
CH ₂ CH ₂ CH ₃	OCH ₃	SCH ₃
CH ₂ CH ₂ CH ₃	OH	SCH ₃
CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	SCH ₃
CH ₂ CH ₂ CH ₃	CN	SCH ₃
CH ₂ CH ₂ CH ₃	CF ₃	SCH ₃
CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	N(CH ₃) ₂
CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	N(CH ₃) ₂
CH ₂ CH ₂ CH ₃	OCH ₃	N(CH ₃) ₂
CH ₂ CH ₂ CH ₃	OH	N(CH ₃) ₂
CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	N(CH ₃) ₂
CH ₂ CH ₂ CH ₃	CN	N(CH ₃) ₂
CH ₂ CH ₂ CH ₃	CF ₃	N(CH ₃) ₂
CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₂ CH ₃
CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₂ CH ₃
CH ₂ CH ₂ CH ₃	OCH ₃	SCH ₂ CH ₃
CH ₂ CH ₂ CH ₃	OH	SCH ₂ CH ₃

5

10

15

20

25

30

35

R ¹	R ²	R ³
CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	SCH ₂ CH ₃
CH ₂ CH ₂ CH ₃	CN	SCH ₂ CH ₃
CH ₂ CH ₂ CH ₃	CF ₃	SCH ₂ CH ₃
CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₃
CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	OCH ₃	SCH ₃
CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	OH	SCH ₃
CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	SCH ₃
CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CN	SCH ₃
CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CF ₃	SCH ₃
CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	N(CH ₃) ₂
CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	N(CH ₃) ₂
CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	OCH ₃	N(CH ₃) ₂
CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	OH	N(CH ₃) ₂
CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	N(CH ₃) ₂
CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CN	N(CH ₃) ₂
CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CF ₃	N(CH ₃) ₂
CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₂ CH ₃
CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₂ CH ₃
CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	OCH ₃	SCH ₂ CH ₃
CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	OH	SCH ₂ CH ₃
CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	SCH ₂ CH ₃
CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CN	SCH ₂ CH ₃
CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CF ₃	SCH ₂ CH ₃

В конкретном воплощении соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из:

40

2-((3-бутил-3-этил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидробензо-1,2,5-тиадиазепин-8-ил)окси)уксусной кислоты;

(S)-2-((3-бутил-3-этил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепин-8-ил)окси)уксусной кислоты; и

(R)-2-((3-бутил-3-этил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепин-8-ил)окси)уксусной кислоты;

45

или его фармацевтически приемлемой соли.

Используемый в данном документе термин «галоген» относится к фтору, хлору, брому и йоду.

Используемый в данном документе термин «C₁₋₆алкил» относится к алкильной

группе с прямой или разветвленной цепью, имеющей от 1 до 6 атомов углерода, и термин «C₁₋₄алкил» относится к алкильной группе с прямой или разветвленной цепью, имеющей от 1 до 4 атомов углерода. Примеры C₁₋₄алкила включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил.

Используемый в данном документе термин «C₁₋₄ галогеналкил» относится к C₁₋₄алкильной группе с прямой или разветвленной цепью, как определено в данном документе, в которой один или более атомов водорода заменены галогеном. Примеры C₁₋₄галогеналкила включают хлорметил, фторэтил и трифторметил.

Используемые в данном документе термины «C₁₋₄алкокси» и «C₁₋₄алкилтио» относятся к C₁₋₄алкильной группе с прямой или разветвленной цепью, присоединенной к остальной части молекулы через атом кислорода или серы, соответственно.

Используемый в данном документе термин «C₃₋₆циклоалкил» относится к моноциклическому насыщенному углеводородному кольцу, имеющему от 3 до 6 атомов углерода. Примеры C₃₋₆циклоалкила включают циклопропил, циклобутил, цикlopентил и циклогексил.

Термин «арил» означает ароматическое моноциклическое кольцо, состоящее из 6 атомов углерода, или ароматическую бициклическую кольцевую систему, состоящую из 10 атомов углерода. Примеры ар ила включают фенил, нафтил и азуленил.

Термин «амино» относится к группе -NH₂. Используемые в данном документе термины «N-(C₁₋₄алкил)амино» и «N,N-ди(C₁₋₄алкил)амино» относятся к аминогруппе, в которой один или оба атома водорода, соответственно, заменены на C₁₋₄алкильную группу с прямой или разветвленной цепью. Примеры N-(C₁₋₄алкил)амино включают метиламино, этиламино и трет-бутиламино, и примеры N,N-ди(C₁₋₄алкил)амино включают диметиламино и диэтиламино.

Используемый в данном документе термин «N-(арил-C₁₋₄алкил)амино» относится к аминогруппе, в которой атом водорода заменен на арил-C₁₋₄алкильную группу. Примеры N-(арил-C₁₋₄алкил)амино включают бензиламино и фенилэтиламино.

Используемый здесь термин «фармацевтически приемлемый» относится к тем соединениям, материалам, композициям и/или лекарственным формам, которые подходят для фармацевтического применения человеком и которые обычно безопасны, нетоксичны и не являются нежелательными ни с биологической, ни с иной точки зрения.

Используемый здесь термин «примерно» относится к значению или параметру в данном документе, который включает (и описывает) воплощения, которые относятся к этому значению или параметру как таковому. Например, описание, относящееся к «примерно 20», включает описание «20». Числовые диапазоны включают числа, определяющие диапазон. Вообще говоря, термин «примерно» относится к указанному значению переменной и ко всем значениям переменной, которые находятся в пределах экспериментальной ошибки указанного значения (например, в пределах 95% доверительного интервала для среднего) или в пределах 10 процентов от указанного значения, в зависимости от того, какое из них больше.

1,2,5-Бензотиадиазепиновые соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли являются ингибиторами апикального натрий-зависимого переносчика желчных кислот (ингибиторы ASBT), переносчика желчных кислот печени (ингибиторы LВАТ) или как апикального натрий-зависимого переносчика желчных кислот, так и

переносчика желчных кислот печени (двойные ингибиторы ASBT/LBAT). Следовательно, они полезны в лечении или предупреждении состояний, нарушений и заболеваний, при которых желательно ингибирование циркуляции желчных кислот, таких как сердечно-сосудистые заболевания, нарушения метаболизма жирных кислот и утилизации глюкозы, желудочно-кишечные заболевания и заболевания печени.

Сердечно-сосудистые заболевания и нарушения метаболизма жирных кислот и утилизации глюкозы включают, без ограничения, гиперхолестеринемию; нарушения обмена жирных кислот; сахарный диабет 1 и 2 типа; осложнения диабета, в том числе катаракту, микро- и макрососудистые заболевания, ретинопатию, невропатию, нефропатию и замедленное заживление ран, ишемию тканей, диабетическую стопу, артериосклероз, инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, нестабильную стенокардию, стабильную стенокардию, инсульт, окклюзионную болезнь периферических артерий, кардиомиопатию, сердечную недостаточность, нарушения сердечного ритма и рестеноз сосудов; заболевания, связанные с диабетом, такие как инсулинорезистентность (нарушение гомеостаза глюкозы), гипергликемию, гиперинсулинемию, повышенные уровни жирных кислот или глицерина в крови, ожирение, дислипидемию, гиперлипидемию, включая гипертриглицеридемию, метаболический синдром (синдром X), атеросклероз и гипертензию; и для повышения уровня липопротеинов высокой плотности.

Заболевания и расстройства желудочно-кишечного тракта включают запор (включая хронический запор, функциональный запор, хронический идиопатический запор (CIC), периодический/спорадический запор, запор на фоне сахарного диабета, запор на фоне инсульта, запор на фоне хронического заболевания почек, запор на фоне рассеянного склероза, запор на фоне болезни Паркинсона, запор на фоне системного склероза, запор, вызванный лекарствами, синдром раздраженного кишечника с запором (IBS-C), синдром раздраженного кишечника смешанный (IBS-M), детский функциональный запор и запор, вызванный опиоидами); болезнь Крона; первичную мальабсорбцию желчных кислот; синдром раздраженного кишечника (IBS); воспалительное заболевание кишечника (IBD); воспаление подвздошной кишки; и рефлюксную болезнь и ее осложнения, такие как пищевод Барретта, желчный рефлюксный эзофагит и желчный рефлюксный гастрит.

Заболевание печени, как определено в данном документе, представляет собой любое заболевание печени и связанных с ней органов, таких как поджелудочная железа, воротная вена, паренхима печени, внутрипеченочные желчные протоки, внепеченочные желчные протоки и желчный пузырь. В некоторых случаях заболевание печени представляет собой заболевание печени, зависимое от желчных кислот. Заболевания и нарушения печени включают, без ограничения, наследственное нарушение метаболизма печени; врожденные нарушения синтеза желчной кислоты; врожденные аномалии желчных протоков; атрезию желчевыводящих путей; билиарную атрезию после проведения операции по Касаи; посттрансплантационную атрезию желчных путей; неонатальный гепатит; неонатальный холестаз; наследственные формы холестаза; церебросухожильный ксантоматоз; вторичный дефект синтеза желчных кислот (BA); синдром Цельвегера; заболевание печени, связанное с муковисцидозом; дефицит альфа 1-антитрипсина; синдром Алажиля (ALGS); синдром Байлера; первичный дефект синтеза желчной кислоты (BA); прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз (PFIC), включая PFIC-1, PFIC-2, PFIC-3 и неспецифический PFIC, PFIC после отведения желчи и посттрансплантационный PFIC; доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз (BRIC), включая BRIC1, BRIC2 и неспецифический BRIC,

BRIC после трансплантации желчных путей и BRIC после трансплантации печени; аутоиммунный гепатит; первичный билиарный цирроз (PBC); фиброз печени; неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD); неалкогольный стеатогепатит (NASH); портальную гипертензию; холестаз; холестаз при синдроме Дауна;

- 5 лекарственный холестаз; внутрипеченочный холестаз беременных (желтуха при беременности); внутрипеченочный холестаз; внепеченочный холестаз; холестаз, связанный с парентеральным питанием (PNAC); холестаз, связанный с низким уровнем фосфолипидов; синдром холестаза с лимфедемами 1 (LSC1); первичный склерозирующий холангит (PSC); холангит, связанный с иммуноглобулином G4; первичный билиарный холангит; желчекаменную болезнь (желчные камни); желчный литиаз; холедохолитиаз; желчнокаменный панкреатит; болезнь Кароли; злокачественное новообразование желчных протоков; злокачественное новообразование, вызывающее непроходимость желчного дерева; стриктуры желчных путей; холангиопатию при СПИД; ишемическую холангиопатию; кожный зуд из-за холестаза или желтухи; панкреатит; хроническое аутоиммунное заболевание печени, ведущее к прогрессирующему холестазу; стеатоз печени; алкогольный гепатит; острый жировой гепатоз; ожирение печени при беременности; лекарственный гепатит; нарушения при перенасыщении железом; врожденный дефект синтеза желчных кислот 1-го типа (BAS 1-го типа); лекарственное поражение печени (DILI); фиброз печени; врожденный фиброз печени; цирроз печени; гистиоцитоз клеток Лангерганса (LCH); неонатальный ихтиоз, склерозирующий холангит (NISCH); эритропоэтическую протопорфирию (EPP); идиопатическую дуктопению в зрелом возрасте (IAD); идиопатический неонатальный гепатит (PNH); несиндромальную недостаточность междольковых желчных протоков (NS PILBD); цирроз у детей североамериканских индейцев (NAIC); саркоидоз печени; амилоидоз; некротический энтероколит; токсичность сывороточной желчной кислоты, включая нарушения сердечного ритма (например, фибрилляцию предсердий) при аномальном профиле сывороточных желчных кислот, кардиомиопатию, связанную с циррозом печени («холекардию»), и истощение скелетных мышц, связанное с холестатической болезнью печени; поликистоз печени; вирусный гепатит (включая гепатит А, гепатит В, гепатит С, гепатит D и гепатит Е); гепатоцеллюлярную карциному (гепатому); холангиокарциному; рак желудочно-кишечного тракта, связанный с желчными кислотами; и холестаз, вызванный опухолями и новообразованиями печени, желчевыводящих путей и поджелудочной железы. Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли также полезны для усиления терапии кортикостероидами при заболевании печени.

- Другие заболевания, которые можно лечить или предупреждать с помощью соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей, включают синдромы гиперабсорбции (включая абеталипопротеинемию, семейную гипобеталипопротеинемию (FHBL), болезнь задержки хиломикронов (CRD) и ситостеролемию); гипервитаминоз и остеопетроз; гипертензию; клубочковую гиперфильтрацию; поликистоз почек (PKD), включая аутосомно-доминантный поликистоз почек (ADPKD) и аутосомно-рецессивный поликистоз почек (ARPKD); и кожный зуд при почечной недостаточности. Соединения также полезны для защиты от повреждения почек, связанного с заболеванием печени или метаболическим заболеванием.

Транспорт желчных кислот в организме человека контролируется действием членов семейства белков-переносчиков растворенных веществ SLC10, в частности, полипептида, переносящего Na⁺-таурохолат (NTCP, также называемого переносчиком желчных

кислот печени (LBAT); символ гена SLC10A1), который экспрессируется в синусоидальной мембране гепатоцитов, и апикального натрий-зависимого переносчика желчных кислот (ASBT, также называемого переносчиком желчных кислот подвздошной кишки (IBAT), ISBT, ABAT или NTCP2; генный символ SLC10A2), который

5 экспрессируется в апикальной мембране энтероцитов подвздошной кишки, клетках проксимальных почечных канальцев, билиарном эпителии, больших холангиоцитах и эпителиальных клетках желчного пузыря. В печени желчные кислоты эффективно

10 извлекаются из портальной крови переносчиком желчных кислот печени (LBAT) и повторно секретируются через канальцевую мембрану с помощью насоса экспорта солей желчных кислот (BSEP; символ тпа, ABCB11). Реабсорбция желчных кислот в подвздошной кишке осуществляется апикальным натрий-зависимым переносчиком желчных кислот (ASBT), где его обычно называют переносчиком желчных кислот в подвздошной кишке (IBAT). Как LBAT, так и ASBT действуют как электрогенные

15 котранспортеры растворенного натрия, которые переносят два или более иона Na^+ на молекулу растворенного вещества.

Ксенобиотики и эндобииотики, включая желчные кислоты, поглощаются печенью из портальной крови и секретируются в желчь различными транспортными белками с индивидуальной специфичностью к субстрату. Конъюгированные с глицином и таурином желчные кислоты существуют в анионной форме и не могут проникать через мембраны

20 путем диффузии и, таким образом, полностью зависят от мембранных транспортных белков для входа или выхода из гепатоцита (Kosters and Karpen, Xenobiotica 2008, vol. 38, p. 1043-1071). ASBT и LBAT предпочитают конъюгированные с глицином и таурином соли желчных кислот по сравнению с их неконъюгированными аналогами и демонстрируют более высокое сродство к солям дигидрокси-желчных кислот, чем к

25 солям тригидрокси-желчных кислот. Субстратов, не являющихся желчными кислотами, для ASBT пока не обнаружено, однако также было обнаружено, что LBAT переносит различные стероидные сульфаты, гормоны и ксенобиотики.

LBAT не так подробно охарактеризован как ASBT, с точки зрения требований к ингибированию лекарственными средствами. Dong et al. идентифицировали одобренные

30 FDA лекарственные средства, которые ингибируют LBAT человека, и сравнили требования к ингибированию LBAT и ASBT. Был проведен ряд исследований ингибирования LBAT с использованием лекарственных средств, одобренных FDA, в сочетании с разработкой итеративной вычислительной модели. Скрининговые

35 исследования позволили идентифицировать 27 лекарственных средств в качестве новых ингибиторов LBAT, включая ирбесартан (K_i равно 11,9 мкМ) и эзетимиб (K_i равно 25,0 мкМ). Общая особенность фармакофора указывает на то, что два гидрофоба и один акцептор водородной связи важны для ингибирования LBAT. Из 72 лекарственных средств, проверенных *in vitro*, в общей сложности 31 лекарственное средство

40 ингибировало LBAT, в то время как 51 лекарственное средство (то есть более половины) ингибировало ASBT. Следовательно, несмотря на перекрытие ингибиторов, ASBT неожиданно оказался более пермиссивным к ингибированию лекарственного средства, чем LBAT, и это может быть связано с тем, что LBAT обладает меньшим количеством фармакофорных свойств (Dong et al., Mol. Pharm. 2013, vol. 10, p. 1008-1019).

Vaz et al. описывают идентификацию дефицита LBAT как новую врожденную ошибку

45 метаболизма с относительно мягким клиническим фенотипом. Идентификация дефицита LBAT подтверждает, что этот переносчик является основной системой импорта конъюгированных солей желчных кислот в печень, но также указывает на то, что вспомогательные переносчики способны поддерживать энтерогепатический цикл в его

отсутствие (Vaz et al., Hepatology 2015, vol. 61, p. 260-267). Эти данные подтверждают гипотезу о том, что ингибирование LBAТ является безопасным механизмом действия, поскольку гепатоциты все еще имеют возможность поглощать необходимое количество желчных кислот.

- 5 Liu et al. описывают идентификацию нового типа гиперхоланемии, которая связана с гомозиготностью по мутации р. Ser267Phe в SLC10A1 (LBAТ). Частота аллелей этой мутации в гене SLC10A1 варьирует в разных популяциях, при этом наибольшая частота встречается в Южном Китае (8% и 12% у китайских популяций Хань и Дай, соответственно) и во Вьетнаме (11%). Считалось, что эта «скрытая» гиперхоланемия
10 затронула 0,64% китайской популяции Южных Хань, 1,44% популяции Дай и 1,21% населения Вьетнама. Также наблюдалось повышение уровней конъюгированной и неконъюгированной ВА в сыворотке крови у гомозиготных индивидуумов. Liu et al. предполагают, что это обнаружение, скорее всего, связано со снижением транспорта ВА из портального кровотока в гепатоциты. Это подтверждает гипотезу о том, что
15 физиологическая функция энтерогепатической циркуляции заключается не только в рециркуляции желчных кислот, но и в удалении желчных кислот из кровотока для достижения гомеостаза (Karpen and Dawson, Hepatology 2015, vol. 61, p. 24-27). Альтернативно, печень может синтезировать повышенные уровни желчных кислот для компенсации пониженной энтерогепатической рециркуляции у гомозиготных носителей.
20 Поскольку LBAТ также переносит неконъюгированные желчные кислоты, увеличение количества неконъюгированных желчных кислот в этом исследовании не было неожиданным (Liu et al., Scientific Reports 2017, 7: 9214, p. 1-7).

- Было обнаружено, что LBAТ отрицательно регулируется при нескольких формах холестатического поражения печени и холестаза, тогда как ASBT отрицательно
25 регулируется при различных желудочно-кишечных расстройствах, таких как болезнь Крона, первичная мальабсорбция желчных кислот, воспалительные заболевания кишечника и воспаление подвздошной кишки, но положительно регулируется при холестазе. LBAТ также функционирует как клеточный рецептор для проникновения вируса гепатита В (HBV) и вируса гепатита D (HDV), которые, в свою очередь, являются
30 основной причиной заболеваний печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

- Ингибирование ASBT было исследовано на предмет снижения уровня холестерина в плазме и улучшения инсулинорезистентности, а также для уменьшения нагрузки желчных кислот в печени при холестатической болезни печени. Кроме того, было обнаружено, что ингибирование ASBT восстанавливает уровни инсулина и
35 нормогликемию, что делает ингибирование ASBT перспективным лечением сахарного диабета 2 типа. Ингибиторы ASBT также используют для лечения функциональных запоров.

- Поскольку ASBT преимущественно экспрессируется в подвздошной кишке (где его часто называют IBAT), ингибиторы ASBT не обязательно должны быть доступны
40 системно. С другой стороны, ASBT также экспрессируется в клетках проксимальных канальцев почек. Следовательно, системные ингибиторы ASBT могут также ингибировать обратный захват желчных кислот почками. Полагают, что это приведет к повышению уровня желчных кислот в моче и к усиленному удалению желчных кислот из организма с мочой. Поэтому ожидается, что системно доступные ингибиторы ASBT,
45 которые оказывают свое действие не только на подвздошную кишку, но и на почки, приведут к большему снижению уровней желчных кислот, чем несистемно доступные ингибиторы ASBT, которые оказывают свое действие только на подвздошную кишку.

Соединения, обладающие высокой активностью ингибирования ASBT, особенно

подходят для лечения заболеваний печени, вызывающих холестаз, таких как прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз (PFIC), синдром Алажиля, атрезия желчных путей и неалкогольный стеатогепатит (NASH).

Атрезия желчевыводящих путей представляет собой редкое заболевание печени у детей, которое включает частичную или полную закупорку (или даже отсутствие) крупных желчных протоков. Эта блокировка или отсутствие вызывает холестаз, который приводит к накоплению желчных кислот, которые повреждают печень. В некоторых воплощениях накопление желчных кислот происходит во внепеченочных желчных протоках. В некоторых воплощениях накопление желчных кислот происходит во внутрипеченочных желчных протоках. Современный стандарт лечения представляет собой процедуру Касаи, являющуюся операцией по удалению закупоренных желчных протоков и прямому соединению части тонкой кишки с печенью. В настоящее время нет одобренных лекарственных препаратов для лечения этого расстройства.

В настоящем документе предложены способы лечения атрезии желчных путей у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых воплощениях субъект прошел процедуру Касаи перед введением соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых воплощениях субъекту вводят соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль до прохождения процедуры Касаи. В некоторых воплощениях лечение атрезии желчных путей снижает уровень сывороточных желчных кислот у субъекта. В некоторых воплощениях уровень сывороточных желчных кислот определяют, например, с помощью ферментативного анализа ELISA или анализов для измерения общего количества желчных кислот, как описано у Danese et al., PLoS One. 2017, vol. 12 (6): e0179200, который полностью включен в настоящий документ ссылкой. В некоторых воплощениях уровень сывороточных желчных кислот может снижаться, например, на 10-40%, 20-50%, 30-60%, 40-70%, 50-80% или более 90% от уровня сывороточных желчных кислот до введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых воплощениях лечение атрезии желчных путей включает лечение зуда.

PFIC представляет собой редкое генетическое заболевание, которым по оценкам страдает один на каждые 50000-100000 детей, рожденных во всем мире, и которое вызывает прогрессирующее, опасное для жизни заболевание печени.

Одним из проявлений PFIC является зуд, который часто приводит к серьезному ухудшению качества жизни. В некоторых случаях PFIC приводит к циррозу и печеночной недостаточности. Современные методы лечения включают частичное внешнее отведение желчных протоков (PEBD) и трансплантацию печени, однако эти варианты могут нести значительный риск послеоперационных осложнений, а также психологических и социальных проблем.

Были идентифицированы три альтернативных генных дефекта, которые коррелируют с тремя отдельными подтипами PFIC, известными как типы 1, 2 и 3:

- PFIC типа 1, который иногда называют «болезнью Байлера», вызывается нарушением секреции желчи из-за мутаций в гене ATP8B1, который кодирует белок, помогающий поддерживать соответствующий баланс жиров, известных как фосфолипиды, в клеточных мембранах в желчных протоках. Дисбаланс этих фосфолипидов связан с холестазом и повышенным содержанием желчных кислот в печени. У субъектов, пораженных PFIC типа 1, холестаз обычно развивается в первые месяцы жизни, а при отсутствии хирургического лечения прогрессирует до цирроза и терминальной стадии заболевания печени до конца первого десятилетия жизни.

• PFIC типа 2, который иногда называют «синдромом Байлера», вызывается нарушением секреции солей желчных кислот из-за мутаций в гене ABCB11, который кодирует белок, известный как насос экспорта желчной соли, который выводит желчные кислоты из печени. У субъектов с PFIC типа 2 часто развивается печеночная недостаточность в течение первых нескольких лет жизни, и они подвержены повышенному риску развития типа рака печени, известного как гепатоцеллюлярная карцинома.

• PFIC типа 3, который обычно проявляется в первые годы детства прогрессирующим холестазом, вызывается мутациями в гене ABCB4, который кодирует переносчик, перемещающий фосфолипиды через клеточные мембраны.

Кроме того, предполагается, что причиной PFIC являются мутации гена TJP2, гена NR1H4 или гена Myo5b. Кроме того, у некоторых субъектов с PFIC нет мутации ни в одном из генов ATP8B1, ABCB11, ABCB4, TJP2, NR1H4 или Myo5b. В этих случаях причина данного состояния неизвестна.

Типичные мутации гена ATP8B1 или полученного белка перечислены в Таблицах 2 и 3 с нумерацией на основе человеческого белка ATP8B1 дикого типа (например, SEQ ID NO: 1) или гена (например, SEQ ID NO: 2). Типичные мутации гена ABCB11 или полученного белка перечислены в Таблицах 4 и 5 с нумерацией на основе человеческого белка ABCB11 дикого типа (например, SEQ ID NO: 3) или гена (например, SEQ ID NO: 4).

Специалистам в данной области техники понятно, что положение аминокислоты в последовательности референсного белка, которое соответствует конкретному положению аминокислоты в SEQ ID NO: 1 или 3, может быть определено путем выравнивания последовательности референсного белка с SEQ ID NO: 1 или 3 (например, с помощью программного обеспечения, такого как ClustalW2). Изменения в этих остатках (называемые в данном документе «мутациями») могут включать одиночные или множественные аминокислотные замены, вставки внутри последовательностей или фланкирующие их, а также делеции внутри последовательностей или фланкирующие их. Как может быть понятно специалистам в данной области техники, положение нуклеотида в последовательности референсного гена, которое соответствует определенному положению нуклеотида в SEQ ID NO: 2 или 4, может быть определено путем выравнивания последовательности референсного гена с SEQ ID NO: 2 или 4 (например, с помощью программного обеспечения, такого как ClustalW2). Изменения этих остатков (называемые в данном документе «мутациями») могут включать замены одного или нескольких нуклеотидов, вставки внутри последовательностей или фланкирующие их, а также делеции внутри последовательностей или фланкирующие их. См. также Kooistra, et al., "KLIFS: A structural kinase-ligand interaction database," Nucleic Acids Res. 2016, vol. 44, no. D1, pp. D365-D371, который полностью включен в настоящий документ ссылкой.

Каноническая последовательность белка ATP8B1 (SEQ ID NO: 1) - Uniprot ID O43520

5 MSTERDSETT FDEDSQPNDE VVPYSDDETE DELDDQGS AV EPEQNRVNRE AEENREPF RK
 ECTWQVKAND RKYHEQPHFM NTKFLCIKES KYANNAIKTY KYNAFTFIPM NLFEQFKRAA
 NLYFLALLIL QAVPQISTLA WYTTLVPLL VLGVT AIKDL VDDVARHKMD KEINNRTCEV
 IKDGRFKVAK WKEIQVG DVI RLKKND FVPA DILLLSSEP NSLCYVETAE LDGETNLKFK
 MSLEITDQYL QREDTLATFD GFIECEEPNN RLDKFTGT LF WRNTSFPLDA DKILLRGCVI
 RNTDFCHGLV IFAGADTKIM KNSGKTRFKR TKIDYLMNYM VYTIFVVLIL LSAGLAIGHA
 YWEAQVGNSS WYLYDGEDDT PSYRGFLIFW GYIIVLNTMV PISLYVSVEV IRLGQSHFIN
 10 WDLQMYAEK DTPAKARTTT LNEQLGQIHY IFSDKTGT LT QNIMTFKKCC INGQIYGDHR
 DASQHNHNKI EQVDFSWNTY ADGKLAFYDH YLIEQIQSGK EPEVRQFFFL LAVCHTVMVD
 RTDGQLNYQA ASPDEGALVN AARNFGFAFL ARTQNTITIS ELGTERTYNV LAILDFNSDR
 KRMSIIVRTP EGNIKLYCKG ADTVIYERLH RMNPTKQETQ DALDIFANET LRTCXLCYKE
 15 IEEKEFTEWN KKFMAASVAS TNRDEALDKV YEEIEKDLIL LGATAIEDKL QDGPVETISK
 LAKADIKIWV LTGDKKETAE NIGFACELLT EDTTICYGED INSLHARME NQRNRGGVYA
 KFAPPVQESF FPPGGNRALI ITGSWLNEIL LEKKT KRNKI LKLKFP RTEE ERMRTQSKR
 RLEAKKEQRQ KNFVDLACEC SAVICCRVTP KQKAMVVDLV KRYKKAITLA IGDGANDVNM
 20 IKTAHIGVGI SGQEGMQAVM SSDYSFAQFR YLQRLLLVHG RWSYIRMCKF LRYFFYKNFA
 FTLVHFWYSF FNGYSAQTAY EDWFITLYNV LYTSLPVLLM GLLDQDVSDK LSLRFPGLYI
 VGQRDLLFNY KRFFVSL LHG VLTSMILFFI PLGAYLQTVG QDGEAPSDYQ SFAVTIASAL
 VITVNFQIGL DTSYWTFVNA FSIFGSIALY FGIMFDFHSA GIHVLFPSAF QFTGTASNAL
 25 RQPYIWL TII LAVAVCLLPV VAIRFLSMTI WPSESDKIQK HRKRLKAEEQ WQRRQQVFERR
 GVSTRRSAYA FSHQRGYADL ISSGRSIRKK RSPLDAIVAD GTAEYRRTGD S

Каноническая последовательность ДНК для АТР8В1 (SEQ ID NO: 2)

30 ATG AGT ACA GAA AGA GAC TCA GAA ACG ACA TTT GAC GAG GAT TCT CAG CCT
 AAT GAC GAA GTG GTT CCC TAC AGT GAT GAT GAA ACA GAA GAT GAA CTT GAT
 GAC CAG GGG TCT GCT GTT GAA CCA GAA CAA AAC CGA GTC AAC AGG GAA GCA
 GAG GAG AAC CGG GAG CCA TTC AGA AAA GAA TGT ACA TGG CAA GTC AAA GCA
 AAC GAT CGC AAG TAC CAC GAA CAA CCT CAC TTT ATG AAC ACA AAA TTC TTG
 35 TGT ATT AAG GAG AGT AAA TAT GCG AAT AAT GCA ATT AAA ACA TAC AAG TAC
 AAC GCA TTT ACC TTT ATA CCA ATG AAT CTG TTT GAG CAG TTT AAG AGA GCA
 GCC AAT TTA TAT TTC CTG GCT CTT CTT ATC TTA CAG GCA GTT CCT CAA ATC
 TCT ACC CTG GCT TGG TAC ACC ACA CTA GTG CCC CTG CTT GTG GTG CTG GGC
 40 GTC ACT GCA ATC AAA GAC CTG GTG GAC GAT GTG GCT CGC CAT AAA ATG GAT

45

AAG GAA ATC AAC AAT AGG ACG TGT GAA GTC ATT AAG GAT GGC AGG TTC AAA
 GTT GCT AAG TGG AAA GAA ATT CAA GTT GGA GAC GTC ATT CGT CTG AAA AAA
 AAT GAT TTT GTT CCA GCT GAC ATT CTC CTG CTG TCT AGC TCT GAG CCT AAC
 5 AGC CTC TGC TAT GTG GAA ACA GCA GAA CTG GAT GGA GAA ACC AAT TTA AAA
 TTT AAG ATG TCA CTT GAA ATC ACA GAC CAG TAC CTC CAA AGA GAA GAT ACA
 TTG GCT ACA TTT GAT GGT TTT ATT GAA TGT GAA GAA CCC AAT AAC AGA CTA
 GAT AAG TTT ACA GGA ACA CTA TTT TGG AGA AAC ACA AGT TTT CCT TTG GAT
 10 GCT GAT AAA ATT TTG TTA CGT GGC TGT GTA ATT AGG AAC ACC GAT TTC TGC
 CAC GGC TTA GTC ATT TTT GCA GGT GCT GAC ACT AAA ATA ATG AAG AAT AGT
 GGG AAA ACC AGA TTT AAA AGA ACT AAA ATT GAT TAC TTG ATG AAC TAC ATG
 GTT TAC ACG ATC TTT GTT GTT CTT ATT CTG CTT TCT GCT GGT CTT GCC ATC
 15 GGC CAT GCT TAT TGG GAA GCA CAG GTG GGC AAT TCC TCT TGG TAC CTC TAT
 GAT GGA GAA GAC GAT ACA CCC TCC TAC CGT GGA TTC CTC ATT TTC TGG GGC
 TAT ATC ATT GTT CTC AAC ACC ATG GTA CCC ATC TCT CTC TAT GTC AGC GTG
 GAA GTG ATT CGT CTT GGA CAG AGT CAC TTC ATC AAC TGG GAC CTG CAA ATG
 20 TAC TAT GCT GAG AAG GAC ACA CCC GCA AAA GCT AGA ACC ACC ACA CTC AAT
 GAA CAG CTC GGG CAG ATC CAT TAT ATC TTC TCT GAT AAG ACG GGG ACA CTC
 ACA CAA AAT ATC ATG ACC TTT AAA AAG TGC TGT ATC AAC GGG CAG ATA TAT
 GGG GAC CAT CGG GAT GCC TCT CAA CAC AAC CAC AAC AAA ATA GAG CAA GTT
 25 GAT TTT AGC TGG AAT ACA TAT GCT GAT GGG AAG CTT GCA TTT TAT GAC CAC
 TAT CTT ATT GAG CAA ATC CAG TCA GGG AAA GAG CCA GAA GTA CGA CAG TTC
 TTC TTC TTG CTC GCA GTT TGC CAC ACA GTC ATG GTG GAT AGG ACT GAT GGT
 CAG CTC AAC TAC CAG GCA GCC TCT CCC GAT GAA GGT GCC CTG GTA AAC GCT
 30 GCC AGG AAC TTT GGC TTT GCC TTC CTC GCC AGG ACC CAG AAC ACC ATC ACC
 ATC AGT GAA CTG GGC ACT GAA AGG ACT TAC AAT GTT CTT GCC ATT TTG GAC
 TTC AAC AGT GAC CGG AAG CGA ATG TCT ATC ATT GTA AGA ACC CCA GAA GGC
 AAT ATC AAG CTT TAC TGT AAA GGT GCT GAC ACT GTT ATT TAT GAA CGG TTA
 35 CAT CGA ATG AAT CCT ACT AAG CAA GAA ACA CAG GAT GCC CTG GAT ATC TTT
 GCA AAT GAA ACT CTT AGA ACC CTA TGC CTT TGC TAC AAG GAA ATT GAA GAA
 AAA GAA TTT ACA GAA TGG AAT AAA AAG TTT ATG GCT GCC AGT GTG GCC TCC
 ACC AAC CGG GAC GAA GCT CTG GAT AAA GTA TAT GAG GAG ATT GAA AAA GAC
 40 TTA ATT CTC CTG GGA GCT ACA GCT ATT GAA GAC AAG CTA CAG GAT GGA GTT
 CCA GAA ACC ATT TCA AAA CTT GCA AAA GCT GAC ATT AAG ATC TGG GTG CTT
 ACT GGA GAC AAA AAG GAA ACT GCT GAA AAT ATA GGA TTT GCT TGT GAA CTT
 CTG ACT GAA GAC ACC ACC ATC TGC TAT GGG GAG GAT ATT AAT TCT CTT CTT
 45 CAT GCA AGG ATG GAA AAC CAG AGG AAT AGA GGT GGC GTC TAC GCA AAG TTT
 GCA CCT CCT GTG CAG GAA TCT TTT TTT CCA CCC GGT GGA AAC CGT GCC TTA

ATC ATC ACT GGT TCT TGG TTG AAT GAA ATT CTT CTC GAG AAA AAG ACC AAG
 AGA AAT AAG ATT CTG AAG CTG AAG TTC CCA AGA ACA GAA GAA GAA AGA CGG
 ATG CGG ACC CAA AGT AAA AGG AGG CTA GAA GCT AAG AAA GAG CAG CGG CAG
 5 AAA AAC TTT GTG GAC CTG GCC TGC GAG TGC AGC GCA GTC ATC TGC TGC CGC
 GTC ACC CCC AAG CAG AAG GCC ATG GTG GTG GAC CTG GTG AAG AGG TAC AAG
 AAA GCC ATC ACG CTG GCC ATC GGA GAT GGG GCC AAT GAC GTG AAC ATG ATC
 AAA ACT GCC CAC ATT GGC GTT GGA ATA AGT GGA CAA GAA GGA ATG CAA GCT
 10 GTC ATG TCG AGT GAC TAT TCC TTT GCT CAG TTC CGA TAT CTG CAG AGG CTA
 CTG CTG GTG CAT GGC CGA TGG TCT TAC ATA AGG ATG TGC AAG TTC CTA CGA
 TAC TTC TTT TAC AAA AAC TTT GCC TTT ACT TTG GTT CAT TTC TGG TAC TCC
 TTC TTC AAT GGC TAC TCT GCG CAG ACT GCA TAC GAG GAT TGG TTC ATC ACC
 15 CTC TAC AAC GTG CTG TAC ACC AGC CTG CCC GTG CTC CTC ATG GGG CTG CTC
 GAC CAG GAT GTG AGT GAC AAA CTG AGC CTC CGA TTC CCT GGG TTA TAC ATA
 GTG GGA CAA AGA GAC TTA CTA TTC AAC TAT AAG AGA TTC TTT GTA AGC TTG
 TTG CAT GGG GTC CTA ACA TCG ATG ATC CTC TTC TTC ATA CCT CTT GGA GCT
 20 TAT CTG CAA ACC GTA GGG CAG GAT GGA GAG GCA CCT TCC GAC TAC CAG TCT
 TTT GCC GTC ACC ATT GCC TCT GCT CTT GTA ATA ACA GTC AAT TTC CAG ATT
 GGC TTG GAT ACT TCT TAT TGG ACT TTT GTG AAT GCT TTT TCA ATT TTT GGA
 AGC ATT GCA CTT TAT TTT GGC ATC ATG TTT GAC TTT CAT AGT GCT GGA ATA
 25 CAT GTT CTC TTT CCA TCT GCA TTT CAA TTT ACA GGC ACA GCT TCA AAC GCT
 CTG AGA CAG CCA TAC ATT TGG TTA ACT ATC ATC CTG GCT GTT GCT GTG TGC
 TTA CTA CCC GTC GTT GCC ATT CGA TTC CTG TCA ATG ACC ATC TGG CCA TCA
 GAA AGT GAT AAG ATC CAG AAG CAT CGC AAG CGG TTG AAG GCG GAG GAG CAG
 30 TGG CAG CGA CGG CAG CAG GTG TTC CGC CGG GGC GTG TCA ACG CGG CGC TCG
 GCC TAC GCC TTC TCG CAC CAG CGG GGC TAC GCG GAC CTC ATC TCC TCC GGG
 CGC AGC ATC CGC AAG AAG CGC TCG CCG CTT GAT GCC ATC GTG GCG GAT GGC
 ACC GCG GAG TAC AGG CGC ACC GGG GAC AGC TGA

Таблица 2. Примерные мутации АТР8В1

35	Аминокислотное положение 3 (например, ТЗК) ²⁷
	Аминокислотное положение 23 (например, Р23L) ⁵
	Аминокислотное положение 45 (например, N45Т) ^{5,8,9}
	Аминокислотное положение 46 (например, R46X) ^{A,25}
	Аминокислотное положение 62 (например, С62R) ²⁸
	Аминокислотное положение 63 (например, Т63Т) ⁴¹
	Аминокислотное положение 70 (например, D70N) ^{1,6}

	Аминокислотное положение 71 (например, R71H) ⁴³
	Аминокислотное положение 78 (например, H78Q) ¹⁹
5	Аминокислотное положение 82 (например, T82T) ⁴¹
	Аминокислотное положение 92 (например, Y92Y) ⁴¹
	Аминокислотное положение 93 (например, A93A) ⁶
	Аминокислотное положение 96 (например, A96G) ²⁷
10	Аминокислотное положение 114 (например, E114Q) ⁸
	Аминокислотное положение 127 (например, L127P ⁶ , L127V ³⁶)
	Аминокислотное положение 177 (например, T177T) ⁶
15	Аминокислотное положение 179 (например, E179X) ²⁹
	Δ Аминокислотные положения 185-282 ⁴⁴
	Аминокислотное положение 197 (например, G197Lfs*10) ²²
	Аминокислотное положение 201 (например, R201S ²⁷ , R201H ³⁵)
20	Аминокислотное положение 203 (например, K203E ^{5,8} , K203R ⁹ , K203fs ²⁵)
	Аминокислотное положение 205 (например, N205fs ⁶ , N205Kfs*2 ³⁵)
	Аминокислотное положение 209 (например, P209T) ⁴
25	Аминокислотное положение 217 (например, S217N) ⁴³
	Аминокислотное положение 232 (например, D232D) ³⁰
	Аминокислотное положение 233 (например, G233R) ³⁸
	Аминокислотное положение 243 (например, L243fs*28) ³³
30	Аминокислотное положение 265 (например, C265R) ²⁵
	Аминокислотное положение 271 (например, R271X ¹³ , R271R ³⁰)
	Аминокислотное положение 288 (например, L288S) ⁶
35	Аминокислотное положение 294 (например, L294S) ⁴³
	Аминокислотное положение 296 (например, R296C) ¹¹
	Аминокислотное положение 305 (например, F305I) ²⁸
	Аминокислотное положение 306 (например, C306R) ²³
40	Аминокислотное положение 307 (например, H307L) ³⁵
	Аминокислотное положение 308 (например, G308V ¹ , G308D ⁶ , G308S ³⁵)
	Аминокислотное положение 314 (например, G314S) ¹³
45	Аминокислотное положение 320 (например, M320Vfs*13) ¹¹
	Аминокислотное положение 337 (например, M337R) ¹⁸

	Аминокислотное положение 338 (например, N338K) ¹⁸
	Аминокислотное положение 340 (например, M340V) ¹⁸
5	Аминокислотное положение 344 (например, I344F) ^{6,20}
	Аминокислотное положение 349 (например, I349T) ⁴¹
	Аминокислотное положение 358 (например, G358R) ²⁸
	Аминокислотное положение 367 (например, G367G) ⁴¹
10	Аминокислотное положение 368 (например, N368D) ⁴¹
	Аминокислотное положение 393 (например, I393V) ²⁷
	Аминокислотное положение 403 (например, S403Y) ⁶
15	Аминокислотное положение 407 (например, S407N) ⁴⁰
	Аминокислотное положение 412 (например, R412P) ⁶
	Аминокислотное положение 415 (например, Q415R) ²⁷
	Аминокислотное положение 422 (например, D422H) ³⁵
20	Аминокислотное положение 429 (например, E429A) ⁶
	Аминокислотное положение 446 (например, G446R) ^{4,11}
	Аминокислотное положение 453 (например, S453Y) ⁶
25	Аминокислотное положение 454 (например, D454G) ⁶
	Аминокислотное положение 455 (например, K455N) ⁴³
	Аминокислотное положение 456 (например, T456M ^{3,6} , T456K ³⁵)
	Аминокислотное положение 457 (например, G457G ⁶ , G457fs*6 ³³)
30	Аминокислотное положение 469 (например, C469G) ⁴¹
	Аминокислотное положение 478 (например, H478H) ⁴¹
	Аминокислотное положение 500 (например, Y500H) ⁶
35	Аминокислотное положение 525 (например, R525X) ⁴
	Δ Аминокислотное положение 529 ⁶
	Аминокислотное положение 535 (например, H535L ⁶ , H535N ⁴¹)
	Аминокислотное положение 553 (например, P553P) ⁴³
40	Аминокислотное положение 554 (например, D554N ^{1,6} , D554A ³⁵)
	Δ Аминокислотные положения 556-628 ⁴⁴
	Δ Аминокислотные положения 559-563 ³⁵
45	Аминокислотное положение 570 (например, L570L) ⁴¹
	Аминокислотное положение 577 (например, I577V) ¹⁹

	Аминокислотное положение 581 (например, E581K) ³⁵
	Аминокислотное положения 554 и 581 (например, D554A+E581K) ³⁵
5	Аминокислотное положение 585 (например, E585X) ²¹
	Аминокислотное положение 600 (например, R600W ^{2,4} , R600Q ⁶)
	Аминокислотное положение 602 (например, R602X) ^{3,6}
	Аминокислотное положение 628 (например, R628W) ⁶
10	Аминокислотное положение 631 (например, R631Q) ²⁸
	Δ Аминокислотное положения 645-699 ⁴
	Аминокислотное положение 661 (например, I661T) ^{1,4,6}
15	Аминокислотное положение 665 (например, E665X) ^{4,6}
	Аминокислотное положение 672 (например, K672fs ⁶ , K672Vfs*1 ³⁵)
	Аминокислотное положение 674 (например, M674T) ¹⁹
	Аминокислотное положения 78 и 674 (например, H78Q/M674T) ¹⁹
20	Аминокислотное положение 684 (например, D684D) ⁴¹
	Аминокислотное положение 688 (например, D688G) ⁶
	Аминокислотное положение 694 (например, I694T ⁶ , I694N ¹⁷)
25	Аминокислотное положение 695 (например, E695K) ²⁷
	Аминокислотное положение 709 (например, K709fs ⁶ , K709Qfs*41 ¹³)
	Аминокислотное положение 717 (например, T717N) ⁴
	Аминокислотное положение 733 (например, G733R) ⁶
30	Аминокислотное положение 757 (например, Y757X) ⁴
	Аминокислотное положение 749 (например, L749P) ²¹
	Аминокислотное положение 792 (например, P792fs) ⁶
35	Δ Аминокислотное положение 795-797 ⁶
	Аминокислотное положение 809 (например, I809L) ²⁷
	Аминокислотное положение 814 (например, K814N) ²⁸
	Аминокислотное положение 833 (например, R833Q ²⁷ , R833W ⁴¹)
40	Аминокислотное положение 835 (например, K835Rfs*36) ³⁵
	Аминокислотное положение 845 (например, K845fs) ²⁵
	Аминокислотное положение 849 (например, R849Q) ²⁴
45	Аминокислотное положение 853 (например, F853S, F853fs) ⁶
	Аминокислотное положение 867 (например, R867C ¹ , R867fs ⁶ , R867H ²³)

	Аминокислотное положение 885 (например, K885T) ⁴¹
	Аминокислотное положение 888 (например, T888T) ⁴¹
5	Аминокислотное положение 892 (например, G892R) ⁶
	Аминокислотное положение 912 (например, G912R) ³⁵
	Аминокислотное положение 921 (например, S921S) ⁴¹
	Аминокислотное положение 924 (например, Y924C) ²⁸
10	Аминокислотное положение 930 (например, R930X ⁶ , R930Q ²⁸)
	Аминокислотное положение 941 (например, R941X) ³⁵
	Аминокислотное положение 946 (например, R946T) ⁴¹
15	Аминокислотное положение 952 (например, R952Q ^{5,9,15} , R952X ⁶)
	Аминокислотное положение 958 (например, N958fs) ⁶
	Аминокислотное положение 960 (например, A960A) ⁴¹
	Δ Аминокислотное положение 971 ⁴³
20	Аминокислотное положение 976 (например, A976E ⁴¹ , A976A ⁴³)
	Аминокислотное положение 981 (например, E981K) ²⁰
	Аминокислотное положение 994 (например, S994R) ⁴
25	Аминокислотное положение 1011 (например, L1011fs*18) ³³
	Аминокислотное положение 1012 (например, S1012D) ¹⁰
	Аминокислотное положение 1014 (например, R1014X) ^{6,11}
	Аминокислотное положение 1015 (например, F1015L) ²⁷
30	Аминокислотное положение 1023 (например, Q1023fs) ⁶
	Аминокислотное положение 1040 (например, G1040R) ^{1,6}
	Аминокислотное положение 1044 (например, S0144L) ³⁴
35	Аминокислотное положение 1047 (например, L1047fs) ⁶
	Аминокислотное положение 1050 (например, I1050K) ³¹
	Аминокислотное положение 1052 (например, L1052R) ²⁸
	Аминокислотное положение 1095 (например, W1095X) ¹¹
40	Аминокислотное положение 1098 (например, V1098X) ³⁵
	Аминокислотное положение 1131 (например, Q1131X) ⁴⁴
	Аминокислотное положение 1142 (например, A1142Tfs*35) ⁴³
45	Аминокислотное положение 1144 (например, Y1144Y) ⁴³
	Аминокислотное положение 1150 (например, I1150T) ⁴¹

	Аминокислотное положение 1152 (например, A1152T) ³⁰
	Аминокислотное положение 1159 (например, P1159P) ^{25,43}
5	Аминокислотное положение 1164 (например, R1164X) ⁶
	Аминокислотное положение 1193 (например, R1193fs*39) ³³
	Аминокислотное положение 1197 (например, V1197L) ⁴¹
10	Аминокислотное положение 1208 (например, A1208fs) ⁶
	Аминокислотное положение 1209 (например, Y1209Lfs*28) ⁴
	Аминокислотное положение 1211 (например, F1211L) ²⁷
	Аминокислотное положение 1219 (например, D1219H ⁵ , D1219G ²⁷)
15	Аминокислотное положение 1223 (например, S1223S) ⁴¹
	Аминокислотное положение 1233 (например, P1233P) ⁴¹
	Аминокислотное положение 1241 (например, G1241fs) ⁶
	Аминокислотное положение 1248 (например, T1248T) ⁴³
20	Мутация сайта сплайсинга IVS3+1_+3delGTG ⁶
	Мутация сайта сплайсинга IVS3-2A>G ⁶
	IVS6+5T>G ^{17,25}
25	Мутация сайта сплайсинга IVS8+1G>T ⁶
	IVS9-G>A ²⁶
	IVS12+1G>A ²⁵
	Мутация сайта сплайсинга IVS17-1G>A ⁶
30	Мутация сайта сплайсинга IVS18+2T>C ⁶
	Мутация сайта сплайсинга IVS20-4CT>AA
	Мутация сайта сплайсинга IVS21+5G>A ⁶
35	Мутация сайта сплайсинга IVS23-3C>A ⁶
	Мутация сайта сплайсинга IVS26+2T>A ⁶
	g.24774-42062del ⁴
	c.-4C>G ⁴¹
40	c.145C>T ¹²
	c.181-72G>A ⁹
	c.182-5T>A ⁴¹
45	c.182-72G>A ⁴¹
	c.246A>G ⁹

	c.239G>A ³⁹
	c.279+1_279+3delGTG ⁴⁶
5	c.280-2A>G ⁴⁶
	c.625_62715delinsACAGTAAT ⁴⁶
	c.554+122C>T ⁹
	c.555-3T>C ²⁷
10	c.625+5 G>T ⁴
	Аминокислотное положение 209 (например, P209T) и c.625+5 G>T ⁴
	c.628-30G>A ⁴¹
15	c.628-31C>T ⁴¹
	c.698+1G>T ⁴⁶
	c.698+20C>T ⁴¹
	c.782-1G>A ⁴⁶
20	c.782-34G>A ⁴¹
	Δ795-797 ¹⁴
	c.782 -1G>A ⁴
25	c.852A>C ²⁷
	c.941-1G>A ⁴⁶
	c.1014C>T ⁹
	c.1029+35G>A ⁹
30	c.1221-8C.G ⁴¹
	1226delA ¹⁶
	c.1429+1G>A ⁴⁶
35	c.1429+2T>G ¹³
	c.1429+49G>A ⁴¹
	c.1430-42A>G ⁴¹
	c.1493T>C ¹²
40	c.1587_1589delCTT ⁴⁶
	c.1630+2T>G ²⁷
	c.1631-10T>A ⁴¹
45	c.1637-37T>C ⁴¹
	1660 G>A ¹⁴

	1798 C>T ¹⁴
	1799 G>A ¹⁴
5	c.1819-39_41delAA ⁹
	c.1819+1G>A ³¹
	c.1820-27G>A ⁴¹
	c.1918+8C>T ²⁷
10	c.1933-1G>AK46
	c.2097+2T>C ³²
	c.2097+60T>G ⁴¹
15	c.2097+89T>C ⁴¹
	c.2097+97T>G ⁴¹
	c.2210-114T>C ⁹
	2210delA ¹⁶
20	c.2210-45_50dupATAAAA ⁹
	c.2285+29C.T ⁴¹
	c.2285+32A>G ⁴¹
25	c.2286-4_2286-3delinsAA ⁴⁶
	c.2418+5G>A ⁴⁶
	c.2707+3G>C ²⁷
	c.2707+9T>G ⁴¹
30	c.2707+43A>G ⁴¹
	c.2709-59T>C ⁴¹
	c.2931+9A>G ⁴¹
35	c.2931+59T>A ⁴¹
	c.2932-3C>A ⁴⁶
	c.2932+59T>A ⁹
	c.2937A>C ²⁷
40	c.3016-9C>A ³¹
	c.3033-3034del ¹⁹
45	3122delTCCTA/ insACATCGATGTTGATGTTAGG ⁴⁵
	3318 G>A ¹⁴

5	c.3400+2T>A ⁴⁶
	c.3401-175C>T ⁹
	c.3401-167C>T ⁹
	c.3401-108C>T ⁹
	c.3531+8G>T ^{9,15}
10	c.3532-15C>T ⁹
	Δ Phe ex 15 ⁴
	Ex1_Ex13del ⁶
	Ex2_Ex6del ³³
15	Ex12_Ex14del ²⁷
	Skipped Exon 24 ⁴⁵
	del5'UTR-ex18 ¹¹
20	c.*11C>T ⁴¹
	c.*1101 + 366G > A ⁷
	g.92918del565 ³¹
	GC, предшествующий экзону 16 (например, в результате делеции 4 п.о.) ⁴²
25	Сдвиг рамки считывания с 5' конца экзона 16 ⁴²
	5' делеция 1.4 тыс. п.о. ⁴⁶

Таблица 3. Избранные мутации АТР8В1, ассоциированные с PFIC-1

30	Аминокислотное положение 23 (например, P23L) ⁵
	Аминокислотное положение 78 (например, H78Q) ¹⁹
	Аминокислотное положение 93 (например, A93A) ⁶
35	Аминокислотное положение 96 (например, A96G) ²⁷
	Аминокислотное положение 127 (например, L127P) ⁶
	Аминокислотное положение 197 (например, G197Lfs*10) ²²
	Аминокислотное положение 205 (например, N205fs) ⁶
40	Аминокислотное положение 209 (например, P209T) ⁴
	Аминокислотное положение 233 (например, G233R) ³⁸
	Аминокислотное положение 243 (например, L243fs*28) ³³
45	Аминокислотное положение 288 (например, L288S) ⁶
	Аминокислотное положение 296 (например, R296C) ¹¹

	Аминокислотное положение 308 (например, G308V ^{1,6})
	Аминокислотное положение 320 (например, M320Vfs*13) ¹¹
5	Аминокислотное положение 403 (например, S403Y) ⁶
	Аминокислотное положение 407 (например, S407N) ⁴⁰
	Аминокислотное положение 412 (например, R412P) ⁶
10	Аминокислотное положение 415 (например, Q415R) ²⁷
	Аминокислотное положение 429 (например, E429A) ⁶
	Аминокислотное положение 446 (например, G446R) ⁴
	Аминокислотное положение 456 (например, T456M) ^{3,6}
15	Аминокислотное положение 457 (например, G457G ⁶ , G457fs*6 ³³)
	Аминокислотное положение 500 (например, Y500H) ⁶
	Аминокислотное положение 525 (например, R525X) ⁴
	Δ Аминокислотное положение 529 ⁶
20	Аминокислотное положение 535 (например, H535L) ⁶
	Аминокислотное положение 554 (например, D554N) ^{1,6}
	Аминокислотное положение 577 (например, I577V) ¹⁹
25	Аминокислотное положение 585 (например, E585X) ²¹
	Аминокислотное положение 600 (например, R600W) ⁴
	Аминокислотное положение 602 (например, R602X) ^{3,6}
	Аминокислотное положение 661 (например, I661T) ^{4,6}
30	Аминокислотное положение 665 (например, E665X) ^{4,6}
	Δ Аминокислотные положения 645-699 ⁴
	Аминокислотное положение 672 (например, K672fs) ⁶
35	Аминокислотное положение 674 (например, M674T) ¹⁹
	Аминокислотные положения 78 и 674 (например, H78Q/M674T) ¹⁹
	Аминокислотное положение 688 (например, D688G) ⁶
40	Аминокислотное положение 694 (например, I694N) ¹⁷
	Аминокислотное положение 695 (например, E695K) ²⁷
	Аминокислотное положение 709 (например, K709fs) ⁶
	Аминокислотное положение 717 (например, T717N) ⁴
45	Аминокислотное положение 733 (например, G733R) ⁶
	Аминокислотное положение 749 (например, L749P) ²¹

	Аминокислотное положение 757 (например, Y757X) ⁴
	Аминокислотное положение 792 (например, P792fs) ⁶
5	Аминокислотное положение 809 (например, I809L) ²⁷
	Аминокислотное положение 853 (например, F853S, F853fs) ⁶
	Аминокислотное положение 867 (например, R867fs) ⁶
	Аминокислотное положение 892 (например, G892R) ⁶
10	Аминокислотное положение 930 (например, R930X ⁶ , R952Q ¹⁵)
	Аминокислотное положение 952 (например, R952X) ⁶
	Аминокислотное положение 958 (например, N958fs) ⁶
15	Аминокислотное положение 981 (например, E981K) ²⁰
	Аминокислотное положение 994 (например, S994R) ⁴
	Аминокислотное положение 1014 (например, R1014X) ^{6,11}
	Аминокислотное положение 1015 (например, F1015L) ²⁷
20	Аминокислотное положение 1023 (например, Q1023fs) ⁶
	Аминокислотное положение 1040 (например, G1040R) ^{1,6}
	Аминокислотное положение 1047 (например, L1047fs) ⁶
25	Аминокислотное положение 1095 (например, W1095X) ¹¹
	Аминокислотное положение 1208 (например, A1208fs) ⁶
	Аминокислотное положение 1209 (например, Y1209Lfs*28) ⁴
	Аминокислотное положение 1211 (например, F1211L) ²⁷
30	Аминокислотное положение 1219 (например, D1219H ⁵ , D1219G ²⁷)
	Мутация сайта сплайсинга IVS3+1_+3delGTG ⁶
	Мутация сайта сплайсинга IVS3-2A>G ⁶
35	IVS6+5T>G ¹⁷
	Мутация сайта сплайсинга IVS8+1G>T ⁶
	IVS9-G>A ²⁶
	Мутация сайта сплайсинга IVS17-1G>A ⁶
40	Мутация сайта сплайсинга IVS18+2T>C ⁶
	Мутация сайта сплайсинга IVS21+5G>A ⁶
	g.24774-42062del ⁴
45	c.145C>T ¹²
	c.239G>A ³⁹

	c.625+5 G>T ⁴
	Аминокислотное положение 209 (например, Р209Т) и c.625+5 G>T ⁴
5	c.782 -1G>A ⁴
	c.1493T>C ¹²
	c.1630+2T>G ²⁷
	1660 G>A ¹⁴
10	c.2707+3G>C ²⁷
	c.2097+2T>C ³²
	c.3033-3034del ¹⁹
15	3318 G>A ¹⁴
	c.3158+8G>T ¹⁵
	Δ Phe ex 15 ⁴
	Ex1_Ex13del ⁶
20	Ex2_Ex6del ³³
	Ex12_Ex14del ²⁷
	del5'UTR-ex18 ¹¹
25	c.*1101 + 366G > A ⁷
	GC, предшествующий экзону 16 (например, в результате делеции 4 п.о.) ⁴²
	Сдвиг рамки считывания с 5' конца экзона 16 ⁴²

^A Мутация в «X» обозначает ранний стоп-кодон

30 *Список литературы для Таблиц 2 и 3*

¹ Folmer et al., Hepatology. 2009, vol. 50(5), p. 1597-1605.

² Hsu et al., Hepatol Res. 2009, vol. 39(6), p. 625-631.

35 ³ Alvarez et al., Hum Mol Genet. 2004, vol. 13(20), p. 2451-2460.

⁴ Davit-Spraul et al., Hepatology 2010, vol. 51(5), p. 1645-1655.

⁵ Vitale et al., J Gastroenterol. 2018, vol. 53(8), p. 945-958.

⁶ Klomp et al., Hepatology 2004, vol. 40(1), p. 27-38.

40 ⁷ Zarenezhad et al., Hepatitis Monthly: 2017, vol. 17(2); e43500.

⁸ Dixon et al., Scientific Reports 2017, vol. 7, 11823.

⁹ Painter et al., Eur J Hum Genet. 2005, vol. 13(4), p. 435-439.

¹⁰ Deng et al., World J Gastroenterol. 2012, vol. 18(44), p. 6504-6509.

45 ¹¹ Giovannoni et al., PLoS One. 2015, vol. 10(12): e0145021.

¹² Li et al., Hepatology International 2017, vol. 11, No. 1, Supp. Supplement 1, pp. S180.
Abstract Number: OP284.

¹³ Togawa et al., Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2018, vol. 67,
Supp. Supplement 1, pp. S363. Abstract Number: 615.

¹⁴ Miloh et al., Gastroenterology 2006, vol. 130, No. 4, Suppl. 2, pp. A759-A760.
Meeting Info.: Digestive Disease Week Meeting/107th Annual Meeting of the American-
Gastroenterological-Association. Los Angeles, CA, USA. May 19.

¹⁵ Dröge et al., Zeitschrift für Gastroenterologie 2015, vol. 53, No. 12. Abstract Number:
A3-27. Meeting Info: 32. Jahrestagung der Deutschen Arbeitsgemeinschaft zum Studium der
Leber. Dusseldorf, Germany. 22 Jan 2016-23 Jan 2016

¹⁶ Mizuochi et al., Clin Chim Acta. 2012, vol. 413(15-16), p. 1301-1304.

¹⁷ Liu et al., Hepatology International 2009, vol. 3, No. 1, p. 184-185. Abstract Number:
PE405. Meeting Info: 19th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the
Liver. Hong Kong, China. 13 Feb 2009-16 Feb 2009

¹⁸ McKay et al., Version 2. F1000Res. 2013; 2: 32. DOI: 10.12688/f1000research.2-
32.v2

¹⁹ Hasegawa et al., Orphanet J Rare Dis. 2014, vol. 9:89.

²⁰ Stone et al., J Biol Chem. 2012, vol. 287(49), p. 41139-51.

²¹ Kang et al., J Pathol Transl Med. 2019 May 16. doi: 10.4132/jptm.2019.05.03. [Epub
ahead of print]

²² Sharma et al., BMC Gastroenterol. 2018, vol. 18(1), p. 107.

²³ Uegaki et al., Intern Med. 2008, vol. 47(7), p. 599-602.

²⁴ Goldschmidt et al., Hepatol Res. 2016, vol. 46(4), p. 306-311.

²⁵ Liu et al., J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010, vol. 50(2), p. 179-183.

²⁶ Jung et al., J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2007, vol. 44(4), p. 453-458.

²⁷ Bounford. University of Birmingham. Dissertation Abstracts International, (2016)
Vol. 75, No. 1C. Order No.: AAI10588329. ProQuest Dissertations & Theses.

²⁸ Stolz et al., Aliment Pharmacol Ther. 2019, vol. 49(9), p. 1195-1204.

²⁹ Ivashkin et al., Hepatology International 2016, vol. 10, No. 1, Supp. SUPPL. 1, pp.
S461. Abstract Number: LBO-38. Meeting Info: 25th Annual Conference of the Asian Pacific
Association for the Study of the Liver, APASL 2016. Tokyo, Japan. 20 Feb 2016-24 Feb 2016

³⁰ Blackmore et al., J Clin Exp Hepatol. 2013, vol. 3(2), p. 159-161.

³¹ Matte et al., J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010, vol. 51(4), p. 488-493.

³² Squires et al., J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017, vol. 64(3), p. 425-430.

³³ Hayshi et al., EBioMedicine. 2018, vol. 27, p. 187-199.

³⁴ Nagasaka et al., J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2007, vol. 45(1), p. 96-105.

³⁵ Wang et al., PLoS One. 2016; vol. 11(4): e0153114.

³⁶ Narchi et al., Saudi J Gastroenterol. 2017, vol. 23(5), p. 303–305.

³⁷ Alashkar et al., Blood 2015, vol. 126, No. 23. Meeting Info.: 57th Annual Meeting of the American-Society-of-Hematology. Orlando, FL, USA. December 05 -08, 2015. Amer Soc Hematol.

³⁸ Ferreira et al., Pediatric Transplantation 2013, vol. 17, Suppl. SUPPL. 1, pp. 99. Abstract Number: 239. Meeting Info: IPTA 7th Congress on Pediatric Transplantation. Warsaw, Poland. 13 Jul 2013-16 Jul 2013.

³⁹ Pauli-Magnus et al., J Hepatol. 2005, vol. 43(2), p. 342-357.

⁴⁰ Jericho et al., Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2015, vol. 60(3), p. 368-374.

⁴¹ van der Woerd et al., PLoS One. 2013, vol. 8(11): e80553.

⁴² Copeland et al., J Gastroenterol Hepatol. 2013, vol. 28(3), p. 560-564.

⁴³ Dröge et al., J Hepatol. 2017, vol. 67(6), p. 1253-1264.

⁴⁴ Chen et al., Journal of Pediatrics 2002, vol. 140(1), p. 119-124.

⁴⁵ Jirsa et al., Hepatol Res. 2004, vol. 30(1), p. 1-3.

⁴⁶ van der Woerd et al., Hepatology 2015, vol. 61(4), p. 1382-1391.

В некоторых воплощениях мутация в АТР8В1 выбрана из L127P, G308V, T456M, D554N, F529del, I661T, E665X, R930X, R952X, R1014X и G1040R.

Каноническая последовательность белка ABCB11 (SEQ ID NO: 3) - Uniprot ID O95342

```

MSDSVILRSI  KKFGEENDGF  ESDKSYNNNDK  KSRLQDEKKG  DGVRVGGFFQL  FRSSSTDIW
LMFVGSLCAF  LHGIAQPGVL  LIFGTMTDVF  IDYDVELQEL  QIPGKACVNN  TIVWTNSSLN
QNMTNGTRCG  LLNIESEMIK  FASYAGIAV  AVLITGYIQI  CFWVIAAARQ  IQKMRKFYFR
RIMRMEIGWF  DCNSVGELNT  RFSDDINKIN  DAIADQMALF  IQRMTSTICG  FLLGFFRGWK
LTLVLIISVSP  LIGIGAATIG  LSVSKFTDYE  LKAYAKAGVV  ADEVISSMRT  VAAFGGEKRE
VERYEKNLVF  AQRWGIRKGI  VMGFFTGFVW  CLIFLCYALA  FWYGSTLVLD  EGEYTPGTLV
QIFLSVIVGA  LNLGNASPC  EAFATGRAAA  TSIFETIDRK  PIIDCMSEDG  YKLDRIKGEI
EFHNVTFHYP  SRPEVKILND  LNMVIKPGEM  TALVGPSGAG  KSTALQLIQR  FYDPCEGMVT
VDGHDIRSLN  IQWLRDQIGI  VEQEPVLFST  TIAENIRYGR  EDATMEDIVQ  AAKEANAYNF
IMDLPQQFDT  LVGEGGGQMS  GGQKQ RVAIA  RALIRNPKIL  LLDMAT SALT  NESEAMVQEV

```

LSKIQHGHTI ISVAHRLSTV RAADTIIGFE HGTAVERGTH EELLERKGVY FTLVTLQSQG
 NQALNEEDIK DATEDDMLAR TFSRGSYQDS LRASIRQRSK SQLSYLVHEP PLAVVDHKST
 YEEDRKDKDI PVQEEVEPAP VRRILKFSAP EWPYMLVGSV GAAVNGTVTP LYAFLEFSQIL
 5 GTFSIPDKEE QRSQINGVCL LEVAMGCVSL FTQFLQGYAF AKSGELLTKR LRKFGFRAML
 GQDIAWFDDL RNSPGALTTR LATDASQVQG AAGSQIGMIV NSFTNVTVM IIAFSFSWKL
 SLVILCFFPF LALSGATQTR MLTGFA SRDK QALEMVGQIT NEALSNIRTV AGIGKERRFI
 EALETELEKP FKTAIQKANI YGFCFAFAQC IMFIANSASY RYGGYLISNE GLHFSYVFRV
 10 ISAVVLSATA LGRAFSYTPS YAKAKISAAR FFQLLDRQPP ISVYNTAGEK WDNFQ GKIDF
 VDCKFTYPSR PDSQVLNGLS VSISPGQTLA FVGSSGCGKS TSIQLLERFY DPDQ GKVMID
 GHDSKKVNVQ FLRSNIGIVS QEPVLFACSI MDNIKYGDNT KEIPMERVIA AAKQAQLHDF
 VMSLPEKYET NVGSQGSQLS RGEKQRIAIA RAIVRDPKIL LLDEATSALD TESEKTVQVA
 15 LDKAREGRTC IVIAHRLSTI QNADIIAVMA QGVVIEKGTH EELMAQKGAY YKLVTGSPIS

Каноническая последовательность ДНК ABCB11 (SEQ ID NO: 4)

ATG TCT GAC TCA GTA ATT CTT CGA AGT ATA AAG AAA TTT GGA GAG GAG AAT
 GAT GGT TTT GAG TCA GAT AAA TCA TAT AAT AAT GAT AAG AAA TCA AGG TTA
 20 CAA GAT GAG AAG AAA GGT GAT GGC GTT AGA GTT GGC TTC TTT CAA TTG TTT
 CGG TTT TCT TCA TCA ACT GAC ATT TGG CTG ATG TTT GTG GGA AGT TTG TGT
 GCA TTT CTC CAT GGA ATA GCC CAG CCA GGC GTG CTA CTC ATT TTT GGC ACA
 ATG ACA GAT GTT TTT ATT GAC TAC GAC GTT GAG TTA CAA GAA CTC CAG ATT
 25 CCA GGA AAA GCA TGT GTG AAT AAC ACC ATT GTA TGG ACT AAC AGT TCC CTC
 AAC CAG AAC ATG ACA AAT GGA ACA CGT TGT GGG TTG CTG AAC ATC GAG AGC
 GAA ATG ATC AAA TTT GCC AGT TAC TAT GCT GGA ATT GCT GTC GCA GTA CTT
 ATC ACA GGA TAT ATT CAA ATA TGC TTT TGG GTC ATT GCC GCA GCT CGT CAG
 30 ATA CAG AAA ATG AGA AAA TTT TAC TTT AGG AGA ATA ATG AGA ATG GAA ATA
 GGG TGG TTT GAC TGC AAT TCA GTG GGG GAG CTG AAT ACA AGA TTC TCT GAT
 GAT ATT AAT AAA ATC AAT GAT GCC ATA GCT GAC CAA ATG GCC CTT TTC ATT
 CAG CGC ATG ACC TCG ACC ATC TGT GGT TTC CTG TTG GGA TTT TTC AGG GGT
 35 TGG AAA CTG ACC TTG GTT ATT ATT TCT GTC AGC CCT CTC ATT GGG ATT GGA
 GCA GCC ACC ATT GGT CTG AGT GTG TCC AAG TTT ACG GAC TAT GAG CTG AAG
 GCC TAT GCC AAA GCA GGG GTG GTG GCT GAT GAA GTC ATT TCA TCA ATG AGA
 ACA GTG GCT GCT TTT GGT GGT GAG AAA AGA GAG GTT GAA AGG TAT GAG AAA
 40 AAT CTT GTG TTC GCC CAG CGT TGG GGA ATT AGA AAA GGA ATA GTG ATG GGA
 TTC TTT ACT GGA TTC GTG TGG TGT CTC ATC TTT TTG TGT TAT GCA CTG GCC
 TTC TGG TAC GGC TCC ACA CTT GTC CTG GAT GAA GGA GAA TAT ACA CCA GGA
 ACC CTT GTC CAG ATT TTC CTC AGT GTC ATA GTA GGA GCT TTA AAT CTT GGC
 45 AAT GCC TCT CCT TGT TTG GAA GCC TTT GCA ACT GGA CGT GCA GCA GCC ACC
 AGC ATT TTT GAG ACA ATA GAC AGG AAA CCC ATC ATT GAC TGC ATG TCA GAA

GAT GGT TAC AAG TTG GAT CGA ATC AAG GGT GAA ATT GAA TTC CAT AAT GTG
 ACC TTC CAT TAT CCT TCC AGA CCA GAG GTG AAG ATT CTA AAT GAC CTC AAC
 ATG GTC ATT AAA CCA GGG GAA ATG ACA GCT CTG GTA GGA CCC AGT GGA GCT
 5 GGA AAA AGT ACA GCA CTG CAA CTC ATT CAG CGA TTC TAT GAC CCC TGT GAA
 GGA ATG GTG ACC GTG GAT GGC CAT GAC ATT CGC TCT CTT AAC ATT CAG TGG
 CTT AGA GAT CAG ATT GGG ATA GTG GAG CAA GAG CCA GTT CTG TTC TCT ACC
 ACC ATT GCA GAA AAT ATT CGC TAT GGC AGA GAA GAT GCA ACA ATG GAA GAC
 10 ATA GTC CAA GCT GCC AAG GAG GCC AAT GCC TAC AAC TTC ATC ATG GAC CTG
 CCA CAG CAA TTT GAC ACC CTT GTT GGA GAA GGA GGA GGC CAG ATG AGT GGT
 GGC CAG AAA CAA AGG GTA GCT ATC GCC AGA GCC CTC ATC CGA AAT CCC AAG
 ATT CTG CTT TTG GAC ATG GCC ACC TCA GCT CTG GAC AAT GAG AGT GAA GCC
 15 ATG GTG CAA GAA GTG CTG AGT AAG ATT CAG CAT GGG CAC ACA ATC ATT TCA
 GTT GCT CAT CGC TTG TCT ACG GTC AGA GCT GCA GAT ACC ATC ATT GGT TTT
 GAA CAT GGC ACT GCA GTG GAA AGA GGG ACC CAT GAA GAA TTA CTG GAA AGG
 AAA GGT GTT TAC TTC ACT CTA GTG ACT TTG CAA AGC CAG GGA AAT CAA GCT
 20 CTT AAT GAA GAG GAC ATA AAG GAT GCA ACT GAA GAT GAC ATG CTT GCG AGG
 ACC TTT AGC AGA GGG AGC TAC CAG GAT AGT TTA AGG GCT TCC ATC CGG CAA
 CGC TCC AAG TCT CAG CTT TCT TAC CTG GTG CAC GAA CCT CCA TTA GCT GTT
 GTA GAT CAT AAG TCT ACC TAT GAA GAA GAT AGA AAG GAC AAG GAC ATT CCT
 25 GTG CAG GAA GAA GTT GAA CCT GCC CCA GTT AGG AGG ATT CTG AAA TTC AGT
 GCT CCA GAA TGG CCC TAC ATG CTG GTA GGG TCT GTG GGT GCA GCT GTG AAC
 GGG ACA GTC ACA CCC TTG TAT GCC TTT TTA TTC AGC CAG ATT CTT GGG ACT
 TTT TCA ATT CCT GAT AAA GAG GAA CAA AGG TCA CAG ATC AAT GGT GTG TGC
 30 CTA CTT TTT GTA GCA ATG GGC TGT GTA TCT CTT TTC ACC CAA TTT CTA CAG
 GGA TAT GCC TTT GCT AAA TCT GGG GAG CTC CTA ACA AAA AGG CTA CGT AAA
 TTT GGT TTC AGG GCA ATG CTG GGG CAA GAT ATT GCC TGG TTT GAT GAC CTC
 AGA AAT AGC CCT GGA GCA TTG ACA ACA AGA CTT GCT ACA GAT GCT TCC CAA
 35 GTT CAA GGG GCT GCC GGC TCT CAG ATC GGG ATG ATA GTC AAT TCC TTC ACT
 AAC GTC ACT GTG GCC ATG ATC ATT GCC TTC TCC TTT AGC TGG AAG CTG AGC
 CTG GTC ATC TTG TGC TTC TTC CCC TTC TTG GCT TTA TCA GGA GCC ACA CAG
 ACC AGG ATG TTG ACA GGA TTT GCC TCT CGA GAT AAG CAG GCC CTG GAG ATG
 40 GTG GGA CAG ATT ACA AAT GAA GCC CTC AGT AAC ATC CGC ACT GTT GCT GGA
 ATT GGA AAG GAG AGG CGG TTC ATT GAA GCA CTT GAG ACT GAG CTG GAG AAG
 CCC TTC AAG ACA GCC ATT CAG AAA GCC AAT ATT TAC GGA TTC TGC TTT GCC
 TTT GCC CAG TGC ATC ATG TTT ATT GCG AAT TCT GCT TCC TAC AGA TAT GGA
 45 GGT TAC TTA ATC TCC AAT GAG GGG CTC CAT TTC AGC TAT GTG TTC AGG GTG
 ATC TCT GCA GTT GTA CTG AGT GCA ACA GCT CTT GGA AGA GCC TTC TCT TAC

ACC CCA AGT TAT GCA AAA GCT AAA ATA TCA GCT GCA CGC TTT TTT CAA CTG
 CTG GAC CGA CAA CCC CCA ATC AGT GTA TAC AAT ACT GCA GGT GAA AAA TGG
 GAC AAC TTC CAG GGG AAG ATT GAT TTT GTT GAT TGT AAA TTT ACA TAT CCT
 5 TCT CGA CCT GAC TCG CAA GTT CTG AAT GGT CTC TCA GTG TCG ATT AGT CCA
 GGG CAG ACA CTG GCG TTT GTT GGG AGC AGT GGA TGT GGC AAA AGC ACT AGC
 ATT CAG CTG TTG GAA CGT TTC TAT GAT CCT GAT CAA GGG AAG GTG ATG ATA
 GAT GGT CAT GAC AGC AAA AAA GTA AAT GTC CAG TTC CTC CGC TCA AAC ATT
 10 GGA ATT GTT TCC CAG GAA CCA GTG TTG TTT GCC TGT AGC ATA ATG GAC AAT
 ATC AAG TAT GGA GAC AAC ACC AAA GAA ATT CCC ATG GAA AGA GTC ATA GCA
 GCT GCA AAA CAG GCT CAG CTG CAT GAT TTT GTC ATG TCA CTC CCA GAG AAA
 TAT GAA ACT AAC GTT GGG TCC CAG GGG TCT CAA CTC TCT AGA GGG GAG AAA
 15 CAA CGC ATT GCT ATT GCT CGG GCC ATT GTA CGA GAT CCT AAA ATC TTG CTA
 CTA GAT GAA GCC ACT TCT GCC TTA GAC ACA GAA AGT GAA AAG ACG GTG CAG
 GTT GCT CTA GAC AAA GCC AGA GAG GGT CGG ACC TGC ATT GTC ATT GCC CAT
 CGC TTG TCC ACC ATC CAG AAC GCG GAT ATC ATT GCT GTC ATG GCA CAG GGG
 20 GTG GTG ATT GAA AAG GGG ACC CAT GAA GAA CTG ATG GCC CAA AAA GGA GCC
 TAC TAC AAA CTA GTC ACC ACT GGA TCC CCC ATC AGT TGA

Таблица 4. Примерные мутации ABCB11

25	Аминокислотное положение 1 (например, M1V) ⁹
	Аминокислотное положение 4 (например, S4X) ^{A,64}
	Аминокислотное положение 8 (например, R8X) ⁸⁸
	Аминокислотное положение 19 (например, G19R) ⁵⁶
30	Аминокислотное положение 24 (например, K24X) ³⁵
	Аминокислотное положение 25 (например, S25X) ^{5,14}
	Аминокислотное положение 26 (например, Y26Ifs*7) ³⁸
	Аминокислотное положение 36 (например, D36D) ²⁷
35	Аминокислотное положение 38 (например, K38Rfs*24) ⁷³
	Аминокислотное положение 43 (например, V43I) ⁵⁷
	Аминокислотное положение 49 (например, Q49X) ⁷³
	Аминокислотное положение 50 (например, L50S, L50W) ⁵⁷
40	Аминокислотное положение 52 (например, R52W ²⁶ , R52R ²⁸)
	Аминокислотное положение 56 (например, S56L) ⁵⁸
	Аминокислотное положение 58 (например, D58N) ⁶²
45	Аминокислотное положение 62 (например, M62K) ⁹

	Аминокислотное положение 66 (например, S66N) ¹⁷
	Аминокислотное положение 68 (например, C68Y) ⁴¹
5	Аминокислотное положение 50 (например, L50S) ^{5,7}
	Аминокислотное положение 71 (например, L71H) ⁷³
	Аминокислотное положение 74 (например, I74R) ⁷¹
	Аминокислотное положение 77 (например, P77A) ⁷³
10	Аминокислотное положение 87 (например, T87R) ⁶⁷
	Аминокислотное положение 90 (например, F90F) ^{7,27}
	Аминокислотное положение 93 (например, Y93S ¹³ , Y93X ⁸⁸)
	Аминокислотное положение 96 (например, E96X) ⁸⁸
15	Аминокислотное положение 97 (например, L97X) ³⁹
	Аминокислотное положение 101 (например, Q101Dfs*8) ⁹
	Аминокислотное положение 107 (например, C107R) ³⁶
20	Аминокислотное положение 112 (например, I112T) ⁹
	Аминокислотное положение 114 (например, W114R) ^{2,9}
	Аминокислотное положение 123 (например, M123T) ⁶⁷
	Аминокислотное положение 127 (например, T127Hfs*6) ⁵
25	Аминокислотное положение 129 (например, C129Y) ²⁵
	Аминокислотное положение 130 (например, G130G) ⁷⁷
	Аминокислотное положение 134 (например, I134I) ²⁸
30	Аминокислотное положение 135 (например, E135K ^{7,13} , E135L ¹⁷)
	Аминокислотное положение 137 (например, E137K) ⁷
	Аминокислотное положение 157 (например, Y157C) ⁵
	Аминокислотное положение 161 (например, C161X) ³⁹
35	Аминокислотное положение 164 (например, V164Gfs*7 ³⁰ , V164I ⁸⁵)
	Аминокислотное положение 167 (например, A167S ⁴ , A167V ⁷ , A167T ^{9,17})
	Аминокислотное положение 181 (например, R181D) ³⁵
	Аминокислотное положение 182 (например, I182K) ⁹
40	Аминокислотное положение 183 (например, M183V ⁸ , M183T ⁹)
	Аминокислотное положение 185 (например, M185I) ⁷³
	Аминокислотное положение 186 (например, E186G) ^{2,7,22}
45	Аминокислотное положение 188 (например, G188W) ⁷³

	Аминокислотное положение 194 (например, S194P) ⁷
	Аминокислотное положение 198 (например, L198P) ⁷
5	Аминокислотное положение 199 (например, N199Ifs*15X) ⁸⁸
	Аминокислотное положение 206 (например, I206V) ²⁸
	Аминокислотное положение 212 (например, A212T) ⁷³
	Аминокислотное положение 217 (например, M217R) ⁸⁸
10	Аминокислотное положение 225 (например, T225P) ⁵⁷
	Аминокислотное положение 226 (например, S226L) ⁹
	Аминокислотное положение 232 (например, L232Cfs*9) ⁹
	Аминокислотное положение 233 (например, L233S) ⁸⁶
15	Аминокислотное положение 238 (например, G238V) ^{2,7}
	Аминокислотное положение 242 (например, T242I) ^{5,7}
	Аминокислотное положение 245 (например, I245Tfs*26) ⁵⁷
20	Аминокислотное положение 256 (например, A256G) ⁹
	Аминокислотное положение 260 (например, G260D) ⁷
	Аминокислотное положение 269 (например, Y269Y) ²⁷
	Аминокислотное положение 277 (например, A277E) ⁷⁷
25	Аминокислотное положение 283 (например, E283D) ⁷³
	Аминокислотные положения 212 и 283 (например, A212T+E283D) ⁷³
	Аминокислотное положение 284 (например, V284L ^{7,39} , V284A ⁷ , V284D ²³)
30	Аминокислотное положение 297 (например, E297G ^{1,2,5,7} , E297K ⁷)
	Аминокислотное положение 299 (например, R299K) ²⁸
	Аминокислотное положение 303 (например, R303K ⁸ , R303M ⁶³ R303fsX321 ⁸³)
	Аминокислотное положение 304 (например, Y304X) ²⁶
35	Аминокислотное положение 312 (например, Q312H) ⁷
	Аминокислотное положение 313 (например, R313S) ^{5,7}
	Аминокислотное положение 314 (например, W314X) ⁵⁷
	Аминокислотное положение 318 (например, K318Rfs*26) ²⁹
40	Аминокислотное положение 319 (например, G319G) ⁷
	Аминокислотное положение 327 (например, G327E) ^{5,7}
	Аминокислотное положение 330 (например, W330X) ²⁴
45	Аминокислотное положение 336 (например, C336S) ^{2,7}

	Аминокислотное положение 337 (например, Y337H) ^{21,27}
	Аминокислотное положение 342 (например, W342G) ⁵⁰
5	Аминокислотное положение 354 (например, R354X) ⁹
	Аминокислотное положение 361 (например, Q361X ⁵⁷ , Q361R ⁷⁴)
	Аминокислотное положение 366 (например, V366V ²⁸ , V366D ⁵⁷)
	Аминокислотное положение 368 (например, V368Rfs*27) ⁵
10	Аминокислотное положение 374 (например, G374S) ³
	Аминокислотное положение 380 (например, L380Wfs*18) ⁵
	Аминокислотное положение 382 (например, A382G) ⁸⁸
15	Δ Аминокислотное положения 382-388 ⁵
	Δ Аминокислотное положения 383-389 ⁵⁷
	Аминокислотное положение 387 (например, R387H) ⁹
	Аминокислотное положение 390 (например, A390P) ^{5,7}
20	Аминокислотное положение 395 (например, E395E) ²⁸
	Аминокислотное положение 404 (например, D404G) ⁹
	Аминокислотное положение 410 (например, G410D) ^{5,7}
	Аминокислотное положение 413 (например, L413W) ^{5,7}
25	Аминокислотное положение 415 (например, R415X) ⁴²
	Аминокислотное положение 416 (например, I416I) ²⁷
	Аминокислотное положение 420 (например, I420T) ⁹
30	Аминокислотное положение 423 (например, H423R) ¹³
	Аминокислотное положение 432 (например, R432T) ^{1,2,7}
	Аминокислотное положение 436 (например, K436N) ⁴⁰
	Аминокислотное положение 440 (например, D440E) ⁸⁸
35	Аминокислотное положение 444 (например, V444A) ²
	Аминокислотное положение 454 (например, V454X) ⁴⁹
	Аминокислотное положение 455 (например, G455E) ⁹
40	Аминокислотное положение 457 (например, S457Vfs*23) ⁸⁸
	Аминокислотное положение 461 (например, K461E) ^{2,7}
	Аминокислотное положение 462 (например, S462R) ⁸⁸
	Аминокислотное положение 463 (например, T463I) ^{5,7}
45	Аминокислотное положение 466 (например, Q466K) ^{5,7}

	Аминокислотное положение 470 (например, R470Q ^{5,7} , R470X ⁹)
	Аминокислотное положение 471 (например, Y472X) ⁵
5	Аминокислотное положение 472 (например, Y472C ^{5,27} , Y472X ¹⁴)
	Аминокислотное положение 473 (например, D473Q ³⁵ , D473V ⁸⁸)
	Аминокислотное положение 475 (например, C475X) ²⁹
	Аминокислотное положение 481 (например, V481E) ^{5,7}
10	Аминокислотное положение 482 (например, D482G) ^{2,5,7}
	Аминокислотное положение 484 (например, H484Rfs*5) ⁹
	Аминокислотное положение 487 (например, R487H ² , R487P ⁵)
	Аминокислотное положение 490 (например, N490D) ^{5,7}
15	Аминокислотное положение 493 (например, W493X) ⁸
	Аминокислотное положение 496 (например, D496V) ⁸⁸
	Аминокислотное положение 498 (например, I498T) ^{2,7}
20	Аминокислотное положение 499 (например, G499E) ⁷³
	Аминокислотное положение 501 (например, V501G) ⁶⁸
	Аминокислотное положение 504 (например, E504K) ⁷⁹
	Аминокислотное положение 510 (например, T510T) ⁷
25	Аминокислотное положение 512 (например, I512T) ^{5,7}
	Аминокислотное положение 515 (например, N515T ^{5,7} , N515D ⁶⁴)
	Аминокислотное положение 516 (например, I516M) ¹⁷
30	Аминокислотное положение 517 (например, R517H) ^{5,7}
	Аминокислотное положение 520 (например, R520X) ⁵
	Аминокислотное положение 523 (например, A523G) ¹³
	Аминокислотное положение 528 (например, I528Sfs*21 ⁵ , I528X ⁹ , I528T ⁷³)
35	Аминокислотное положение 535 (например, A535A ⁷ , A535X ⁸⁹)
	Аминокислотное положение 540 (например, F540L) ⁴⁶
	Аминокислотное положение 541 (например, I541L ^{5,7} , I541T ^{5,17})
	Аминокислотное положение 546 (например, Q546K ³⁹ , Q546H ⁷³)
40	Аминокислотное положение 548 (например, F548Y) ^{5,7}
	Аминокислотное положение 549 (например, D549V) ⁹
	Аминокислотное положение 554 (например, E554K) ²¹
45	Аминокислотное положение 556 (например, G556R) ⁶⁷

	Аминокислотное положение 558 (например, Q558H) ²³
	Аминокислотное положение 559 (например, M559T) ⁵⁷
5	Аминокислотное положение 562 (например, G562D ^{5,7} , G562S ⁷³)
	Аминокислотное положение 570 (например, A570T ^{2,5,7} , A570V ²⁶)
	Аминокислотное положение 575 (например, R575X ^{2,5} , R575Q ²¹)
	Аминокислотное положение 580 (например, L580P) ⁵⁷
10	Аминокислотное положение 586 (например, T586I) ⁷
	Аминокислотное положение 587 (например, S587X) ⁷³
	Аминокислотное положение 588 (например, A588V ^{5,7} , A588P ⁷³)
	Аминокислотное положение 591 (например, N591S) ^{2,7}
15	Аминокислотное положение 593 (например, S593R) ^{2,7}
	Аминокислотное положение 597 (например, V597V ⁹ , V597L ¹³)
	Аминокислотное положение 603 (например, K603K) ⁵⁵
20	Аминокислотное положение 609 (например, H609Hfs*46) ²⁶
	Аминокислотное положение 610 (например, I610Gfs*45 ⁹ , I610T ⁵⁷) ⁹
	Аминокислотное положение 615 (например, H615R) ²⁶
	Аминокислотное положение 616 (например, R616G ²⁸ , R616H ⁷³)
25	Аминокислотное положение 619 (например, T619A) ²⁸
	Аминокислотное положение 623 (например, A623A) ²⁸
	Аминокислотное положение 625 (например, T625Nfs*5) ²⁶
	Аминокислотное положение 627 (например, I627T) ⁷
30	Аминокислотное положение 628 (например, G628Wfs*3) ⁷⁰
	Аминокислотное положение 636 (например, E636G) ²
	Аминокислотное положение 648 (например, G648Vfs*6 ⁵ , G648V ⁵⁰)
35	Аминокислотное положение 655 (например, T655I) ⁷
	Аминокислотное положение 669 (например, I669V) ²⁶
	Аминокислотное положение 676 (например, D676Y) ¹¹
	Аминокислотное положение 677 (например, M677V) ^{7,13}
40	Аминокислотное положение 679 (например, A679V) ⁵⁸
	Аминокислотное положение 685 (например, G685W) ⁶⁰
	Аминокислотное положение 696 (например, R696W ²⁷ , R696Q ⁵⁸)
45	Аминокислотное положение 698 (например, R698H ^{7,9} , R698K ⁶¹ , R698C ⁸⁸)

	Аминокислотное положение 699 (например, S699P) ⁹
	Аминокислотное положение 701 (например, S701P) ⁵⁸
5	Аминокислотное положение 702 (например, Q702X) ⁸⁹
	Аминокислотное положение 709 (например, E709K) ⁷
	Аминокислотное положение 710 (например, P710P) ⁷
	Аминокислотное положение 712 (например, L712L) ²⁸
10	Аминокислотное положение 721 (например, Y721C) ⁸⁸
	Аминокислотное положение 729 (например, D724N) ³⁹
	Аминокислотное положение 731 (например, P731S) ²³
15	Аминокислотное положение 740 (например, P740Qfs*6) ⁷³
	Аминокислотное положение 758 (например, G758R) ⁵
	Аминокислотное положение 766 (например, G766R) ^{5,24}
	Аминокислотное положение 772 (например, Y772X) ⁵
20	Аминокислотное положение 804 (например, A804A) ⁷
	Аминокислотное положение 806 (например, G806D ⁴⁴ , G806G ⁵⁵)
	Аминокислотное положение 809 (например, S809F) ⁸¹
	Аминокислотное положение 817 (например, G817G) ⁸⁸
25	Аминокислотное положение 818 (например, Y818F) ⁷
	Аминокислотное положение 824 (например, G824E) ⁴²
	Аминокислотное положение 825 (например, G825G) ⁷³
30	Аминокислотное положение 830 (например, R830Gfs*28) ⁷³
	Аминокислотное положение 832 (например, R832C ^{7,26} , R832H ⁴¹)
	Аминокислотное положение 842 (например, D842G) ²
	Аминокислотное положение 848 (например, D848N) ⁷³
35	Аминокислотное положение 855 (например, G855R) ¹¹
	Аминокислотное положение 859 (например, T859R) ^{5,7}
	Аминокислотное положение 865 (например, A865V) ²⁷
	Аминокислотное положение 866 (например, S866A) ⁵⁷
40	Аминокислотное положение 868 (например, V868D) ⁷³
	Аминокислотное положение 869 (например, Q869P) ⁷³
	Аминокислотное положение 875 (например, Q875X) ⁷³
45	Аминокислотное положение 877 (например, G877R) ⁵⁶

	Аминокислотное положение 879 (например, I879R) ⁸⁸
	Аминокислотное положение 893 (например, A893V) ⁵⁷
5	Аминокислотное положение 901 (например, S901R ¹⁷ , S901I ⁷³)
	Аминокислотное положение 903 (например, V903G) ⁵⁷
	Δ Аминокислотное положение 919 ¹²
	Аминокислотное положение 923 (например, T923P) ^{2,7}
10	Аминокислотное положение 926 (например, A926P) ^{2,7}
	Аминокислотное положение 928 (например, R928X ¹⁵ , R928Q ⁴⁰)
	Аминокислотное положение 930 (например, K930X ⁵ , K930Efs*79 ^{5,10} , K930Efs*49 ²⁶)
15	Аминокислотное положение 931 (например, Q931P) ²⁷
	Аминокислотное положение 945 (например, S945N) ⁵⁷
	Аминокислотное положение 948 (например, R948C) ^{5,7,26}
	Аминокислотное положение 958 (например, R958Q) ²⁸
20	Аминокислотное положение 969 (например, K969K) ⁸⁸
	Δ Аминокислотные положения 969-972 ⁵
	Аминокислотное положение 973 (например, T973I) ⁵⁷
	Аминокислотное положение 976 (например, Q976R ⁵⁸ , Q976X ⁸⁸)
25	Аминокислотное положение 979 (например, N979D) ^{5,7}
	Аминокислотное положение 981 (например, Y981Y) ²⁸
	Аминокислотное положение 982 (например, G982R) ^{2,5,7}
30	Аминокислотные положения 444 и 982 (например, V444A+G982R) ³⁸
	Аминокислотное положение 995 (например, A995A) ²⁸
	Аминокислотное положение 1001 (например, R1001R) ⁹
	Аминокислотное положение 1003 (например, G1003R) ²⁴
35	Аминокислотное положение 1004 (например, G1004D) ^{2,7}
	Аминокислотное положение 1027 (например, S1027R) ²⁶
	Аминокислотное положение 1028 (например, A1028A ^{7,10,88} , A1028E ⁸⁸)
40	Аминокислотное положение 1029 (например, T1029K) ⁵
	Аминокислотное положение 1032 (например, G1032R) ¹²
	Аминокислотное положение 1041 (например, Y1041X) ⁹
	Аминокислотное положение 1044 (например, A1044P) ⁸⁸
45	Аминокислотное положение 1050 (например, R1050C) ^{2,7,57}

	Аминокислотное положение 1053 (например, Q1053X) ⁵⁷
	Аминокислотное положение 1055 (например, L1055P) ³⁶
5	Аминокислотное положение 1057 (например, R1057X ² , R1057Q ⁵⁸)
	Аминокислотное положение 1058 (например, Q1058Hfs*38 ⁹ , Q1058fs*38 ¹⁷ , Q1058X ⁷³)
	Аминокислотное положение 1061 (например, I1061Vfs*34) ⁹
	Аминокислотное положение 1083 (например, C1083Y) ⁴⁷
10	Аминокислотное положение 1086 (например, T1086T) ²⁸
	Аминокислотное положение 1090 (например, R1090X) ^{2,5}
	Аминокислотное положение 1099 (например, L1099Lfs*38) ²⁶
	Аминокислотное положение 1100 (например, S1100Qfs*38) ¹³
15	Аминокислотное положение 1110 (например, A1110E) ^{5,7}
	Аминокислотное положение 1112 (например, V1112F) ⁷⁰
	Аминокислотное положение 1116 (например, G1116R ⁷ , G1116F ^{9,17} , G1116E ³⁶)
20	Аминокислотное положение 1120 (например, S1120N) ⁸⁸
	Аминокислотное положение 1128 (например, R1128H ^{2,7} , R1128C ^{5,7,13})
	Аминокислотное положение 1131 (например, D1131V) ²⁷
	Аминокислотное положение 1144 (например, S1144R) ⁷
25	Аминокислотное положение 1147 (например, V1147X) ⁵
	Аминокислотное положение 1153 (например, R1153C ^{2,5,7} , R1153H ⁵)
	Аминокислотное положение 1154 (например, S1154P) ^{5,7}
	Аминокислотное положение 1162 (например, E1162X) ³⁹
30	Δ Аминокислотное положение 1165 ⁸⁸
	Аминокислотное положение 1164 (например, V1164Gfs*7)
	Аминокислотное положение 1173 (например, N1173D) ⁵⁷
35	Аминокислотное положение 1175 (например, K1175T) ⁵⁸
	Аминокислотное положение 1186 (например, E1186K) ⁷
	Аминокислотное положение 1192 (например, A1192Efs*50) ⁹
	Аминокислотное положение 1196 (например, Q1196X) ⁸⁸
40	Аминокислотное положение 1197 (например, L1197G) ⁷
	Аминокислотное положение 1198 (например, H1198R) ²⁷
	Аминокислотное положение 1204 (например, L1204P) ⁸⁸
45	Аминокислотное положение 1208 (например, Y1208C) ⁷³

	Аминокислотное положение 1210 (например, T1210P ^{5,7} , T1210F ^{5,7})
	Аминокислотное положение 1211 (например, N1211D) ⁷
5	Аминокислотное положение 1212 (например, V1212F) ³⁶
	Аминокислотное положение 1215 (например, Q1215X) ⁵
	Аминокислотное положение 1221 (например, R1221K) ⁵³
	Аминокислотное положение 1223 (например, E1223D) ⁷
10	Аминокислотное положение 1226 (например, R1226P) ⁷³
	Аминокислотное положение 1228 (например, A1228V) ⁷
	Аминокислотное положение 1231 (например, R1231W ^{5,7} , R1231Q ^{5,7})
	Аминокислотное положение 1232 (например, A1232D) ¹⁷
15	Аминокислотное положение 1235 (например, R1235X) ^{5,12}
	Аминокислотное положение 1242 (например, L1242I) ^{5,7}
	Аминокислотное положение 1243 (например, D1243G) ⁶⁷
20	Аминокислотное положение 1249 (например, L1249X) ⁷³
	Аминокислотное положение 1256 (например, T1256fs*1296) ⁸³
	Аминокислотное положение 1268 (например, R1268Q) ^{2,7}
	Аминокислотное положение 1276 (например, R1276H) ³⁰
25	Аминокислотное положение 1283 (например, A1283A ²⁸ , A1283V ⁸⁸)
	Аминокислотное положение 1292 (например, G1292V) ⁷³
	Аминокислотное положение 1298 (например, G1298R) ⁵
	Аминокислотное положение 1302 (например, E1302X) ⁵
30	Аминокислотное положение 1311 (например, Y1311X) ⁵⁷
	Аминокислотное положение 1316 (например, T1316Lfs*64) ¹⁵
	Аминокислотное положение 1321 (например, S1321N) ⁵⁷
35	Интрон 4 ((+3)A>C) ¹
	IVS4-74A>T ⁸⁹
	Мутация сайта сплайсинга 3' Интрон 5 с.3901G>A ⁵
	Мутация сайта сплайсинга 5; Интрон 7 с.6111G>A ⁵
40	Мутация сайта сплайсинга IVS7+1G>A ¹⁴
	IVS7+5G>A ⁴⁰
	IVS8+1G>C ⁷⁶
45	Мутация сайта сплайсинга 5' Интрон 9 с.9081delG ⁵

	Мутация сайта сплайсинга 5' Интрон 9 с.9081G>T ⁵
	Мутация сайта сплайсинга 5' Интрон 9 с.9081G>A ⁵
5	Мутация сайта сплайсинга IVS9+1G>T ¹⁴
	Мутация сайта сплайсинга 3' Интрон 13 с.143513_1435-8del ⁵
	Мутация сайта сплайсинга IVS13del-13 ⁻⁸ ¹⁴
	Мутация сайта сплайсинга 3' Интрон 16 с.20128T>G ⁵
10	Мутация сайта сплайсинга IVS16-8T>G ¹⁴
	Мутация сайта сплайсинга 5' Интрон 18 с.21781G>T ⁵
	Мутация сайта сплайсинга 5' Интрон 18 с.21781G>A ⁵
	Мутация сайта сплайсинга 5' Интрон 18 с.21781G>C ⁵
15	Мутация сайта сплайсинга 3' Интрон 18 с.21792A>G ⁵
	Мутация сайта сплайсинга IVS18+1G>A ¹⁴
	Мутация сайта сплайсинга 5' Интрон 19 с.2343+1G>T ⁵
20	Мутация сайта сплайсинга 5' Интрон 19 с.2343+2T>C ⁵
	Мутация сайта сплайсинга IVS19+2T>C ¹⁴
	Мутация сайта сплайсинга IVS19+1G>A ²²
	Мутация сайта сплайсинга 3' Интрон 21 с.26112A>T ⁵
25	IVS22+3A>G ⁸⁹
	IVS 23-8 G-A ³⁶
	IVS24+5G>A ⁵¹
	Мутация сайта сплайсинга 5' Интрон 24 с.32131delG ⁵
30	IVS35-6C>G ⁸⁹
	Предполагаемая мутация сплайсинга 1198-1G>C ¹⁷
	Предполагаемая мутация сплайсинга 1810-3C>G ¹⁷
35	Предполагаемая мутация сплайсинга 2178+1G>A ¹⁷
	Предполагаемая мутация сплайсинга 2344-1G>T ¹⁷
	Предполагаемая мутация сплайсинга с.2611-2A>T ³⁹
	Предполагаемая мутация сплайсинга 3213+1_3213+2delinsA ¹⁷
40	с.-24C>A ^{44,78}
	с.76 13 G>T ⁹
	с.77-19T>A ⁵²
45	с.90_93delGAAA ¹⁸

	c.124G>A ⁶⁹
	c.150 +3 A>C ¹⁰
5	174C>T ⁵⁴
	c.245T>C ⁸⁷
	c.249_250insT ¹⁸
	270T>C ⁵⁴
10	402C>T ⁵⁴
	585G>C ⁵⁴
	c.611+1G>A ⁷⁰
	c.611+4A>G ³⁶
15	c.612-15_-6del10bp ⁵⁵
	c.625A>C ³¹
	c.627+5G>T ³¹
20	c.625A>C/ c.627+5G>T ³¹
	696G>T ⁵⁴
	c. 784+1G>C ⁴⁹
	807T>C ⁵⁴
25	c.886C>T ³¹
	c.890A>G ⁵⁹
	c.908+1G>A ⁵⁷
30	c.908+5G>A ⁵⁵
	c.908delG ⁵⁹
	c.909-15A>G ⁶⁶
	957A>G ⁵⁴
35	c.1084-2A>G ⁵⁷
	1145 1bp deletion ⁹⁰
	1281C>T ^{54,57}
40	c.1309-165C > T ¹⁹
	c.1434 + 174G > A ¹⁹
	c.1434 + 70C > T ¹⁹
	c.1530C>A ⁵⁷
45	c.1587-1589delCTT ³¹

	c.1621A>C ^{33,59}
	c.1638+32T>C ⁶⁶
5	c.1638+80C>T ⁶⁶
	1671C>T ⁵⁴
	1791G>T ⁵⁴
	1939delA ¹⁴
10	c.2075+3A>G ⁵³
	c.2081T>A ³¹
	c.2093G>A ⁶⁵
	2098delA ¹⁶
15	c.2138-8T>G ⁶⁷
	2142A>G ⁵⁴
	c.2178+1G>T ^{36,39}
20	c.2179-17C>A ⁶⁶
	c.2344-157T>G ⁶⁶
	c.2344-17T>C ⁶⁶
	c.2417G>A ⁷⁸
25	c.2541delG ⁸⁷
	c.2620C>T ^{32,33}
	c.2815-8A>G ⁵⁵
30	c.3003A>G ³⁷
	c.3084A>G ^{48,54}
	c.3213 +4 A>G ^{9,37}
	c.3213 +5 G>A ⁹
35	c.3268C>T ⁷⁵
	3285A>G ⁵⁴
	c.3382C>T ⁷⁵
	3435A>G ⁵⁴
40	c.3491delT ⁷²
	c.3589C>T ⁵⁷
	c.3765(+1 +5)del5 ⁴²
45	c.3766-34A>G ⁶⁶

	c.3767-3768insC ⁶
	c.3770delA ⁶⁷
5	c.3826C>T ⁷²
	c.3846C>T ⁵⁷
	c.3929delG ⁶⁷
	c.*236A>G ⁶⁶
10	1145delC ⁸
	Ex13_Ex17del ⁸²

Таблица 5. Избранные мутации ABCB11, ассоциированные с PFIC-2

15	Аминокислотное положение 1 (например, M1V) ⁹
	Аминокислотное положение 4 (например, S4X) ⁶⁴
	Аминокислотное положение 19 (например, G19R) ⁵⁶
	Аминокислотное положение 25 (например, S25X) ¹⁴
20	Аминокислотное положение 26 (например, Y26Ifs*7) ³⁸
	Аминокислотное положение 50 (например, L50S) ^{7,57}
	Аминокислотное положение 52 (например, R52W) ²⁶
25	Аминокислотное положение 58 (например, D58N) ⁶²
	Аминокислотное положение 62 (например, M62K) ⁹
	Аминокислотное положение 66 (например, S66N) ¹⁷
	Аминокислотное положение 68 (например, C68Y) ⁴¹
30	Аминокислотное положение 93 (например, Y93S) ¹³
	Аминокислотное положение 101 (например, Q101Dfs*8) ⁹
	Аминокислотное положение 107 (например, C107R) ³⁶
35	Аминокислотное положение 112 (например, I112T) ⁹
	Аминокислотное положение 114 (например, W114R) ^{2,9}
	Аминокислотное положение 129 (например, C129Y) ²⁵
	Аминокислотное положение 135 (например, E135K ¹³ , E135L ¹⁷)
40	Аминокислотное положение 167 (например, A167V ⁷ , A167T ^{9,17})
	Аминокислотное положение 182 (например, I182K) ⁹
	Аминокислотное положение 183 (например, M183V ⁸ , M183T ⁹)
45	Аминокислотное положение 225 (например, T225P) ⁵⁷

	Аминокислотное положение 226 (например, S226L) ⁹
	Аминокислотное положение 232 (например, L232Cfs*9) ⁹
5	Аминокислотное положение 233 (например, L233S) ⁸⁶
	Аминокислотное положение 238 (например, G238V) ^{2,7}
	Аминокислотное положение 242 (например, T242I) ⁷
	Аминокислотное положение 245 (например, I245Tfs*26) ⁵⁷
10	Аминокислотное положение 256 (например, A256G) ⁹
	Аминокислотное положение 260 (например, G260D) ⁵⁷
	Аминокислотное положение 284 (например, V284L) ⁷
15	Аминокислотное положение 297 (например, E297G) ^{2,7}
	Аминокислотное положение 303 (например, R303K ⁸ , R303M ⁶³ , R303fsX321 ⁸³)
	Аминокислотное положение 304 (например, Y304X) ²⁶
	Аминокислотное положение 312 (например, Q312H) ⁷
20	Аминокислотное положение 313 (например, R313S) ⁷
	Аминокислотное положение 314 (например, W314X) ⁵⁷
	Аминокислотное положение 318 (например, K318Rfs*26) ²⁹
	Аминокислотное положение 327 (например, G327E) ⁷
25	Аминокислотное положение 330 (например, V330X) ²⁴
	Аминокислотное положение 336 (например, C336S) ^{2,7}
	Аминокислотное положение 337 (например, Y337H) ²¹
30	Аминокислотное положение 342 (например, W342G) ⁵⁰
	Аминокислотное положение 354 (например, R354X) ⁹
	Аминокислотное положение 361 (например, Q361X) ⁵⁷
	Аминокислотное положение 366 (например, V366D) ⁵⁷
35	Аминокислотное положение 386 (например, G386X) ³⁴
	Δ Аминокислотные положения 383-389 ⁵⁷
	Аминокислотное положение 387 (например, R387H) ⁹
40	Аминокислотное положение 390 (например, A390P) ⁷
	Аминокислотное положение 410 (например, G410D) ⁷
	Аминокислотное положение 413 (например, L413W) ⁷
	Аминокислотное положение 415 (например, R415X) ⁴²
45	Аминокислотное положение 420 (например, I420T) ⁹

	Аминокислотное положение 454 (например, V454X) ⁴⁹
	Аминокислотное положение 455 (например, G455E) ⁹
5	Аминокислотное положение 461 (например, K461E) ^{2,7}
	Аминокислотное положение 463 (например, T463I) ⁷
	Аминокислотное положение 466 (например, Q466K) ⁷
	Аминокислотное положение 470 (например, R470Q ⁷ , R470X ⁹)
10	Аминокислотное положение 472 (например, Y472X ¹⁴ , Y472C ²⁷)
	Аминокислотное положение 475 (например, C475X) ²⁹
	Аминокислотное положение 481 (например, V481E) ⁷
15	Аминокислотное положение 482 (например, D482G) ^{2,7}
	Аминокислотное положение 484 (например, H484Rfs*5) ⁹
	Аминокислотное положение 487 (например, R487H ² , R487P ⁸⁴)
	Аминокислотное положение 490 (например, N490D) ⁷
20	Аминокислотное положение 493 (например, W493X) ⁸
	Аминокислотное положение 498 (например, I498T) ⁷
	Аминокислотное положение 501 (например, V501G) ⁶⁸
25	Аминокислотное положение 512 (например, I512T) ⁷
	Аминокислотное положение 515 (например, N515T ⁷ , N515D ⁶⁴)
	Аминокислотное положение 516 (например, I516M) ¹⁷
	Аминокислотное положение 517 (например, R517H) ⁷
30	Аминокислотное положение 520 (например, R520X) ⁵⁷
	Аминокислотное положение 523 (например, A523G) ¹³
	Аминокислотное положение 528 (например, I528X) ⁹
35	Аминокислотное положение 540 (например, F540L) ⁴⁶
	Аминокислотное положение 541 (например, I541L ⁷ , I541T ¹⁷)
	Аминокислотное положение 548 (например, F548Y) ⁷
	Аминокислотное положение 549 (например, D549V) ⁹
40	Аминокислотное положение 554 (например, E554K) ²¹
	Аминокислотное положение 559 (например, M559T) ⁵⁷
	Аминокислотное положение 562 (например, G562D) ⁷
45	Аминокислотное положение 570 (например, A570T ⁷ , A570V ²⁶)
	Аминокислотное положение 575 (например, R575X ² , R575Q ²¹)

	Аминокислотное положение 588 (например, A588V) ⁷
	Аминокислотное положение 591 (например, N591S) ^{9,17}
5	Аминокислотное положение 593 (например, S593R) ^{2,7}
	Аминокислотное положение 597 (например, V597V ⁹ , V597L ¹³)
	Аминокислотные положения 591 и 597 (например, N591S+V597V) ⁹
	Аминокислотное положение 603 (например, K603K) ⁵⁵
10	Аминокислотное положение 609 (например, H609Hfs*46) ²⁶
	Аминокислотное положение 610 (например, I610Gfs*45) ⁹
	Аминокислотное положение 615 (например, H615R) ²⁶
15	Аминокислотное положение 625 (например, T625Nfs*5) ²⁶
	Аминокислотное положение 627 (например, I627T) ⁷
	Аминокислотное положение 636 (например, E636G) ²
	Аминокислотное положение 669 (например, I669V) ²⁶
20	Аминокислотное положение 698 (например, R609H) ⁹
	Аминокислотные положения 112 и 698 (например, I112T+R698H) ⁹
	Аминокислотное положение 699 (например, S699P) ⁹
25	Аминокислотное положение 766 (например, G766R) ²⁴
	Аминокислотное положение 806 (например, G806G) ⁵⁵
	Аминокислотное положение 824 (например, G824E) ⁴²
	Аминокислотное положение 832 (например, R832C ^{7,26} , R832H ⁴¹)
30	Аминокислотное положение 842 (например, D842G) ²
	Аминокислотное положение 859 (например, T859R) ⁷
	Аминокислотное положение 865 (например, A865V) ⁴⁵
35	Аминокислотное положение 877 (например, G877R) ⁵⁶
	Аминокислотное положение 893 (например, A893V) ⁵⁷
	Аминокислотное положение 901 (например, S901R) ¹⁷
	Аминокислотное положение 903 (например, V903G) ⁵⁷
40	Δ Аминокислотное положение 919 ¹²
	Аминокислотное положение 928 (например, R928X) ^{15,21}
	Аминокислотное положение 930 (например, K930Efs*79 ¹⁰ , K930Efs*49 ²⁶)
	Аминокислотное положение 948 (например, R948C) ^{7,26}
45	Аминокислотное положение 979 (например, N979D) ⁷

	Аминокислотное положение 982 (например, G982R) ^{2,7}
	Аминокислотные положения 444 и 982 (например, V444A+G982R) ³⁸
5	Аминокислотное положение 1001 (например, R1001R) ⁹
	Аминокислотное положение 1003 (например, G1003R) ²⁴
	Аминокислотное положение 1004 (например, G1004D) ^{2,7}
	Аминокислотное положение 1027 (например, S1027R) ²⁶
10	Аминокислотное положение 1028 (например, A1028A) ¹⁰
	Аминокислотное положение 1032 (например, G1032R) ¹²
	Аминокислотное положение 1041 (например, Y1041X) ⁹
15	Аминокислотное положение 1050 (например, R1050C) ⁵⁷
	Аминокислотное положение 1053 (например, Q1053X) ⁵⁷
	Аминокислотное положение 1055 (например, L1055P) ³⁶
	Аминокислотное положение 1057 (например, R1057X) ²
20	Аминокислотное положение 1058 (например, Q1058Hfs*38 ⁹ , Q1058fs*38 ¹⁷)
	Аминокислотное положение 1061 (например, I1061Vfs*34) ⁹
	Аминокислотное положение 1083 (например, C1083Y) ⁴⁷
	Аминокислотное положение 1090 (например, R1090X) ²
25	Аминокислотное положение 1099 (например, L1099Lfs*38) ²⁶
	Аминокислотное положение 1100 (например, S1100Qfs*38) ¹³
	Аминокислотное положение 1110 (например, A1110E) ⁷
30	Аминокислотное положение 1116 (например, G1116R ⁷ , G1116F ^{9,17} , G1116E ³⁶)
	Аминокислотное положение 1128 (например, R1128C) ^{7,13}
	Аминокислотное положение 1131 (например, D1131V) ²⁷
	Аминокислотное положение 1144 (например, S1144R) ⁷
35	Аминокислотное положение 1153 (например, R1153C ^{2,7} , R1153H ^{7,26})
	Аминокислотное положение 1154 (например, S1154P) ⁷
	Аминокислотное положение 1173 (например, N1173D) ⁵⁷
40	Аминокислотное положение 1192 (например, A1192Efs*50) ⁹
	Аминокислотное положение 1198 (например, H1198R) ²⁷
	Аминокислотное положение 1210 (например, T1210P ⁷ , T1210F ⁵⁷)
	Аминокислотное положение 1211 (например, N1211D) ⁷
45	Аминокислотное положение 1212 (например, V1212F) ³⁶

	Аминокислотное положение 1231 (например, R1231W ⁷ , R1223Q ⁷)
	Аминокислотное положение 1232 (например, A1232D) ¹⁷
5	Аминокислотное положение 1235 (например, R1235X) ¹²
	Аминокислотное положение 1242 (например, L1242I) ⁷
	Аминокислотное положение 1256 (например, T1256fs*1296) ⁸³
	Аминокислотное положение 1268 (например, R1268Q) ^{2,7}
10	Аминокислотное положение 1302 (например E1302X) ⁵⁷
	Аминокислотное положение 1311 (например, Y1311X) ⁵⁷
	Аминокислотное положение 1316 (например, T1316Lfs*64) ¹⁵
15	Интрон 4 ((+3)A>C) ¹
	Мутация сайта сплайсинга IVS7+1G>A ¹⁴
	IVS8+1G>C ⁷⁶
	Мутация сайта сплайсинга IVS9+1G>T ¹⁴
20	Мутация сайта сплайсинга IVS13del-13 ⁻⁸ ¹⁴
	Мутация сайта сплайсинга IVS16-8T>G ¹⁴
	Мутация сайта сплайсинга IVS18+1G>A ¹⁴
	Мутация сайта сплайсинга IVS19+2T>C ¹⁴
25	IVS 23-8 G-A ³⁶
	IVS24+5G>A ⁵¹
	Предполагаемая мутация сплайсинга 1198-1G>C ¹⁷
30	Предполагаемая мутация сплайсинга 1810-3C>G ¹⁷
	Предполагаемая мутация сплайсинга 2178+1G>A ¹⁷
	Предполагаемая мутация сплайсинга 2344-1G>T ¹⁷
	Предполагаемая мутация сплайсинга 3213+1_3213+2delinsA ¹⁷
35	c.-24C>A ⁷⁸
	c.76 13 G>T ⁹
	c.77-19T>A ⁵²
40	c.90_93delGAAA ¹⁸
	c.124G>A ⁶⁹
	c.150 +3 A>C ¹⁰
	c.249_250insT ¹⁸
45	c.611+1G>A ⁸⁴

	c.611+4A>G ³⁶
	c.612-15_-6del10bp ⁵⁵
5	c.625A>C ³¹
	c.627+5G>T ³¹
	c.625A>C/ c.627+5G>T ³¹
	c.886C>T ³¹
10	c.890A>G ⁵⁹
	c.908+1G>A ⁵⁷
	c.908+5G>A ⁵⁵
	c.908delG ⁵⁹
15	1273 1bp deletion ⁹¹
	c.1084-2A>G ⁵⁷
	c.1445A>G ⁵⁹
20	c.1587-1589delCTT ³¹
	c.1621A>C ⁵⁹
	1939delA ¹⁴
	c.2081T>A ³¹
25	2098delA ¹⁶
	c.2343+1 G>T ⁸⁰
	c.2178+1G>T ³⁶
30	c.2417G>A ⁷⁸
	c.2620C>T ³²
	c.2815-8A>G ⁵⁵
	c.3003A>G ³⁷
35	c.3213 +4 A>G ^{9,37}
	c.3213 +5 G>A ⁹
	c.3268C>T ⁷⁵
40	c.3382C>T ⁷⁵
	c.3765(+1 +5)del5 ⁴²
	c.3767-3768insC ⁶
	1145delC ⁸
45	Ex13_ Ex17del ⁸²

^A Мутация в «X» обозначает ранний стоп-кодон
Список литературы для Таблиц 4 и 5

- ¹ Noe et al., J Hepatol. 2005, vol. 43(3), p. 536-543.
- ² Lam et al., Am J Physiol Cell Physiol. 2007, vol. 293(5), p. C1709-16.
- ³ Stindt et al., Liver Int. 2013, vol. 33(10), p. 1527-1735.
- ⁴ Gao et al., Shandong Yiyao 2012, vol. 52(10), p. 14-16.
- ⁵ Strautnieks et al., Gastroenterology. 2008, vol. 134(4), p. 1203-1214.
- ⁶ Kagawa et al., Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2008, vol. 294(1), p. G58-67.
- ⁷ Byrne et al., Hepatology. 2009, vol. 49(2), p. 553-567.
- ⁸ Chen et al., J Pediatr. 2008, vol. 153(6), p. 825-832.
- ⁹ Davit-Spraul et al., Hepatology 2010, vol. 51(5), p. 1645-1655.
- ¹⁰ Droge et al., Sci Rep. 2016, vol. 6: 24827.
- ¹¹ Lang et al., Pharmacogenet Genomics. 2007, vol. 17(1), p. 47-60.
- ¹² Ellinger et al., World J Gastroenterol. 2017, vol. 23(29), p.: 5295-5303.
- ¹³ Vitale et al., J Gastroenterol. 2018, vol. 53(8), p. 945-958.
- ¹⁴ Knisely et al., Hepatology. 2006, vol. 44(2), p. 478-86.
- ¹⁵ Ellis et al., Hepatology. 2018, vol. 67(4), p. 1531-1545.
- ¹⁶ Lam et al., J Hepatol. 2006, vol. 44(1), p. 240-242.
- ¹⁷ Varma et al., Hepatology 2015, vol. 62(1), p. 198-206.
- ¹⁸ Treepongkaruna et al., World J Gastroenterol. 2009, vol. 15(34), p. 4339-4342.
- ¹⁹ Zarenezhad et al., Hepatitis Monthly: 2017, vol. 17(2); e43500.
- ²⁰ Hayashi et al., Hepatol Res. 2016, vol. 46(2), p. 192-200.
- ²¹ Guorui et al., Linchuang Erke Zazhi 2013, vol. 31(10), 905-909.
- ²² van Mil et al., Gastroenterology. 2004, vol. 127(2), p. 379-384.
- ²³ Anzivino et al., Dig Liver Dis. 2013, vol. 45(3), p. 226-232.
- ²⁴ Park et al., World J Gastroenterol. 2016, vol. 22(20), p. 4901-4907.
- ²⁵ knagawa et al., J Hum Genet. 2018, vol. 63(5), p. 569-577.
- ²⁶ Giovannoni et al., PLoS One. 2015, vol. 10(12): e0145021.
- ²⁷ Hu et al., Mol Med Rep. 2014, vol. 10(3), p. 1264-1274.
- ²⁸ Lang et al., Drug Metab Dispos. 2006, vol. 34(9), p. 1582-1599.
- ²⁹ Masahata et al., Transplant Proc. 2016, vol. 48(9), p. 3156-3162.
- ³⁰ Holz et al., Hepatol Commun. 2018, vol. 2(2), p. 152-154.
- ³¹ Li et al., Hepatology International 2017, vol. 11, No. 1, Supp. Supplement 1, pp. S180.
Abstract Number: OP284.
- ³² Francalanci et al., Laboratory Investigation 2011, vol. 91, Supp. SUPPL. 1, pp. 360A.
Abstract Number: 1526.
- ³³ Francalanci et al., Digestive and Liver Disease 2010, vol. 42, Supp. SUPPL. 1, pp. S16.
Abstract Number: T.N. 5.
- ³⁴ Shah et al., J Pediatr Genet. 2017, vol. 6(2), p. 126-127.

- 35 Gao et al., Hepatitis Monthly 2017, vol. 17(10), e55087/l-e55087/6.
- 36 Evason et al., Am J Surg Pathol. 2011, vol. 35(5), p. 687-696.
- 37 Davit-Spraul et al., Mol Genet Metab. 2014, vol. 113(3), p. 225-229.
- 5 38 Maggiore et al., J Hepatol. 2010, vol. 53(5), p. 981-6.
- 39 McKay et al., Version 2. F1000Res. 2013; 2: 32. DOI: 10.12688/f1000research.2-32. v2
- 40 Liu et al., Pediatr Int. 2013, vol. 55(2), p. 138-144.
- 41 Waisbourd-Zinman et al., Ann Hepatol. 2017, vol. 16(3), p. 465-468.
- 10 42 Griffin, et al., Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology 2016, vol. 2016.
Abstract Number: A200. Meeting Info: 2016 Canadian Digestive Diseases Week, CDDW 2016.
Montreal, QC, United States. 26 Feb 2016-29 Feb 2016
- 43 Qiu et al., Hepatology 2017, vol. 65(5), p. 1655-1669.
- 15 44 Imagawa et al., Sci Rep.2017, 7:41806.
- 45 Kang et al., J Pathol Transl Med. 2019 May 16. doi: 10.4132/jptm.2019.05.03. [Epub ahead
of print]
- 46 Takahashi et al., Eur J Gastroenterol Hepatol. 2007, vol. 19(11), p. 942-6.
- 20 47 Shimizu et al., Am J Transplant. 2011, vol. 11(2), p. 394-398.
- 48 Krawczyk et al., Ann Hepatol. 2012, vol. 11(5), p. 710-744.
- 49 Sharma et al., BMC Gastroenterol. 2018, vol. 18(1), p. 107.
- 50 Sattler et al., Journal of Hepatology 2017, vol. 66, No. 1, Suppl. S, pp. S177. Meeting Info.:
25 International Liver Congress / 52nd Annual Meeting of the European-Association-for-the-Study-
of-the-Liver. Amsterdam, NETHERLANDS. April 19-23, 2017. European Assoc Study Liver.
- 51 Jung et al., J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2007, vol. 44(4), p. 453-458.
- 52 Sciveres. Digestive и Liver Disease 2010, vol. 42, Supp. SUPPL. 5, pp. S329. Abstract
30 Number: C018. Meeting Info: 17th National Congress SIGENP. Pescara, Italy. 07 Oct 2010-09
Oct 2010
- 53 Sohn et al., Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr. 2019, vol. 22(2), p. 201-206.
- 54 Ho et al., Pharmacogenet Genomics. 2010, vol. 20(1), p. 45-57.
- 35 55 Wang et al., Hepatol Res. 2018, vol. 48(7), p. 574-584.
- 56 Shaprio et al., J Hum Genet. 2010, vol. 55(5), p. 308-313.
- 57 Bounford. University of Birmingham. Dissertation Abstracts International, (2016) Vol. 75,
No. 1C.Order No.: AAI10588329. ProQuest Dissertations & Theses.
- 40 58 Stolz et al., Aliment Pharmacol Ther. 2019, vol. 49(9), p. 1195-1204.
- 59 Jankowska et al., J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014, vol. 58(1), p. 92-95.
- 60 Kim. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2016, vol. 62, Supp. SUPPL. 1,
pp. 620. Abstract Number: H-P-045. Meeting Info: 49th Annual Meeting of the European Society
45 for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, ESPGHAN 2016. Athens, Greece. 25
May 2016-28 May 2016.
- 61 Pauli-Magnus et al., Hepatology 2003, vol. 38, No. 4 Suppl. 1, pp. 518A. print. Meeting
Info.: 54th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. Boston,

MA, USA. October 24-28, 2003. American Association for the Study of Liver Diseases.

⁶² Li et al., *Hepatology International* 2017, vol. 11, No. 1, Supp. Supplement 1, pp. S362. Abstract Number: PP0347. Meeting Info: 26th Annual Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver, APASL 2017. Shanghai, China. 15 Feb 2017-19 Feb 2017.

⁶³ Rumbo et al., *Transplantation* 2018, vol. 102, No. 7, Supp. Supplement 1, pp. S848. Abstract Number: P.752. Meeting Info: 27th International Congress of The Transplantation Society, TTS 2018. Madrid, Spain. 30 Jun 2018-05 Jul 2018.

⁶⁴ Lee et al., *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2017, vol. 20(2), p. 114-123.

⁶⁵ Sherrif et al., *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2013, vol. 33, No. 8, pp. 1266-1270.

⁶⁶ Blackmore et al., *J Clin Exp Hepatol.* 2013, vol. 3(2), p. 159-161.

⁶⁷ Matte et al., *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010, vol. 51(4), p. 488-493.

⁶⁸ Lin et al., *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2018, vol. 20(9), p. 758-764.

⁶⁹ Harmanci et al., *Experimental и Clinical Transplantation* 2015, vol. 13, Supp. SUPPL. 2, pp. 76. Abstract Number: P62. Meeting Info: 1st Congress of the Turkic World Transplantation Society. Astana, Kazakhstan. 20 May 2015-22 May 2015.

⁷⁰ Herbst et al., *Mol Cell Probes.* 2015, vol. 29(5), p. 291-298.

⁷¹ Moghadamrad et al., *Hepatology.* 2013, vol. 57(6), p. 2539-2541.

⁷² Holz et al., *Zeitschrift fur Gastroenterologie* 2016, vol. 54, No. 8. Abstract Number: KV275. Meeting Info: Viszeralmedizin 2016, 71. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft fur Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten mit Sektion Endoskopie - 10. Herbsttagung der Deutschen Gesellschaft fur Allgemein- und Viszeralchirurgie. Hamburr, Germany. 21 Sep 2016-24 Sep 2016.

⁷³ Wangetal., *PLoS One.* 2016; vol. 11(4): e0153114.

⁷⁴ Hao et al., *International Journal of Clinical and Experimental Pathology* 2017, vol. 10(3), p. 3480-3487.

⁷⁵ Arnell et al., *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010, vol. 51(4), p. 494-499.

⁷⁶ Sharma et al., *Indian Journal of Gastroenterology* 2017, vol. 36, No. 1, Supp. Supplement 1, pp. A99. Abstract Number: M-20. Meeting Info: 58th Annual Conference of the Indian Society of Gastroenterology, ISGCON 2017. Bhubaneswar, India. 14 Dec 2017-17 Dec 2017.

⁷⁷ Beausejour et al., *Can J Gastroenterol.* 2011, vol. 25(6), p. 311-314.

⁷⁸ Imagawa et al., *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2016, vol. 63, Supp. Supplement 2, pp. S51. Abstract Number: 166. Meeting Info: World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology и Nutrition 2016. Montreal, QC, Canada. 05 Oct 2016-08 Oct 2016.

⁷⁹ Peng et al., *Zhonghua er ke za zhi (Chinese journal of pediatrics)* 2018, vol. 56, No. 6, pp. 440-444.

⁸⁰ Tibesar et al., *Case Rep Pediatr.* 2014, vol. 2014: 185923.

⁸¹ Ng et al., *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2018, vol. 66, Supp. Supplement 2, pp. 860. Abstract Number: H-P-127. Meeting Info: 51st Annual Meeting European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, ESPGHAN 2018. Geneva, Switzerland. 09 May 2018-12 May 2018.

⁸² Wonget al., Clin Chem. 2008, vol. 54(7), p. 1141-1148.

⁸³ Pauli-Magnus et al., J Hepatol. 2005, vol. 43(2), p. 342-357.

⁸⁴ Jericho et al., Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 60, vol. 3, p. 368-374.

⁸⁵ Scheimann et al., Gastroenterology 2007, vol. 132, No. 4, Suppl. 2, pp. A452. Meeting Info.: Digestive Disease Week Meeting/108th Annual Meeting of the American-Gastroenterological-Association. Washington, DC, USA. May 19-24, 2007. Amer Gastroenterol Assoc; Amer Assoc Study Liver Dis; Amer Soc Gastrointestinal Endoscopy; Soc Surg Alimentary Tract.

⁸⁶ Jaquotot-Haerranz et al., Rev Esp Enferm Dig. 2013, vol. 105(1), p.52-54.

⁸⁷ Khosla et al., American Journal of Gastroenterology 2015, vol. 110, No. Suppl. 1, pp. S397. Meeting Info.: 80th Annual Scientific Meeting of the American-College-of-Gastroenterology. Honolulu, HI, USA. October 16 -21, 2015.

⁸⁸ Droge et al., J Hepatol. 2017, vol. 67(6), p. 1253-1264.

⁸⁹ Liu et al., Liver International 2010, vol. 30(6), p. 809-815.

⁹⁰ Chen et al., Journal of Pediatrics 2002, vol. 140(1), p. 119-124.

⁹¹ патент США No. 9295677

В некоторых воплощениях мутация в ABCB11 выбрана из A167T, G238V, V284L, E297G, R470Q, R470X, D482G, R487H, A570T, N591S, A865V, G982R, R1153C и R1268Q.

Предложены способы лечения PFIC (например PFIC-1 и PFIC-2) у субъекта, которые включают выполнение анализа образца, полученного от субъекта, чтобы определить, есть ли у субъекта мутация, ассоциированная с PFIC (например, мутация ATP8 B1, ABCB11, ABCB4, TJP2, NR1H4 или Myo5b), и введение (например, специфическое или селективное введение) терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, у которого определена мутация, ассоциированная с PFIC. В некоторых воплощениях мутация представляет собой мутацию ATP8 B1 или ABCB11. Например, мутация, представленная в любой из Таблиц 1-4. В некоторых воплощениях мутация в ATP8 B1 выбрана из L127P, G308V, T456M, D554N, F529del, I661T, E665X, R930X, R952X, R1014X и G1040R. В некоторых воплощениях мутация в ABCB11 выбрана из A167T, G238V, V284L, E297G, R470Q, R470X, D482G, R487H, A570T, N591S, A865V, G982R, R1153C и R1268Q.

Также предложены способы лечения PFIC (например PFIC-1 и PFIC-2) у субъекта, нуждающегося в этом, включающие: (а) обнаружение мутации, ассоциированной с PFIC (например, мутация ATP8 B1, ABCB11, ABCB4, TJP2, NR1H4 или Myo5b) у субъекта; и (б) введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых воплощениях способы лечения PFIC могут включать введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, имеющему мутацию, ассоциированную с PFIC (например, мутацию ATP8 B1, ABCB11, ABCB4, TJP2, NR1H4 или Myo5b). В некоторых воплощениях мутация представляет собой мутацию ATP8 B1 или ABCB11. Например, мутация, представленная в любой из Таблиц 1-4. В некоторых воплощениях мутация в ATP8 B1 выбрана из L127P, G308V, T456M, D554N, F529del, I661T, E665X, R930X, R952X, R1014X и G1040R. В некоторых воплощениях мутация в ABCB11 выбрана из A167T, G238V, V284L, E297G, R470Q, R470X, D482G, R487H, A570T, N591S, A865V, G982R, R1153C и R1268Q.

В некоторых воплощениях изобретения субъект определен как имеющий мутацию, ассоциированную с PFIC, у субъекта или в образце биопсии из субъекта с помощью

любых признанных в данной области тестов, включая секвенирование следующего поколения (NGS). В некоторых воплощениях изобретения субъект определен как имеющий мутацию, ассоциированную с PFIC, с использованием одобренного регулирующим органом, например, одобренного FDA теста или анализа для идентификации мутации, ассоциированной с PFIC, у субъекта или образца биопсии из субъекта, либо путем выполнения любого из неограничивающих примеров анализов, описанных в данном документе. Дополнительные методы диагностики PFIC описаны в Gunaydin, M. et al., *Hepat Med.* 2018, vol. 10, p. 95-104, полностью включенном в настоящий документ ссылкой.

В некоторых воплощениях лечение PFIC (например PFIC-1 или PFIC-2) снижает уровень сывороточных желчных кислот у субъекта. В некоторых воплощениях уровень сывороточных желчных кислот определяют, например, с помощью ферментативного анализа ELISA или анализов для измерения общего количества желчных кислот, как описано в Danese et al., *PLoS One.* 2017, vol. 12(6): e0179200, полностью включенном в настоящий документ ссылкой. В некоторых воплощениях уровень сывороточных желчных кислот может снижаться, например, на 10-40%, 20-50%, 30-60%, 40-70%, 50-80% или более 90% от уровня сывороточных желчных кислот до введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых воплощениях лечение PFIC включает лечение зуда.

Поскольку LBAT экспрессируется на гепатоцитах, LBAT и вещества с двойным ингибированием ASBT/LBAT должны иметь по меньшей мере некоторую биодоступность и свободную фракцию в крови. Поскольку соединения-ингибиторы LBAT должны переноситься только из кишечника в печень, ожидается, что относительно низкая системная экспозиция таких соединений будет достаточной, тем самым минимизируя потенциальный риск любых побочных эффектов в остальной части тела. Ожидается, что ингибирование LBAT и ASBT будет иметь по меньшей мере аддитивный эффект в снижении концентрации внутрипеченочных желчных кислот. Также ожидается, что двойной ингибитор ASBT/LBAT может снижать уровни желчных кислот, не вызывая диареи, как это иногда наблюдается с ингибиторами ASBT.

Ожидается, что соединения, обладающие высокой эффективностью ингибирования LBAT и достаточной биодоступностью, будут особенно подходящими для лечения гепатита. Ожидается, что соединения, обладающие активностью двойного ингибирования ASBT/LBAT и достаточной биодоступностью, будут особенно подходящими для лечения неалкогольного стеатогепатита (NASH).

NASH представляет собой распространенное и серьезное хроническое заболевание печени, которое имеет сходство с алкогольной болезнью печени, но встречается у людей, которые пьют мало или совсем не употребляют алкоголь. У пациентов с NASH накопление жира в печени, известное как неалкогольная жировая болезнь печени (NAFLD) или стеатоз, и другие факторы, такие как высокий уровень холестерина LDL и инсулинорезистентность, вызывают хроническое воспаление в печени и могут привести к прогрессирующему рубцеванию ткани, известному как фиброз, и циррозу, за которыми в конечном итоге следует печеночная недостаточность и смерть. Было обнаружено, что у пациентов с NASH общие концентрации сывороточных желчных кислот значительно выше, чем у здоровых субъектов в условиях голодания (увеличение NASH в 2,2-2,4 раза) и во всех временных точках после приема пищи (увеличение NASH в 1,7 2,2 раза). Они вызваны повышенным содержанием первичных и вторичных желчных кислот, конъюгированных с таурином и глицином. Пациенты с NASH демонстрировали более высокую вариабельность профиля желчных кислот натощак и после приема

пищи. Эти результаты показывают, что пациенты с NASH имеют более высокое воздействие желчных кислот натощак и после приема пищи, включая более гидрофобные и цитотоксические вторичные виды. Повышенное воздействие желчных кислот может быть связано с повреждением печени и патогенезом NAFLD и NASH (Ferslew et al., Dig Dis Sci. 2015, vol. 60, p. 3318-3328). Следовательно, вероятно, что ингибирование ASBT и/или LBAT будет полезным для лечения NASH.

NAFLD характеризуется стеатозом печени без вторичных причин стеатоза печени, включая чрезмерное употребление алкоголя, другие известные заболевания печени или длительный прием стеатогенных медикаментов (Chalasani et al., Hepatology 2018, vol. 67 (1), p. 328-357). NAFLD можно разделить на неалкогольную жировую болезнь печени (NAFL) и неалкогольный стеатогепатит (NASH). Согласно Chalasani et al., NAFL определяют как наличие не менее 5% стеатоза печени без признаков гепатоцеллюлярного повреждения в виде баллонирования гепатоцитов. NASH определяют как наличие не менее 5% стеатоза печени и воспаления с повреждением гепатоцитов (например баллонированием), с фиброзом печени или без него. NASH также часто связан с воспалением и фиброзом печени, который может прогрессировать до цирроза, терминальной стадии заболевания печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Хотя фиброз печени не всегда присутствует при NASH, тяжесть фиброза, если она присутствует, может быть связана с долгосрочными последствиями.

Существует множество подходов, используемых для оценки наличия у субъекта NAFLD и, в случае наличия, степени тяжести заболевания, включая дифференциацию NAFLD на NAFL или NASH. В некоторых воплощениях степень тяжести NAFLD можно оценить с помощью NAS. В некоторых воплощениях обработку NAFLD можно оценить с помощью NAS. В некоторых воплощениях NAS может быть определен, как описано в Kleiner et al., Hepatology. 2005, 41(6): 1313-1321, которая полностью включена в настоящий документ ссылкой. См., например, Таблицу 6, где представлена упрощенная схема NAS, адаптированная Kleiner.

Таблица 6. Пример оценки активности NAFLD (NAS) со стадией фиброза

Признак	Степень	Балл
Стеатоз	<5%	0
	5-33%	1
	>33-66%	2
	>66%	3
Лобулярное воспаление	Без очагов	0
	<2 очагов/200х	1
	2-4 очага/200х	2
	>4 очагов/200х	3

5	Баллонирующая дегенерация	Нет	0
		Незначительно	1
		Много клеток/Выраженное баллонирование	2
10	Фиброз	Нет	0
		Перисинусоидальный или перипортальный	1
		Перисинусоидальный и портальный/перипортальный	2
		Мостовидный фиброз	3
		Цирроз	4

В некоторых воплощениях NAS определяют неинвазивно, например, как описано в публикации заявки США №2018/0140219, которая полностью включена в настоящий документ ссылкой. В некоторых воплощениях NAS определяют для образца от субъекта до введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых воплощениях NAS определяют в течение периода времени или после периода введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых воплощениях более низкий балл NAS в течение периода времени или после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли по сравнению с периодом до введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли указывает на лечение NAFLD (например, NASH). Например, уменьшение NAS на 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 указывает на лечение NAFLD (например, NASH). В некоторых воплощениях NAS после введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли составляет 7 или меньше. В некоторых воплощениях NAS в течение периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли составляет 5 или меньше, 4 или меньше, 3 или меньше, или 2 или меньше. В некоторых воплощениях NAS в течение периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли составляет 7 или меньше. В некоторых воплощениях NAS в течение периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли составляет 5 или меньше, 4 или меньше, 3 или меньше, или 2 или меньше. В некоторых воплощениях NAS после периода введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли составляет 7 или меньше. В некоторых воплощениях NAS после периода введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли составляет 5 или меньше, 4 или меньше, 3 или меньше, или 2 или меньше.

Дополнительные подходы к определению и оценке NASH у субъекта включают определение одного или более из следующих: стеатоз печени (например, накопление жира в печени); воспаление печени; биомаркеры, указывающие на одно или более из поражения печени, воспаления печени, фиброза печени и/или цирроза печени (например, сывороточные маркеры и панели). Дополнительные примеры физиологических показателей NASH могут включать морфологию печени, эластичность печени и размер или массу печени субъекта. В некоторых воплощениях NASH у субъекта подтверждают накоплением печеночного жира и обнаружением биомаркера, указывающего на повреждение печени. Например, повышенный уровень ферритина в сыворотке и низкие титры аутоантител в сыворотке могут быть общими признаками NASH.

В некоторых воплощениях способы оценки NASH включают магнитно-резонансную томографию либо с помощью спектроскопии, либо с помощью протонной плотности

жировой фракции (MRI-PDFF) для количественной оценки стеатоза, транзистентной эластографии (FIBROSCAN®), градиента венозного давления в печени (HPVG), измерения эластичности печени с помощью MRE для диагностики значительного фиброза и/или цирроза печени и оценки гистологических особенностей биопсии печени.

5 В некоторых воплощениях магнитно-резонансную томографию используют для обнаружения одного или более из стеатогепатита (NASH-MRI), фиброза печени (Fibro-MRI) и стеатоза. См., например, публикации заявок США №2016/146715 и 2005/0215882, каждая из которых полностью включена в настоящий документ ссылкой.

В некоторых воплощениях лечение NASH может включать уменьшение одного или
10 более симптомов, связанных с NASH; уменьшение степени стеатоза печени; снижение NAS; уменьшение воспаления печени; снижение уровня биомаркеров, указывающих на одно или более из повреждения печени, воспаления, фиброза печени и/или цирроза печени; и уменьшение фиброза и/или цирроза, отсутствие дальнейшего прогрессирования фиброза и/или цирроза, или замедление прогрессирования фиброза и/или цирроза у
15 субъекта после введения одной или более доз соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых воплощениях лечение NASH включает уменьшение одного или более симптомов, связанных с NASH, у субъекта. Типичные симптомы могут включать один или более из следующих симптомов: увеличение печени, усталость, боль в правом
20 подреберье, вздутие живота, увеличение кровеносных сосудов непосредственно под поверхностью кожи, увеличение молочных желез у мужчин, увеличение селезенки, красные ладони, желтуха и зуд. В некоторых воплощениях у субъекта нет симптомов. В некоторых воплощениях общая масса тела субъекта не увеличивается. В некоторых воплощениях общая масса тела субъекта уменьшается. В некоторых воплощениях
25 индекс массы тела (BMI) субъекта не увеличивается. В некоторых воплощениях индекс массы тела (BMI) у субъекта снижается. В некоторых воплощениях соотношение талии и бедер (Waist To Hip, WTH) субъекта не увеличивается. В некоторых воплощениях соотношение талии и бедер (WTH) субъекта уменьшается.

В некоторых воплощениях лечение NASH можно оценить путем измерения стеатоза
30 печени. В некоторых воплощениях изобретения лечение NASH включает уменьшение стеатоза печени после введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в данном документе. В некоторых воплощениях стеатоз печени определяют одним или более способами, выбранными из группы, состоящей из ультрасонографии, компьютерной томографии (СТ), магнитно-резонансной томографии,
35 магнитно-резонансной спектроскопии (MRS), магнитно-резонансной эластографии (MRE), транзистентной эластографии (TE) (например, FIBROSCAN®), измерения размера или массы печени или с помощью биопсии печени (см., например, Di Lascio et al., Ultrasound Med Biol. 2018, vol. 44(8), p. 1585-1596; Lv et al., J Clin Transl Hepatol. 2018, vol. 6(2), p. 217-221; Reeder et al., J Magn Reson Imaging. 2011, vol. 34(4), spcone; и de Ledinghen
40 V, et al., J Gastroenterol Hepatol. 2016, vol. 31(4), p. 848-855, каждый из которых полностью включен в настоящий документ ссылкой). Субъект с диагнозом NASH может иметь стеатоз печени более чем примерно 5%, например, от примерно 5% до примерно 25%, от примерно 25% до примерно 45%, от примерно 45% до примерно 65% или более чем примерно 65% стеатоза печени. В некоторых воплощениях изобретения субъект со
45 стеатозом печени от более чем примерно 5% до примерно 33% имеет стеатоз печени 1 стадии, субъект со стеатозом печени от примерно 33% до примерно 66% имеет стеатоз печени 2 стадии, и субъект со стеатозом печени более чем примерно 66% стеатоза печени имеет стеатоз печени 3 стадии.

В некоторых воплощениях степень стеатоза печени определяют до введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых воплощениях степень стеатоза печени определяют в течение периода времени или после периода введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

5 В некоторых воплощениях изобретения снижение степени стеатоза печени в течение периода времени или после периода введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли по сравнению с тем, что было до введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, указывает на лечение NASH. Например, уменьшение степени стеатоза печени от примерно 1% до примерно 50%, от
10 примерно 25% до примерно 75% или от примерно 50% до примерно 100% указывает на лечение NASH. В некоторых воплощениях снижение степени стеатоза печени на примерно 5%, примерно 10%, примерно 15%, примерно 20%, примерно 25%, примерно 30%, примерно 35%, примерно 40%, примерно 45%, примерно 50%, примерно 55%, примерно 60%, примерно 65%, примерно 70%, примерно 75%, примерно 80%, примерно
15 85%, примерно 90% или примерно 95% указывает на лечение NASH.

В некоторых воплощениях наличие воспаления печени определяют одним или более методами, выбранными из группы, состоящей из биомаркеров, указывающих на воспаление печени, и образца(ов) биопсии печени из субъекта. В некоторых воплощениях степень тяжести воспаления печени определяют по образцу(ам) биопсии печени из
20 субъекта. Например, воспаление печени в образце биопсии печени можно оценить, как описано в Kleiner et al., *Hepatology* 2005, vol. 41(6), p. 1313-1321 и Brunt et al., *Am J Gastroenterol* 1999, vol. 94, p. 2467-2474, каждый из которых включен в данный документ ссылкой полностью. В некоторых воплощениях степень тяжести воспаления печени определяют до введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой
25 соли. В некоторых воплощениях степень тяжести воспаления печени определяют в течение периода времени или после периода введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых воплощениях изобретения снижение тяжести воспаления печени в течение периода времени или после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли по
30 сравнению с тем, что было до введения соединения формулы (I) или ее фармацевтически приемлемой соли, указывает на лечение NASH. Например, уменьшение тяжести воспаления печени от примерно 1% до примерно 50%, от примерно 25% до примерно 75% или от примерно 50% до примерно 100% указывает на лечение NASH. В некоторых воплощениях снижение тяжести воспаления печени примерно на 5%, примерно 10%,
35 примерно 15%, примерно 20%, примерно 25%, примерно 30%, примерно 35%, примерно 40%, примерно 45%, примерно 50%, примерно 55%, примерно 60%, примерно 65%, примерно 70%, примерно 75%, примерно 80%, примерно 85%, примерно 90% или примерно 95% указывает на лечение NASH.

В некоторых воплощениях лечение NASH включает лечение фиброза и/или цирроза, например, уменьшение тяжести фиброза, отсутствие дальнейшего прогрессирования
40 фиброза и/или цирроза печени или замедление прогрессирования фиброза и/или цирроза. В некоторых воплощениях наличие фиброза и/или цирроза определяют одним или несколькими способами, выбранными из группы, состоящей из транзиторной эластографии (например, FIBROSCAN®), неинвазивных маркеров фиброза печени и
45 гистологических характеристик биопсии печени. В некоторых воплощениях степень тяжести (например, стадию) фиброза определяют одним или более способами, выбранными из группы, состоящей из транзиторной эластографии (например, FIBROSCAN®), системы оценок фиброза, биомаркеров фиброза печени (например,

неинвазивные биомаркеры) и градиента печеночного венозного давления (HVPG).

Неограничивающие примеры систем оценок фиброза включают систему оценок фиброза NAFLD (см., например, Angulo et al., *Hepatology* 2007, vol. 45 (4), p. 846-54), систему оценок фиброза в Brunt et al., *Am. J. Gastroenterol.* 1999, vol. 94, p. 2467-2474, систему оценок фиброза в Kleiner et al., *Hepatology* 2005, vol. 41(6), p. 1313-1321, и систему оценок фиброза ISHAK (см. Ishak et al., *J. Hepatol.* 1995, vol. 22, p. 696-699), содержание каждого из которых полностью включено в настоящий документ ссылкой.

В некоторых воплощениях степень тяжести фиброза определяют до введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых воплощениях степень тяжести фиброза определяют в течение периода времени или после периода введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых воплощениях изобретения снижение степени тяжести фиброза в течение периода времени или после периода введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли по сравнению с тем, что было до введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, указывает на лечение NASH.

В некоторых воплощениях уменьшение тяжести фиброза, отсутствие дальнейшего прогрессирования фиброза и/или цирроза или замедление прогрессирования фиброза и/или цирроза указывает на лечение NASH. В некоторых воплощениях степень тяжести фиброза определяют с использованием системы оценки, такой как любая из систем оценки фиброза, описанных в данном документе, например, оценка может указывать на стадию фиброза, например, стадию 0 (без фиброза), стадию 1, стадию 2, стадию 3 и стадию 4 (цирроз) (см., например, Kleiner et al.). В некоторых воплощениях снижение стадии фиброза представляет собой уменьшение степени тяжести фиброза. Например, уменьшение на 1, 2, 3 или 4 стадии является уменьшением степени тяжести фиброза. В некоторых воплощениях уменьшение стадии, например, от стадии 4 до стадии 3, от стадии 4 до стадии 2, от стадии 4 до стадии 1, от стадии 4 до стадии 0, от стадии 3 до стадии 2, от стадии 3 до стадии 1, от стадии 3 до стадии 0, от стадии 2 до стадии 1, от стадии 2 до стадии 0 или от стадии 1 до стадии 0 указывает на лечение NASH. В некоторых воплощениях стадия фиброза уменьшается от стадии 4 до стадии 3, от стадии 4 до стадии 2, от стадии 4 до стадии 1, от стадии 4 до стадии 0, от стадии 3 до стадии 2, от стадии 3 до стадии 1, от стадии 3 до стадии 0, от стадии 2 до стадии 1, от стадии 2 до стадии 0 или от стадии 1 до стадии 0 после введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, по сравнению с тем, что было до введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых воплощениях стадия фиброза уменьшается от стадии 4 до стадии 3, от стадии 4 до стадии 2, от стадии 4 до стадии 1, от стадии 4 до стадии 0, от стадии 3 до стадии 2, от стадии 3 до стадии 1, от стадии 3 до стадии 0, от стадии 2 до стадии 1, от стадии 2 до стадии 0 или от стадии 1 до стадии 0 в течение периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли по сравнению с тем, что было до введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых воплощениях стадия фиброза уменьшается от стадии 4 до стадии 3, от стадии 4 до стадии 2, от стадии 4 до стадии 1, от стадии 4 до стадии 0, от стадии 3 до стадии 2, от стадии 3 до стадии 1, от стадии 3 до стадии 0, от стадии 2 до стадии 1, от стадии 2 до стадии 0 или от стадии 1 до стадии 0 после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли их по сравнению с тем, что было до введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых воплощениях присутствие NASH определяют одним или более биомаркерами, указывающими на один или более из следующих признаков: повреждение

печени, воспаление, фиброз печени и/или цирроз печени, или системами их оценок. В некоторых воплощениях степень тяжести NASH определяют одним или более биомаркерами, указывающими на один или более из следующих признаков: повреждение печени, воспаление, фиброз печени и/или цирроз печени, или системами их оценок.

- 5 Уровень биомаркера можно определить, например, путем измерения, количественной оценки и мониторинга уровня экспрессии гена или мРНК, кодирующей биомаркер и/или пептид или белок биомаркера. Неограничивающие примеры биомаркеров, указывающих на одно или более из поражения печени, воспаления, фиброза печени и/или цирроза печени и/или системы их оценок, включают индекс соотношения
- 10 аспартатаминотрансферазы (AST) и тромбоцитов (APRI); соотношение аспартатаминотрансферазы (AST) и аланинаминотрансферазы (ALT) (AAR); оценка в баллах FIB-4, которая основана на уровнях APRI, аланинаминотрансферазы (ALT) и возрасте субъекта (см., например, McPherson et al., Gut 2010, vol. 59(9), p. 1265-9, которая полностью включена в настоящий документ ссылкой); гиалуриновую кислоту;
- 15 провоспалительные цитокины; панель биомаркеров, состоящую из $\alpha 2$ -макроглобулина, гаптоглобина, аполипопротеина A1, билирубина, гамма-глутамилтранспептидазы (GGT) во взаимосвязи с возрастом и полом субъекта для измерения фиброза и некровоспалительной активности в печени (например, FIBROTEST®, FIBROSURE®), панель биомаркеров, состоящую из билирубина, гамма-глутамилтрансферазы,
- 20 гиалуриновой кислоты, $\alpha 2$ -макроглобулина во взаимосвязи с возрастом и полом субъекта (например, HEPAScore®; см., например, Adams et al., Clin. Chem. 2005, vol. 51(10), p. 1867-1873), и панель биомаркеров, состоящую из тканевого ингибитора металлопротеиназы-1, гиалуриновой кислоты и $\alpha 2$ -макроглобулина (например, FIBROSPECT®); панель биомаркеров, состоящую из тканевого ингибитора
- 25 металлопротеиназы 1 (TIMP-1), аминоконцевого пропептида проколлагена III типа (PIINP) и гиалуриновой кислоты (HA) (например, оценки генерализованного фиброза печени (ELF), см., например, Lichtinghagen R, et al., J Hepatol. 2013 Aug; 59(2):236-42, который полностью включен в настоящий документ ссылкой). В некоторых воплощениях наличие фиброза определяют по одному или более показателям FIB-4,
- 30 панели биомаркеров, состоящей из $\alpha 2$ -макроглобулина, гаптоглобина, аполипопротеина A1, билирубина, гамма-глутамилтранспептидазы (GGT) во взаимосвязи с возрастом и полом субъекта для измерения фиброза и некровоспалительной активности в печени (например, FIBROTEST®, FIBROSURE®), панели биомаркеров, состоящей из билирубина, гамма-глутамилтрансферазы, гиалуриновой кислоты, $\alpha 2$ -макроглобулина во взаимосвязи
- 35 с возрастом и полом субъекта (например, HEPAScore®; см., например, Adams et al., Clin. Chem. 2005, vol. 51(10), p. 1867-1873), и панели биомаркеров, состоящей из тканевого ингибитора металлопротеиназы-1, гиалуриновой кислоты и $\alpha 2$ -макроглобулина (например, FIBROSPECT®); и панели биомаркеров, состоящей из тканевого ингибитора металлопротеиназы 1 (TIMP-1), аминоконцевого пропептида проколлагена III типа
- 40 (PIINP) и гиалуриновой кислоты (HA) (например, оценка генерализованного фиброза печени (ELF)). В некоторых воплощениях уровень аспартатаминотрансферазы (AST) не увеличивается. В некоторых воплощениях уровень аспартатаминотрансферазы (AST) снижается. В некоторых воплощениях уровень аланинаминотрансферазы (ALT) не увеличивается. В некоторых воплощениях уровень аланинаминотрансферазы (ALT) снижается. В некоторых воплощениях «уровень» фермента относится к концентрации фермента, например, в крови. Например, уровень AST или ALT может быть выражен в единицах/л.

В некоторых воплощениях степень тяжести фиброза определяют одним или более

из оценки FIB-4, панели биомаркеров, состоящей из α 2-макроглобулина, гаптоглобина, аполипопротеина A1, билирубина, гамма-глутамилтранспептидазы (GGT) во взаимосвязи с возрастом и полом субъекта для измерения фиброза и некровоспалительной активности в печени (например, FIBROTEST®, FIBROSURE®), панели биомаркеров, состоящей из билирубина, гамма-глутамилтрансферазы, гиалуроновой кислоты, α 2-макроглобулина во взаимосвязи с возрастом и полом субъекта (например, HEPAScore®; см., например, Adams et al., Clin. Chem. 2005, vol. 51(10), p. 1867-1873, который полностью включен в настоящий документ ссылкой), и панели биомаркеров, состоящей из тканевого ингибитора металлопротеиназы-1, гиалуроновой кислоты и α 2-макроглобулина (например, FIBROSPECT®); и панели биомаркеров, состоящей из тканевого ингибитора металлопротеиназы 1 (TIMP-1), аминоконцевого пропептида проколлагена III типа (PIIINP) и гиалуроновой кислоты (HA) (например, оценка генерализованного фиброза печени (ELF)).

В некоторых воплощениях воспаление печени определяют по уровню биомаркеров воспаления печени, например, провоспалительных цитокинов. Неограничивающие примеры биомаркеров, указывающих на воспаление печени, включают интерлейкин (IL)-6, интерлейкин (IL)-1 β , фактор некроза опухоли (TNF)- α , трансформирующий фактор роста (TGF)- β , хемотаксический белок моноцитов (MCP)-1, С-реактивный белок (CRP), PAI-1 и изоформы коллагена, такие как Col1a1, Col1a2 и Col4a1 (см., например, Neuman, et al., Can. J. Gastroenterol. Hepatol. 2014, vol. 28(11), p. 607-618 и патент США №9872844, каждый из которых полностью включен в настоящий документ ссылкой). Воспаление печени также можно оценить по изменению инфильтрации макрофагами, например, по изменению уровня экспрессии CD68. В некоторых воплощениях воспаление печени может быть определено путем измерения или мониторинга сывороточных уровней или циркулирующих уровней одного или более из интерлейкина (IL)-6, интерлейкина (IL)-1 β , фактора некроза опухоли (TNF)- α , трансформирующего фактора роста (TGF)- β , хемотаксического белка моноцитов (MCP)-1 и С-реактивного белка (CRP).

В некоторых воплощениях уровень одного или более биомаркеров, указывающих на одно или более из повреждения печени, воспаления, фиброза печени и/или цирроза печени, определяют для образца от субъекта до введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых воплощениях уровень одного или более биомаркеров, указывающих на одно или более из повреждения печени, воспаления, фиброза печени и/или цирроза печени, определяют в течение периода времени или после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых воплощениях снижение уровня одного или более биомаркеров, указывающих на одно или более из повреждения печени, воспаления, фиброза печени и/или цирроза печени в течение периода времени или после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли по сравнению с тем, что было до введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, указывает на лечение NASH. Например, снижение уровня одного или более биомаркеров, указывающих на одно или более из повреждения печени, воспаления, фиброза печени и/или цирроза печени, на по меньшей мере примерно 5%, по меньшей мере примерно 10%, по меньшей мере примерно 15%, по меньшей мере примерно 20%, по меньшей мере примерно 25%, по меньшей мере примерно 30%, по меньшей мере примерно 35%, по меньшей мере примерно 40%, по меньшей мере примерно 45%, по меньшей мере примерно 50%, по меньшей мере примерно 55%, по меньшей мере примерно 60%, по меньшей мере примерно 65%, по меньшей мере примерно 70%, по меньшей мере примерно 75%, по меньшей мере примерно 80%, по меньшей мере

примерно 85%, по меньшей мере примерно 90%, по меньшей мере примерно 95% или по меньшей мере примерно 99% указывает на лечение NASH. В некоторых воплощениях снижение уровня одного или более биомаркеров, указывающих на одно или более из повреждения печени, воспаления, фиброза печени и/или цирроза печени, после введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, составляет по меньшей мере примерно 5%, по меньшей мере примерно 10%, по меньшей мере примерно 15%, по меньшей мере примерно 20%, по меньшей мере примерно 25%, по меньшей мере примерно 30%, по меньшей мере примерно 35%, по меньшей мере примерно 40%, по меньшей мере, примерно 45%, по меньшей мере, примерно 50%, по меньшей мере, примерно 55%, по меньшей мере, примерно 60%, по меньшей мере, примерно 65%, по меньшей мере, примерно 70%, по меньшей мере, примерно 75%, по меньшей мере, примерно 80%, по меньшей мере примерно 85%, по меньшей мере примерно 90%, по меньшей мере примерно 95% или по меньшей мере примерно 99%. В некоторых воплощениях уровень одного или более биомаркеров, указывающих на одно или более из повреждения печени, воспаления, фиброза печени и/или цирроза печени, в течение периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли составляет по меньшей мере примерно 5%, по меньшей мере примерно 10%, по меньшей мере примерно 15%, по меньшей мере примерно 20%, по меньшей мере примерно 25%, по меньшей мере примерно 30%, по меньшей мере примерно 35%, по меньшей мере примерно 40%, по меньшей мере примерно 45%, по меньшей мере примерно 50%, по меньшей мере примерно 55%, по меньшей мере примерно 60%, по меньшей мере примерно 65%, по меньшей мере примерно 70%, по меньшей мере примерно 75%, по меньшей мере примерно 80%, по меньшей мере примерно 85%, по меньшей мере примерно 90%, по меньшей мере примерно 95% или по меньшей мере примерно 99%. В некоторых воплощениях уровень одного или более биомаркеров, указывающих на одно или более из повреждения печени, воспаления, фиброза печени и/или цирроза печени, после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли составляет по меньшей мере примерно 5%, по меньшей мере примерно 10%, по меньшей мере примерно 15%, по меньшей мере примерно 20%, по меньшей мере примерно 25%, по меньшей мере примерно 30%, по меньшей мере примерно 35%, по меньшей мере примерно 40%, по меньшей мере примерно 45%, по меньшей мере примерно 50%, по меньшей мере примерно 55%, по меньшей мере примерно 60%, по меньшей мере примерно 65%, по меньшей мере примерно 70%, по меньшей мере примерно 75%, по меньшей мере примерно 80%, по меньшей мере примерно 85%, по меньшей мере примерно 90%, по меньшей мере примерно 95% или по меньшей мере примерно 99%.

В некоторых воплощениях лечение NASH снижает уровень сывороточных желчных кислот у субъекта. В некоторых воплощениях уровень сывороточных желчных кислот определяют, например, с помощью ферментативного анализа ELISA или анализов для измерения общего количества желчных кислот, как описано в Danese et al., PLoS One. 2017, vol. 12 (6): e0179200, который полностью включен в настоящий документ ссылкой. В некоторых воплощениях уровень сывороточных желчных кислот может снижаться, например, на 10-40%, 20-50%, 30-60%, 40-70%, 50-80% или более 90% от уровня сывороточных желчных до введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых воплощениях NASH представляет собой NASH с сопутствующим холестазом. При холестазе выделение желчи, в том числе желчных кислот, из печени блокируется. Желчные кислоты могут вызывать повреждение гепатоцитов (см., например, Perez MJ, Briz O. World J. Gastroenterol. 2009, vol. 15(14), p.

1677-1689), вероятно, вызывая или увеличивая прогрессирование фиброза (например, цирроза) и увеличивая риск гепатоцеллюлярной карциномы (см., например, Sorrentino P et al., Dig. Dis. Sci. 2005, vol. 50(6), p. 1130-1135 и Satapathy SK and Sanyal AJ. Semin. Liver Dis. 2015, vol. 35(3), p. 221-235, каждый из которых полностью включен в настоящий документ ссылкой). В некоторых воплощениях лечение NASH включает лечение зуда. В некоторых воплощениях лечение NASH с сопутствующим холестазом включает лечение зуда. В некоторых воплощениях у субъекта с NASH с сопутствующим холестазом наблюдается зуд.

Типичные биомаркеры NASH представлены в Таблице 7.

Таблица 7. Типичные биомаркеры NASH

Биомаркеры фиброза печени

Индекс соотношения аспартатаминотрансферазы (AST) и тромбоцитов (APRI)

Соотношение аспартатаминотрансферазы (AST) и аланинаминотрансферазы (ALT) (AAR)

Балл FIB-4¹

Гиалуроновая кислота

Провоспалительные цитокины

Панель, включающая α 2-макроглобулин, гаптоглобин, аполипопротеин A1, билирубин, гамма-глутамилтранспептидазу (GGT) во взаимосвязи с возрастом и полом субъекта для определения показателя фиброза и некровоспалительной активности в печени (например, FIBROTEST®, FIBROSURE®)

Панель, включающая билирубин, гамма-глутамилтрансферазу, гиалуроновую кислоту, $\alpha 2$ -макроглобулин во взаимосвязи с возрастом и полом субъекта (например, HEPASCOPE®2)

Панель, включающая тканевой ингибитор металлопротеиназ-1, гиалуроновую кислоту и $\alpha 2$ -макроглобулин (например, FIBROSPECT®)

Панель, включающая тканевой ингибитор металлопротеиназ 1 (TIMP-1), аминоконцевой пропептид проколлагена III типа (PIIINP) и гиалуроновую кислоту (HA) (например, оценка генерализованного фиброза печени (ELF)³)

Биомаркеры воспаления печени^{4,5}

Интерлейкин-(IL)6

Интерлейкин-(IL)1 β

Фактор некроза опухоли (TNF)- α

Трансформирующий фактор роста (TGF)- β

Хемотаксический белок моноцитов (MCP)-1

C-реактивный белок (CRP)

PAI-1

Изоформы коллагена (например, Col1a1, Col1a2 и Col4a1)

Изменение инфильтрации макрофагов (например, изменение

уровня экспрессии CD68)

Список литературы для Таблицы 7

¹ McPherson et al., Gut. 2010, vol. 59(9), p. 1265-1269.

² Adams, et al. Clin Chem. 2005, vol. 51(10), p. 1867-1873.

³ Lichtinghagen, et al. J Hepatol. 2013, vol. 59(2), p. 236-242.

⁴ Neuman, et al. Can J Gastroenterol Hepatol. 2014, vol. 28(11), p. 607-618.

⁵ патент США No. 9872844

Некоторые соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли могут иметь более высокую свободную фракцию в плазме. В некоторых воплощениях свободная фракция составляет более чем примерно 0,2%, например, более чем примерно 0,4%, например, более чем примерно 0,6%, например, более чем примерно 0,8%, например, более чем примерно 1,0%, например, больше чем примерно 1,25%, например, более чем примерно 1,5%, например, более чем примерно 1,75%, например, более чем примерно 2,0%, например, более чем примерно 2,5%, например, более чем примерно 3%, например, более чем примерно 4%, например, более чем примерно 5%, например, более чем примерно 7,5%, например, более чем примерно 10%, или, например, более чем примерно 20%.

Некоторые соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли могут

выделяться с мочой. В некоторых воплощениях доля соединения, которая выводится с мочой, составляет более чем примерно 0,2%, например, более чем примерно 0,4%, например, более чем примерно 0,6%, например, более чем примерно 0,8%, например, более чем примерно 1,0%, например, более чем примерно 2%, например, более чем примерно 3%, например, более чем примерно 5%, например, более чем примерно 7,5%, например, более чем примерно 10%, например, более чем примерно 15%, например, более чем примерно 20%, например, более чем примерно 30% или, например, более чем примерно 50%.

После абсорбции из кишечника некоторые соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли могут циркулировать через энтерогепатическую циркуляцию. В некоторых воплощениях доля соединения, которая циркулирует через энтерогепатическую циркуляцию, составляет более чем примерно 0,1%, например, более чем примерно 0,2%, например, более чем примерно 0,3%, например, более чем примерно 0,5%, например, более чем примерно 1,0%, например, более чем примерно 1,5%, например, более чем примерно 2%, например, более чем примерно 3%, например, более чем примерно 5%, например, более чем примерно 7%, например, более чем примерно 10%, например, более чем примерно 15%, например, более чем примерно 20%, например, более чем примерно 30% или, например, более чем примерно 50%.

Некоторые соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли могут вызывать почечную экскрецию солей желчных кислот. В некоторых воплощениях доля циркулирующих желчных кислот, которая выводится почечным путем, составляет более чем примерно 1%, например, более чем примерно 2%, например, более чем примерно 5%, например, более чем примерно 7%, например, более чем примерно 10%, например, более чем примерно 15%, например, более чем примерно 20% или, например, более чем примерно 25%.

Некоторые соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли могут показывать улучшенную или оптимальную проницаемость. Проницаемость может быть измерена в клетках Caco2, и значения даны как значения Парр (кажущаяся проницаемость) в см/с. В некоторых воплощениях проницаемость составляет более чем по меньшей мере примерно $0,1 \times 10^{-6}$ см/с, например, более чем примерно $0,2 \times 10^{-6}$ см/с, например, более чем примерно $0,4 \times 10^{-6}$ см/с, например, более чем примерно $0,7 \times 10^{-6}$ см/с, например, более чем примерно $1,0 \times 10^{-6}$ см/с, например, более чем примерно 2×10^{-6} см/с, например, более чем примерно 3×10^{-6} см/с, например, более чем примерно 5×10^{-6} см/с, например, более чем примерно 7×10^{-6} см/с, например, более чем примерно 10×10^{-6} см/с, например, более чем примерно 15×10^{-6} см/с.

Некоторые соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли могут показывать улучшенную или оптимальную биодоступность. В некоторых воплощениях пероральная биодоступность составляет более чем примерно 5%, например, более чем примерно 7%, например, более чем примерно 10%, например, более чем примерно 15%, например, более чем примерно 20%, например, более чем примерно 30%, например, более чем примерно 40%, например, более чем примерно 50%, например, более чем примерно 60%, например, более чем примерно 70% или например, более чем примерно 80%. В других воплощениях пероральная биодоступность составляет от примерно 10 до примерно 90%, например, от примерно 20 до примерно 80%, например, от примерно 30 до примерно 70% или, например, от примерно 40 до примерно 60%.

Некоторые соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли могут

быть субстратом для соответствующих переносчиков в почках.

Некоторые соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли могут вызывать повышение концентраций желчных кислот в кишечнике, печени и сыворотке, которые не вызывают неблагоприятных желудочно-кишечных эффектов.

5 Некоторые соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли могут снижать концентрацию желчных кислот в печени, не вызывая желудочно-кишечных расстройств, таких как диарея.

Используемые в данном документе термины «лечение», «проводить лечение» и «лечить» относятся к регрессированию, облегчению, отсрочке начала или
10 ингибированию развития заболевания или расстройства или одного или более их симптомов, описанных в данном документе. В некоторых воплощениях лечение можно проводить после развития одного или более симптомов. В других воплощениях лечение можно проводить в отсутствие симптомов. Например, лечение может быть назначено восприимчивому индивидууму до появления симптомов (например, в свете симптомов
15 в анамнезе и/или в свете генетических или других факторов восприимчивости). Лечение также может быть продолжено после исчезновения симптомов, например, для предупреждения или отсрочки их повторного появления.

Подходящая фармацевтически приемлемая соль соединения по изобретению представляет собой, например, соль присоединения основания соединения по
20 изобретению, которая является достаточно кислой, такой как соль щелочного металла (например, соль натрия или калия), соль щелочно-земельного металла (например, соль кальция или магния), соль аммония или соль с органическим основанием, которое дает физиологически приемлемый катион, например, соль с метиламином, диметиламином, триметиламином, пиперидином, морфолином или трис-(2-гидроксиэтил)амином.

25 Некоторые соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли могут иметь хиральные центры и/или геометрические изомерные центры (Е- и Z-изомеры). Следует понимать, что изобретение охватывает все такие оптические изомеры, диастереоизомеры и геометрические изомеры, которые обладают активностью ингибирования ASBT и/или LBAT. Изобретение также охватывает любые и все
30 таутомерные формы соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей, которые обладают активностью ингибирования ASBT и/или LBAT. Некоторые соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли могут существовать в несольватированных, а также в сольватированных формах, таких как, например, гидратированные формы. Следует понимать, что изобретение охватывает все такие
35 сольватированные формы, которые обладают активностью ингибирования ASBT и/или LBAT.

В другом аспекте изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и один или более фармацевтически приемлемых
40 эксципиентов. Эксципиенты могут, например, включать наполнители, связывающие вещества, разрыхлители, скользящие вещества и смазывающие вещества. Как правило, фармацевтические композиции могут быть приготовлены обычным способом с использованием общепринятых эксципиентов.

Примеры подходящих наполнителей включают, без ограничения, дигидрат фосфата дикальция, сульфат кальция, лактозу (например, моногидрат лактозы), сахарозу, маннит, сорбит, целлюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, сухой крахмал, гидролизированный крахмал и прежелатинизированный крахмал. В некоторых воплощениях наполнитель представляет собой маннит и/или микрокристаллическую целлюлозу.

Примеры подходящих связывающих веществ включают, без ограничения, крахмал, прежелатинизированный крахмал, желатин, сахара (такие как сахароза, глюкоза, декстроза, лактоза и сорбит), полиэтиленгликоль, воски, натуральные и синтетические камеди (такие как камедь акации и трагакантовая камедь), альгинат натрия, производные
 5 целлюлозы (такие как гидроксипропилметилцеллюлоза (или гипромеллоза), гидроксипропилцеллюлоза и этилцеллюлоза) и синтетические полимеры (например, сополимеры акриловой кислоты и метакриловой кислоты, сополимеры метакриловой кислоты, сополимеры метилметакрилата, сополимеры аминоалкилметакрилата, сополимеры полиакриловой кислоты/полиметакриловой кислоты и
 10 поливинилпирролидон (повидон)). В некоторых воплощениях связывающее вещество представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу (гипромеллозу).

Примеры подходящих разрыхлителей включают, без ограничения, сухой крахмал, модифицированный крахмал (такой как (частично) прежелатинизированный крахмал, крахмалгликолят натрия и карбоксиметилкрахмал натрия), альгиновую кислоту,
 15 производные целлюлозы (такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, гидроксипропилцеллюлоза и низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза (L-НРС)) и перекрестно-сшитые полимеры (такие как кармеллоза, кроскармеллоза натрия, кармеллоза кальция и перекрестно-сшитый PVP (кросповидон)). В некоторых воплощениях разрыхлитель представляет собой кроскармеллозу натрия.

Примеры подходящих скользящих веществ и смазывающих веществ включают, без ограничения, тальк, стеарат магния, стеарат кальция, стеариновую кислоту, глицерилбегенат, коллоидный диоксид кремния, водный диоксид кремния, синтетический силикат магния, тонкодисперсный оксид кремния, крахмал, лаурилсульфат натрия, борную кислоту, оксид магния, воски (такие как карнаубский воск),
 25 гидрогенизированное масло, полиэтиленгликоль, бензоат натрия, полиэтиленгликоль и минеральное масло. В некоторых воплощениях скользящее вещество или смазывающее вещество представляет собой стеарат магния или коллоидный диоксид кремния.

Фармацевтическая композиция может быть обычно покрыта одним или более слоями покрытия. Также предусмотрены слои энтеросолюбильного покрытия или слои
 30 покрытия для замедленного или целевого высвобождения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых солей. Слои покрытия могут содержать один или более агентов покрытия и возможно могут содержать пластификаторы и/или пигменты (или красители).

Примеры подходящих агентов покрытия включают, без ограничения, полимеры на
 35 основе целлюлозы (такие как этилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза (или гипромеллоза), гидроксипропилцеллюлоза, фталат ацетата целлюлозы, сукцинат ацетата целлюлозы, сукцинат ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы и фталат гидроксипропилметилцеллюлозы), полимеры на основе винила (например, поливиниловый спирт) и полимеры на основе акриловой кислоты и ее производных
 40 (например, сополимеры акриловой кислоты и метакриловой кислоты, сополимеры метакриловой кислоты, сополимеры метилметакрилата, сополимеры аминоалкилметакрилата, сополимеры полиакриловой кислоты/полиметакриловой кислоты). В некоторых воплощениях агент покрытия представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу. В других воплощениях агент покрытия представляет
 45 собой поливиниловый спирт.

Примеры подходящих пластификаторов включают, без ограничения, триэтилцитрат, глицерилтриацетат, трибутилцитрат, диэтилфталат, ацетилтрибутилцитрат, дибутилфталат, дибутилсебагинат и полиэтиленгликоль. В некоторых воплощениях

пластификатор представляет собой полиэтиленгликоль.

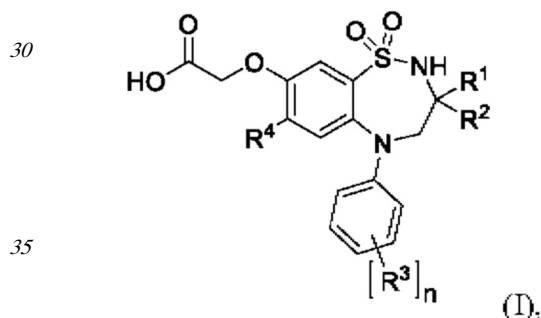
Примеры подходящих пигментов включают, без ограничения, диоксид титана, оксиды железа (такие как желтые, коричневые, красные или черные оксиды железа) и сульфат бария.

5 Фармацевтическая композиция может быть в форме, подходящей для перорального введения, для парентеральной инъекции (включая внутривенную, подкожную, внутримышечную и внутрисосудистую инъекцию), для местного введения или для ректального введения. В предпочтительном воплощении фармацевтическая композиция находится в форме, подходящей для перорального введения, такой как таблетка или
10 капсула.

Дозировка, необходимая для терапевтического или профилактического лечения, будет зависеть от пути введения, тяжести заболевания, возраста и массы тела пациента и других факторов, обычно рассматриваемых лечащим врачом при определении подходящей схемы лечения и уровня дозировки для конкретного пациента.

15 Количество вводимого соединения будет варьировать для пациента, которого лечат, и может варьировать от примерно 1 мкг/кг массы тела до примерно 50 мг/кг массы тела в сутки. Стандартная лекарственная форма, такая как таблетка или капсула, обычно будет содержать от примерно 1 до примерно 250 мг активного ингредиента, например, от примерно 1 до примерно 100 мг, или от примерно 1 до примерно 50 мг,
20 или от примерно 1 до примерно 20 мг, например, примерно 2,5 мг, или примерно 5 мг, или примерно 10 мг или примерно 15 мг. Суточная доза может быть введена как разовая доза или разделена на одну, две, три или более стандартных доз. Суточная доза модулятора желчной кислоты, вводимая перорально, предпочтительно составляет от примерно 0,1 до примерно 250 мг, более предпочтительно от примерно 1 до примерно
25 100 мг, например, от примерно 1 до примерно 5 мг, например, от примерно 1 до примерно 10 мг, например, от примерно 1 до примерно 15 мг или от примерно 1 до примерно 20 мг.

В другом аспекте изобретение относится к соединению формулы (I)



где

R^1 и R^2 каждый независимо представляет собой C_{1-4} алкил;

40 R^3 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, циано, нитро, амина, $N-(C_{1-4}алкил)амино$, $N,N-ди(C_{1-4}алкил)амино$ и $N-(арил-C_{1-4}алкил)амино$;

n равен целому числу 1, 2 или 3; и

45 R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксигруппы, циано, C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-4} алкокси, C_{3-6} циклоалкилокси, C_{1-4} алкилтио, C_{3-6} циклоалкилтио, амина, $N-(C_{1-4}алкил)амино$ и $N,N-ди(C_{1-4}алкил)амино$;

или его фармацевтически приемлемой соли для применения в качестве лекарственного средства.

В другом аспекте изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для применения в лечении или предупреждении
 5 любого из заболеваний, перечисленных в данном документе. Изобретение также относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства для лечения или предупреждения любого из заболеваний, перечисленных в данном документе. Изобретение также относится к способу лечения или предупреждения любого из перечисленных в данном документе
 10 заболеваний у субъекта, такого как человек, включающему введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении или предупреждении, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Комбинированная терапия

В одном аспекте изобретения соединения формулы (I) или их фармацевтически
 15 приемлемые соли вводят в комбинации с по меньшей мере одним другим терапевтически активным агентом, например, с одним, двумя, тремя или более другими терапевтически активными агентами. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль и по меньшей мере один другой терапевтически активный агент можно вводить одновременно, последовательно или раздельно. Терапевтически активные агенты,
 20 которые подходят для комбинации с соединениями формулы (I), включают, без ограничения, известные активные агенты, которые полезны в лечении любого из вышеупомянутых состояний, расстройств и заболеваний.

В одном воплощении соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли вводят в комбинации с другим ингибитором ASBT. Подходящие ингибиторы ASBT
 25 описаны в WO 93/16055, WO 94/18183, WO 94/18184, WO 96/05188, WO 96/08484, WO 96/16051, WO 97/33882, WO 98/03818, WO 98/07449, WO 98/40375, WO 99/35135, WO 99/64409, WO 99/64410, WO 00/47568, WO 00/61568, WO 00/38725, WO 00/38726, WO 00/38727, WO 00/38728, WO 00/38729, WO 01/66533, WO 01/68096, WO 02/32428, WO 02/50051, WO 03/020710, WO 03/022286, WO 03/022825, WO 03/022830, WO 03/061663, WO
 30 03/091232, WO 03/106482, WO 2004/006899, WO 2004/076430, WO 2007/009655, WO 2007/009656, WO 2011/137135, WO 2019/234077, WO 2020/161216, WO 2020/161217, DE 19825804, EP 864582, EP 489423, EP 549967, EP 573848, EP 624593, EP 624594, EP 624595, EP 624596, EP 0864582, EP 1173205, EP 1535913 и EP 3210977, все из которых полностью включены в настоящий документ ссылкой.

В другом воплощении соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли вводят в комбинации со связующим желчные кислоты (также называемым
 35 секвестрантом желчных кислот или смолой), таким как колесевелам, холестирамин или холестипол. В предпочтительном воплощении такой комбинации связующее желчных кислот изготовлено в виде препарата для высвобождения в толстой кишке. Примеры
 40 таких препаратов раскрыты, например, в WO 2017/138877, WO 2017/138878, WO 2019/032026 и WO 2019/032027, все из которых полностью включены в настоящий документ ссылкой.

В другом воплощении соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли вводят в комбинации с ингибитором DPP-IV, включая глиптины, такие как
 45 ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин, гемиглиптин, анаглиптин, тенелиглиптин, трелаглиптин, аллоглиптин, омариглиптин, эвоглиптин, гозоглиптин и дутоглиптин или их фармацевтически приемлемые соли.

В другом воплощении соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые

соли вводят в комбинации с ингибитором HMG CoA редуктазы, таким как флувастатин, ловастатин, правастатин, симвастатин, аторвастатин, питаваастатин, церивастатин, мевастатин, розуваастатин, бервастатин или далвастатин или их фармацевтически приемлемая соль.

5 В другом воплощении соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли вводят в комбинации с ингибитором абсорбции холестерина, таким как эзетимиб или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом воплощении соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли вводят в комбинации с агонистом PPAR-альфа, включая фибраты, такие как
10 клофибрат, безафибрат, ципрофибрат, клинофибрат, клофибрид, фенофибрат, гемфиброзил, ронифибрат и симфибрат или их фармацевтически приемлемую соль.

В другом воплощении соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли вводят в комбинации с гамма-агонистом PPAR, включая тиазолидиндионы, такие как пиоглитазон, розиглитазон и лобеглитазон или их фармацевтически приемлемые
15 соли.

В другом воплощении соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли вводят в комбинации с двойным агонистом PPAR альфа/гамма, включая глитазары, такие как сароглитазар, алеглитазар, мураглитазар или тесаглитазар или их фармацевтически приемлемые соли.

20 В другом воплощении соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли вводят в комбинации с двойным агонистом PPAR альфа/дельта, таким как элафибранор.

В еще одном воплощении соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли вводят в комбинации с пан-агонистом PPAR (т.е. агонистом PPAR, который обладает активностью во всех подтипах: α , γ и δ), таким как IVA337.
25

В другом воплощении соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли вводят в комбинации с модуляторами рецептора фарнезоида X (FXR), включая агонисты FXR, такие как кафестол, хенодезоксихолевая кислота, 6 α -этилхенодезоксихолевая кислота (обетихолевая кислота; INT-747), фексарамин,
30 тропифексор, цилофексор и MET409.

В другом воплощении соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли вводят в комбинации с модулятором рецептора TGR5, включая агонисты TGR5, такие как 6 α -этил-23(8)-метилхолевая кислота (INT-777).

В другом воплощении соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли вводят в комбинации с двойным агонистом FXR/TGR5, таким как INT-767.
35

В другом воплощении соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли вводят в комбинации с урсодезоксихолевой кислотой (UDCA). В еще одном воплощении соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли вводят в комбинации с нор-урсодезоксихолевой кислотой (нор-UDCA).

40 В другом воплощении соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли вводят в комбинации с модулятором FGF19, таким как NGM282.

В другом воплощении соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли вводят в комбинации с агонистом FGF21, таким как BMS-986036.

В другом воплощении соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли вводят в комбинации с ингибитором интегрина, таким как PLN-74809 и PLN-1474.
45

В другом воплощении соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли вводят в комбинации с ингибитором CCR2/CCR5, таким как ценикривирок.

В другом воплощении соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые

соли вводят в комбинации с ингибитором протеазы каспазы, таким как эмриказан.

В другом воплощении соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли вводят в комбинации с ингибитором галектина-3, таким как GR-MD-02.

5 В другом воплощении соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли вводят в комбинации с ингибитором стеарил-CoA десатуразы (SCD), таким как арамхол (арахидиламидохолановая кислота).

В другом воплощении соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли вводят в комбинации с ингибитором киназы 1 (ASK1), регулирующим сигнал апоптоза, таким как селонсертиб.

10 В другом воплощении соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли вводят в комбинации с ингибитором LOXL2, таким как симтузумаб.

В другом воплощении соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли вводят в комбинации с ингибитором ACC, таким как GS-0976.

15 В другом воплощении соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли вводят в комбинации с агонистом рецептора тиреоидного гормона-р, таким как MGL3196.

В другом воплощении соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли вводят в комбинации с агонистом GLP-1, таким как лираглутид.

20 В другом воплощении соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли вводят в комбинации с двойными агонистами глюкагоноподобного пептида и рецептора глюкагона, такими как SAR425899.

В другом воплощении соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли вводят в комбинации с ингибитором митохондриального переносчика пирувата, таким как MSDC-0602K.

25 В другом воплощении соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли вводят в комбинации с антиоксидантным агентом, таким как витамин E.

В другом воплощении соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли вводят в комбинации с ингибитором SGLT1, ингибитором SGLT2 или двойным ингибитором SGLT1 и SGLT2. Примерами таких соединений являются дапаглифлозин, 30 сотаглифлозин, канаглифлозин, эмпаглифлозин, LIK066 и SGL5213.

В другом воплощении соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли вводят в комбинации с ингибитором диацилглицерин-О-ацилтрансферазы 2 (DGAT2), таким как DGAT2RX и PF-06865571.

35 В другом воплощении соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли вводят в комбинации с ингибитором синтазы жирных кислот (FASN), таким как TVB-2640.

В другом воплощении соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли вводят в комбинации с активатором AMP-активируемой протеинкиназы (AMPK), таким как PXL-770.

40 В другом воплощении соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли вводят в комбинации с антагонистом рецептора глюкокортикоидов (GR), антагонистом рецептора минералокортикоидов (MR) или двойным антагонистом GR/MR. Примерами таких соединений являются MT-3995 и CORT-118335.

45 В другом воплощении соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли вводят в комбинации с антагонистом каннабиноидного рецептора 1 (CB1), таким как ГШ 02.

В другом воплощении соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли вводят в комбинации с Klothof (KLB) и активатором рецептора фактора роста

фибробластов (FGFR), таким как МК-3655 (ранее известный как NGM-313).

В другом воплощении соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли вводят в комбинации с ингибитором хемокинового (с-с-мотив) лиганда 24 (CCL24), таким как CM101.

5 В другом воплощении соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли вводят в комбинации с антагонистом A3, таким как PBF-1650.

В другом воплощении соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли вводят в комбинации с антагонистом рецептора P2x7, таким как SGM 1019.

10 В другом воплощении соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли вводят в комбинации с агонистами рецептора P2Y13, такими как CER-209.

В другом воплощении соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли вводят в комбинации с сульфатированным оксистеролом, таким как Dur-928.

15 В другом воплощении соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли вводят в комбинации с антагонистом рецептора лейкотриена D4 (LTD4), таким как MN-001.

В другом воплощении соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли вводят в комбинации с ингибитором Т-клеток-естественных киллеров 1 типа (NKT1), таким как GRI-0621.

20 В другом воплощении соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли вводят в комбинации с анти-липополисахаридным (LPS) соединением, таким как IMM-124E.

В другом воплощении соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли вводят в комбинации с ингибитором VAP1, таким как BI1467335.

25 В другом воплощении соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли вводят в комбинации с агонистом аденозинового рецептора A3, таким как CF-102.

В другом воплощении соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли вводят в комбинации с активатором SIRT-1, таким как NS-20.

30 В другом воплощении соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли вводят в комбинации с агонистом рецептора 1 никотиновой кислоты, таким как ARI-3037MO.

В другом воплощении соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли вводят в комбинации с антагонистом TLR4, таким как JKB-121.

В другом воплощении соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли вводят в комбинации с ингибитором кетогексокиназы, таким как PF-06835919.

35 В другом воплощении соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли вводят в комбинации с агонистом рецептора адипонектина, таким как ADP-335.

В другом воплощении соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли вводят в комбинации с ингибитором аутоtakсина, таким как PAT-505 и PF8380.

40 В другом воплощении соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли вводят в комбинации с антагонистом хемокинового (с-с-мотив) рецептора 3 (CCR3), таким как бертилимуаб.

В другом воплощении соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли вводят в комбинации со стимулятором хлоридных каналов, таким как кобипростон и любипростон.

45 В другом воплощении соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли вводят в комбинации с ингибитором белка теплового шока 47 (HSP47), таким как ND-L02-s0201.

В другом воплощении соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые

соли вводят в комбинации с ингибитором фактора транскрипции белка, связывающегося с регуляторным элементом стерола (SREBP), таким как CAT-2003 и MDV-4463.

В другом воплощении соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли вводят в комбинации с бигуанидином, таким как метформин.

5 В другом воплощении соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли вводят в комбинации с инсулином.

В другом воплощении соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли вводят в комбинации с ингибитором гликогенфосфорилазы и/или ингибитором глюкозо-6-фосфатазы.

10 В другом воплощении соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли вводят в комбинации с сульфонилмочевинной, такой как глипизид, глибенкламид и глимепирид.

В другом воплощении соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли вводят в комбинации с меглитинидом, таким как репаглинид, натеглинид и

15 ормиглитинид.

В другом воплощении соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли вводят в комбинации с ингибитором глюкозидазы, таким как акарбоза или миглитол.

В другом воплощении соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли вводят в комбинации с ингибитором скваленсинтазы, таким как ТАК-475.

В другом воплощении соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли вводят в комбинации с ингибитором РТРВ1, таким как тродускемин, эртипротафиб, ЛТТ-551 и кларамин.

Получение соединений

25 Соединения по настоящему изобретению могут быть получены в виде свободной кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли способами, описанными ниже. В последующем описании таких процессов понятно, что, где это уместно, подходящие защитные группы будут добавлены и впоследствии удалены из различных реагентов и промежуточных соединений способом, который будет легко понятен специалистам

30 в области органического синтеза. Обычные методики использования таких защитных групп, а также примеры подходящих защитных групп описаны, например, в руководстве Greene's Protective Groups in Organic Synthesis P.G.M Wutz and T.W. Greene, 4th Edition, John Wiley & Sons, Hoboken, 2006.

Общие способы

35 Все использованные растворители были аналитической чистоты. Для реакций обычно использовали коммерчески доступные безводные растворители. Исходные материалы были доступны из коммерческих источников или были получены в соответствии с описанными в литературе методиками. Комнатная температура относится к 20-25°C. Составы смеси растворителей даны в объемных процентах или объемных соотношениях.

40 ЖХ-МС:

Название прибора: Agilent 1290 infinity П.

Метод А: Подвижная фаза: А: 0,1% HCOOH в воде; ACN (95:5), В: ACN; скорость потока: 1,5 мл/мин; колонка: ZORBAX XDB C-18 (50×4,6 мм, 3,5 мкм).

Метод В: Подвижная фаза: А: 10 mM NH₄HCO₃ в воде, В: ACN; скорость потока: 1,2 мл/мин; колонка: XBridge C8 (50×4,6 мм, 3,5 мкм).

Метод С: Подвижная фаза: А: 0,1% HCOOH в воде; ACN (95:5), В: ACN; скорость потока: 1,5 мл/мин; колонка: ATLANTIS dC18 (50×4,6 мм, 5 мкм).

Метод D: Подвижная фаза: А: 10 mM NH₄OAc в воде, В: ACN; скорость потока: 1,2

мл/мин; колонка: Zorbax Extend C18 (50×4,6 мм, 5 мкм).

Метод Е: Подвижная фаза: А: 0,1% TFA в воде; ACN (95:5), В: 0,1% TFA в ACN; скорость потока: 1,5 мл/мин; колонка: XBridge C8 (50×4,6 мм, 3,5 мкм).

УЭЖХ:

5 Название прибора: waters Acquity I Class

Метод А: Подвижная фаза: А: 0,1% HCOOH в воде, В: 0,1% HCOOH в ACN; скорость потока: 0,8 мл/мин; колонка: Acquity UPLC HSS T3 (2,1×50) мм; 1,8 мкм.

ВЭЖХ:

10 Название прибора: приборы серии Agilent 1260 Infinity II с использованием % с УФ-детектированием (maxplot).

Метод А: Подвижная фаза: А: 10 mM NH₄HCO₃ в воде, В: ACN; скорость потока: 1,0 мл/мин; колонка: XBridge C8 (50×4,6 мм, 3,5 мкм).

Метод В: Подвижная фаза: А: 0,1% TFA в воде, В: 0,1% TFA в ACN; скорость потока: 2,0 мл/мин; колонка: XBridge C8 (50×4,6 мм, 3,5 мкм).

15 Метод С: Подвижная фаза: А: 10 mM NH₄OAc в воде Milli-q, В: ACN; скорость потока: 1,0 мл/мин; колонка: Phenomenex Gemini C18 (150×4,6 мм, 3,0 мкм).

Хиральная СФХ:

Название прибора: PIC СФХ 10 (аналитический)

20 Соотношение между CO₂ и соразвителем находится в диапазоне между 60:40 и 80:20

Метод А: Подвижная фаза: 0,5% изопропиламин в IPA; скорость потока: 3 мл/мин; колонка: YMC Amylose-SA (250×4,6 мм, 5 мкм).

Метод В: Подвижная фаза: 0,5% изопропиламин в IPA; скорость потока: 3 мл/мин; колонка: Chiralpak AD-H (250×4,6 мм, 5 мкм).

25 Метод С: Подвижная фаза: 20 mM аммиак в метаноле; скорость потока: 3 мл/мин; колонка: YMC Cellulose-SC (250×4,6 мм, 5 мкм).

Метод D: Подвижная фаза: метанол; скорость потока: 3 мл/мин; колонка: Lux A1 (250×4,6 мм, 5 мкм).

30 Метод Е: Подвижная фаза: 0,5% изопропиламин в метаноле; скорость потока: 5 мл/мин; колонка: Lux C4.

Метод F: Подвижная фаза: 0,5% изопропиламин в метаноле; скорость потока: 3 мл/мин; колонка: YMC Cellulose-SC.

Метод G: Подвижная фаза: 0,5% изопропиламин в метаноле; скорость потока: 3 мл/мин; колонка: Lux A1.

35 Метод H: Подвижная фаза: 0,5% изопропиламин в IPA; скорость потока: 3 мл/мин; колонка: Lux A1 (250×4,6 мм, 5 мкм).

Метод I: Подвижная фаза: 0,5% изопропиламин в метаноле; скорость потока: 3 мл/мин; колонка: Chiral CCS (250×4,6 мм, 5 мкм).

40 Метод J: Подвижная фаза: 0,5% изопропиламин в IPA; скорость потока: 5 мл/мин; колонка: YMC Cellulose-SC AD-H (250×4,6 мм, 5 мкм).

Преп-ВЭЖХ:

Название прибора: Agilent 1290 Infinity II

Метод А: Подвижная фаза: А: 0,1% TFA в воде; подвижная фаза; В: 0,1% TFA в ACN; скорость потока: 2,0 мл/мин; колонка: X-Bridge C8 (50×4,6 мм, 3,5 мкм).

45 Метод В: Подвижная фаза: А: 10 mM NH₄OAc в воде; В: ACN; скорость потока: 35 мл/мин; колонка: X select C18 (30×150 мм, 5 мкм).

Метод С: Подвижная фаза: А: 10 mM NH₄HCO₃ в воде; В: ACN; скорость потока:

1,0 мл/мин; колонка: XBridge C8 (50×4,6 мм, 3,5 мкм).

Метод D: Подвижная фаза: А: 0,1% HCOOH в воде; В: ACN; скорость потока: 1,0 мл/мин; колонка: X-select C18 (30×150 мм, 5 мкм).

Хиральная препаративная СФХ:

5 Название прибора: PIC СФХ 100 и PSC СФХ 400

Соотношение между CO₂ и соразтворителем находится в диапазоне между 60:40 и 80:20

Метод А: Подвижная фаза: 0,5% изопропиламин в IPA; скорость потока: 3 мл/мин; колонка: YMC Amylose-SA (250×30 мм, 5 мкм).

10 Метод В: Подвижная фаза: 0,5% изопропиламин в IPA; скорость потока: 3 мл/мин; колонка: Chiralpak AD-H (250×30 мм, 5 мкм).

Метод С: Подвижная фаза: 20 mM аммиак в метаноле; скорость потока: 3 мл/мин; колонка: YMC Cellulose-SC (250×30 мм, 5 мкм).

15 Метод D: Подвижная фаза: метанол; скорость потока: 3 мл/мин; колонка: Chiral CCS (250×30 мм, 5 мкм).

Метод E: Подвижная фаза: метанол; скорость потока: 3 мл/мин; колонка: Lux A1 (250×30 мм, 5 мкм).

Метод F: Подвижная фаза: 0,5% изопропиламин в IPA; скорость потока: 3 мл/мин; колонка: Lux A1 (250×30 мм, 5 мкм).

20 Метод G: Подвижная фаза: 0,5% изопропиламин в метаноле; скорость потока: 3 мл/мин; колонка: Chiral CCS (250×30 мм, 5 мкм).

Сокращения

ACN ацетонитрил

DCM дихлорметан

25 DMF диметилформамид

IPA изопропиловый спирт

ЖХ-МС жидкостная хроматография - масс-спектрометрия

ВЭЖХ высокоэффективная жидкостная хроматография

PE петролейный эфир

30 СФХ сверхкритическая флюидная хроматография

TFA трифторуксусная кислота

THF тетрагидрофуран

ТСХ тонкослойная хроматография

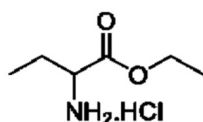
УЭЖХ ультраэффективная жидкостная хроматография

35 Изобретение далее будет описано с помощью следующих примеров, которые не ограничивают изобретение ни в каком аспекте. Все цитированные документы и источники информации включены посредством ссылки.

ПРИМЕРЫ

Промежуточное соединение 1

40 Гидрохлорид этил-2-аминобутаноата



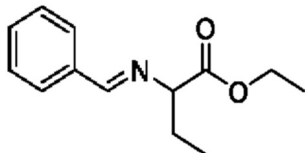
45 К перемешиваемому раствору 2-аминобутановой кислоты (100 г, 0,97 моль) в этаноле (750 мл) добавляли тионилхлорид (78 мл, 1,07 моль) при 0°C. Реакционную смесь затем нагревали в течение 16 часов при 80°C. После завершения взаимодействия реакцию смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного указанного в заголовке

соединения, которое использовали в том виде, как оно получено, на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки. Выход: 93% (152 г, белое твердое вещество).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 8.66 (bs, 3H), 4.25-4.16 (m, 2H), 3.98-3.85 (m, 1H), 1.84 (t, $J=7,2$ Гц, 2H), 1.23 (t, $J=6,8$ Гц, 3H), 0.92 (t, $J=7,6$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение 2

Этил-(Е)-2-(бензилиденамино)бутаноат

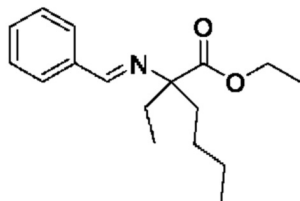


К перемешиваемому раствору гидрохлорида этил-2-аминобутаноата (Промежуточное соединение 1; 152 г, 0,91 моль) в DCM (900 мл) добавляли триэтиламин (152 мл, 1,09 моль) при 0°C в течение периода 30 минут. К этой реакционной смеси добавляли порциями сульфат магния (98 г, 0,82 моль) при 0°C. Затем к этой реакционной смеси добавляли бензальдегид (84 мл, 0,82 моль) при 0°C в течение периода 20 минут и реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. После завершения взаимодействия (контролируется посредством ТСХ) реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное вещество растворяли в петролейном эфире (1000 мл) и снова фильтровали через целит. Затем фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения. Это неочищенное вещество переносили в том виде, как оно получено, на следующую стадию без какой-либо дополнительной очистки. Выход: 90% (180 г, бледно-коричневая жидкость).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 8.40 (s, 1H), 7.79-7.76 (m, 2H), 7.49-7.47 (m, 3H), 4.16-4.10 (m, 2H), 3.98-3.95 (m, 1H), 1.92-1.89 (m, 1H), 1.79-1.74 (m, 1H), 1.19 (t, $J=7,2$ Гц, 3H), 0.85 (t, $J=7,2$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение 3

Этил-(Е)-2-(бензилиденамино)-2-этилгексаноат

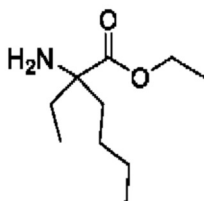


К перемешиваемому раствору NaH (60%; 32,8 г, 0,82 моль) в DMF (100 мл) при 0°C медленно в течение периода 30 минут добавляли этил-(Е)-2-(бензилиденамино)-бутаноат (Промежуточное соединение 2; 180 г, 0,82 моль) в DMF (800 мл). Реакционную смесь затем перемешивали в течение 1,5 часов при комнатной температуре. К этой реакционной смеси добавляли при 0°C н-бутилийодид (93 мл, 0,82 моль) и смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. После завершения взаимодействия (контролируется посредством ТСХ) реакционную смесь гасили 2-пропанолом (100 мл) при 0°C и затем разбавляли водой (1000 мл). Водный слой экстрагировали петролейным эфиром (1000 мл). Органический слой промывали рассолом (200 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4 . Органическую часть концентрировали в вакууме и полученное неочищенное вещество переносили в том виде, как оно получено, на следующую стадию без какой-либо дополнительной очистки. Выход: 88% (200 г, желтая жидкость).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 8.34 (s, 1H), 7.80-7.77 (m, 2H), 7.47-7.44 (m, 3H), 4.16 (q, $J=7,0$ Гц, 2H), 2.51-1.79 (m, 4H), 1.31-1.18 (m, 7H), 0.88-0.84 (m, 6H).

Промежуточное соединение 4

Этил-2-амино-2-этилгексаноат

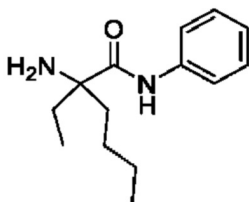


К перемешиваемому раствору этил-(Е)-2-(бензилиденамино)-2-этилгексаноата (Промежуточное соединение 3; 200 г, 0,73 моль) в петролейном эфире (500 мл) добавляли при 0°C разбавленную HCl (1000 мл, 1,5 н.) и реакционную смесь интенсивно перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. После завершения взаимодействия (контролируется посредством ТСХ) органический слой разделяли и водный слой промывали EtOAc (2×100 мл). Затем водный слой подщелачивали (рН примерно 8,5) с использованием твердого бикарбоната натрия (200 г) и экстрагировали EtOAc (2×200 мл). Органический слой промывали водой (2×15 мл). Объединенную органическую часть сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения. Это неочищенное вещество переносили в том виде, как оно получено, на следующую стадию без какой-либо дополнительной очистки. Выход: 80% (110 г, бледно-желтая жидкость).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 4.08 (q, $J=7,1$ Гц, 2H), 1.68-1.00 (m, 13H), 0.85 (t, $J=7,2$ Гц, 3H), 0.77 (t, $J=7,4$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение 5

2-Амино-2-этил-N-фенилгексанамида



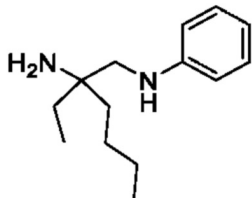
К перемешиваемому раствору анилина (48,3 мл, 534 ммоль) в THF (250 мл) при -78°C добавляли по каплям в течение периода 30 минут $n\text{-BuLi}$ (2,6М в гексанах; 205 мл, 534 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 45 минут при температуре от -25°C до -30°C. Затем к этой реакционной смеси при -78°C добавляли этил-2-амино-2-этилгексаноат (Промежуточное соединение 4; 50 г, 267 ммоль) в THF (250 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при -78°C. После завершения взаимодействия (контролируется посредством ТСХ) реакционную смесь гасили водой (500 мл) при -78°C. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (2×250 мл) и органический слой промывали водой (2×15 мл). Органическую часть сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в неочищенном виде. Этот неочищенный продукт растворяли в петролейном эфире (1000 мл). Органическую часть промывали 30% метанолом в воде (2×250 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4 . Органическую часть концентрировали в вакууме и полученное неочищенное вещество переносили в том виде, как оно получено, на следующую стадию

без какой-либо дополнительной очистки. Выход: 66 г (неочищенное, коричневая жидкость).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 7.64 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7.30 (t, $J=7,4$ Гц, 2H), 7.05 (t, $J=7,4$ Гц, 1H), 6.55 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 1.76-1.07 (m, 10H), 0.86-0.77 (m, 6H).

Промежуточное соединение 6

2-Этил-N1-фенилгексан-1,2-диамин



К перемешиваемому раствору 2-амино-2-этил-N-фенилгексанамида (Промежуточное соединение 5; 66 г, 0,28 моль) в THF (600 мл) добавляли при 0°C диметилсульфид борана (2М в THF, 253 мл, 0,51 моль) и реакционную смесь нагревали в течение 16 часов при 70°C. После завершения взаимодействия (контролируется посредством ТСХ) реакционную смесь гасили метанолом (300 мл) при 0°C. Реакционную смесь затем нагревали в течение 2 часов при 70°C. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и полученный остаток растворяли в EtOAc (1000 мл). Органический слой промывали водой (2×150 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме.

Полученное неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии Isolera (элюент: 40% EtOAc в гексане; силикагель: 230-400 меш) с получением указанного в заголовке соединения. Выход: 82% (50 г, коричневая жидкость).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 7.04 (t, $J=7,2$ Гц, 2H), 6.61 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 6.49 (t, $J=7,2$ Гц, 1H), 5.15 (t, $J=4,8$ Гц, 1H), 2.79 (d, $J=5,6$ Гц, 2H), 1.39-1.17 (m, 10H), 0.88-0.79 (m, 6H).

Промежуточное соединение 7

1,2-Бис(2,4-дибром-5-метоксифенил)дисульфид

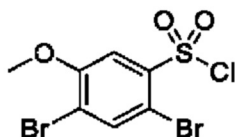


К перемешиваемому раствору 3-метоксибензолтиола (100 г, 0,7 моль) в метаноле (1000 мл) добавляли по каплям при 0°C бром (73 мл, 1,4 моль) и реакционную смесь перемешивали в течение 24 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривали в вакууме и полученное неочищенное вещество разбавляли EtOAc (2000 мл) и промывали водой (2×500 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное вещество растворяли в ледяной уксусной кислоте (600 мл), добавляли по каплям при комнатной температуре бром (20 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Полученное твердое вещество отфильтровывали, растирали с DCM и сушили в вакууме с получением очищенного указанного в заголовке соединения. Выход: 37% (78 г, белое твердое вещество).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 7.69 (s, 2H), 7.17 (s, 2H), 3.84 (s, 6H).

Промежуточное соединение 8

2,4-Дибром-5-метоксибензолсульфонилхлорид

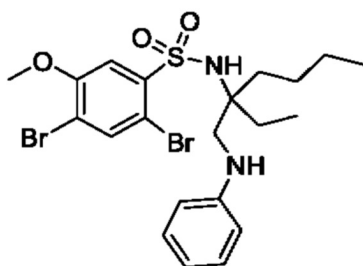


К перемешиваемой суспензии 1,2-бис(2,4-дибром-5-метоксифенил)дисульфана (Промежуточное соединение 7; 20,0 г, 33,67 ммоль) и нитрата калия (17,02 г, 168,35 ммоль) в ацетонитриле (200 мл) добавляли по каплям сульфурилхлорид (13,6 мл, 168,35 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 24 часов при комнатной температуре. После завершения взаимодействия (контролируется посредством ТСХ) реакцию смесь вливали на дробленый лед и полученное твердое вещество отфильтровывали. Это твердое вещество промывали водой и сушили в вакууме с получением очищенного указанного в заголовке соединения. Выход: 91% (22,5 г, белое твердое вещество).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8.05 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 4.01 (s, 3H).

Промежуточное соединение 9

2,4-Дибром-5-метокси-N-(3-((фениламино)метил)гептан-3-ил)-бензолсульфонамид

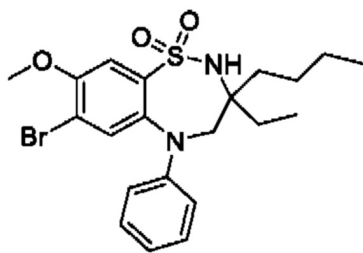


К перемешиваемому раствору 2-этил-N1-фенилгексан-1,2-диамина (Промежуточное соединение 6; 4,9 г, 22,34 ммоль) в THF (10 мл) добавляли 2,4-дибром-5-метоксибензолсульфонилхлорид (Промежуточное соединение 8; 10,5 г, 28,91 ммоль) и триэтиламин (9,3 мл, 67,02 ммоль) при 0°C и реакцию смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. После завершения взаимодействия (контролируется посредством ТСХ) реакцию смесь разбавляли EtOAc (50 мл). Органический слой промывали водой (2×15 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. Органическую часть концентрировали в вакууме и полученное неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии Isolera (элюент: 10% EtOAc/PE; силикагель: 230-400 меш) с получением указанного в заголовке соединения. Выход: 59% (7,2 г, белое твердое вещество).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8.01 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.03 (t, J=8,1 Гц, 2H), 6.54-6.46 (m, 3H), 4.80 (t, J=5,1 Гц, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.07-2.96 (m, 2H), 1.66-1.41 (m, 4H), 1.15-0.95 (m, 4H), 0.78-0.69 (m, 6H).

Промежуточное соединение 10

1,1-Диоксид 7-бром-3-бутил-3-этил-8-метокси-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадизепина

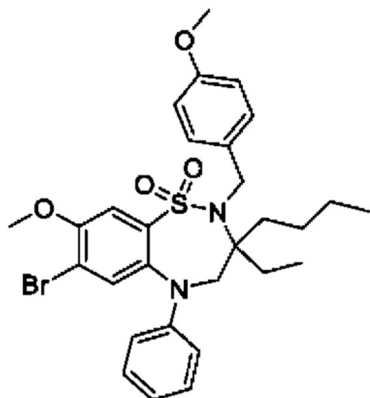


К перемешиваемому раствору 2,4-дибром-5-метокси-N-(3-((фениламино)метил)-
гептан-3-ил)бензолсульфонамида (Промежуточное соединение 9; 7,2 г, 13,1 ммоль) в
DMF (50 мл) добавляли карбонат калия (3,62 г, 26,2 ммоль) и порошок меди (834 мг,
13,1 ммоль) и реакционную смесь нагревали в течение 24 часов при 150°C. После
завершения взаимодействия (контролируется посредством ТСХ) реакционную смесь
фильтровали через целит и промывали EtOAc (25 мл). Отфильтрованную часть
концентрировали в вакууме и полученное неочищенное вещество очищали посредством
колоночной хроматографии Isolera (элюент: 20% EtOAc/PE; силикагель: 230-400 меш)
с получением указанного в заголовке соединения. Выход: 83% (5,1 г, белое твердое
вещество).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 7.43-7.30 (m, 4H), 7.15-7.13 (m, 2H), 7.03-7.01 (m, 2H),
4.00-3.60 (m, 5H), 1.62-1.34 (m, 4H), 1.08-0.95 (m, 4H), 0.74-0.71 (m, 6H). ЖХ-МС: (Метод
А) 467,0 (M^+), Rt: 3,06 мин, 95,31% (макс).

Промежуточное соединение 11

1,1-Диоксид 7-бром-3-бутил-3-этил-8-метокси-2-(4-метоксибензил)-5-фенил-2,3,4,5-
тетрагидро-1,2,5-бензотиадизепина

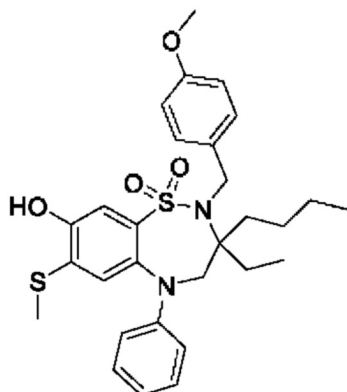


К перемешиваемому раствору 1,1-диоксида 7-бром-3-бутил-3-этил-8-метокси-5-
фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадизепина (Промежуточное соединение 10; 20,0
г, 42,7 ммоль) в N-метил-2-пирролидоне (100 мл) добавляли Cs_2CO_3 (27,8 г, 85,5 ммоль)
и пара-метоксибензилбромид (7,98 мл, 39,5 ммоль) при 0°C и реакционную смесь
перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. После завершения
взаимодействия (контролируется посредством ТСХ) реакционную смесь разбавляли
EtOAc (200 мл) и органический слой промывали водой (2×50 мл). Органическую часть
сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное
вещество очищали посредством колоночной хроматографии Isolera (элюент: 10% EtOAc/
PE; силикагель: 230-400 меш) с получением указанного в заголовке соединения. Выход:
64% (16 г, белое твердое вещество).

ЖХ-МС: (Метод А) 587,2 (M^+), Rt: 3,51 мин, 92,94% (макс).

Промежуточное соединение 12

1,1-Диоксид 3-бутил-3-этил-8-гидрокси-2-(4-метоксибензил)-7-(метилтио)-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепина



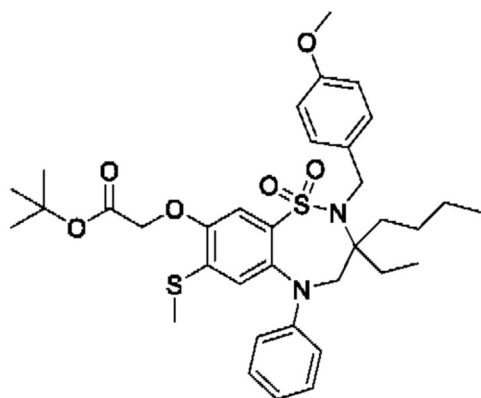
К перемешиваемому раствору 1,1-диоксида 7-бром-3-бутил-3-этил-8-метокси-2-(4-метоксибензил)-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепина (Промежуточное соединение 11; 16,0 г, 27,2 ммоль) в DMF (120 мл) добавляли тиометоксид натрия (9,5 г, 136,1 ммоль) и реакционную смесь нагревали в течение 16 часов при 60°C. После завершения реакции (контролируется посредством ЖХ-МС) реакционную смесь разбавляли EtOAc (200 мл) и органический слой промывали водой (2×50 мл).

Органическую часть сушили над безводным Na₂SO₄, затем концентрировали в вакууме и полученное неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии Isolera (элюент: 10% EtOAc/PE; силикагель: 230-400 меш) с получением указанного в заголовке соединения. Выход: 65% (9,2 г, белое твердое вещество).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10.37 (bs, 1H), 7.31-7.22 (m, 5H), 7.01-6.65 (m, 6H), 4.32-4.13 (m, 2H), 4.10-3.90 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.62-1.34 (m, 4H), 1.08-0.98 (m, 4H), 0.74-0.65 (m, 6H). ЖХ-МС: (Метод E) 541,2 (M⁺+H), Rt: 2,86 мин, 93,67% (макс).

Промежуточное соединение 13

трет-Бутил-2-((3-бутил-3-этил-2-(4-метоксибензил)-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепин-8-ил)окси)ацетат



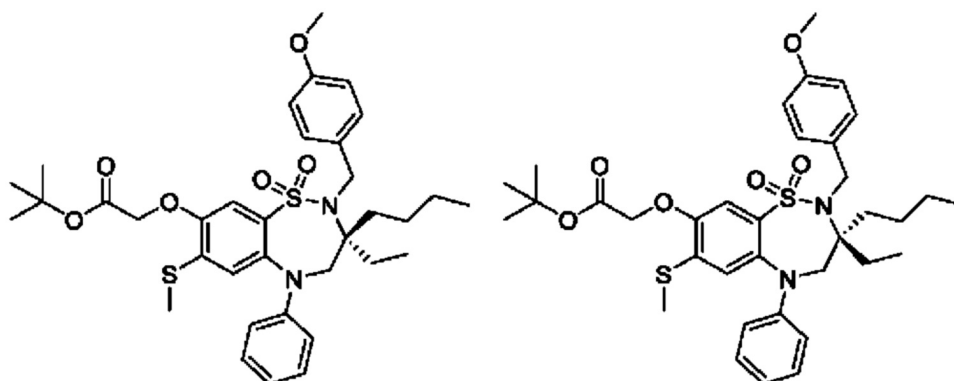
К раствору 1,1-диоксида 3-бутил-3-этил-8-гидрокси-2-(4-метоксибензил)-7-(метилтио)-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепина (Промежуточное соединение 12; 1 г, 1,85 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли безводный K₂CO₃ (0,51 г, 3,70 ммоль) и трет-бутилбромацетат (0,25 мл, 2,77 ммоль) и реакционную смесь нагревали в течение 16 часов при 100°C. После завершения взаимодействия (контролируется посредством ТСХ) реакционную смесь разбавляли EtOAc (20 мл). Органический слой промывали водой (15 мл) и рассолом (15 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное вещество очищали посредством

колоночной хроматографии Isolera (элюент: 15% EtOAc/PE; силикагель: 230-400 меш) с получением указанного в заголовке соединения. Выход: 66% (0,8 г, белое твердое вещество).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 7.29-7.27 (m, 4H), 7.11-6.96 (m, 4H), 6.88 (d, J=7,8 Гц, 2H), 6.81 (s, 1H), 3.31 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.40 (s, 13H), 1.11-0.81 (m, 4H), 0.78-0.55 (m, 6H). ЖХ-МС: (Метод А) 655,3 ($\text{M}^+ + \text{H}$), Rt: 3,51 мин, 90,95% (макс).

Промежуточное соединение 14

трет-Бутил-(S)-2-((3-бутил-3-этил-2-(4-метоксибензил)-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин-8-ил)окси)ацетат и трет-бутил-(R)-2-((3-бутил-3-этил-2-(4-метоксибензил)-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин-8-ил)окси)ацетат



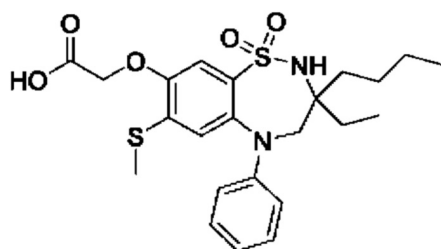
Эти два энантиомера рацемического трет-бутил-2-((3-бутил-3-этил-2-(4-метоксибензил)-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин-8-ил)окси)ацетата (0,52 г, 0,79 ммоль) разделяли посредством хиральной СФХ (метод Н). Это вещество концентрировали в вакууме при 50°C. Первая элюирующаяся фракция соответствовала энантиомеру 1, и вторая элюирующаяся фракция соответствовала энантиомеру 2. Абсолютная конфигурация этих двух энантиомеров не известна.

Энантиомер 1: Выход: 38% (200 мг, белое твердое вещество). Хиральная СФХ: (Метод J) Rt: 3,13 мин, 99,90% (макс).

Энантиомер 2: Выход: 42% (220 мг, белое твердое вещество). ЖХ-МС: (Метод Е) 654,8 ($\text{M}^+ + \text{H}$), Rt: 3,55 мин, 99,21% (макс). ВЭЖХ: (Метод В) Rt: 7,12 мин, 99,02% (макс). Хиральная СФХ: (Метод J) Rt: 3,84 мин, 98,09% (макс).

Пример 1

2-((3-Бутил-3-этил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидробензо-1,2,5-тиадiazепин-8-ил)окси)уксусная кислота



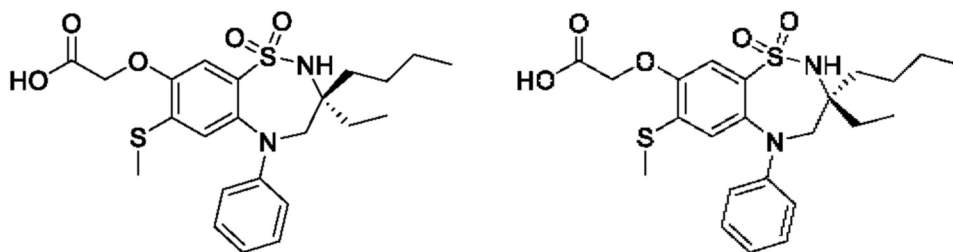
К перемешиваемому раствору трет-бутил-2-((3-бутил-3-этил-2-(4-метоксибензил)-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин-8-ил)окси)ацетата (Промежуточное соединение 13; 0,8 г, 1,22 ммоль) в DCM (10 мл) при 0°C

добавляли TFA (4 мл) и триэтилсилан (4 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре. После завершения взаимодействия (контролируется посредством ТСХ) реакционную смесь вливали в охлажденную на льду воду и водный слой экстрагировали DCM (2×10 мл). Объединенный органический слой промывали охлажденной на льду водой (20 мл) и рассолом (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное вещество очищали посредством преп-ВЭЖХ (Метод D) с получением указанного в заголовке соединения. Выход: 20% (0,12 г, не совсем белое твердое вещество).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 13.18 (s, 1H), 7.27 (t, J=8,0 Гц, 3H), 7.18-7.04 (m, 3H), 6.95-6.93 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.62-1.52 (m, 2H), 1.49-1.43 (m, 2H), 1.40-1.35 (m, 1H), 1.24-0.97 (m, 3H), 0.76-0.72 (m, 6H). ЖХ-МС: (Метод А) 479,1 (M⁺+H), Rt: 2,65 мин, 99,44% (макс). ВЭЖХ: (Метод В) Rt: 5,58 мин, 97,46% (макс).

Примеры 2 и 3

(S)-2-((3-Бутил-3-этил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадизепин-8-ил)окси)уксусная кислота и (R)-2-((3-бутил-3-этил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадизепин-8-ил)окси)уксусная кислота



К раствору энантиомера 1 трет-бутил-2-((3-бутил-3-этил-2-(4-метоксибензил)-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидробензо-1,2,5-тиадизепин-8-ил)окси)ацетата (Промежуточное соединение 14; 0,20 г, 0,33 ммоль) в толуоле (6 мл) добавляли трифениламин (0,16 г, 0,67 ммоль) и реакционную смесь охлаждали до 0°C. Затем добавляли TFA (0,77 г, 6,72 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. После завершения взаимодействия (контролируется посредством ТСХ) реакционную смесь разбавляли EtOAc (15 мл) и органический слой промывали водой (2×10 мл) и рассолом (10 мл). Органическую часть сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии Isolera (элюент: 30% EtOAc/PE; силикагель: 230-400 меш) с получением энантиомера 1 указанного в заголовке соединения.

Энантиомер 2 указанного в заголовке соединения получали согласно той же методике, начиная с 0,22 г энантиомера 2 Промежуточного соединения 14. Абсолютная конфигурация этих двух энантиомеров не известна.

Энантиомер 1: Выход: 43% (70 мг, белое твердое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 13.14 (bs, 1H), 7.29-7.25 (m, 3H), 7.11-7.06 (m, 3H), 6.94 (t, J=7,2 Гц, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.85 (bs, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.72-1.58 (m, 1H), 1.57-1.45 (m, 1H), 1.43-1.35 (m, 2H), 1.29-1.14 (m, 1H), 1.13-0.88 (m, 3H), 0.74 (t, J=7,2 Гц, 6H). ЖХ-МС: (Метод Е) 478,8 (M⁺+H), Rt: 2,92 мин, 98,18% (макс). ВЭЖХ: (Метод В) Rt: 5,54 мин, 97,87% (макс). Хиральная СФХ: (Метод G) Rt: 2,0 мин, 99,30% (макс).

Энантиомер 2: Выход: 37% (60 мг, белое твердое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц,

DMSO-d₆): δ 13.10 (bs, 1H), 7.29-7.25 (m, 3H), 7.11-7.06 (m, 3H), 6.96-6.94 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.80 (bs, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.72-1.58 (m, 1H), 1.57-1.45 (m, 1H), 1.43-1.35 (m, 2H), 1.29-1.13 (m, 1H), 1.13-0.88 (m, 3H), 0.74 (t, J=7,2 Гц, 6H). ЖХ-МС: (Метод Е)

478,9 (M⁺+H), Rt: 2,92 мин, 98,99% (макс), ВЭЖХ: (Метод В) Rt: 5,53 мин, 97,81% (макс).
Хиральная СФХ: (Метод G) Rt: 1,89 мин, 100% (макс).

БИОЛОГИЧЕСКИЕ АНАЛИЗЫ

Протокол анализа IBAT (ч/м)

10000 клеток (клетки со сверхэкспрессией IB AT человека или мыши) высевали в 96-луночный планшет (Corning CLS3809) в 200 мкл среды MEM-альфа (Gibco 12571-063) с добавлением 10% FBS (Gibco 10438026), содержащего пуромидин (Gibco A1113803) (10 мкг/мл), и инкубировали при 37°C в 5% CO₂ в течение 48 часов. После инкубации среду сливали из лунок и клетки дважды промывали 300 мкл основной среды MEM-альфа (без FBS). После декантации основной среды MEM-альфа каждый раз планшеты постукивали о бумажное полотенце для обеспечения максимального удаления остаточной среды. Разведения тестируемого ингибитора (максимальная тестовая концентрация 10 мкМ, 3-кратное серийное разведение, 10 точек), приготовленные в DMSO (Sigma D2650), добавляли в инкубационную смесь (поддерживая конечную концентрацию DMSO 0,2%), содержащую 0,25 мкМ 3Н-таурохолевой кислоты (ARC ART-1368) и 5 мкМ охлажденной таурохолевой кислоты (Sigma T4009). Затем в лунки добавляли 50 мкл инкубационной смеси, содержащей тестируемые ингибиторы (в двух экземплярах), и планшеты инкубировали в течение 20 минут в инкубаторе с CO₂ при 37°C. После инкубации реакцию останавливали, выдерживая планшеты на смеси льда с водой в течение 2-3 минут, а затем инкубационную смесь полностью аспирировали из лунок. Лунки дважды промывали 250 мкл охлажденной немеченой 1 мМ таурохолевой кислоты, растворенной в HEPES (Gibco 15630080)-забуференном (10 мМ) HBSS (Gibco 14175079) (pH 7,4). Планшеты постукивали о бумажное полотенце после каждой промывки, чтобы обеспечить максимальное удаление блокирующего буфера.

100 мкл MicroScint-20 (PerkinElmer 6013621) добавляли в лунки и оставляли на ночь при комнатной температуре, а затем считывали показания планшетов на счетчике сцинтилляции и люминесценции для микропланшетов TopCount NXT™ от PerkinElmer по протоколу 3H Test (время считывания на лунку установлено 120 секунд).

Протокол LBAT (ч/м)

20000 клеток (клетки со сверхэкспрессией LBAT человека или мыши) высевали в 96-луночный планшет (Corning CLS3809) в 100 мкл среды MEM-альфа (Gibco 12571-063) с добавлением 10% FBS (Gibco 10438026), содержащего генетицин (Gibco 10131-027) (1 мг/мл), и инкубировали при 37°C в 5% CO₂ в течение 24 часов. После инкубации среду сливали из лунок и клетки дважды промывали 300 мкл основной среды MEM-альфа (без FBS). После декантации основной среды MEM-альфа каждый раз планшеты постукивали о бумажное полотенце, чтобы обеспечить максимальное удаление остаточной среды. Для человеческого LBAT инкубационную смесь готовили путем добавления разведений тестируемого ингибитора (3-кратное серийное разведение в DMSO (Sigma D2650), 10 точек) в MEM-альфа (без FBS), содержащем 0,3 мкМ 3Н-таурохолевой кислоты (ARC ART-1368) и 7,5 мкМ охлажденной таурохолевой кислоты (Sigma T4009) (поддерживая конечную концентрацию DMSO 0,2%). Для мышинового LBAT инкубационную смесь готовили путем добавления разведений тестируемого ингибитора (3-кратное серийное разведение в DMSO, 10 точек) в MEM-альфа (без FBS), содержащем 0,3 мкМ 3Н-таурохолевой кислоты и 25 мкМ охлажденной таурохолевой

кислоты, поддерживая конечную концентрацию DMSO 0,2%).

Затем в лунки добавляли 50 мкл инкубационной смеси, содержащей тестируемые ингибиторы (в двух экземплярах), и планшеты инкубировали в течение 20 минут в инкубаторе с CO₂ при 37°C. После инкубации реакцию останавливали, выдерживая

5 планшеты на смеси льда с водой в течение 2-3 минут, а затем инкубационную смесь полностью аспирировали из лунок. Лунки дважды промывали 250 мкл охлажденной немеченой 1 мМ таурохолевой кислоты, растворенной в HEPES (Gibco 15630080)-забуференном (10 мМ) HBSS (Gibco 14175079) (pH 7,4). Планшеты постукивали о бумажное полотенце после каждой промывки, чтобы обеспечить максимальное удаление

10 блокирующего буфера.

100 мкл MicroScint-20 (PerkinElmer 6013621) добавляли в лунки и оставляли на ночь при комнатной температуре, затем считывали показания с планшетов на счетчике сцинтилляции и люминесценции для микропланшетов TopCount NXT™ от PerkinElmer по протоколу 3H Test (время считывания на лунку составляло 120 секунд, с нормальной

15 ориентацией планшета).

Двухнаправленный анализ проницаемости (клетки Caco-2)

Клетки Caco-2 (Evotec) высевали при плотности 70000 клеток/лунку в 24-луночные планшеты для культивирования клеток Millicell® со вставками и выдерживали в инкубаторе (37°C, 5% CO₂, 95% относительной влажности (RH)) в течение 21 суток со

20 сменой среды через день.

Исходные растворы (10 мМ) тестируемых соединений, атенолола (маркер низкой проницаемости), пропранолола (маркер высокой проницаемости) и дигоксина (субстрат для пути транспорта P-gp) готовили в диметилсульфоксиде (DMSO). Промежуточный

25 основной раствор (1 мМ) получали разбавлением 10 мкл 10 мМ основного раствора 90 мкл чистого DMSO. Рабочий исходный раствор (10 мМ) готовили разбавлением 50 мкл 1 мМ 4950 мкл буфера FaSSIF. После добавления соединений к FaSSIF образцы подвергали обработке ультразвуком в течение 2 часов и центрифугировали при 4000 об/мин в течение 30 минут при 37°C. 4 мл полученной надосадочной жидкости

30 использовали непосредственно в анализе. Конечная концентрация DMSO в экспериментах переноса составляла 1%.

В день анализа монослои Caco-2 дважды промывали буфером для переноса (HBSS, pH 7,4) и предварительно инкубировали в течение 30 минут (37°C, 5% CO₂, 95% RH) в инкубаторе. Электрическое сопротивление монослоев измеряли с помощью системы

35 Millicell® - ERS. Для анализа были выбраны монослои со значениями трансэпителиального электрического сопротивления (TEER) более 350 Ом·см².

Анализ проводили в направлении абсорбции (A2B) и в направлении секреции (B2A). Эксперименты по переносу инициировали добавлением аналитического буфера для переноса (буфер FaSSIF, приготовленного в HBSS), состоящего из соединений, в

40 донорный отсек (апикальная камера A-B; базолатеральная камера B-A) в дублируемых (n=2) лунках. Не содержащий лекарственное средство буфер HBSS (pH 7,4), содержащий 1% бычьего сывороточного альбумина (BSA), вводили в приемные отсеки (A-B-базолатеральный; B-A-апикальный). Объемы апикального и базолатерального отделов составляли 0,4 и 0,8 мл, соответственно. После добавления дозируемого раствора

45 планшеты инкубировали в инкубаторе в течение 120 минут при 37°C. Через 120 минут образцы донора и получателя собирали и сопоставляли матрицу (1:1, 30 мкл исследуемого образца + 30 мкл пустого буфера) с противоположным буфером. Матрицу дозируемых образцов приводили в соответствие (1:1, 30 мкл исследуемого образца+30

мкл пустого буфера) с противоположным буфером. Образцы обрабатывали, добавляя ацетонитрил, содержащий внутренний стандарт (60 мкл исследуемого образца + 200 мкл ацетонитрила, содержащего внутренний стандарт толбутамид, 500 нг/мл). Образцы встряхивали и центрифугировали при 4000 об/мин в течение 10 минут. Полученную надосадочную жидкость (100 мкл) разбавляли 100 мкл воды и переносили в свежие 96-луночные планшеты. Концентрацию соединений в образцах анализировали методом тандемной масс-спектрометрии с жидкостной хроматографией (ЖХ-МС/МС) с использованием биоаналитического метода исследовательского уровня, если применимо.

Среднюю кажущуюся проницаемость (P_{app} , $\times 10^{-6}$ см/сек) тестируемых соединений, ателолола, пропранолола и дигоксина рассчитывали следующим образом:

$$P_{app} = \frac{dq}{dt} \times \frac{1}{C_0} \times \frac{1}{A}$$

где dq/dt представляет собой скорость переноса (скорость переноса соединения в приемном отсеке), C_0 представляет собой начальную концентрацию в донорном отсеке, A представляет собой площадь поверхности эффективной мембраны фильтра.

Протокол анализа на основе HepaRG

Криоконсервированный флакон с дифференцированными клетками HepaRG (Biopredic International HPR116080) размораживали в среде HepaRG для размораживания/посева/общего назначения (Biopredic International ADD670C) с добавлением 200 мМ глутамакса (Gibco 35050061) в соответствии с протоколом, предоставленным Biopredic International. 70000 клеток на лунку высевали в 96-луночный планшет (Corning CLS3809) в 100 мкл среды HepaRG для размораживания/посева/общего назначения с добавлением 200 мМ глутамакса и инкубировали при 37°C в 5% CO₂ в течение 24 часов. После инкубации посевную среду заменяли средой для поддержания/метаболизма HepaRG (Biopredic International ADD620C) и инкубировали в течение 6 суток, восполняя свежей средой для поддержания/метаболизма HepaRG каждые 48 часов. Через 7 суток инкубации после посева инкубационную среду сливали из лунок и клетки промывали два раза 250 мкл базальной среды William's E (Gibco 12551032). Каждый раз после декантации базальной среды William's E планшеты простукивали о бумажное полотенце, чтобы обеспечить максимальное удаление остаточной среды. Инкубационную смесь готовили путем добавления разведений тестируемого ингибитора (3-кратное серийное разведение в DMSO (Sigma D2650)) в среду William's E (базальную), содержащую 0,3 мкМ 3Н-таурохолевой кислоты (ARC ART-1368) и 7,5 мкМ охлажденной таурохолевой кислоты (Sigma T4009) (поддерживая конечную концентрацию 0,2% DMSO). Затем в лунки (в двух экземплярах) добавляли 50 мкл инкубационной смеси, содержащей тестируемые ингибиторы, и планшеты инкубировали в течение 30 минут в инкубаторе с 5% CO₂ при 37°C. После инкубации реакцию останавливали, выдерживая планшеты на смеси льда с водой в течение 2-3 минут, а затем инкубационную смесь полностью аспирировали из лунок. Лунки дважды промывали 250 мкл охлажденной немеченой 1 мМ таурохолевой кислоты, растворенной в HEPES (Gibco 15630080)-забуференном (10 мМ) HBSS (Gibco 14175079) (pH 7,4). После каждой промывки планшеты простукивали о бумажное полотенце, чтобы обеспечить максимальное удаление блокирующего буфера.

100 мкл MicroScint-20 (PerkinElmer 6013621) добавляли в лунки и выдерживали в течение ночи при комнатной температуре, затем считывали показания с планшетов на счетчике сцинтилляции и люминесценции для микропланшетов TopCount NXT™ от PerkinElmer по протоколу 3H Test (время считывания на лунку составляло 120 секунд,

с нормальной ориентацией планшета).

Приготовление разведений тестируемых соединений

Все тестируемые соединения были предоставлены в форме порошка при комнатной температуре. Готовили 10 мМ исходных тестируемых соединений в DMSO, разделяли на аликвоты и хранили при -20°C. Из исходного 10 мМ DMSO соединений готовили 3-кратное серийное разведение в DMSO, чтобы получить в общей сложности 10 разведений тестируемых соединений. 0,5 мкл этого разведения в DMSO добавляли к 250 мкл базальной среды без FBS, содержащей 3Н-таурохолевую кислоту и охлажденную таурохолевую кислоту, для приготовления инкубационной смеси.

Исследования биодоступности

Использовали мышей-самцов (C57BL/6 или CD1) или крыс Wistar в возрасте 8-9 недель. Для каждого тестируемого соединения использовали две группы по 3 животных в каждой. Одной группе вводили однократную внутривенную дозу 1 мг/кг (носитель 100% DMSO) через хвостовую вену, а другой группе вводили однократную пероральную дозу 10 мг/кг через желудочную иглу. Группу, которой вводили пероральную дозу, не кормили в течение ночи. Образцы крови собирали через 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 и 24 часа после внутривенного введения и через 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 и 24 часа после перорального введения. Кровь брали из подкожной вены. В качестве антикоагулянта использовали 0,2% EDTA. Образцы анализировали с помощью биоаналитического метода исследовательского уровня, разработанного для оценки тестируемого соединения в плазме, с использованием системы ЖХ-МС/МС.

Результаты

Биологические данные для соединений Примеров показаны в Таблице 8 ниже.

Таблица 8

Пример	hLBAT IC ₅₀ (нМ)	hIBAT IC ₅₀ (нМ)	Проницаемость (Caco-2)	
			P _{app} A2B (x 10 ⁻⁶ см/с)	P _{app} B2A (x 10 ⁻⁶ см/с)
1		8,8	1,1	2,9
2	3979	5,7	2,52	4,0
3	4998	182		

Модель PD: Оценка влияния тестируемого соединения на общие уровни желчных кислот у самцов мышей C57BL/6

Мышей C57BL/6N Тас в возрасте 8-9 недель использовали для изучения влияния модуляторов желчных кислот на уровни желчных кислот. После завершения периода карантина и акклиматизации животных рандомизировали по массе тела на 2 экспериментальных группы: (1) контрольный носитель, и (2) тестируемое соединение у 10 мг/кг перорально один раз в день. Животным вводили тестируемое соединение в течение 7 суток. На 5 сутки исследования животных по отдельности помещали в свежие клетки. На 7 сутки из каждой клетки собирали фекалии с последующим забором крови у каждого животного ретроорбитальным путем. Животных умерщвляли, чтобы забрать печень и терминальную часть подвздошной кишки у каждого животного для дальнейшего анализа. Массу тела и потребление пищи измеряли два раза в неделю. Липидные профили сыворотки анализировали в образцах сыворотки на 7 сутки. Общее количество желчных кислот в сыворотке измеряют в образцах сыворотки на 7 сутки. Фекальное выделение желчи измеряют в образце кала на 7 сутки. Экспрессию CYP7A1 и SHP в печени количественно оценивают в образцах печени на 7 сутки. Триглицериды печени и общий холестерин анализируют в образцах печени на 7 сутки.

Модель желчных кислот в моче: оценка влияния тестируемых соединений на уровни желчных кислот в моче у самцов мышей C57BL/6.

Мышей C57BL/6N Тас в возрасте 8-9 недель использовали для изучения влияния модуляторов желчных кислот на уровни желчных кислот. После завершения периода карантина и акклиматизации животных рандомизировали по массе тела на × экспериментальных групп: (1) контрольный носитель, и (2) тестируемое соединение у 5 мг/кг перорально один раз в день. Животным вводили тестируемое соединение в течение 7 суток. На 6 сутки исследования животных переводили в метаболическую клетку. На 7 сутки из каждой метаболической клетки собирали фекалии и мочу с последующим 10 забором крови у каждого животного ретроорбитальным путем. Животных умерщвляли, чтобы забрать почки у каждого животного для дальнейшего анализа. Массу тела измеряют два раза в неделю. Общее количество желчных кислот в сыворотке измеряют в образцах сыворотки на 7 сутки. Экскрецию желчных кислот с калом измеряют в образце кала на 7 сутки. Выведение желчных кислот с мочой измеряют в образце на 7 15 сутки. Почечную экспрессию ASBT, OSTa, OSTAb и MRP2 количественно определяют в образцах на 7 сутки.

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

<110> ALBIREO AB
 <120> СОЕДИНЕНИЯ БЕНЗОТИАДИАЗЕПИНА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ
 20 МОДУЛЯТОРОВ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ
 <130> NP0503WO
 <150> IN 201911049980
 <151> 2019-12-04
 <160> 4
 25 <170> PatentIn version 3.5
 <210> 1
 <211> 1251
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 30 <400> 1
 Met Ser Thr Glu Arg Asp Ser Glu Thr Thr Phe Asp Glu Asp Ser Gln
 1 5 10 15
 Pro Asn Asp Glu Val Val Pro Tyr Ser Asp Asp Glu Thr Glu Asp Glu
 20 25 30
 35 Leu Asp Asp Gln Gly Ser Ala Val Glu Pro Glu Gln Asn Arg Val Asn
 35 40 45
 Arg Glu Ala Glu Glu Asn Arg Glu Pro Phe Arg Lys Glu Cys Thr Trp
 50 55 60
 Gln Val Lys Ala Asn Asp Arg Lys Tyr His Glu Gln Pro His Phe Met
 40 65 70 75 80
 Asn Thr Lys Phe Leu Cys Ile Lys Glu Ser Lys Tyr Ala Asn Asn Ala
 85 90 95
 Ile Lys Thr Tyr Lys Tyr Asn Ala Phe Thr Phe Ile Pro Met Asn Leu
 100 105 110
 45 Phe Glu Gln Phe Lys Arg Ala Ala Asn Leu Tyr Phe Leu Ala Leu Leu
 115 120 125
 Ile Leu Gln Ala Val Pro Gln Ile Ser Thr Leu Ala Trp Tyr Thr Thr
 130 135 140

RU 2 838 136 C1

	Leu	Val	Pro	Leu	Leu	Val	Val	Leu	Gly	Val	Thr	Ala	Ile	Lys	Asp	Leu
	145					150					155					160
	Val	Asp	Asp	Val	Ala	Arg	His	Lys	Met	Asp	Lys	Glu	Ile	Asn	Asn	Arg
					165					170						175
5	Thr	Cys	Glu	Val	Ile	Lys	Asp	Gly	Arg	Phe	Lys	Val	Ala	Lys	Trp	Lys
				180					185					190		
	Glu	Ile	Gln	Val	Gly	Asp	Val	Ile	Arg	Leu	Lys	Lys	Asn	Asp	Phe	Val
			195					200					205			
	Pro	Ala	Asp	Ile	Leu	Leu	Leu	Ser	Ser	Ser	Glu	Pro	Asn	Ser	Leu	Cys
10		210					215					220				
	Tyr	Val	Glu	Thr	Ala	Glu	Leu	Asp	Gly	Glu	Thr	Asn	Leu	Lys	Phe	Lys
	225					230				235						240
	Met	Ser	Leu	Glu	Ile	Thr	Asp	Gln	Tyr	Leu	Gln	Arg	Glu	Asp	Thr	Leu
				245					250							255
15	Ala	Thr	Phe	Asp	Gly	Phe	Ile	Glu	Cys	Glu	Glu	Pro	Asn	Asn	Arg	Leu
				260					265						270	
	Asp	Lys	Phe	Thr	Gly	Thr	Leu	Phe	Trp	Arg	Asn	Thr	Ser	Phe	Pro	Leu
				275				280						285		
	Asp	Ala	Asp	Lys	Ile	Leu	Leu	Arg	Gly	Cys	Val	Ile	Arg	Asn	Thr	Asp
20		290					295					300				
	Phe	Cys	His	Gly	Leu	Val	Ile	Phe	Ala	Gly	Ala	Asp	Thr	Lys	Ile	Met
	305					310					315					320
	Lys	Asn	Ser	Gly	Lys	Thr	Arg	Phe	Lys	Arg	Thr	Lys	Ile	Asp	Tyr	Leu
				325					330						335	
25	Met	Asn	Tyr	Met	Val	Tyr	Thr	Ile	Phe	Val	Val	Leu	Ile	Leu	Leu	Ser
				340					345						350	
	Ala	Gly	Leu	Ala	Ile	Gly	His	Ala	Tyr	Trp	Glu	Ala	Gln	Val	Gly	Asn
			355				360						365			
	Ser	Ser	Trp	Tyr	Leu	Tyr	Asp	Gly	Glu	Asp	Asp	Thr	Pro	Ser	Tyr	Arg
30		370					375					380				
	Gly	Phe	Leu	Ile	Phe	Trp	Gly	Tyr	Ile	Ile	Val	Leu	Asn	Thr	Met	Val
	385					390					395					400
	Pro	Ile	Ser	Leu	Tyr	Val	Ser	Val	Glu	Val	Ile	Arg	Leu	Gly	Gln	Ser
				405					410							415
35	His	Phe	Ile	Asn	Trp	Asp	Leu	Gln	Met	Tyr	Tyr	Ala	Glu	Lys	Asp	Thr
				420					425						430	
	Pro	Ala	Lys	Ala	Arg	Thr	Thr	Thr	Leu	Asn	Glu	Gln	Leu	Gly	Gln	Ile
			435				440						445			
	His	Tyr	Ile	Phe	Ser	Asp	Lys	Thr	Gly	Thr	Leu	Thr	Gln	Asn	Ile	Met
40		450					455					460				
	Thr	Phe	Lys	Lys	Cys	Cys	Ile	Asn	Gly	Gln	Ile	Tyr	Gly	Asp	His	Arg
	465					470					475					480
	Asp	Ala	Ser	Gln	His	Asn	His	Asn	Lys	Ile	Glu	Gln	Val	Asp	Phe	Ser
				485					490							495
45	Trp	Asn	Thr	Tyr	Ala	Asp	Gly	Lys	Leu	Ala	Phe	Tyr	Asp	His	Tyr	Leu
				500					505					510		
	Ile	Glu	Gln	Ile	Gln	Ser	Gly	Lys	Glu	Pro	Glu	Val	Arg	Gln	Phe	Phe
			515				520									525

RU 2 838 136 C1

	Phe	Leu	Leu	Ala	Val	Cys	His	Thr	Val	Met	Val	Asp	Arg	Thr	Asp	Gly
	530						535					540				
	Gln	Leu	Asn	Tyr	Gln	Ala	Ala	Ser	Pro	Asp	Glu	Gly	Ala	Leu	Val	Asn
	545					550					555					560
5	Ala	Ala	Arg	Asn	Phe	Gly	Phe	Ala	Phe	Leu	Ala	Arg	Thr	Gln	Asn	Thr
					565					570					575	
	Ile	Thr	Ile	Ser	Glu	Leu	Gly	Thr	Glu	Arg	Thr	Tyr	Asn	Val	Leu	Ala
				580					585					590		
	Ile	Leu	Asp	Phe	Asn	Ser	Asp	Arg	Lys	Arg	Met	Ser	Ile	Ile	Val	Arg
10			595					600					605			
	Thr	Pro	Glu	Gly	Asn	Ile	Lys	Leu	Tyr	Cys	Lys	Gly	Ala	Asp	Thr	Val
	610						615					620				
	Ile	Tyr	Glu	Arg	Leu	His	Arg	Met	Asn	Pro	Thr	Lys	Gln	Glu	Thr	Gln
	625					630					635					640
15	Asp	Ala	Leu	Asp	Ile	Phe	Ala	Asn	Glu	Thr	Leu	Arg	Thr	Leu	Cys	Leu
					645					650					655	
	Cys	Tyr	Lys	Glu	Ile	Glu	Glu	Lys	Glu	Phe	Thr	Glu	Trp	Asn	Lys	Lys
				660					665					670		
	Phe	Met	Ala	Ala	Ser	Val	Ala	Ser	Thr	Asn	Arg	Asp	Glu	Ala	Leu	Asp
20			675					680					685			
	Lys	Val	Tyr	Glu	Glu	Ile	Glu	Lys	Asp	Leu	Ile	Leu	Leu	Gly	Ala	Thr
	690						695					700				
	Ala	Ile	Glu	Asp	Lys	Leu	Gln	Asp	Gly	Val	Pro	Glu	Thr	Ile	Ser	Lys
	705					710				715						720
25	Leu	Ala	Lys	Ala	Asp	Ile	Lys	Ile	Trp	Val	Leu	Thr	Gly	Asp	Lys	Lys
					725					730					735	
	Glu	Thr	Ala	Glu	Asn	Ile	Gly	Phe	Ala	Cys	Glu	Leu	Leu	Thr	Glu	Asp
			740					745						750		
	Thr	Thr	Ile	Cys	Tyr	Gly	Glu	Asp	Ile	Asn	Ser	Leu	Leu	His	Ala	Arg
30			755					760						765		
	Met	Glu	Asn	Gln	Arg	Asn	Arg	Gly	Gly	Val	Tyr	Ala	Lys	Phe	Ala	Pro
	770					775						780				
	Pro	Val	Gln	Glu	Ser	Phe	Phe	Pro	Pro	Gly	Gly	Asn	Arg	Ala	Leu	Ile
	785					790					795					800
35	Ile	Thr	Gly	Ser	Trp	Leu	Asn	Glu	Ile	Leu	Leu	Glu	Lys	Lys	Thr	Lys
					805					810					815	
	Arg	Asn	Lys	Ile	Leu	Lys	Leu	Lys	Phe	Pro	Arg	Thr	Glu	Glu	Glu	Arg
				820					825					830		
	Arg	Met	Arg	Thr	Gln	Ser	Lys	Arg	Arg	Leu	Glu	Ala	Lys	Lys	Glu	Gln
40			835					840					845			
	Arg	Gln	Lys	Asn	Phe	Val	Asp	Leu	Ala	Cys	Glu	Cys	Ser	Ala	Val	Ile
	850						855					860				
	Cys	Cys	Arg	Val	Thr	Pro	Lys	Gln	Lys	Ala	Met	Val	Val	Asp	Leu	Val
	865					870					875					880
45	Lys	Arg	Tyr	Lys	Lys	Ala	Ile	Thr	Leu	Ala	Ile	Gly	Asp	Gly	Ala	Asn
					885					890					895	
	Asp	Val	Asn	Met	Ile	Lys	Thr	Ala	His	Ile	Gly	Val	Gly	Ile	Ser	Gly
				900					905					910		

RU 2838136 C1

Gln Glu Gly Met Gln Ala Val Met Ser Ser Asp Tyr Ser Phe Ala Gln
915 920 925
Phe Arg Tyr Leu Gln Arg Leu Leu Leu Val His Gly Arg Trp Ser Tyr
930 935 940
5 Ile Arg Met Cys Lys Phe Leu Arg Tyr Phe Phe Tyr Lys Asn Phe Ala
945 950 955 960
Phe Thr Leu Val His Phe Trp Tyr Ser Phe Phe Asn Gly Tyr Ser Ala
965 970 975
Gln Thr Ala Tyr Glu Asp Trp Phe Ile Thr Leu Tyr Asn Val Leu Tyr
10 980 985 990
Thr Ser Leu Pro Val Leu Leu Met Gly Leu Leu Asp Gln Asp Val Ser
995 1000 1005
Asp Lys Leu Ser Leu Arg Phe Pro Gly Leu Tyr Ile Val Gly Gln
1010 1015 1020
15 Arg Asp Leu Leu Phe Asn Tyr Lys Arg Phe Phe Val Ser Leu Leu
1025 1030 1035
His Gly Val Leu Thr Ser Met Ile Leu Phe Phe Ile Pro Leu Gly
1040 1045 1050
Ala Tyr Leu Gln Thr Val Gly Gln Asp Gly Glu Ala Pro Ser Asp
20 1055 1060 1065
Tyr Gln Ser Phe Ala Val Thr Ile Ala Ser Ala Leu Val Ile Thr
1070 1075 1080
Val Asn Phe Gln Ile Gly Leu Asp Thr Ser Tyr Trp Thr Phe Val
1085 1090 1095
25 Asn Ala Phe Ser Ile Phe Gly Ser Ile Ala Leu Tyr Phe Gly Ile
1100 1105 1110
Met Phe Asp Phe His Ser Ala Gly Ile His Val Leu Phe Pro Ser
1115 1120 1125
Ala Phe Gln Phe Thr Gly Thr Ala Ser Asn Ala Leu Arg Gln Pro
30 1130 1135 1140
Tyr Ile Trp Leu Thr Ile Ile Leu Ala Val Ala Val Cys Leu Leu
1145 1150 1155
Pro Val Val Ala Ile Arg Phe Leu Ser Met Thr Ile Trp Pro Ser
1160 1165 1170
35 Glu Ser Asp Lys Ile Gln Lys His Arg Lys Arg Leu Lys Ala Glu
1175 1180 1185
Glu Gln Trp Gln Arg Arg Gln Gln Val Phe Arg Arg Gly Val Ser
1190 1195 1200
Thr Arg Arg Ser Ala Tyr Ala Phe Ser His Gln Arg Gly Tyr Ala
40 1205 1210 1215
Asp Leu Ile Ser Ser Gly Arg Ser Ile Arg Lys Lys Arg Ser Pro
1220 1225 1230
Leu Asp Ala Ile Val Ala Asp Gly Thr Ala Glu Tyr Arg Arg Thr
1235 1240 1245
45 Gly Asp Ser
1250
<210> 2
<211> 3756

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 2

	atgagtacag	aaagagactc	agaaaacgaca	tttgacgagg	attctcagcc	taatgacgaa	60
5	gtggttccct	acagtgatga	tgaaacagaa	gatgaacttg	atgaccaggg	gtctgctggt	120
	gaaccagaac	aaaaccgagt	caacagggaa	gcagaggaga	accgggagcc	attcagaaaa	180
	gaatgtacat	ggcaagtcaa	agcaaacgat	cgcaagtacc	acgaacaacc	tcactttatg	240
	aacacaaaat	tcttgtgtat	taaggagagt	aaatatgcga	ataatgcaat	taaaacatac	300
	aagtacaacg	catttacctt	tataccaatg	aatctgtttg	agcagtttaa	gagagcagcc	360
10	aatttatatt	tcctggctct	tcttatctta	caggcagttc	ctcaaatctc	taccttggtc	420
	tggtacacca	cactagtgcc	cctgcttggt	gtgctgggcg	tcactgcaat	caaagacctg	480
	gtggacgatg	tggctcgcca	taaaatggat	aaggaaatca	acaataggac	gtgtgaagtc	540
	attaaggatg	gcaggttcaa	agttgctaag	tggaaagaaa	ttcaagttgg	agacgtcatt	600
	cgtctgaaaa	aaaatgattt	tgttccagct	gacattctcc	tgctgtctag	ctctgagcct	660
15	aacagcctct	gctatgtgga	aacagcagaa	ctggatggag	aaaccaattt	aaaatttaag	720
	atgtcacttg	aaatcacaga	ccagtacctc	caaagagaag	atacattggc	tacatttgat	780
	ggttttattg	aatgtgaaga	acccaataac	agactagata	agtttacagg	aacactattt	840
	tggagaaaca	caagttttcc	tttggtatgct	gataaaattt	tgttacgtgg	ctgtgtaatt	900
	aggaacaccg	atttctgcca	cggcttagtc	atttttgcag	gtgctgacac	taaaataatg	960
20	aagaatagtg	ggaaaaccag	atttaaaaga	actaaaattg	attacttgat	gaactacatg	1020
	gtttacacga	tctttgttgt	tcttattctg	ctttctgctg	gtcttgccat	cggccatgct	1080
	tattgggaag	cacaggtggg	caattcctct	tggtacctct	atgatggaga	agacgataca	1140
	ccctcctacc	gtggattcct	cattttcttg	ggctatatca	ttgttctcaa	caccatggta	1200
	cccatctctc	tctatgtcag	cgtggaagtg	attcgtcttg	gacagagtca	cttcatcaac	1260
25	tgggacctgc	aatgtacta	tgtcgagaag	gacacacccg	caaaagctag	aaccaccaca	1320
	ctcaatgaac	agctcgggca	gatccattat	atcttctctg	ataagacggg	gacactcaca	1380
	caaaatatca	tgaccttta	aaagtgtgt	atcaacgggc	agatatatgg	ggaccatcgg	1440
	gatgcctctc	aacacaacca	caacaaaata	gagcaagtgt	atttttagctg	gaatacatat	1500
	gctgatggga	agcttgcaat	ttatgaccac	tatcttattg	agcaaatacca	gtcagggaaa	1560
30	gagccagaag	tacgacagtt	cttcttcttg	ctcgagttt	gccacacagt	catgggtggat	1620
	aggactgatg	gtcagctcaa	ctaccaggca	gcctctccc	atgaaggtgc	cctggtaa	1680
	gctgccagga	actttggctt	tgcttccctc	gccaggaccc	agaacacccat	caccatcagt	1740
	gaactgggca	ctgaaaggac	ttacaatgtt	cttgccattt	tggacttcaa	cagtgaccgg	1800
	aagcgaatgt	ctatcattgt	aagaacccca	gaaggcaata	tcaagcttta	ctgtaaagggt	1860
35	gctgacactg	ttatttatga	acggttacat	cgaatgaatc	ctactaagca	agaaacacag	1920
	gatgccctgg	atatctttgc	aaatgaaact	cttagaaccc	tatgcccttg	ctacaaggaa	1980
	attgaagaaa	aagaattttac	agaatggaat	aaaaagttta	tggctgccag	tgtggcctcc	2040
	accaaccggg	acgaagctct	ggataaagta	tatgaggaga	ttgaaaaaga	cttaattctc	2100
	ctgggagcta	cagctattga	agacaagcta	caggatggag	ttccagaaac	catttcacaaa	2160
40	cttgcaaaaag	ctgacattaa	gatctgggtg	cttactggag	acaaaaagga	aactgctgaa	2220
	aatataggat	ttgcttggtga	acttctgact	gaagacacca	ccatctgcta	tggggaggat	2280
	attaattctc	ttcttcatgc	aaggatggaa	aaccagagga	atagaggtgg	cgtctacgca	2340
	aagtttgcac	ctcctgtgca	ggaatctttt	tttccacccg	gtggaaaccg	tgcttaatc	2400
	atcactgggt	cttggttgaa	tgaaattctt	ctcgagaaaa	agaccaagag	aaataagatt	2460
45	ctgaagctga	agttcccaag	aacagaagaa	gaaagacgga	tgcggacca	aagtaaaagg	2520
	aggctagaag	ctaagaaaaga	gcagcggcag	aaaaactttg	tggacctggc	ctgcgagtgc	2580
	agcgcagtca	tctgctgccg	cgtcaccccc	aagcagaagg	ccatgggtgg	ggacctgggtg	2640
	aagaggtaca	agaaagccat	cacgctggcc	atcgagagatg	gggccaatga	cgtgaacatg	2700

atcaaaactg cccacattgg cgttggaata agtggacaag aaggaatgca agctgtcatg 2760
 tcgagtgact attcctttgc tcagttccga tatctgcaga ggctactgct ggtgcatggc 2820
 cgatggctctt acataaggat gtgcaagttc ctacgatact tcttttacaa aaactttgcc 2880
 tttacttttg ttcattttctg gtactccttc ttcaatggct actctgcgca gactgcatac 2940
 5 gaggattggt tcatcacct ctacaacgtg ctgtacacca gcctgcccgt gtcctcatg 3000
 gggctgctcg accaggatgt gagtgacaaa ctgagcctcc gattccctgg gttatacata 3060
 gtgggacaaa gagacttact attcaactat aagagattct ttgtaagctt gttgcatggg 3120
 gtcctaacat cgatgatcct cttcttcata cctcttgag cttatctgca aaccgtaggg 3180
 caggatggag aggcaccttc cgactaccag tcttttgccg tcaccattgc ctctgctctt 3240
 10 gtaataacag tcaatttcca gattggcttg gatacttctt attggacttt tgtgaatgct 3300
 ttttcaattt ttggaagcat tgcactttat tttggcatca tgtttgactt tcatagtgtc 3360
 ggaatacatg ttctctttcc atctgcattt caatttacag gcacagcttc aaacgctctg 3420
 agacagccat acatttggtt aactatcatc ctggctgttg ctgtgtgctt actaccgctc 3480
 gttgccattc gattcctgtc aatgaccatc tggccatcag aaagtgataa gatccagaag 3540
 15 catcgcaagc gggtgaaggc ggaggagcag tggcagcgac ggcagcaggt gttccgccgg 3600
 ggcgtgtcaa cgcggcgctc ggcctacgcc ttctcgacc agcggggcta cgcgacctc 3660
 atctcctccg ggcgcagcat ccgcaagaag cgctcgccgc ttgatgcat cgtggcggat 3720
 ggcaccgcgg agtacaggcg caccggggac agctga 3756
 <210> 3
 20 <211> 1321
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 3
 Met Ser Asp Ser Val Ile Leu Arg Ser Ile Lys Lys Phe Gly Glu Glu
 25 1 5 10 15
 Asn Asp Gly Phe Glu Ser Asp Lys Ser Tyr Asn Asn Asp Lys Lys Ser
 20 25 30
 Arg Leu Gln Asp Glu Lys Lys Gly Asp Gly Val Arg Val Gly Phe Phe
 35 40 45
 30 Gln Leu Phe Arg Phe Ser Ser Ser Thr Asp Ile Trp Leu Met Phe Val
 50 55 60
 Gly Ser Leu Cys Ala Phe Leu His Gly Ile Ala Gln Pro Gly Val Leu
 65 70 75 80
 Leu Ile Phe Gly Thr Met Thr Asp Val Phe Ile Asp Tyr Asp Val Glu
 35 85 90 95
 Leu Gln Glu Leu Gln Ile Pro Gly Lys Ala Cys Val Asn Asn Thr Ile
 100 105 110
 Val Trp Thr Asn Ser Ser Leu Asn Gln Asn Met Thr Asn Gly Thr Arg
 115 120 125
 40 Cys Gly Leu Leu Asn Ile Glu Ser Glu Met Ile Lys Phe Ala Ser Tyr
 130 135 140
 Tyr Ala Gly Ile Ala Val Ala Val Leu Ile Thr Gly Tyr Ile Gln Ile
 145 150 155 160
 Cys Phe Trp Val Ile Ala Ala Ala Arg Gln Ile Gln Lys Met Arg Lys
 45 165 170 175
 Phe Tyr Phe Arg Arg Ile Met Arg Met Glu Ile Gly Trp Phe Asp Cys
 180 185 190
 Asn Ser Val Gly Glu Leu Asn Thr Arg Phe Ser Asp Asp Ile Asn Lys

RU 2 838 136 C1

	195		200		205
	Ile Asn Asp Ala Ile Ala Asp Gln Met Ala Leu Phe Ile Gln Arg Met				
	210		215		220
	Thr Ser Thr Ile Cys Gly Phe Leu Leu Gly Phe Phe Arg Gly Trp Lys				
5	225		230		235
	Leu Thr Leu Val Ile Ile Ser Val Ser Pro Leu Ile Gly Ile Gly Ala				240
		245		250	
	Ala Thr Ile Gly Leu Ser Val Ser Lys Phe Thr Asp Tyr Glu Leu Lys				255
		260		265	
10	Ala Tyr Ala Lys Ala Gly Val Val Ala Asp Glu Val Ile Ser Ser Met				270
		275		280	
	Arg Thr Val Ala Ala Phe Gly Gly Glu Lys Arg Glu Val Glu Arg Tyr				285
		290		295	
	Glu Lys Asn Leu Val Phe Ala Gln Arg Trp Gly Ile Arg Lys Gly Ile				300
15	305		310		315
	Val Met Gly Phe Phe Thr Gly Phe Val Trp Cys Leu Ile Phe Leu Cys				320
		325		330	
	Tyr Ala Leu Ala Phe Trp Tyr Gly Ser Thr Leu Val Leu Asp Glu Gly				335
		340		345	
20	Glu Tyr Thr Pro Gly Thr Leu Val Gln Ile Phe Leu Ser Val Ile Val				350
		355		360	
	Gly Ala Leu Asn Leu Gly Asn Ala Ser Pro Cys Leu Glu Ala Phe Ala				365
		370		375	
	Thr Gly Arg Ala Ala Ala Thr Ser Ile Phe Glu Thr Ile Asp Arg Lys				380
25	385		390		395
	Pro Ile Ile Asp Cys Met Ser Glu Asp Gly Tyr Lys Leu Asp Arg Ile				400
		405		410	
	Lys Gly Glu Ile Glu Phe His Asn Val Thr Phe His Tyr Pro Ser Arg				415
		420		425	
30	Pro Glu Val Lys Ile Leu Asn Asp Leu Asn Met Val Ile Lys Pro Gly				430
		435		440	
	Glu Met Thr Ala Leu Val Gly Pro Ser Gly Ala Gly Lys Ser Thr Ala				445
		450		455	
	Leu Gln Leu Ile Gln Arg Phe Tyr Asp Pro Cys Glu Gly Met Val Thr				460
35	465		470		475
	Val Asp Gly His Asp Ile Arg Ser Leu Asn Ile Gln Trp Leu Arg Asp				480
		485		490	
	Gln Ile Gly Ile Val Glu Gln Glu Pro Val Leu Phe Ser Thr Thr Ile				495
		500		505	
40	Ala Glu Asn Ile Arg Tyr Gly Arg Glu Asp Ala Thr Met Glu Asp Ile				510
		515		520	
	Val Gln Ala Ala Lys Glu Ala Asn Ala Tyr Asn Phe Ile Met Asp Leu				525
		530		535	
	Pro Gln Gln Phe Asp Thr Leu Val Gly Glu Gly Gly Gly Gln Met Ser				540
45	545		550		555
	Gly Gly Gln Lys Gln Arg Val Ala Ile Ala Arg Ala Leu Ile Arg Asn				560
		565		570	
	Pro Lys Ile Leu Leu Leu Asp Met Ala Thr Ser Ala Leu Asp Asn Glu				575

RU 2 838 136 C1

		580		585		590											
		Ser	Glu	Ala	Met	Val	Gln	Glu	Val	Leu	Ser	Lys	Ile	Gln	His	Gly	His
		595							600					605			
		Thr	Ile	Ile	Ser	Val	Ala	His	Arg	Leu	Ser	Thr	Val	Arg	Ala	Ala	Asp
5		610						615					620				
		Thr	Ile	Ile	Gly	Phe	Glu	His	Gly	Thr	Ala	Val	Glu	Arg	Gly	Thr	His
		625					630					635				640	
		Glu	Glu	Leu	Leu	Glu	Arg	Lys	Gly	Val	Tyr	Phe	Thr	Leu	Val	Thr	Leu
					645					650					655		
10		Gln	Ser	Gln	Gly	Asn	Gln	Ala	Leu	Asn	Glu	Glu	Asp	Ile	Lys	Asp	Ala
					660					665					670		
		Thr	Glu	Asp	Asp	Met	Leu	Ala	Arg	Thr	Phe	Ser	Arg	Gly	Ser	Tyr	Gln
					675				680					685			
		Asp	Ser	Leu	Arg	Ala	Ser	Ile	Arg	Gln	Arg	Ser	Lys	Ser	Gln	Leu	Ser
15					690			695					700				
		Tyr	Leu	Val	His	Glu	Pro	Pro	Leu	Ala	Val	Val	Asp	His	Lys	Ser	Thr
		705					710					715				720	
		Tyr	Glu	Glu	Asp	Arg	Lys	Asp	Lys	Asp	Ile	Pro	Val	Gln	Glu	Glu	Val
					725					730					735		
20		Glu	Pro	Ala	Pro	Val	Arg	Arg	Ile	Leu	Lys	Phe	Ser	Ala	Pro	Glu	Trp
					740					745					750		
		Pro	Tyr	Met	Leu	Val	Gly	Ser	Val	Gly	Ala	Ala	Val	Asn	Gly	Thr	Val
					755				760					765			
		Thr	Pro	Leu	Tyr	Ala	Phe	Leu	Phe	Ser	Gln	Ile	Leu	Gly	Thr	Phe	Ser
25					770			775					780				
		Ile	Pro	Asp	Lys	Glu	Glu	Gln	Arg	Ser	Gln	Ile	Asn	Gly	Val	Cys	Leu
		785					790					795				800	
		Leu	Phe	Val	Ala	Met	Gly	Cys	Val	Ser	Leu	Phe	Thr	Gln	Phe	Leu	Gln
					805					810					815		
30		Gly	Tyr	Ala	Phe	Ala	Lys	Ser	Gly	Glu	Leu	Leu	Thr	Lys	Arg	Leu	Arg
					820					825					830		
		Lys	Phe	Gly	Phe	Arg	Ala	Met	Leu	Gly	Gln	Asp	Ile	Ala	Trp	Phe	Asp
					835				840					845			
		Asp	Leu	Arg	Asn	Ser	Pro	Gly	Ala	Leu	Thr	Thr	Arg	Leu	Ala	Thr	Asp
35					850			855					860				
		Ala	Ser	Gln	Val	Gln	Gly	Ala	Ala	Gly	Ser	Gln	Ile	Gly	Met	Ile	Val
		865					870					875				880	
		Asn	Ser	Phe	Thr	Asn	Val	Thr	Val	Ala	Met	Ile	Ile	Ala	Phe	Ser	Phe
					885					890					895		
40		Ser	Trp	Lys	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Leu	Cys	Phe	Phe	Pro	Phe	Leu	Ala
					900					905					910		
		Leu	Ser	Gly	Ala	Thr	Gln	Thr	Arg	Met	Leu	Thr	Gly	Phe	Ala	Ser	Arg
					915				920					925			
		Asp	Lys	Gln	Ala	Leu	Glu	Met	Val	Gly	Gln	Ile	Thr	Asn	Glu	Ala	Leu
45					930			935					940				
		Ser	Asn	Ile	Arg	Thr	Val	Ala	Gly	Ile	Gly	Lys	Glu	Arg	Arg	Phe	Ile
		945					950					955				960	
		Glu	Ala	Leu	Glu	Thr	Glu	Leu	Glu	Lys	Pro	Phe	Lys	Thr	Ala	Ile	Gln

RU 2 838 136 C1

	965	970	975
	Lys Ala Asn Ile Tyr Gly Phe Cys	Phe Ala Phe Ala Gln Cys Ile Met	
	980	985	990
	Phe Ile Ala Asn Ser Ala Ser Tyr	Arg Tyr Gly Gly Tyr	Leu Ile Ser
5	995	1000	1005
	Asn Glu Gly Leu His Phe Ser	Tyr Val Phe Arg Val	Ile Ser Ala
	1010	1015	1020
	Val Val Leu Ser Ala Thr Ala	Leu Gly Arg Ala Phe	Ser Tyr Thr
	1025	1030	1035
10	Pro Ser Tyr Ala Lys Ala Lys	Ile Ser Ala Ala Arg	Phe Phe Gln
	1040	1045	1050
	Leu Leu Asp Arg Gln Pro Pro	Ile Ser Val Tyr Asn	Thr Ala Gly
	1055	1060	1065
	Glu Lys Trp Asp Asn Phe Gln	Gly Lys Ile Asp Phe	Val Asp Cys
15	1070	1075	1080
	Lys Phe Thr Tyr Pro Ser Arg	Pro Asp Ser Gln Val	Leu Asn Gly
	1085	1090	1095
	Leu Ser Val Ser Ile Ser Pro	Gly Gln Thr Leu Ala	Phe Val Gly
	1100	1105	1110
20	Ser Ser Gly Cys Gly Lys Ser	Thr Ser Ile Gln Leu	Leu Glu Arg
	1115	1120	1125
	Phe Tyr Asp Pro Asp Gln Gly	Lys Val Met Ile Asp	Gly His Asp
	1130	1135	1140
	Ser Lys Lys Val Asn Val Gln	Phe Leu Arg Ser Asn	Ile Gly Ile
25	1145	1150	1155
	Val Ser Gln Glu Pro Val Leu	Phe Ala Cys Ser Ile	Met Asp Asn
	1160	1165	1170
	Ile Lys Tyr Gly Asp Asn Thr	Lys Glu Ile Pro Met	Glu Arg Val
	1175	1180	1185
30	Ile Ala Ala Ala Lys Gln Ala	Gln Leu His Asp Phe	Val Met Ser
	1190	1195	1200
	Leu Pro Glu Lys Tyr Glu Thr	Asn Val Gly Ser Gln	Gly Ser Gln
	1205	1210	1215
	Leu Ser Arg Gly Glu Lys Gln	Arg Ile Ala Ile Ala	Arg Ala Ile
35	1220	1225	1230
	Val Arg Asp Pro Lys Ile Leu	Leu Leu Asp Glu Ala	Thr Ser Ala
	1235	1240	1245
	Leu Asp Thr Glu Ser Glu Lys	Thr Val Gln Val Ala	Leu Asp Lys
	1250	1255	1260
40	Ala Arg Glu Gly Arg Thr Cys	Ile Val Ile Ala His	Arg Leu Ser
	1265	1270	1275
	Thr Ile Gln Asn Ala Asp Ile	Ile Ala Val Met Ala	Gln Gly Val
	1280	1285	1290
	Val Ile Glu Lys Gly Thr His	Glu Glu Leu Met Ala	Gln Lys Gly
45	1295	1300	1305
	Ala Tyr Tyr Lys Leu Val Thr	Thr Gly Ser Pro Ile	Ser
	1310	1315	1320
	<210>	4	

<211> 3966

<212> DNA

<213> Homo sapiens

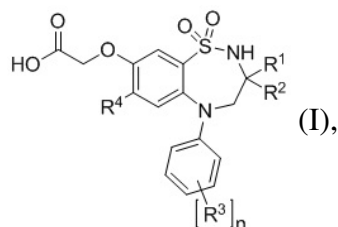
<400> 4

5	atgtctgact	cagtaattct	tcgaagtata	aagaaatttg	gagaggagaa	tgatggtttt	60
	gagtcagata	aatcatataa	taatgataag	aatcaaggt	tacaagatga	gaagaaaggt	120
	gatggcgta	gagttggctt	ctttcaattg	tttcggtttt	cttcatcaac	tgacatttgg	180
	ctgatgtttg	tgggaagttt	gtgtgcattt	ctccatggaa	tagcccagcc	aggcgtgcta	240
	ctcatttttg	gcacaatgac	agatgttttt	attgactacg	acgttgagtt	acaagaactc	300
10	cagattccag	gaaaagcatg	tgtgaataac	accattgtat	ggactaacag	ttccctcaac	360
	cagaacatga	caaatggaac	acgttggtgg	ttgctgaaca	tcgagagcga	aatgatcaaa	420
	tttgccagtt	actatgctgg	aattgctgtc	gcagtactta	tcacaggata	tattcaaata	480
	tgcttttggg	tcattgccgc	agctcgtcag	atacagaaaa	tgagaaaatt	ttactttagg	540
	agaataatga	gaatggaaat	aggggtggtt	gactgcaatt	cagtggggga	gctgaataca	600
15	agattctctg	atgatattaa	taaaatcaat	gatgccatag	ctgaccaa	ggcccttttc	660
	attcagcgca	tgacctcgac	catctgtggt	ttcctgttgg	gattttttcag	gggttgga	720
	ctgaccttgg	ttattatttc	tgtcagccct	ctcattggga	ttggagcagc	caccattggt	780
	ctgagtgtgt	ccaagtttac	ggactatgag	ctgaaggcct	atgccaaagc	aggggtggtg	840
	gctgatgaag	tcatttcata	aatgagaaca	gtggctgctt	ttggtggtga	gaaaagagag	900
20	gttgaaaggt	atgagaaaaa	tcttgtgttc	gccagcgtt	ggggaattag	aaaaggaata	960
	gtgatgggat	tctttactgg	attcgtgtgg	tgtctcatct	ttttgtgtta	tgactggcc	1020
	ttctggtacg	gctccacact	tgtcctggat	gaaggagaat	atacaccagg	aacccttgct	1080
	cagattttcc	tcagtgtcat	agtaggagct	ttaaactctt	gcaatgcctc	tccttgtttg	1140
	gaagcctttg	caactggacg	tgcagcagcc	accagcattt	ttgagacaat	agacaggaaa	1200
25	cccatcattg	actgcatgtc	agaagatggt	tacaagtttg	atcgaatcaa	gggtgaaatt	1260
	gaattccata	atgtgacctt	ccattatcct	tccagaccag	aggtgaagat	tctaaatgac	1320
	ctcaacatgg	tcattaaacc	aggggaaatg	acagctctgg	taggaccag	tgagctgga	1380
	aaaagtacag	cactgcaact	cattcagcga	ttctatgacc	cctgtgaagg	aatggtgacc	1440
	gtggatggcc	atgacattcg	ctctcttaac	attcagtggt	ttagagatca	gattgggata	1500
30	gtggagcaag	agccagttct	gttctctacc	accattgcag	aaaatattcg	ctatggcaga	1560
	gaagatgcaa	caatggaaga	catagtccaa	gctgccaagg	aggccaatgc	ctacaacttc	1620
	atcatggacc	tgccacagca	atttgacacc	cttggttgag	aaggaggagg	ccagatgagt	1680
	ggtggccaga	aacaaaggg	agctatcgcc	agagccctca	tccgaaatcc	caagattctg	1740
	cttttgga	tgccacctc	agctctggac	aatgagagt	aagccatggt	gcaagaagt	1800
35	ctgagtaaga	ttcagcatgg	gcacacaatc	atttcagttg	ctcatcgctt	gtctacggtc	1860
	agagctgcag	ataccatcat	tggttttgaa	catggcactg	cagtggaaag	agggacccat	1920
	gaagaattac	tggaaaggaa	aggtgtttac	ttcactctag	tgactttgca	aagccaggga	1980
	aatcaagctc	ttaatgaaga	ggacataaag	gatgcaactg	aagatgacat	gcttgcgagg	2040
	acctttagca	gagggagcta	ccaggatagt	ttaagggtct	ccatccggca	acgctccaag	2100
40	tctcagcttt	cttacctggt	gcacgaacct	ccattagctg	ttgtagatca	taagtctacc	2160
	tatgaagaag	atagaaagga	caaggacatt	cctgtgcagg	aagaagttga	acctgcccc	2220
	gttaggagga	ttctgaaatt	cagtgtctca	gaatggccct	acatgctggt	agggctctgt	2280
	ggtgcagctg	tgaacgggac	agtcacaccc	ttgtatgcct	ttttattcag	ccagattctt	2340
	gggacttttt	caattcctga	taaagaggaa	caaaggtcac	agatcaatgg	tgtgtgccta	2400
45	ctttttgtag	caatgggctg	tgtatctctt	ttcacccaat	ttctacagg	atatgccttt	2460
	gctaaatctg	gggagctcct	aacaaaaagg	ctacgtaa	ttggtttcag	ggcaatgctg	2520
	gggcaagata	ttgcctgggt	tgatgacctc	agaaatagcc	ctggagcatt	gacaacaaga	2580
	cttgctacag	atgcttccca	agttcaagg	gctgccggct	ctcagatcgg	gatgatagtc	2640

	aattccttca ctaacgtcac tgtggccatg atcattgcct tctcctttag ctggaagctg	2700
	agcctgggtca tcttgtgctt cttccccttc ttggctttat caggagccac acagaccagg	2760
	atgttgacag gatttgcttc tcgagataag caggccctgg agatgggtggg acagattaca	2820
	aatgaagccc tcagtaacat ccgcaactgtt gctggaattg gaaaggagag gcggttcatt	2880
5	gaagcacttg agactgagct ggagaagccc ttcaagacag ccattcagaa agccaatatt	2940
	tacggattct gctttgcctt tgcccagtg c atcatgttta ttgcgaattc tgcttcctac	3000
	agatatggag gttacttaat ctccaatgag gggctccatt tcagctatgt gttcagggtg	3060
	atctctgcag ttgtactgag tgcaacagct cttggaagag ctttctctta caccccaagt	3120
	tatgcaaaaag ctaaaatata agctgcacgc ttttttcaac tgctggaccg acaacccccca	3180
10	atcagtgtat acaatactgc aggtgaaaaa tgggacaact tccaggggaa gattgatttt	3240
	gttgattgta aatttacata tccttctcga cctgactcgc aagttctgaa tggctctctca	3300
	gtgtcgatta gtccagggca gacactggcg tttgttgagg gacagtggatg tggcaaaagc	3360
	actagcattc agctgttgga acgtttctat gatcctgatc aagggaaggt gatgatagat	3420
	ggatcatgaca gcaaaaaagt aaatgtccag ttcctccgct caaacattgg aattgtttcc	3480
15	caggaaccag tgttggttgc ctgtagcata atggacaata tcaagtatgg agacaacacc	3540
	aaagaaattc ccatggaaag agtcatagca gctgcaaaac aggctcagct gcatgatttt	3600
	gtcatgtcac tcccagagaa atatgaaact aacgttgagg cccaggggtc tcaactctct	3660
	agaggggaga aacaacgcat tgctattgct cgggccattg tacgagatcc taaaatcttg	3720
	ctactagatg aagccacttc tgcccttagac acagaaaagtg aaaagacggg gcaggttgct	3780
20	ctagacaaag ccagagaggg tcggacctgc attgtcattg cccatcgctt gtccaccatc	3840
	cagaacgcgg atatcattgc tgtcatggca caggggggtg tgattgaaaa ggggacccat	3900
	gaagaactga tggcccaaaa aggagcctac taaaactag tcaccactgg atcccccatc	3960
	agttga	3966

(57) Формула изобретения

1. Соединение, выбранное из группы, состоящей из соединения формулы (I)



где

R^1 и R^2 каждый независимо представляет собой C_{1-4} алкил;

R^3 представляет собой водород; и

R^4 выбран из группы, состоящей из C_{3-6} циклоалкилокси и C_{3-6} циклоалкилтио; и
2-((3-бутил-3-этил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидробензо-1,2,5-
тиадиазепин-8-ил)окси)уксусной кислоты;
или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п. 1, где R^1 представляет собой *n*-бутил.

3. Соединение по п. 1 или 2, где R^2 представляет собой *n*-бутил.

4. Соединение по п. 1 или 2, где R^2 представляет собой этил.

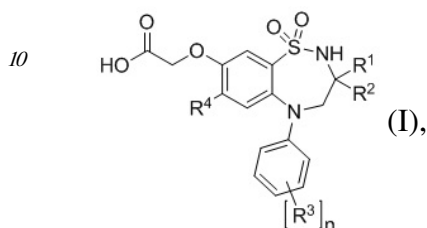
5. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из:
(S)-2-((3-бутил-3-этил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-
бензотиадиазепин-8-ил)окси)уксусной кислоты; и
(R)-2-((3-бутил-3-этил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-

бензотиадiazепин-8-ил)окси)уксусной кислоты;

или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Фармацевтическая композиция, обладающая активностью ингибирования апикального натрий-зависимого переносчика желчных кислот (ASBT) и/или переносчика желчных кислот в печени (LBAT), содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп. 1-5 и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов.

7. Применение соединения формулы (I)



15 где

R^1 и R^2 каждый независимо представляет собой C_{1-4} алкил;

R^3 представляет собой водород; и

20 R^4 выбран из группы, состоящей из C_{1-4} алкокси, C_{3-6} циклоалкилокси, C_{1-4} алкилтио и C_{3-6} циклоалкилтио;

или его фармацевтически приемлемой соли в качестве лекарственного средства, обладающего активностью ингибирования апикального натрий-зависимого переносчика желчных кислот (ASBT) и/или переносчика желчных кислот в печени (LBAT).

25 8. Применение по п. 7, где лекарственное средство предназначено для лечения или предупреждения сердечно-сосудистого заболевания или нарушения метаболизма жирных кислот и утилизации глюкозы, такого как гиперхолестеринемия; нарушения обмена жирных кислот; сахарный диабет 1 и 2 типа; осложнения диабета, предпочтительно катаракта, микро- и макрососудистые заболевания, ретинопатия, невропатия, нефропатия и замедленное заживление ран, ишемия тканей, диабетическая стопа, артериосклероз, инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, нестабильная стенокардия, стабильная стенокардия, инсульт, окклюзионная болезнь периферических артерий, кардиомиопатия, сердечная недостаточность, нарушения сердечного ритма и рестеноз сосудов; заболевания, связанные с диабетом, такие как

35 инсулинорезистентность (нарушение гомеостаза глюкозы), гипергликемия, гиперинсулинемия, повышенные уровни жирных кислот или глицерина в крови, ожирение, дислипидемия, гиперлипидемия, предпочтительно гипертриглицеридемия, метаболический синдром (синдром X), атеросклероз и гипертензия; и для повышения уровня липопротеинов высокой плотности.

40 9. Применение по п. 7, где лекарственное средство предназначено для лечения или предупреждения заболевания или расстройства желудочно-кишечного тракта, такого как запор, предпочтительно хронический запор, функциональный запор, хронический идиопатический запор (CIC), периодический/спорадический запор, запор на фоне сахарного диабета, запор на фоне инсульта, запор на фоне хронического заболевания почек, запор на фоне рассеянного склероза, запор на фоне болезни Паркинсона, запор на фоне системного склероза, запор, вызванный лекарствами, синдром раздраженного кишечника с запором (IBS-C), синдром раздраженного кишечника смешанный (IBS-M), детский функциональный запор и запор, вызванный опиоидами; болезнь Крона;

первичная мальабсорбция желчных кислот; синдром раздраженного кишечника (IBS); воспалительное заболевание кишечника (IBD); воспаление подвздошной кишки; и рефлюксная болезнь и ее осложнения, такие как пищевод Барретта, желчный рефлюксный эзофагит и желчный рефлюксный гастрит.

- 5 10. Применение по п. 7, где лекарственное средство предназначено для лечения или предупреждения заболевания или нарушения печени, такого как наследственное нарушение метаболизма печени; врожденные нарушения синтеза желчных кислот; врожденные аномалии желчных протоков; атрезия желчевыводящих путей; атрезия желчевыводящих путей после проведения операции по Касаи; посттрансплантационная
- 10 атрезия желчевыводящих путей; неонатальный гепатит; неонатальный холестаз; наследственные формы холестаза; церебросухожильный ксантоматоз; вторичный дефект синтеза желчных кислот (BA); синдром Цельвегера; заболевание печени, связанное с муковисцидозом; дефицит альфа1-антитрипсина; синдром Алажиля (ALGS); синдром Байлера; первичный дефект синтеза желчных кислот (BA); прогрессирующий семейный
- 15 внутрипеченочный холестаз (PFIC), предпочтительно PFIC-1, PFIC-2, PFIC-3 и неспецифический PFIC, PFIC после отведения желчи и посттрансплантационный PFIC; доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз (BRIC), предпочтительно BRIC1, BRIC2 и неспецифический BRIC, BRIC после трансплантации желчных путей и BRIC после трансплантации печени; аутоиммунный гепатит; первичный
- 20 билиарный цирроз (PBC); фиброз печени; неалкогольная жировая болезнь печени (NAFLD); неалкогольный стеатогепатит (NASH); портальная гипертензия; холестаз; холестаз при синдроме Дауна; лекарственный холестаз; внутрипеченочный холестаз беременности (желтуха при беременности); внутрипеченочный холестаз; внепеченочный холестаз; холестаз, связанный с парентеральным питанием (PNAC); холестаз, связанный
- 25 с низким содержанием фосфолипидов; синдром холестаза с лимфедемами 1 (LCS1); первичный склерозирующий холангит (PSC); холангит, связанный с иммуноглобулином G4; первичный билиарный холангит; желчекаменная болезнь (желчные камни); желчный литиаз; холедохолитиаз; желчнокаменный панкреатит; болезнь Кароли; злокачественное новообразование желчных протоков; злокачественное новообразование, вызывающее
- 30 непроходимость желчного дерева; стриктуры желчных путей; холангиопатия при СПИД; ишемическая холангиопатия; кожный зуд из-за холестаза или желтухи; панкреатит; хроническое аутоиммунное заболевание печени, ведущее к прогрессирующему холестазу; стеатоз печени; алкогольный гепатит; острый жировой гепатоз; ожирение печени при беременности; лекарственный гепатит; нарушения при
- 35 перенасыщении железом; врожденный дефект синтеза желчных кислот 1 типа (BAS дефект 1 типа); лекарственное поражение печени (DILI); фиброз печени; врожденный фиброз печени; цирроз печени; гистиоцитоз клеток Лангерганса (LCH); неонатальный ихтиоз, склерозирующий холангит (NISCH); эритропоэтическая протопорфирия (EPP); идиопатическая дуктопения в зрелом возрасте (IAD); идиопатический неонатальный
- 40 гепатит (INH); несиндромальная недостаточность междольковых желчных протоков (NS PILBD); цирроз у детей североамериканских индейцев (NAIC); саркоидоз печени; амилоидоз; некротический энтероколит; токсичность сывороточной желчной кислоты, предпочтительно нарушения сердечного ритма, более предпочтительно фибрилляция предсердий, при аномальном профиле сывороточных желчных кислот, кардиомиопатия,
- 45 связанная с циррозом печени («холекардия»), и истощение скелетных мышц, связанное с холестатической болезнью печени; поликистоз печени; вирусный гепатит, предпочтительно гепатит А, гепатит В, гепатит С, гепатит D и гепатит Е; гепатоцеллюлярная карцинома (гепатома); холангиокарцинома; рак желудочно-

кишечного тракта, связанный с желчными кислотами; и холестаза, вызванный опухолями и новообразованиями печени, желчевыводящих путей и поджелудочной железы; или в усилении терапии кортикостероидами при заболевании печени.

11. Применение по п. 7, где лекарственное средство предназначено для лечения или предупреждения синдромов гиперабсорбции, предпочтительно абеталипопротеинемии, семейной гипобеталипопротеинемии (FHBL), болезни задержки хиломикронов (CRD) и ситостеролемии; гипервитаминоза и остеопетроза; гипертензии; клубочковой гиперфилтрации; поликистоза почек (PKD), предпочтительно аутосомно-доминантного поликистоза почек (ADPKD) и аутосомно-рецессивного поликистоза почек (ARPKD); и кожного зуда при почечной недостаточности; или в защите от повреждения почек, связанного с заболеванием печени или метаболическим заболеванием.

15

20

25

30

35

40

45