



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **127911** (13) **C2**
(51) МПК (2024.01)

A61P 1/16 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

A61P 3/08 (2006.01)

A61P 9/00

C07D 285/36 (2006.01)**A61K 31/554** (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2021 04946	(72) Винахідник(и):	Гілберг Пер-Йоран (SE), Матсон Ян (SE), Старке Інґемар (SE), Кулкарні Сантош С. (IN)
(22) Дата подання заявки:	06.02.2020	(73) Володілець (володільці):	АЛЬБІРЕО АБ, Arvid Wallgrens backe 20, 413 46 Göteborg, Sweden (SE)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності:	08.02.2024	(74) Представник:	Крилова Надія Іванівна, реєстр. №30
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Парижської конвенції:	201911004690, 1950464-6, 201911049981	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	UA 100477 C2, 25.12.2012 WO 03/022286 A1, 20.03.2003 WO 03/091232 A2, 06.11.2003 WO 98/38182 A1, 03.09.1998
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Парижської конвенції:	06.02.2019, 12.04.2019, 04.12.2019		
(33) Код держави-учасниці Парижської конвенції, до якої подано попередню заявку:	IN, SE, IN		
(41) Публікація відомостей про заявку:	15.12.2021, Бюл.№ 50		
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію:	07.02.2024, Бюл.№ 6		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/EP2020/052942, 06.02.2020		

(54) СПОЛУКИ БЕНЗОТІАДІАЗЕПІНУ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ ЯК МОДУЛЯТОРІВ ЖОВЧНИХ КИСЛОТ**(57) Реферат:**

Винахід належить до похідних 1,2,5-бензотіадіазепіну формули (I). Ці сполуки є модуляторами жовчних кислот, які мають активність інгібування апікального натрійзалежного транспортера жовчних кислот (ASBT) і/або транспорту жовчних кислот у печінці (LBAT). Винахід також належить до фармацевтичних композицій, які містять ці сполуки, і до застосування цих сполук при лікуванні серцево-судинних захворювань, порушень метаболізму жирних кислот і утилізації глюкози, шлунково-кишкових захворювань і захворювань печінки.

UA 127911 C2

Область техніки, до якої відноситься винахід

Винахід відноситься до похідних 1,2,5-бензотіадіазепіну формули (I). Ці сполуки є модулятори жовчних кислот, що володіють активністю інгібування апікального натрій залежного транспортера жовчних кислот (ASBT) і/або транспорту жовчних кислот у печінці (LBAT). Винахід також відноситься до фармацевтичних композицій, які містять ці сполуки, і до застосування цих сполук у лікуванні серцево-судинних захворювань, порушень метаболізму жирних кислот і утилізації глюкози, шлунково-кишкових захворювань і захворювань печінки.

Попередній рівень техніки

Жовчні кислоти - це фізіологічні детергенти, які відіграють важливу роль у кишковій абсорбції й транспорті ліпідів, поживних речовин і вітамінів. Вони також є сигнальними молекулами, які активують ядерні рецептори й сигнальні шляхи клітин, які регулюють ліпідний, глюкозний і енергетичний метаболізм. Жовчні кислоти - це стероїдні кислоти, які синтезуються з холестерину в печінці й зберігаються в жовчному міхурі у вигляді змішаних міцел. Коли жовчні кислоти досягають клубової кишки, вони реадсорбуються з кишечника і секретуються в кров портальної вени для повернення в печінку через портальний венозний кровообіг. Таким чином, більше 90 % жовчних кислот переробляються й вертаються в печінку. Ці жовчні кислоти потім транспортуються через синусоїдальну мембрану гепатоцитів і повторно секретуються через канальцеву мембрану в жовч. При першому проходженні 75-90 % жовчних кислот поглинаються гепатоцитами, завершуючи один цикл ентерогепатичної циркуляції. Фракція жовчних кислот, яка не виводиться печінкою, потрапляє в системний кровоток, де вільні жовчні кислоти фільтруються нирковими клубочками, ефективно регенеруються в проксимальних канальцях і виводяться назад у велике коло кровообігу. Цікаво, що більша частина жовчних кислот, секретованих через канальцеву мембрану в жовч, надходить із рециркулюючого пулу, і менше 10 % припадає на новий синтез у печінці *de novo*. Невелика частина жовчних кислот, яка не реадсорбується у клубовій кишці, досягає товстої кишки. У середині просвіту кишечника первинні жовчні кислоти перетворюються у вторинні жовчні кислоти під дією кишкових бактерій, головним чином, у результаті реакцій одинарного або подвійного дегідроксилювання стероїдного ядра. Жовчні кислоти, які не всмоктуються в кишечнику, потім виводяться з калом.

У цілому, ефективна транспортна система допомагає підтримувати постійний пул жовчних кислот, забезпечуючи досить високий рівень кон'югованих жовчних кислот у кишечнику, щоб сприяти усмоктуванню ліпідів, а також знизити бактеріальне навантаження на тонкий кишечник. Система також мінімізує втрату фекальної й сечової жовчних кислот і захищає кишкові й гепатобіліарні компартменти, усуваючи потенційно цитотоксичні детергенти (з огляду Kusters і Karpen (Xenobiotica 2008, vol. 38, p. 1043-1071); за Chiang (J. Lipid Res. 2009, vol. 50, p. 1955-1966); і за Dawson (Hib. Exp. Pharmacol. 2011, vol. 201, p. 169-203)).

Було виявлено, що регулювання розміру пулу жовчних кислот відіграє ключову роль у гомеостазі холестерину за рахунок перетворення холестерину в жовчну кислоту в печінці, що є основним шляхом виведення холестерину з організму. Печінка відіграє важливу роль у видаленні з організму ендогенних і ксенобіотичних сполук. Нормальна гепатобіліарна секреція й ентерогепатична циркуляція необхідні для виведення з організму ендогенних сполук, таких як холестерин, білірубін і їх метаболіти, тим самим підтримуючи гомеостаз ліпідів і жовчних кислот. (Kusters і Karpen, Xenobiotica 2008, vol. 38, p. 1043-1071).

Реабсорбція жовчних кислот у клубовій кишці може пригнічуватися сполуками-інгібіторами апікального натрійзалежного переносника жовчних кислот (ASBT). Повідомлялося, що інгібування реабсорбції жовчних кислот корисне при лікуванні декількох захворювань, включаючи дисліпідемію, діабет, ожиріння, запори, холестатичні захворювання печінки, неалкогольний стеатогепатит і інші захворювання печінки. Ряд сполук-інгібіторів ASBT був розкритий за останні десятиліття, див., наприклад, 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, DE 19825804, EP 864582, EP 489423, EP 549967, EP 573848, EP 624593, EP 624594, EP 624595, EP 624596, EP 0864582, EP 1173205 і EP 1535913.

Незважаючи на кількість сполук-інгібіторів ASBT, про які повідомлялося раніше, існує потреба в додаткових сполуках, які модулюють жовчні кислоти, і мають оптимізований профіль відносно ефективності, селективності й біодоступності.

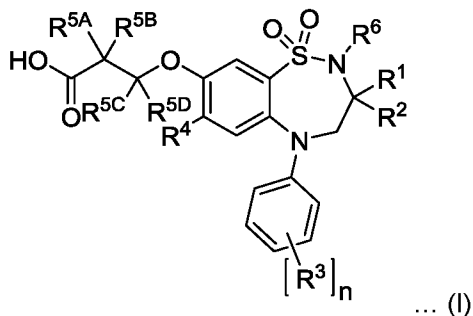
Докладний опис винаходу

Було виявлено, що деякі похідні 1,2,5-бензотіадіазепіну є потужними інгібіторами

апикального натрійзалежного переносника жовчних кислот (ASBT) і/або переносника жовчних кислот печінки (LBAT) і можуть бути корисні для лікування захворювань, при яких бажане інгібування циркуляції жовчних кислот.

У першому аспекті винахід відноситься до сполуки формули (I).

5



яка відрізняється тим, що

кожний з R^1 і R^2 незалежно є C_{1-4} алкіл;

10 R^3 незалежно обраний із групи, яка складається з водню, галогену, гідрокси, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} галогеналкілу, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, ціано, нітро, аміно, N-(C_{1-4} алкіл)аміно, N,N-ди(C_{1-4} алкіл)аміно й N-(арил- C_{1-4} алкіл)аміно;

n є ціле число 1, 2 або 3;

15 R^4 обраний із групи, яка складається з водню, галогену, гідрокси, ціано, C_{1-4} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу, C_{1-4} алкокси, C_{3-6} циклоалкілокси, C_{1-4} алкілтію, C_{3-6} циклоалкілтію, аміно, N-(C_{1-4} алкіл)аміно й N,N-ди(C_{1-4} алкіл)аміно;

кожний з R^{5A} , R^{5B} , R^{5C} і R^{5D} незалежно обраний із групи, яка складається з водню, галогену, гідрокси, аміно й C_{1-4} алкілу; і

R^6 обраний із групи, яка складається з водню й C_{1-4} алкілу;

20 або до її фармацевтично прийнятної солі.

У деяких втіленнях R^1 є n-бутил.

У деяких втіленнях R^2 є C_{2-4} алкіл. У кращому втіленні R^2 є метил. В іншому кращому втіленні R^2 є етил. В іншому кращому втіленні R^2 є n-пропіл. У ще одному кращому варіанті R^2 є n-бутил.

25 У деяких втіленнях R^3 незалежно обраний із групи, яка складається з водню, галогену, гідрокси, аміно, ціано, C_{1-4} галогеналкілу, C_{1-4} алкокси й C_{1-4} галогеналкокси. В іншому втіленні R^3 є водень. У кращому втіленні R^3 незалежно обраний із групи, яка складається з водню, фтору, хлору, бром, гідрокси, ціано, трифторметилу, метокси й трифторметокси.

У кращому втіленні n дорівнює 1, тобто фенільне кільце заміщене тільки одним замісником

30 R^3 . В іншому кращому втіленні R^3 перебуває в параположенні.

У деяких втіленнях R^4 обраний із групи, яка складається з галогену, гідрокси, ціано, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкілтію, аміно, N-(C_{1-4} алкіл)аміно й N,N-ди(C_{1-4} алкіл)аміно. У кращому втіленні R^4 обраний із групи, яка складається із фтору, хлору, бром, гідрокси, ціано, метилу, метокси, етокси, метилтію, етилтію, аміно, метиламіно й диметиламіно. В іншому втіленні R^4

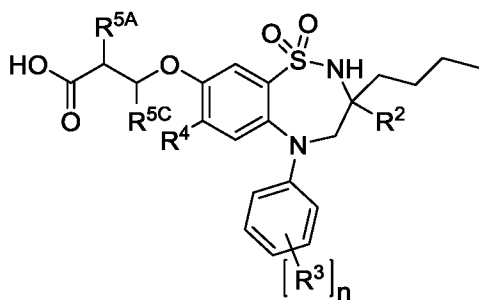
35 обраний із групи, яка складається із фтору, хлору, бром, метокси, етокси, метилтію, етилтію й диметиламіно. В іншому кращому втіленні R^4 обраний із групи, яка складається із хлору, бром, метилтію й диметиламіно.

У деяких втіленнях R^{5A} і R^{5B} кожний незалежно обраний із групи, яка складається з водню, галогену, гідрокси, аміно й метилу. У деяких втіленнях кожний з R^{5A} і R^{5B} незалежно є водень або гідрокси. В іншому втіленні R^{5A} є водень або гідрокси, і R^{5B} є водень. У деяких втіленнях кожний з R^{5C} і R^{5D} незалежно є водень або метил. В іншому втіленні R^{5C} є водень або метил, а R^{5D} є водень.

40 В одному із втілень R^6 є водень. В іншому втіленні R^6 є метил.

У кращому втіленні сполука формули (I) є сполука формули (I-a)

45



... (I-a),

де

R² є C₁₋₄алкіл;

R³ незалежно обраний із групи, яка складається з водню, галогену, гідрокси, ціано, C₁₋₄галогеналкілу, C₁₋₄алкокси й C₁₋₄галогеналкокси;

n є ціле число 1 або 2;

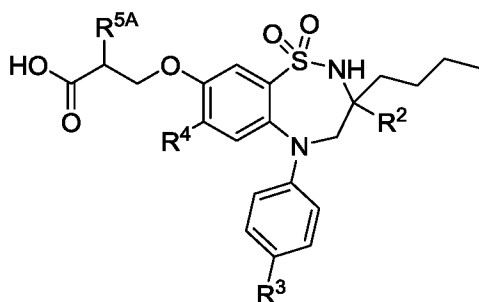
R⁴ обраний із групи, яка складається з галогену, гідрокси, ціано, C₁₋₄алкілу, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄алкілтію, аміно, N-(C₁₋₄алкіл)аміно й N,N-ди(C₁₋₄алкіл)аміно;

R^{5A} обраний із групи, яка складається з водню, галогену, гідрокси, аміно й C₁₋₄алкілу; і

R^{5C} є водень або C₁₋₄алкіл;

або її фармацевтично прийнятну сіль.

В іншому кращому втіленні сполука формули (I) є сполука формули (I-b).



... (I-b),

де

R² є метил, етил, н-пропіл або н-бутил;

R³ обраний із групи, яка складається з водню, фтору, хлору, бром, гідрокси, ціано, трифторметилу, метокси й трифторметокси;

R⁴ обраний із групи, яка складається з обраної із групи, яка складається із фтору, хлору, бром, гідрокси, ціано, метокси, етокси, метилтію, етилтію й диметиламіно; і

R^{5A} обраний із групи, яка складається з водню, галогену, гідрокси, аміно й метилу;

або її фармацевтично прийнятну сіль.

В іншому кращому втіленні сполука формули (I) є сполука формули (I-b), як визначено вище, але де

R³ обраний із групи, яка складається з водню, фтору, хлору, бром, гідрокси й метокси; і

R⁴ обраний із групи, яка складається із фтору, хлору, бром, метокси, етокси, метилтію, етилтію й диметиламіно.

Кращими сполуками за винаходом є сполуки формули (I-b), як визначено вище, де від R² до R^{5A} мають значення, зазначені в таблиці 1 нижче, або їх фармацевтично прийнятні солі:

Таблица 1

R ²	R ³	R ⁴	R ^{5A}
CH ₃	H	SCH ₃	H
CH ₃	F	SCH ₃	H
CH ₃	OCH ₃	SCH ₃	H
CH ₃	OH	SCH ₃	H
CH ₃	Cl	SCH ₃	H
CH ₃	H	SCH ₃	OH
CH ₃	F	SCH ₃	OH
CH ₃	OCH ₃	SCH ₃	OH
CH ₃	OH	SCH ₃	OH
CH ₃	Cl	SCH ₃	OH
CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	H
CH ₃	F	N(CH ₃) ₂	H
CH ₃	OCH ₃	N(CH ₃) ₂	H
CH ₃	OH	N(CH ₃) ₂	H
CH ₃	Cl	N(CH ₃) ₂	H
CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	OH
CH ₃	F	N(CH ₃) ₂	OH
CH ₃	OCH ₃	N(CH ₃) ₂	OH
CH ₃	OH	N(CH ₃) ₂	OH
CH ₃	Cl	N(CH ₃) ₂	OH
CH ₂ CH ₃	H	SCH ₃	H
CH ₂ CH ₃	F	SCH ₃	H
CH ₂ CH ₃	OCH ₃	SCH ₃	H
CH ₂ CH ₃	OH	SCH ₃	H
CH ₂ CH ₃	Cl	SCH ₃	H
CH ₂ CH ₃	H	SCH ₃	OH
CH ₂ CH ₃	F	SCH ₃	OH
CH ₂ CH ₃	OCH ₃	SCH ₃	OH
CH ₂ CH ₃	OH	SCH ₃	OH
CH ₂ CH ₃	Cl	SCH ₃	OH
CH ₂ CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	H
CH ₂ CH ₃	F	N(CH ₃) ₂	H
CH ₂ CH ₃	OCH ₃	N(CH ₃) ₂	H
CH ₂ CH ₃	OH	N(CH ₃) ₂	H
CH ₂ CH ₃	Cl	N(CH ₃) ₂	H
CH ₂ CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	OH
CH ₂ CH ₃	F	N(CH ₃) ₂	OH
CH ₂ CH ₃	OCH ₃	N(CH ₃) ₂	OH
CH ₂ CH ₃	OH	N(CH ₃) ₂	OH
CH ₂ CH ₃	Cl	N(CH ₃) ₂	OH
CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₃	H
CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₃	H
CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	OCH ₃	SCH ₃	H
CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	OH	SCH ₃	H
CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	SCH ₃	H
CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₃	OH
CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₃	OH
CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	OCH ₃	SCH ₃	OH
CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	OH	SCH ₃	OH
CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	SCH ₃	OH
CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	H
CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	N(CH ₃) ₂	H
CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	OCH ₃	N(CH ₃) ₂	H
CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	OH	N(CH ₃) ₂	H
CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	N(CH ₃) ₂	H
CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	OH
CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	N(CH ₃) ₂	OH
CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	OCH ₃	N(CH ₃) ₂	OH
CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	OH	N(CH ₃) ₂	OH
CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	N(CH ₃) ₂	OH

У конкретному втіленні сполука формули (I) обрана із групи, яка складається з:
3-((3,3-дибутил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідробензо-1,2,5-тіадіазепін-8-іл)окси) пропанової кислоти;

3-((3-бутил-3-етил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси) пропанової кислоти;

(S)-3-((3-бутил-3-етил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси) пропанової кислоти;

(R)-3-((3-бутил-3-етил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси) пропанової кислоти;

3-((3,3-дибутил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідробензо-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)-2-гідроксипропанової кислоти;

(S)-3-((3,3-дибутил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)-2-гідроксипропанової кислоти;

(R)-3-((3,3-дибутил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)-2-гідроксипропанової кислоти;

3-((3,3-дибутил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси) бутанової кислоти;

(S)-3-((3,3-дибутил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси) бутанової кислоти;

(R)-3-((3,3-дибутил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси) бутанової кислоти;

3-((3,3-дибутил-7-хлор-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси) пропанової кислоти;

3-((3,3-дибутил-5-(4-гідроксифеніл)-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси) пропанової кислоти;

3-((3-бутил-7-(диметиламіно)-3-етил-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси) пропанової кислоти;

(S)-3-((3-бутил-7-(диметиламіно)-3-етил-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси) пропанової кислоти;

(R)-3-((3-бутил-7-(диметиламіно)-3-етил-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси) пропанової кислоти;

O-(3-бутил-3-етил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)серину;

(S)-O-((R)-3-бутил-3-етил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)серину;

(R)-O-((R)-3-бутил-3-етил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)серину;

(S)-O-((S)-3-бутил-3-етил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)серину; і

(R)-O-((S)-3-бутил-3-етил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)серину;

або їх фармацевтично прийнятних солей.

Використовуваний у даному документі термін "галоген" відноситься до фтору, хлору, бром і йоду.

Використовуваний у даному документі термін "C₁₋₆ алкіл" відноситься до лінійної або розгалуженої алкільної групи, яка має від 1 до 6 атомів вуглецю, а термін "C₁₋₄алкіл" відноситься до лінійної або розгалуженої алкільної групи, яка має від 1 до 4 атомів вуглецю. Приклади C₁₋₄алкілу включають метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил і трет-бутил.

Використовуваний у даному документі термін "C₁₋₄ галогеналкіл" відноситься до C₁₋₄алкільної групи із прямим або розгалуженим ланцюгом, як у даному документі визначено, у якій один або декілька атомів водню замінені галогеном. Приклади C₁₋₄галогеналкілу включають хлорметил, фторетил і трифторметил.

У контексті даного опису терміни "C₁₋₄алкокси" і "C₁₋₄ алкілтіо" відносяться до лінійної або розгалуженої C₁₋₄ алкільної групи, приєднаної до залишку молекули через атом кисню або сірки, відповідно.

Використовуваний у даному документі термін "C₃₋₆ циклоалкіл" відноситься до моноциклічного насиченого вуглеводневого кільця, яке має від 3 до 6 атомів вуглецю. Приклади C₃₋₆ циклоалкілу включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил і циклогексил.

Термін "арил" позначає ароматичне моноциклічне кільце, яке складається з 6 атомів

вуглецю, або ароматичну біциклічну кільцеву систему, яка складається з 10 атомів вуглецю. Приклади арилу включають феніл, нафтил і азуленіл.

Термін "аміно" відноситься до групи $-NH_2$. Використовувані в даному документі терміни "N-(C₁₋₄алкіл) аміно" і "N,N-ди(C₁₋₄алкіл)аміно" відносяться до аміногрупи, у якій один або обидва атома водню відповідно замінені на нерозгалужену або розгалужену C₁₋₄алкільную групу. Приклади N-(C₁₋₄алкіл)аміно включають метиламіно, етиламіно й трет-бутиламіно, а приклади N,N-ди(C₁₋₄алкіл)аміно включають диметиламіно й диетиламіно.

Використовуваний у даному документі термін "N-(арил-C₁₋₄ алкіл)аміно" відноситься до аміногрупи, у якій атом водню замінений арил-C₁₋₄алкільною групою. Приклади N-(арил-C₁₋₄ алкіл)аміно включають бензиламіно й фенілетиламіно.

Використовуваний у даному документі термін "фармацевтично прийнятний" відноситься до тих сполук, матеріалів, композицій і/або лікарських форм, які підходять для фармацевтичного застосування людиною і які звичайно безпечні, нетоксичні й не є небажаними з біологічної або іншої точки зору.

Використовуваний у даному документі термін "близько" відноситься до значення або параметра в даному документі, який включає (і описує) втілення, які спрямовані на це значення або параметр як такі. Наприклад, опис, що відноситься до "близько 20", включає опис "20". Числові діапазони включають числа, що визначають діапазон. Загалом кажучи, термін "близько" відноситься до зазначеного значення змінної й до всіх значень змінної, які перебувають у межах експериментальної помилки зазначеного значення (наприклад, у межах 95 % довірчого інтервалу для середнього) або в межах 10 відсотків від зазначеного значення, залежно від того, яке з них більше.

1,2,5-бензотіадіазепінові сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі є інгібіторами апікального натрійзалежного переносника жовчних кислот (інгібітори ASBT), переносника жовчних кислот печінки (інгібітори LBAT) або як апікального натрійзалежного переносника жовчних кислот, так і переносника жовчних кислот печінки (подвійні інгібітори ASBT/LBAT). Отже, вони корисні для обробки або профілактики станів, порушень і захворювань, при яких бажане інгібування циркуляції жовчних кислот, таких як серцево-судинні захворювання, порушення метаболізму жирних кислот і утилізації глюкози, шлунково-кишкових захворювань і захворювань печінки.

Серцево-судинні захворювання й порушення метаболізму жирних кислот і утилізації глюкози включають, без обмеження зазначеним, гіперхолестеринемію; порушення обміну жирних кислот; цукровий діабет 1 і 2 типу; ускладнення діабету, у тому числі катаракту, мікро- і макросудинні захворювання, ретинопатію, невропатію, нефропатію й уповільнене загоєння ран, ішемію тканин, діабетичну стопу, артеріосклероз, інфаркт міокарда, гострий коронарний синдром, нестабільну стенокардію, стабільну стенокардію, інсульт, оклюзійну хворобу периферичних артерій, кардіоміопатію, серцеву недостатність, порушення серцевого ритму й рестеноз судин; захворювання, пов'язані з діабетом, такі як інсулінорезистентність (порушення гомеостазу глюкози), гіперглікемію, гіперінсулінемію, підвищені рівні жирних кислот або гліцерину в крові, ожиріння, дисліпідемію, гіперліпідемію, включаючи гіпертригліцеридемію, метаболічний синдром (синдром X), атеросклероз і гіпертензію; і для підвищення рівня ліпопротеїнів високої щільності.

Захворювання й розлади шлунково-кишкового тракту включають запор (включаючи хронічний запор, функціональний запор, хронічний ідіопатичний запор (CIC), періодичний/спорадичний запор, запор на тлі цукрового діабету, запор на тлі інсульту, запор на тлі хронічного захворювання нирок, запор на тлі розсіяного склерозу, запор на тлі хвороби Паркінсона, запор на тлі системного склерозу, запор, викликаний ліками, синдром роздратованого кишечника із запором (IBS-C), синдром роздратованого кишечника змішаний (IBS-M), дитячий функціональний запор і запор, викликаний опіоїдами); Хвороба Крона; первинна мальабсорбція жовчних кислот; синдром роздратованого кишечника (IBS); запальне захворювання кишечника (IBD); запалення клубової кишки; і рефлюксна хвороба і її ускладнення, такі як стравохід Барретта, жовчний рефлюксний езофагіт і жовчний рефлюксний гастрит.

Захворювання печінки, як визначено в даному документі, є будь-яке захворювання печінки й пов'язаних з нею органів, таких як підшлункова залоза, воротна вена, паренхіма печінки, внутрішньопечінкові жовчні протоки, позапечінкові жовчні протоки й жовчний міхур. У деяких випадках захворювання печінки - це захворювання печінки, залежне від жовчних кислот. Захворювання й порушення печінки включають, без обмеження зазначеним: спадкоємне порушення метаболізму печінки; уроджені порушення синтезу жовчної кислоти; уроджені аномалії жовчних проток; атрезія жовчовивідних шляхів; пост-касайська біліарна атрезія;

посттрансплантаційна атрезія жовчних шляхів; неонатальний гепатит; неонатальний холестаза; спадкові форми холестазу; церебротехнічний ксантоматоз; вторинний дефект синтезу ЖК; синдром Зеллвегера; захворювання печінки, пов'язане з муковісцидозом; дефіцит альфа 1-антитрипсину; синдром Алажиля (ALGS); синдром Байлера; первинний дефект синтезу жовчної кислоти (ЖК); прогресуючий сімейний внутрішньопечінковий холестаза (PFIC), включаючи PFIC-1, PFIC-2, PFIC-3 і неспецифічний PFIC, пост-жовчний відвідний PFIC і посттрансплантаційний PFIC; доброякісний рецидивуючий внутрішньопечінковий холестаза (BRIC), включаючи BRIC1, BRIC2 і неспецифічний BRIC, BRIC після трансплантації жовчних шляхів і BRIC після трансплантації печінки; аутоімунний гепатит; первинний біліарний цироз (PBC); фіброз печінки; неалкогольна жирова хвороба печінки (NAFLD); неалкогольний стеатогепатит (NASH); портальна гіпертензія; холестаза; холестаза синдрому Дауна; лікарський холестаза; внутрішньопечінковий холестаза вагітності (жовтяниця при вагітності); внутрішньопечінковий холестаза; позапечінковий холестаза; холестаза, пов'язаний з парентеральним харчуванням (PNAC); холестаза, пов'язаний з низьким вмістом фосфоліпідів; синдром лімфедемного холестазу 1 (LSC1); первинний склерозуючий холангіт (PSC); холангіт, пов'язаний з імуноглобуліном G4; первинний біліарний холангіт; жовчокам'яна хвороба (жовчні камені); жовчний літіаз; холедохолітіаз; жовчокам'яний панкреатит; хвороба Каролі; злаякісність жовчних проток; злаякісна пухлина, що викликає непрохідність жовчного дерева; стриктури жовчних шляхів; холангіопатія при СНІДі; ішемічна холангіопатія; шкірна сверблячка через холестаза або жовтяницю; панкреатит; хронічне аутоімунне захворювання печінки, що веде до прогресуючого холестазу; стеатоз печінки; алкогольний гепатит; гострий жировий гепатоз; ожиріння печінки при вагітності; лікарський гепатит; порушення перевантаження залізом; уроджений дефект синтезу жовчних кислот 1-го типу (BAS 1-го типу); лікарське ураження печінки (DILI); фіброз печінки; уроджений фіброз печінки; цироз печінки; гістіоцитоз із клітин Лангерганса (LCH); неонатальний іхтіоз, склерозуючий холангіт (NISCH); еритропоетична протопорфірія (EPP); ідіопатична дуктопенія в зрілому віці (IAD); ідіопатичний неонатальний гепатит (INH); несиндромальна недостатність міждолькових жовчних проток (NS PILBD); цироз у дітей північноамериканських індіанців (NAIC); саркоїдоз печінки; амілоїдоз; некротичний ентероколіт; токсичність сироваткової жовчної кислоти, включаючи порушення серцевого ритму (наприклад, фібриляцію передсердь) при аномальному профілі жовчних кислот сироватки, кардіоміопатію, пов'язану із цирозом печінки ("холекардію"), і виснаження кісткових м'язів, пов'язане з холестатичною хворобою печінки; вірусний гепатит (включаючи гепатит А, гепатит В, гепатит С, гепатит D і гепатит Е); гепатоцелюлярна карцинома (гепатома); холангіокарцинома; рак шлунково-кишкового тракту, пов'язаний з жовчними кислотами; холестаза, викликаний пухлинами й новоутвореннями печінки, жовчовивідних шляхів і підшлункової залози. Сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі також корисні для посилення терапії кортикостероїдами при захворюванні печінки.

Інші захворювання, які можна лікувати або запобігати за допомогою сполук формули (I) або їх фармацевтично прийнятних солей, включають синдроми гіперабсорбції (включаючи абеталіпопротеїнемію, сімейну гіпобеталіпопротеїнемію (FHBL), хворобу затримки хіломікронів (CRD) і ситостеролемію); гіпервітаміноз і остеопетроз; гіпертонію; клубочкову гіперфільтрацію; шкірну сверблячку при нирковій недостатності; сполуки також корисні для захисту від ушкодження нирок, пов'язаного із захворюванням печінки або метаболічним захворюванням.

Транспорт жовчних кислот в організмі людини контролюється дією членів сімейства білків-переносників розчинених речовин SLC10, зокрема, поліпептиду, що переносить Na^+ -таурохолат (NTCP, також названого транспортером жовчних кислот печінки (LBAT); символ гена SLC10A1), який експресується в синусоїдальній мембрані гепатоцитів, і апікальним натрійзалежним переносником жовчних кислот (ASBT, також названим переносником жовчних кислот клубової кишки (IBAT), ISBT, ABAT або NTCP2; генний символ SLC10A2), який експресується в апікальній мембрані ентероцитів клубової кишки, клітини проксимальних ниркових каналців, біліарний епітелій, більші холангіоцити й епітеліальні клітини жовчного міхура. У печінці жовчні кислоти ефективно добуваються з портальної крові транспортером жовчних кислот печінки (LBAT) і повторно секретуються через каналцеву мембрану за допомогою насоса експорту солей жовчних кислот (BSEP; символ гена ABCB11). Реабсорбція жовчних кислот у клубовій кишці здійснюється апікальним натрійзалежним транспортером жовчних кислот (ASBT), де його звичайно називають транспортером жовчних кислот у клубовій кишці (IBAT). Як LBAT, так і ASBT діють як електрогенні котранспортери розчиненого натрію, які переміщують два або більше іона Na^+ на молекулу розчиненої речовини.

Ксенобіотики й ендобіотики, включаючи жовчні кислоти, поглинаються печінкою з портальної крові й секретуються в жовч різними транспортними білками з індивідуальною специфічністю до

субстрату. Кон'юговані із гліцином і таурином жовчні кислоти існують в аніонній формі й не можуть проникати через мембрани шляхом дифузії й, таким чином, повністю залежать від мембранних транспортних білків для входу або виходу з гепатоцита (Kosters і Karpen, *Hepatology* 2008, vol. 38, p. 1043-1071). ASBT і LBAT віддають перевагу сполученням із гліцином і таурином солям жовчних кислот у порівнянні з їх некон'югованими аналогами й демонструють більш високу спорідненість з дигідроксильними солями жовчних кислот, ніж з солями тригідроксиговчних кислот. Субстратів, що не є жовчними кислотами, для ASBT поки не виявлено, однак також було виявлено, що LBAT переносить різні стероїдні сульфати, гормони й ксенобіотики.

LBAT не так докладно охарактеризований, як ASBT, з погляду вимог до інгібування лікарськими засобами. Dong et al. ідентифікували схвалені FDA лікарські засоби, які інгібують LBAT людини, і порівняли вимоги до інгібування LBAT і ASBT. Був проведений ряд досліджень інгібування LBAT з використанням лікарських засобів, схвалених FDA, у комбінації з розробкою ітеративної обчислювальної моделі. Скринінгові дослідження дозволили ідентифікувати 27 лікарських засобів у якості нових інгібіторів LBAT, включаючи ірбесартан ($K_i=11,9$ мкМ) і езетиміб ($K_i=25,0$ мкМ). Загальна особливість фармакофора вказує на те, що два гідрофоби й один акцептор водневого зв'язку важливі для інгібування LBAT. З 72 лікарських засобів, перевірених *in vitro*, у цілому 31 лікарський засіб інгібав LBAT, а 51 лікарський засіб (тобто більше половини) інгібувало ASBT. Отже, незважаючи на перекриття інгібіторів, ASBT знезацька виявився більш терпимим до інгібування лікарського засобу, ніж LBAT, і це може бути пов'язане з тим, що LBAT має меншу кількість фармакофорних властивостей (Dong et al., *Mol. Pharm.* 2013, vol. 10, p. 1008-1019).

Vaz et al. описують ідентифікацію дефіциту LBAT як нової вродженої помилки метаболізму з відносно м'яким клінічним фенотипом. Ідентифікація дефіциту LBAT підтверджує, що цей транспортер є основною системою імпорту кон'югованих солей жовчних кислот у печінку, але також вказує на те, що допоміжні транспортери здатні підтримувати ентерогепатичний цикл за його відсутності (Vaz et al., *Hepatology* 2015, vol. 61, p. 260-267). Ці дані підтверджують гіпотезу про те, що інгібування LBAT є безпечним механізмом дії, оскільки гепатоцити усе ще мають можливість поглинати необхідну кількість жовчних кислот.

Liu et al. описують ідентифікацію нового типу гіперхоланемії, яка пов'язана з гомозиготністю з мутації p.Ser267Phe в SLC10A1 (LBAT). Частота алелей цієї мутації в гені SLC10A1 варіює в різних популяціях, при цьому найбільша частота зустрічається в Південному Китаї (8 % і 12 % у китайських хань і дай, відповідно) і у В'єтнамі (11 %). Уважалося, що ця "схована" гіперхоланемія торкнулася 0,64 % китайської популяції південних хань, 1,44 % популяції дай і 1,21 % населення В'єтнаму. Також спостерігалось підвищення рівнів кон'югованих і некон'югованих ЖК у сироватці крові в гомозиготних особин. Liu et al. припускають, що це відкриття, швидше за все, пов'язане зі зниженням транспорту BA з портального кровотока в гепатоцити. Це підтверджує гіпотезу про те, що фізіологічна функція ентерогепатичної циркуляції полягає не тільки в рециркуляції жовчних кислот, але й у видаленні жовчних кислот із кровотока для досягнення гомеостазу (Karpen і Dawson, *Hepatology* 2015, vol. 61, p. 24-27). З іншого боку, печінка може синтезувати підвищені рівні жовчних кислот для компенсації зниженої ентерогепатичної рециркуляції в гомозиготних носіїв. Оскільки LBAT також транспортує некон'юговані жовчні кислоти, збільшення кількості некон'югованих жовчних кислот у цьому дослідженні не було несподіваним (Liu et al., *Scientific Reports* 2017, 7: 9214, p. 1-7).

Було виявлено, що LBAT негативно регулюється при декількох формах холестатичного ураження печінки й холестази, тоді як ASBT пригнічується при різних шлунково-кишкових розладах, таких як хвороба Крона, первинна мальабсорбція жовчних кислот, запальні захворювання кишечника й запалення клубової кишки, але позитивно регулюється при холестазі. LBAT також функціонує як клітинний рецептор для проникнення вірусу гепатиту В (HBV) і вірусу гепатиту D (HDV), які, у свою чергу, є основною причиною захворювань печінки й гепатоцелюлярної карциноми.

Інгібування ASBT було досліджено на предмет зниження рівня холестерину в плазмі й поліпшення інсулінорезистентності, а також для зменшення навантаження жовчних кислот у печінці при холестатичній хворобі печінки. Крім того, було виявлено, що інгібування ASBT відновлює рівні інсуліну й нормоглікемію, що робить інгібування ASBT перспективним лікуванням цукрового діабету 2 типу. Інгібітори ASBT також використовуються для лікування функціональних запорів.

Оскільки ASBT переважно експресується в клубовій кишці (де його часто називають IBAT), інгібітори ASBT не обов'язково повинні бути доступні системно. З іншого боку, ASBT також експресується в клітинах проксимальних каналців нирок. Отже, системні інгібітори ASBT

можуть також інгібувати зворотне захоплення жовчних кислот нирками. Уважається, що це приведе до підвищення рівня жовчних кислот у сечі й до посиленого видалення жовчних кислот з організму із сечею. Тому очікується, що системно доступні інгібітори ASBT, які виявляють свою дію не тільки на клубову кишку, але й на нирки, приведуть до більшого зниження рівнів жовчних кислот, ніж несистемно доступні інгібітори ASBT, які виявляють свою дію тільки на клубову кишку.

Сполуки, які мають високу активність інгібування ASBT, особливо підходять для лікування захворювань печінки, що викликає холестаза, таких як прогресуючий сімейний внутрішньопечінковий холестаза (PFIC), синдром Алажиля, атрезія жовчних шляхів і неалкогольний стеатогепатит (NASH).

Атрезія жовчовивідних шляхів - рідкісне захворювання печінки в дітей, яке включає часткову або повну закупорку (або навіть відсутність) великих жовчних проток. Це блокування або відсутність викликає холестаза, який приводить до нагромадження жовчних кислот, які ушкоджують печінку. У деяких втіленнях нагромадження жовчних кислот відбувається у позапечінкових жовчних протоках. У деяких втіленнях нагромадження жовчних кислот відбувається у внутрішньопечінкових жовчних протоках. Поточний стандарт лікування - це процедура Касаї, яка є операцією з видалення закупорених жовчних проток і прямого з'єднання частини тонкої кишки з печінкою. У цей час немає схвалених лікарських засобів для лікування цього розладу.

У даному документі представлені способи лікування атрезії жовчних шляхів у об'єкта, який цього потребує, способи, які включають введення терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі. У деяких втіленнях об'єкт пройшов процедуру Касаї перед введенням сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі. У деяких втіленнях об'єкту вводять сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль до проходження процедури Касаї. У деяких втіленнях лікування атрезії жовчних шляхів знижує рівень жовчних кислот у сироватці в об'єкта. У деяких втіленнях рівень жовчних кислот у сироватці визначається, наприклад, за допомогою ферментативного аналізу ELISA або аналізів для вимірювання загальної кількості жовчних кислот, як описано в Danese et al., Plos One. 2017, vol. 12 (6): e0179200, який повністю включений у даний документ посиланням. У деяких втіленнях рівень сироваткових жовчних кислот може знижуватися, наприклад, на 10-40 %, 20-50 %, 30-60 %, 40-70 %, 50-80 % або більше 90 % рівня жовчних кислот у сироватці до введення сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі. У деяких втіленнях лікування атрезії жовчних шляхів включає лікування сверблячки.

PFIC - це рідкісне генетичне захворювання, яким, за оцінками, страждає від одного з 50 000 до 100 000 дітей, народжених в усьому світі, і яке викликає прогресуюче, небезпечне для життя захворювання печінки.

Одним із проявів PFIC є сверблячка, яка часто приводить до серйозного погіршення якості життя. У деяких випадках PFIC приводить до цирозу й печінкової недостатності. Поточні методи лікування включають часткове зовнішнє відведення жовчних проток (PEBD) і трансплантацію печінки, однак ці варіанти можуть нести значний ризик післяопераційних ускладнень, а також психологічних і соціальних проблем.

Були ідентифіковані три альтернативні генні дефекти, які корелюють із трьома окремими підтипами PFIC, відомими як типи 1, 2 і 3.

- PFIC типу 1, який іноді називають хворобою Байлера, викликається порушенням секреції жовчі через мутації в гені ATP8B1, який кодує білок, який допомагає підтримувати відповідний баланс жирів, відомих як фосфоліпіди, у клітинних мембранах у жовчних протоках. Дисбаланс цих фосфоліпідів пов'язаний з холестазом і підвищеним вмістом жовчних кислот у печінці. В об'єктів, уражених PFIC типу 1, холестаза звичайно розвивається в перші місяці життя, а за відсутності хірургічного лікування - до цирозу й термінальної стадії захворювання печінки до кінця першого десятиліття життя.

- PFIC, тип 2, який іноді називають "синдромом Байлера", викликаний порушенням секреції солей жовчних кислот через мутації в гені ABCB11, який кодує білок, відомий як насос експорту жовчної солі, який виводить жовчні кислоти з печінки. В об'єктів з PFIC типу 2 часто розвивається печінкова недостатність протягом перших декількох років життя, і вони зазнають підвищеного ризику розвитку типу раку печінки, відомого як гепатоцелюлярна карцинома.

- PFIC, тип 3, який звичайно проявляється в перші роки дитинства прогресуючим холестазом, викликаний мутаціями в гені ABCB4, який кодує переносник, що переміщає фосфоліпіди через клітинні мембрани.

Крім того, передбачається, що причиною PFIC є мутації гена TJP2, гена NR1H4 або гена Myo5b. Крім того, у деяких об'єктів з PFIC немає мутації в жодному з генів ATP8B1, ABCB11,

ABCB4, TJP2, NR1H4 або Myo5b. У цих випадках причина стану невідома.

Типові мутації гена ATP8B1 або отриманого білка перераховано в таблицях 2 і 3 з нумерацією, заснованою на білку ATP8B1 дикого типу людини (наприклад, SEQ ID NO: 1) або гені (наприклад, SEQ ID NO: 2). Типові мутації гена ABCB11 або отриманого білка перераховано в таблицях 4 і 5 з нумерацією, заснованою на людському білку ABCB11 дикого типу (наприклад, SEQ ID NO: 3) або гені (наприклад, SEQ ID NO: 4).

Фахівцям у даній області зрозуміло, що положення амінокислоти в послідовності референсного білка, яке відповідає конкретному положенню амінокислоти в SEQ ID NO: 1 або 3, може бути визначене шляхом вирівнювання послідовності референсного білка з SEQ ID NO: 1 або 3 (наприклад, за допомогою програмного забезпечення, такого як ClustalW2). Зміни в цих залишках (названі в даному документі "мутаціями") можуть включати одиночні або множинні амінокислотні заміни, вставки усередині послідовностей або фланкуючі їх, а також делеції усередині послідовностей або фланкуючі їх. Як може бути зрозуміло фахівцям у даній області, положення нуклеотида в послідовності референсного гена, яке відповідає певному положенню нуклеотида в SEQ ID NO: 2 або 4, може бути визначене шляхом вирівнювання послідовності референсного гена з SEQ ID NO: 2 або 4 (наприклад, за допомогою програмного забезпечення, такого як ClustalW2). Зміни цих залишків (названі в даному документі "мутаціями") можуть включати заміни одного або декількох нуклеотидів, вставки усередині послідовностей або фланкуючі їх, а також делеції усередині послідовностей або фланкуючі їх. Див. також Kooistra, et al., "KLIFS: A structural kinase-ligi interaction database," Nucleic Acids Res. 2016, vol. 44, no. D1, pp. D365-D371, який повністю включений у даний документ посиланням.

Канонічна послідовність білка ATP8B1 (SEQ ID NO: 1) - Uniprot ID O43520

MSTERDSETT FDEDSQPND E VVPYSDDETE DELDDQGS AV EPEQNRVNRE AEENREPFRK
ECTWQVKI RKYHEQPHFM NTKFLCIKES KYANNAIKTY KYNAFTFIPM NLFEQFKRAA
NLYFLALLIL QAVPQISTLA WYTTLVPLL V LGVTAIKDL VDDVARHKMD KEINNRTCEV
IKDGRFKVAK WKEIQVGDVI RLKKNDFVPA DILLSSSEP NSLCYVETAE LDGETNLKFK
MSLEITDQYL QREDTLATFD GFIECEEPNN RLDKFTGT LF WRNTSFPLDA DKILLRGCVI
RNTDFCHGLV IFAGADTKIM KNSGKTRFKR TKIDYLMNYM VYTIFVVLIL LSAGLAIGHA
YWEAQVGNSS WYLYDGEDDT PSYRGFLIFW GYIIVLNTMV PISLYVSVEV IRLGQSHFIN
WDLQMYAAEK DTPAKARTTT LNEQLGQIH Y IFSDKTGT LT QNIMTFKKCC INGQIYGDHR
DASQHNHNKI EQVDFSWNTY ADGKLAFYDH YLIEQIQSGK EPEVRQFFFL LAVCHTVMVD
RTDGQLNYQA ASPDEGALVN AARNFGFAFL ARTQNTITIS ELGTERTYNV LAILDFNSDR
KRMSIIVRTP EGNIKLYCKG ADTVIERLH RMNPTKQETQ DALDIFANET LRTLCLCYKE
IEEKEFTAWN KKFMAASVAS TNRDEALDKV YEEIEKDLIL LGATAIEDKL QDGV PETISK
LAKADIKI WV LTGDKKETAE NIGFACELLT EDTTICYGED INSL LHARME NQRNRGGVYA
KFAPPVQESF FPPGNGRALI ITGSWLNEIL LEKKTNRNKI LKLKFPRTTE ERRMRTQSKR
RLEAKKEQRQ KNFVDLACEC SAVICCRVTP KQKAMVVDLV KRYKKAITLA IGDGIVNM
IKTAHIGVGI SGQEGMQAVM SSDYSFAQFR YLQRLLLVHG RWSYIRMCKF LRYFFYKNFA
FTLVHFWYSF FNGYSAQTAY EDWFITLYNV LYTSLPVLLM GLLDQDVSDK LSLRFPGLYI
VGQRDLLFNY KRFFVSLLHG VLTSMILFFI PLGAYLQTVG QDGEAPSDYQ SFAVTIASAL
VITVNFQIGL DTSYWTFVNA FSIFGSIALY FGIMFDHSA GIHVLFP SAF QFTGTASNAL
RQPIYWLTI LAVAVCLLPV VAIRFLSMTI WPSESDKIQK HRKRLKAE EQ WQRRQQVFRR
GVSTRRSAYA FSHQRGYADL ISSGRSIRKK RSPDLAIVAD GTAEYRRTGD S

Канонічна послідовність ДНК для ATP8B1 (SEQ ID NO: 2)

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 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 GTC ACT GCA ATC AAA GAC CTG GTG GAC GAT GTG GCT CGC CAT AAA ATG
GAT 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 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 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 GGC CAT
 GCT TAT TGG GAA GCA CAG GTG GGC AAT TCC TCT TGG TAC CTC TAT GAT GGA GAA GAC
 5 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 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
 10 CAG ATA TAT GGG GAC CAT CGG GAT GCC TCT CAA CAC AAC CAC AAC AAA ATA GAG CAA
 GTT 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 GCC AGG AAC TTT GGC TTT GGC
 15 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 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
 20 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 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
 25 GAG GAT ATT AAT TCT CTT CTT 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 AAA AAC TTT
 30 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 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
 35 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 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
 40 CTA ACA TCG ATG ATC CTC TTC TTC ATA CCT CTT GGA GCT 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 CAT GTT CTC TTT CCA TCT GCA TTT CAA TTT ACA GGC ACA GCT TCA
 45 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 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
 50 AAG CGC TCG CCG CTT GAT GCC ATC GTG GCG GAT GGC ACC GCG GAG TAC AGG CGC
 ACC GGG GAC AGC TGA

Зразкові мутації АТР8В1

Амінокислотне положення 3 (наприклад, Т3К) ²⁷
Амінокислотне положення 23 (наприклад, Р23L) ⁵
Амінокислотне положення 45 (наприклад, N45T) ^{5,8,9}
Амінокислотне положення 46 (наприклад, R46X) ^{A, 25}
Амінокислотне положення 62 (наприклад, C62R) ²⁸
Амінокислотне положення 63 (наприклад, Т63T) ⁴¹
Амінокислотне положення 70 (наприклад, D70N) ^{1,6}
Амінокислотне положення 71 (наприклад, R71H) ⁴³
Амінокислотне положення 78 (наприклад, H78Q) ¹⁹
Амінокислотне положення 82 (наприклад, Т82T) ⁴¹
Амінокислотне положення 92 (наприклад, Y92Y) ⁴¹
Амінокислотне положення 93 (наприклад, A93A) ⁶
Амінокислотне положення 96 (наприклад, A96G) ²⁷
Амінокислотне положення 114 (наприклад, E114Q) ⁸
Амінокислотне положення 127 (наприклад, L127P ⁶ , L127V ³⁶)
Амінокислотне положення 177 (наприклад, T177T) ⁶
Амінокислотне положення 179 (наприклад, E179X) ²⁹
Δ Амінокислотних положень 185-282 ⁴⁴
Амінокислотне положення 197 (наприклад, G197Lfs*10) ²²
Амінокислотне положення 201 (наприклад, R201S ²⁷ , R201H ³⁵)
Амінокислотне положення 203 (наприклад, K203E ^{5,8} , K203R ⁹ , K203fs ²⁵)
Амінокислотне положення 205 (наприклад, N205fs ⁶ , N205Kfs*2 ³⁵)
Амінокислотне положення 209 (наприклад, P209T) ⁴
Амінокислотне положення 217 (наприклад, S217N) ⁴³
Амінокислотне положення 232 (наприклад, D232D) ³⁰
Амінокислотне положення 233 (наприклад, G233R) ³⁸
Амінокислотне положення 243 (наприклад, L243fs*28) ³³
Амінокислотне положення 265 (наприклад, C265R) ²⁵
Амінокислотне положення 271 (наприклад, R271 × ¹³ , R271R ³⁰)
Амінокислотне положення 288 (наприклад, L288S) ⁶
Амінокислотне положення 294 (наприклад, L294S) ⁴³
Амінокислотне положення 296 (наприклад, R296C) ¹¹
Амінокислотне положення 305 (наприклад, F305I) ²⁸
Амінокислотне положення 306 (наприклад, C306R) ²³
Амінокислотне положення 307 (наприклад, H307L) ³⁵
Амінокислотне положення 308 (наприклад, G308V ¹ , G308D ⁶ , G308S ³⁵)
Амінокислотне положення 314 (наприклад, G314S) ¹³
Амінокислотне положення 320 (наприклад, M320Vfs*13) ¹¹
Амінокислотне положення 337 (наприклад, M337R) ¹⁸
Амінокислотне положення 338 (наприклад, N338K) ¹⁸
Амінокислотне положення 340 (наприклад, M340V) ¹⁸
Амінокислотне положення 344 (наприклад, I344F) ^{6,20}
Амінокислотне положення 349 (наприклад, I349T) ⁴¹
Амінокислотне положення 358 (наприклад, G358R) ²⁸
Амінокислотне положення 367 (наприклад, G367G) ⁴¹
Амінокислотне положення 368 (наприклад, N368D) ⁴¹
Амінокислотне положення 393 (наприклад, I393V) ²⁷
Амінокислотне положення 403 (наприклад, S403Y) ⁶
Амінокислотне положення 407 (наприклад, S407N) ⁴⁰
Амінокислотне положення 412 (наприклад, R412P) ⁶
Амінокислотне положення 415 (наприклад, Q415R) ²⁷
Амінокислотне положення 422 (наприклад, D422H) ³⁵
Амінокислотне положення 429 (наприклад, E429A) ⁶

Амінокислотне положення 446 (наприклад, G446R) ^{4,11}
Амінокислотне положення 453 (наприклад, S453Y) ⁶
Амінокислотне положення 454 (наприклад, D454G) ⁶
Амінокислотне положення 455 (наприклад, K455N) ⁴³
Амінокислотне положення 456 (наприклад, T456M ^{3,6} , T456K ³⁵)
Амінокислотне положення 457 (наприклад, G457G ⁶ , G457fs*6 ³³)
Амінокислотне положення 469 (наприклад, C469G) ⁴¹
Амінокислотне положення 478 (наприклад, H478N) ⁴¹
Амінокислотне положення 500 (наприклад, Y500H) ⁶
Амінокислотне положення 525 (наприклад, R525X) ⁴
Δ Амінокислотного положення 529 ⁶
Амінокислотне положення 535 (наприклад, H535L ⁶ , H535N ⁴¹)
Амінокислотне положення 553 (наприклад, P553P) ⁴³
Амінокислотне положення 554 (наприклад, D554N ^{1,6} , D554A ³⁵)
Δ Амінокислотних положень 556-628 ⁴⁴
Δ Амінокислотних положень 559-563 ³⁵
Амінокислотне положення 570 (наприклад, L570L) ⁴¹
Амінокислотне положення 577 (наприклад, I577V) ¹⁹
Амінокислотне положення 581 (наприклад, E581K) ³⁵
Амінокислотні положення 554 і 581 (наприклад, D554A+E581K) ³⁵
Амінокислотне положення 585 (наприклад, E585X) ²¹
Амінокислотне положення 600 (наприклад, R600W ^{2,4} , R600Q ⁶)
Амінокислотне положення 602 (наприклад, R602X) ^{3,6}
Амінокислотне положення 628 (наприклад, R628W) ⁶
Амінокислотне положення 631 (наприклад, R631Q) ²⁸
Δ Амінокислотних положень 645-699 ⁴
Амінокислотне положення 661 (наприклад, I661T) ^{1,4,6}
Амінокислотне положення 665 (наприклад, E665X) ^{4,6}
Амінокислотне положення 672 (наприклад, K672fs ⁶ , K672Vfs*1 ³⁵)
Амінокислотне положення 674 (наприклад, M674T) ¹⁹
Амінокислотні положення 78 і 674 (наприклад, H78Q/M674T) ¹⁹
Амінокислотне положення 684 (наприклад, D684D) ⁴¹
Амінокислотне положення 688 (наприклад, D688G) ⁶
Амінокислотне положення 694 (наприклад, I694T ⁶ , I694N ¹⁷)
Амінокислотне положення 695 (наприклад, E695K) ²⁷
Амінокислотне положення 709 (наприклад, K709fs ⁶ , K709Qfs*41 ¹³)
Амінокислотне положення 717 (наприклад, T717N) ⁴
Амінокислотне положення 733 (наприклад, G733R) ⁶
Амінокислотне положення 757 (наприклад, Y757X) ⁴
Амінокислотне положення 749 (наприклад, L749P) ²¹
Амінокислотне положення 792 (наприклад, P792fs) ⁶
Δ Амінокислотного положення 795-797 ⁶
Амінокислотне положення 809 (наприклад, I809L) ²⁷
Амінокислотне положення 814 (наприклад, K814N) ²⁸
Амінокислотне положення 833 (наприклад, R833Q ²⁷ , R833W ⁴¹)
Амінокислотне положення 835 (наприклад, K835Rfs*36) ³⁵
Амінокислотне положення 845 (наприклад, K845fs) ²⁵
Амінокислотне положення 849 (наприклад, R849Q) ²⁴
Амінокислотне положення 853 (наприклад, F853S, F853fs) ⁶
Амінокислотне положення 867 (наприклад, R867C ¹ , R867fs ⁶ , R867H ²³)
Амінокислотне положення 885 (наприклад, K885T) ⁴¹
Амінокислотне положення 888 (наприклад, T888T) ⁴¹
Амінокислотне положення 892 (наприклад, G892R) ⁶
Амінокислотне положення 912 (наприклад, G912R) ³⁵
Амінокислотне положення 921 (наприклад, S921S) ⁴¹
Амінокислотне положення 924 (наприклад, Y924C) ²⁸
Амінокислотне положення 930 (наприклад, R930 × ⁶ , R930Q ²⁸)
Амінокислотне положення 941 (наприклад, R941X) ³⁵

Амінокислотне положення 946 (наприклад, R946T) ⁴¹
Амінокислотне положення 952 (наприклад, R952Q ^{5,9,15} , R952 × 6)
Амінокислотне положення 958 (наприклад, N958fs) ⁶
Амінокислотне положення 960 (наприклад, A960A) ⁴¹
Δ Амінокислотного положення 971 ⁴³
Амінокислотне положення 976 (наприклад, A976E ⁴¹ , A976A ⁴³)
Амінокислотне положення 981 (наприклад, E981K) ²⁰
Амінокислотне положення 994 (наприклад, S994R) ⁴
Амінокислотне положення 1011 (наприклад, L1011fs*18) ³³
Амінокислотне положення 1012 (наприклад, S1012I) ¹⁰
Амінокислотне положення 1014 (наприклад, R1014X) ^{6,11}
Амінокислотне положення 1015 (наприклад, F1015L) ²⁷
Амінокислотне положення 1023 (наприклад, Q1023fs) ⁶
Амінокислотне положення 1040 (наприклад, G1040R) ^{1,6}
Амінокислотне положення 1044 (наприклад, S0144L) ³⁴
Амінокислотне положення 1047 (наприклад, L1047fs) ⁶
Амінокислотне положення 1050 (наприклад, I1050K) ³¹
Амінокислотне положення 1052 (наприклад, L1052R) ²⁸
Амінокислотне положення 1095 (наприклад, W1095X) ¹¹
Амінокислотне положення 1098 (наприклад, V1098X) ³⁵
Амінокислотне положення 1131 (наприклад, Q1131X) ⁴⁴
Амінокислотне положення 1142 (наприклад, A1142Tfs*35) ⁴³
Амінокислотне положення 1144 (наприклад, Y1144Y) ⁴³
Амінокислотне положення 1150 (наприклад, I1150T) ⁴¹
Амінокислотне положення 1152 (наприклад, A1152T) ³⁰
Амінокислотне положення 1159 (наприклад, P1159P) ^{25,43}
Амінокислотне положення 1164 (наприклад, R1164X) ⁶
Амінокислотне положення 1193 (наприклад, R1193fs*39) ³³
Амінокислотне положення 1197 (наприклад, V1197L) ⁴¹
Амінокислотне положення 1208 (наприклад, A1208fs) ⁶
Амінокислотне положення 1209 (наприклад, Y1209Lfs*28) ⁴
Амінокислотне положення 1211 (наприклад, F1211L) ²⁷
Амінокислотне положення 1219 (наприклад, D1219H ⁵ , D1219G ²⁷)
Амінокислотне положення 1223 (наприклад, S1223S) ⁴¹
Амінокислотне положення 1233 (наприклад, P1233P) ⁴¹
Амінокислотне положення 1241 (наприклад, G1241fs) ⁶
Амінокислотне положення 1248 (наприклад, T1248T) ⁴³
Мутація сайту сплайсинга IVS3+1_+3delgtg ⁶
Мутація сайту сплайсинга IVS3-2A>G ⁶
IVS6+5T>G ^{17,25}
Мутація сайту сплайсинга IVS8+1G>T ⁶
IVS9-G>A ²⁶
IVS12+1G>A ²⁵
Мутація сайту сплайсинга IVS17-1G>A ⁶
Мутація сайту сплайсинга IVS18+2T>C ⁶
Мутація сайту сплайсинга IVS20-4CT>AA
Мутація сайту сплайсинга IVS21+5G>A ⁶
Мутація сайту сплайсинга IVS23-3C>A ⁶
Мутація сайту сплайсинга IVS26+2T>A ⁶
g.24774-42062del ⁴
c.-4C>G ⁴¹
c.145C>T ¹²
c.181-72G>A ⁹
c.182-5T>A ⁴¹
c.182-72G>A ⁴¹
c.246A>G ⁹
c.239G>A ³⁹
c.279+1_279+3delGTG ⁴⁶

c.280-2A>G ⁴⁶
c.625_62715delinsACAGTAAT ⁴⁶
c.554+122C>T ⁹
c.555-3T>C ²⁷
c.625+5 G>T ⁴
Амінокислотне положення 209 (наприклад, P209T) і c.625+5 G>T ⁴
c.628-30G>A ⁴¹
c.628-31C>T ⁴¹
c.698+1G>T ⁴⁶
c.698+20C>T ⁴¹
c.782-1G>A ⁴⁶
c.782-34G>A ⁴¹
Δ795-79714
c.782-1G>A ⁴
c.852A>C ²⁷
c.941-1G>A ⁴⁶
c.1014C>T ⁹
c.1029+35G>A ⁹
c.1221-8C.G ⁴¹
1226delA ¹⁶
c.1429+1G>A ⁴⁶
c.1429+2T>G ¹³
c.1429+49G>A ⁴¹
c.1430-42A>G ⁴¹
c.1493T>C ¹²
c.1587_1589delCTT ⁴⁶
c.1630+2T>G ²⁷
c.1631-10T>A ⁴¹
c.1637-37T>C ⁴¹
1660 G>A ¹⁴
1798 C>T ¹⁴
1799 G>A ¹⁴
c.1819-39_41delAA ⁹
c.1819+1G>A ³¹
c.1820-27G>A ⁴¹
c.1918+8C>T ²⁷
c.1933-1G>AK ⁴⁶
c.2097+2T>C ³²
c.2097+60T>G ⁴¹
c.2097+89T>C ⁴¹
c.2097+97T>G ⁴¹
c.2210-114T>C ⁹
2210delA ¹⁶
c.2210-45_50dupATAAAA ⁹
c.2285+29C.T ⁴¹
c.2285+32A>G ⁴¹
c.2286-4_2286-3delinsAA ⁴⁶
c.2418+5G>A ⁴⁶
c.2707+3G>C ²⁷
c.2707+9T>G ⁴¹
c.2707+43A>G ⁴¹
c.2709-59T>C ⁴¹
c.2931+9A>G ⁴¹
c.2931+59T>A ⁴¹
c.2932-3C>A ⁴⁶
c.2932+59T>A ⁹
c.2937A>C ²⁷
c.3016-9C>A ³¹

c.3033-3034del ¹⁹
3122delTCCTA/ insACATCGATGTTGATGTTAGG ⁴⁵
3318 G>A ¹⁴
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}
c.3532-15C>T ⁹
Δ Phe ex 15 ⁴
Ex1_ Ex13del ⁶
Ex2_ Ex6del ³³
Ex12_ Ex14del ²⁷
Пропущений екзон 24 ⁴⁵
del5'UTR-ex18 ¹¹
c.*11C>T ⁴¹
c.*1101+366G > A ⁷
g.92918del565 ³¹
GC передуючі екзону 16 (наприклад, є результатом делеції 4 п.о.) ⁴²
Зрушення рамки зчитування на 5" кінці екзона 16 ⁴²
5' 1,4 тис. п.о. делеція ⁴⁶

Таблиця 3

Вибрані мутації ATP8B1, асоційовані з PFIC-1

Амінокислотне положення 23 (наприклад, P23L) ⁵
Амінокислотне положення 78 (наприклад, H78Q) ¹⁹
Амінокислотне положення 93 (наприклад, A93A) ⁶
Амінокислотне положення 96 (наприклад, A96G) ²⁷
Амінокислотне положення 127 (наприклад, L127P) ⁶
Амінокислотне положення 197 (наприклад, G197Lfs*10) ²²
Амінокислотне положення 205 (наприклад, N205fs) ⁶
Амінокислотне положення 209 (наприклад, P209T) ⁴
Амінокислотне положення 233 (наприклад, G233R) ³⁸
Амінокислотне положення 243 (наприклад, L243fs*28) ³³
Амінокислотне положення 288 (наприклад, L288S) ⁶
Амінокислотне положення 296 (наприклад, R296C) ¹¹
Амінокислотне положення 308 (наприклад, G308V ^{1,6})
Амінокислотне положення 320 (наприклад, M320Vfs*13) ¹¹
Амінокислотне положення 403 (наприклад, S403Y) ⁶
Амінокислотне положення 407 (наприклад, S407N) ⁴⁰
Амінокислотне положення 412 (наприклад, R412P) ⁶
Амінокислотне положення 415 (наприклад, Q415R) ²⁷
Амінокислотне положення 429 (наприклад, E429A) ⁶
Амінокислотне положення 446 (наприклад, G446R) ⁴
Амінокислотне положення 456 (наприклад, T456M) ^{3,6}
Амінокислотне положення 457 (наприклад, G457G ⁶ , G457fs*6 ³³)
Амінокислотне положення 500 (наприклад, Y500H) ⁶
Амінокислотне положення 525 (наприклад, R525X) ⁴
Δ Амінокислотне положення 529 ⁶
Амінокислотне положення 535 (наприклад, H535L) ⁶
Амінокислотне положення 554 (наприклад, D554N) ^{1,6}
Амінокислотне положення 577 (наприклад, I577V) ¹⁹
Амінокислотне положення 585 (наприклад, E585X) ²¹
Амінокислотне положення 600 (наприклад, R600W) ⁴
Амінокислотне положення 602 (наприклад, R602X) ^{3,6}

Амінокислотне положення 661 (наприклад, I661T) ^{4,6}
Амінокислотне положення 665 (наприклад, E665X) ^{4,6}
Δ Амінокислотних положень 645-699 ⁴
Амінокислотне положення 672 (наприклад, K672fs) ⁶
Амінокислотне положення 674 (наприклад, M674T) ¹⁹
Амінокислотних положень 78 і 674 (наприклад, H78Q/M674T) ¹⁹
Амінокислотне положення 688 (наприклад, D688G) ⁶
Амінокислотне положення 694 (наприклад, I694N) ¹⁷
Амінокислотне положення 695 (наприклад, E695K) ²⁷
Амінокислотне положення 709 (наприклад, K709fs) ⁶
Амінокислотне положення 717 (наприклад, T717N) ⁴
Амінокислотне положення 733 (наприклад, G733R) ⁶
Амінокислотне положення 749 (наприклад, L749P) ²¹
Амінокислотне положення 757 (наприклад, Y757X) ⁴
Амінокислотне положення 792 (наприклад, P792fs) ⁶
Амінокислотне положення 809 (наприклад, I809L) ²⁷
Амінокислотне положення 853 (наприклад, F853S, F853fs) ⁶
Амінокислотне положення 867 (наприклад, R867fs) ⁶
Амінокислотне положення 892 (наприклад, G892R) ⁶
Амінокислотне положення 930 (наприклад, R930 × ⁶ , R952Q ¹⁵)
Амінокислотне положення 952 (наприклад, R952X) ⁶
Амінокислотне положення 958 (наприклад, N958fs) ⁶
Амінокислотне положення 981 (наприклад, E981K) ²⁰
Амінокислотне положення 994 (наприклад, S994R) ⁴
Амінокислотне положення 1014 (наприклад, R1014X) ^{6,11}
Амінокислотне положення 1015 (наприклад, F1015L) ²⁷
Амінокислотне положення 1023 (наприклад, Q1023fs) ⁶
Амінокислотне положення 1040 (наприклад, G1040R) ^{1,6}
Амінокислотне положення 1047 (наприклад, L1047fs) ⁶
Амінокислотне положення 1095 (наприклад, W1095X) ¹¹
Амінокислотне положення 1208 (наприклад, A1208fs) ⁶
Амінокислотне положення 1209 (наприклад, Y1209Lfs*28) ⁴
Амінокислотне положення 1211 (наприклад, F1211L) ²⁷
Амінокислотне положення 1219 (наприклад, D1219H ⁵ , D1219G ²⁷)
Мутація в сайті сплайсинга IVS3+1_+3delGTG ⁶
Мутація в сайті сплайсинга IVS3-2A>G ⁶
IVS6+5T>G ¹⁷
Мутація в сайті сплайсинга IVS8+1G>T ⁶
IVS9-G>A ²⁶
Мутація в сайті сплайсинга IVS17-1G>A ⁶
Мутація в сайті сплайсинга IVS18+2T>C ⁶
Мутація в сайті сплайсинга IVS21+5G>A ⁶
g.24774-42062del ⁴
c.145C>T ¹²
c.239G>A ³⁹
c.625+5 G>T ⁴
Амінокислотне положення 209 (наприклад, P209T) і c.625+5 G>T ⁴
c.782-1G>A ⁴
c.1493T>C ¹²
c.1630+2T>G ²⁷
1660 G>A ¹⁴
c.2707+3G>C ²⁷
c.2097+2T>C ³²
c.3033-3034del ¹⁹
3318 G>A ¹⁴
c.3158+8G>T ¹⁵
Δ Phe ex 15 ⁴
Ex1_ Ex13del ⁶

Ex2_Ex6del ³³
Ex12_Ex14del ²⁷
del5'Utr-ex18 ¹¹
c.*1101+366G > A ⁷
ГС передуючі екзону 16 (наприклад, є результатом делеції 4 п.о.) ⁴²
Зрушення рамки зчитування на 5" кінці екзона 16 ⁴²

^A Мутація в "X" позначає ранній стоп-кодон

Джерела інформації: для таблиць 2 і 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.

5 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.

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

10 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.

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

15 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 i Nutrition 2018, vol. 67, Supp. Supplement 1, pp. S363. Abstract Number: 615.

20 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 fur 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.

25 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.

30 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.

35 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.

40 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.

45 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.

50 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. Orlio, FL, USA. December 05-08, 2015. Amer Soc Hematol.

³⁸ Ferreira et al., Pediatric Transplantation 2013, vol. 17, Supp. SUPPL. 1, pp. 99. Abstract

Number: 239. Meeting Info: IPTA 7th Congress on Pediatric Transplantation. Warsaw, Poli. 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 i Nutrition 2015, vol. 60(3), p. 368-374.

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

⁴² Copeli 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.

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

У деяких втіленнях мутація ATP8B1 обрана з L127P, G308V, T456M, D554N, F529del, I661T, E665X, R930X, R952X, R1014X і G1040R.

Канонічна послідовність білка ABCB11 (SEQ ID NO: 3)- Uniprot ID O95342

MSDSVILRSI KKFGEENDGF ESDKSYNNNDK KSRLQDEKKG DGVRVGFFQL FRFSSSTDIW
 15 LMFVGS LCAF LHGIAQPGVL LIFGTMTDVF IDYDVELQEL QIPGKACVNN TIVWTNSSLN
 QNMTNGTRCG LLNIESEMIK FASYAGIAV AVLITGYIQI CFWVIAAARQ IQKMRKFYFR
 RIMRMEIGWF DCNSVGELNT RFSDDINKIN DAIADQMALF IQRMTSTICG FLLGFFRGWK
 LTLVIISVSP LIGIGAATIG LSVSKFTDYE LKAYAKAGVV ADEVISSMRT VAAFGGEKRE
 VERYEKNLVF AQRWGIRKGI VMGFFTGFVW CLIFLCYALA FWYGSTLVLD EGEYTPGTLV
 20 QIFLSVIVGA LNLGNASPCL EAFATGRAAA TSIFETIDRK PIIDCMSEDG YKLDRIKGEI
 EFHNVTFHYP SRPEVKILND LNMVIKPGEM TALVGPSGAG KSTALQLIQR FYDPCEGMVT
 VDGHDIRSLN IQWLRDQIGI VEQEPVLFST TIAENIRYGR EDATMEDIVQ AAKEANAYNF
 IMDLPQQFDT LVGEGGGQMS GGQKQRVAIA RALIRNPKIL LLDMATSALD NESEAMVQEV
 LSKIQHGHIT ISVAHRLSTV RAADTIIGFE HGTAVERGTH EELLERKGVY FTLVTLQSQG
 25 NQALNEEDIK DATEDDMLAR TFSRGSYQDS LRASIRQRSK SQLSYLVHEP PLAVVDHKST
 YEEDRKDKDI PVQEEVEPAP VRRILKFSAP EWPYMLVGSV GAAVNGTVTP LYAFLFSQIL
 GTFSIPDKEE QRSQINGVCL LFMAMGCVSL FTQFLQGYAF AKSGELLTKR LRKFGFRAML
 GQDIAWFDDL RNSPGALTTR LATDASQVQG AAGSQIGMIV NSFTNVTVM IAFSFSWKL
 SLVILCFFPF LALSGATQTR MLTGFAASRDK QALEMVGQIT NEALSNIRTV AGIGKERRFI
 30 EALETELEKP FKTAIQKANI YGFCFAFAQC IMFIANSASY RYGGY LISNE GLHFSYVFRV
 ISAVVLSATA LGRAFSYTPS YAKAKISAAR FFQLLD RQPP ISVYNTAGEK WDNFQKGIDF
 VDCKFTYPSR PDSQVLNGLS VSISPGQTAL FVGSSGCGKS TSIQLLERFY DPDQKGKVID
 GHDSKKVNVQ FLRSNIGIVS QEPVLFACSI MDNIKYGDNT KEIPMERVIA AAKQAQLHDF
 VMSLPEKYET NVGSQGSQSL RGEKQRIIA RAVRDPKIL LLDEATSALD TESEKTVQVA
 35 LDKAREGRTC IVIAHRLSTI QNADIIVMA QGVVIEKGTH EELMAQKGAY YKLVTGSPIS

Канонічна послідовність 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 CAA GAT GAG
 AAG AAA GGT GAT GGC GTT AGA GTT GGC TTC TTT CAA TTG TTT CGG TTT TCT TCA TCA
 40 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 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
 45 GTA CTT ATC ACA GGA TAT ATT CAA ATA TGC TTT TGG GTC ATT GCC GCA GCT CGT CAG
 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 TGG AAA CTG ACC TTG GTT ATT ATT
 50 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 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
 55 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 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
 60 ATT CTA AAT GAC CTC AAC ATG GTC ATT AAA CCA GGG GAA ATG ACA GCT CTG GTA GGA

CCC AGT GGA GCT 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 ATA GTC CAA GCT
 5 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 ATG GTG CAA GAA GTG CTG AGT AAG ATT CAG CAT
 10 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
 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
 15 TAT GAA GAA GAT AGA AAG GAC AAG GAC ATT CCT 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 CTA CTT TTT GTA GCA ATG GGC TGT GTA TCT CTT TTC ACC CAA TTT CTA
 20 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 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
 25 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 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 GGT TAC
 30 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 TCT CGA CCT GAC TCG CAA GTT CTG AAT GGT CTC TCA
 35 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 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
 40 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 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
 45 CAG GGG 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

Таблиця 4

Зразкові мутації ABCB11

Амінокислотне положення 1 (наприклад, M1V) ⁹
Амінокислотне положення 4 (наприклад, S4X) ^{A, 64}
Амінокислотне положення 8 (наприклад, R8X) ⁸⁸
Амінокислотне положення 19 (наприклад, G19R) ⁵⁶
Амінокислотне положення 24 (наприклад, K24X) ³⁵
Амінокислотне положення 25 (наприклад, S25X) ^{5,14}
Амінокислотне положення 26 (наприклад, Y26Ifs*7) ³⁸
Амінокислотне положення 36 (наприклад, D36D) ²⁷
Амінокислотне положення 38 (наприклад, K38Rfs*24) ⁷³

Амінокислотне положення 43 (наприклад, V43I) ⁵⁷
Амінокислотне положення 49 (наприклад, Q49X) ⁷³
Амінокислотне положення 50 (наприклад, L50S, L50W) ⁵⁷
Амінокислотне положення 52 (наприклад, R52W ²⁶ , R52R ²⁸)
Амінокислотне положення 56 (наприклад, S56L) ⁵⁸
Амінокислотне положення 58 (наприклад, D58N) ⁶²
Амінокислотне положення 62 (наприклад, M62K) ⁹
Амінокислотне положення 66 (наприклад, S66N) ¹⁷
Амінокислотне положення 68 (наприклад, C68Y) ⁴¹
Амінокислотне положення 50 (наприклад, L50S) ^{5,7}
Амінокислотне положення 71 (наприклад, L71H) ⁷³
Амінокислотне положення 74 (наприклад, I74R) ⁷¹
Амінокислотне положення 77 (наприклад, P77A) ⁷³
Амінокислотне положення 87 (наприклад, T87R) ⁶⁷
Амінокислотне положення 90 (наприклад, F90F) ^{7,27}
Амінокислотне положення 93 (наприклад, Y93S ¹³ , Y93 x ⁸⁸)
Амінокислотне положення 96 (наприклад, E96X) ⁸⁸
Амінокислотне положення 97 (наприклад, L97X) ³⁹
Амінокислотне положення 101 (наприклад, Q101Dfs*8) ⁹
Амінокислотне положення 107 (наприклад, C107R) ³⁶
Амінокислотне положення 112 (наприклад, I112T) ⁹
Амінокислотне положення 114 (наприклад, W114R) ^{2,9}
Амінокислотне положення 123 (наприклад, M123T) ⁶⁷
Амінокислотне положення 127 (наприклад, T127Hfs*6) ⁵
Амінокислотне положення 129 (наприклад, C129Y) ²⁵
Амінокислотне положення 130 (наприклад, G130G) ⁷⁷
Амінокислотне положення 134 (наприклад, I134I) ²⁸
Амінокислотне положення 135 (наприклад, E135K ^{7,13} , E135L ¹⁷)
Амінокислотне положення 137 (наприклад, E137K) ⁷
Амінокислотне положення 157 (наприклад, Y157C) ⁵
Амінокислотне положення 161 (наприклад, C161X) ³⁹
Амінокислотне положення 164 (наприклад, V164Gfs*730, V164I ⁸⁵)
Амінокислотне положення 167 (наприклад, A167S ⁴ , A167V ⁷ , A167T ^{9,17})
Амінокислотне положення 181 (наприклад, R181I) ³⁵
Амінокислотне положення 182 (наприклад, I182K) ⁹
Амінокислотне положення 183 (наприклад, M183V ⁸ , M183T ⁹)
Амінокислотне положення 185 (наприклад, M185I) ⁷³
Амінокислотне положення 186 (наприклад, E186G) ^{2,7,22}
Амінокислотне положення 188 (наприклад, G188W) ⁷³
Амінокислотне положення 194 (наприклад, S194P) ⁷
Амінокислотне положення 198 (наприклад, L198P) ⁷
Амінокислотне положення 199 (наприклад, N199Ifs*15X) ⁸⁸
Амінокислотне положення 206 (наприклад, I206V) ²⁸
Амінокислотне положення 212 (наприклад, A212T) ⁷³
Амінокислотне положення 217 (наприклад, M217R) ⁸⁸
Амінокислотне положення 225 (наприклад, T225P) ⁵⁷
Амінокислотне положення 226 (наприклад, S226L) ⁹
Амінокислотне положення 232 (наприклад, L232Cfs*9) ⁹
Амінокислотне положення 233 (наприклад, L233S) ⁸⁶
Амінокислотне положення 238 (наприклад, G238V) ^{2,7}
Амінокислотне положення 242 (наприклад, T242I) ^{5,7}
Амінокислотне положення 245 (наприклад, I245Tfs*26) ⁵⁷
Амінокислотне положення 256 (наприклад, A256G) ⁹
Амінокислотне положення 260 (наприклад, G260D) ⁷
Амінокислотне положення 269 (наприклад, Y269Y) ²⁷
Амінокислотне положення 277 (наприклад, A277E) ⁷⁷
Амінокислотне положення 283 (наприклад, E283D) ⁷³
Амінокислотні положення 212 і 283 (наприклад, A212T+E283D) ⁷³

Амінокислотне положення 284 (наприклад, V284L ^{7,39} , V284A ⁷ , V284D ²³)
Амінокислотне положення 297 (наприклад, E297G ^{1,2,5,7} , E297K ⁷)
Амінокислотне положення 299 (наприклад, R299K) ²⁸
Амінокислотне положення 303 (наприклад, R303K ⁸ , R303M ⁶³ R303fsx321 ⁸³)
Амінокислотне положення 304 (наприклад, Y304X) ²⁶
Амінокислотне положення 312 (наприклад, Q312H) ⁷
Амінокислотне положення 313 (наприклад, R313S) ^{5,7}
Амінокислотне положення 314 (наприклад, W314X) ⁵⁷
Амінокислотне положення 318 (наприклад, K318Rfs*26) ²⁹
Амінокислотне положення 319 (наприклад, G319G) ⁷
Амінокислотне положення 327 (наприклад, G327E) ^{5,7}
Амінокислотне положення 330 (наприклад, W330X) ²⁴
Амінокислотне положення 336 (наприклад, C336S) ^{2,7}
Амінокислотне положення 337 (наприклад, Y337H) ^{21,27}
Амінокислотне положення 342 (наприклад, W342G) ⁵⁰
Амінокислотне положення 354 (наприклад, R354X) ⁹
Амінокислотне положення 361 (наприклад, Q361 × ⁵⁷ , Q361R ⁷⁴)
Амінокислотне положення 366 (наприклад, V366V ²⁸ , V366D ⁵⁷)
Амінокислотне положення 368 (наприклад, V368Rfs*27) ⁵
Амінокислотне положення 374 (наприклад, G374S) ³
Амінокислотне положення 380 (наприклад, L380Wfs*18) ⁵
Амінокислотне положення 382 (наприклад, A382G) ⁸⁸
Δ амінокислотних положень 382-388 ⁵
Δ амінокислотних положень 383-389 ⁵⁷
Амінокислотне положення 387 (наприклад, R387H) ⁹
Амінокислотне положення 390 (наприклад, A390P) ^{5,7}
Амінокислотне положення 395 (наприклад, E395E) ²⁸
Амінокислотне положення 404 (наприклад, D404G) ⁹
Амінокислотне положення 410 (наприклад, G410D) ^{5,7}
Амінокислотне положення 413 (наприклад, L413W) ^{5,7}
Амінокислотне положення 415 (наприклад, R415X) ⁴²
Амінокислотне положення 416 (наприклад, I416I) ²⁷
Амінокислотне положення 420 (наприклад, I420T) ⁹
Амінокислотне положення 423 (наприклад, H423R) ¹³
Амінокислотне положення 432 (наприклад, R432T) ^{1,2,7}
Амінокислотне положення 436 (наприклад, K436N) ⁴⁰
Амінокислотне положення 440 (наприклад, D440E) ⁸⁸
Амінокислотне положення 444 (наприклад, V444A) ²
Амінокислотне положення 454 (наприклад, V454X) ⁴⁹
Амінокислотне положення 455 (наприклад, G455E) ⁹
Амінокислотне положення 457 (наприклад, S457Vfs*23) ⁸⁸
Амінокислотне положення 461 (наприклад, K461E) ^{2,7}
Амінокислотне положення 462 (наприклад, S462R) ⁸⁸
Амінокислотне положення 463 (наприклад, T463I) ^{5,7}
Амінокислотне положення 466 (наприклад, Q466K) ^{5,7}
Амінокислотне положення 470 (наприклад, R470Q ^{5,7} , R470 × ⁹)
Амінокислотне положення 471 (наприклад, Y472X) ⁵
Амінокислотне положення 472 (наприклад, Y472C ^{5,27} , Y472 × ¹⁴)
Амінокислотне положення 473 (наприклад, D473Q ³⁵ , D473V ⁸⁸)
Амінокислотне положення 475 (наприклад, C475X) ²⁹
Амінокислотне положення 481 (наприклад, V481E) ^{5,7}
Амінокислотне положення 482 (наприклад, D482G) ^{2,5,7}
Амінокислотне положення 484 (наприклад, H484Rfs*5) ⁹
Амінокислотне положення 487 (наприклад, R487H ² , R487P ⁵)
Амінокислотне положення 490 (наприклад, N490D) ^{5,7}
Амінокислотне положення 493 (наприклад, W493X) ⁸
Амінокислотне положення 496 (наприклад, D496V) ⁸⁸
Амінокислотне положення 498 (наприклад, I498T) ^{2,7}

Амінокислотне положення 499 (наприклад, G499E) ⁷³
Амінокислотне положення 501 (наприклад, V501G) ⁶⁸
Амінокислотне положення 504 (наприклад, E504K) ⁷⁹
Амінокислотне положення 510 (наприклад, T510T) ⁷
Амінокислотне положення 512 (наприклад, I512T) ^{5,7}
Амінокислотне положення 515 (наприклад, N515T ^{5,7} , N515D ⁶⁴)
Амінокислотне положення 516 (наприклад, I516M) ¹⁷
Амінокислотне положення 517 (наприклад, R517H) ^{5,7}
Амінокислотне положення 520 (наприклад, R520X) ⁵
Амінокислотне положення 523 (наприклад, A523G) ¹³
Амінокислотне положення 528 (наприклад, I528Sfs*215, I528 × ⁹ , I528T ⁷³)
Амінокислотне положення 535 (наприклад, A535A ⁷ , A535 × ⁸⁹)
Амінокислотне положення 540 (наприклад, F540L) ⁴⁶
Амінокислотне положення 541 (наприклад, I541L ^{5,7} , I541T ^{5,17})
Амінокислотне положення 546 (наприклад, Q546K ³⁹ , Q546H ⁷³)
Амінокислотне положення 548 (наприклад, F548Y) ^{5,7}
Амінокислотне положення 549 (наприклад, D549V) ⁹
Амінокислотне положення 554 (наприклад, E554K) ²¹
Амінокислотне положення 556 (наприклад, G556R) ⁶⁷
Амінокислотне положення 558 (наприклад, Q558H) ²³
Амінокислотне положення 559 (наприклад, M559T) ⁵⁷
Амінокислотне положення 562 (наприклад, G562D ^{5,7} , G562S ⁷³)
Амінокислотне положення 570 (наприклад, A570T ^{2,5,7} , A570V ²⁶)
Амінокислотне положення 575 (наприклад, R575 × ^{2,5} , R575Q ²¹)
Амінокислотне положення 580 (наприклад, L580P) ⁵⁷
Амінокислотне положення 586 (наприклад, T586I) ⁷
Амінокислотне положення 587 (наприклад, S587X) ⁷³
Амінокислотне положення 588 (наприклад, A588V ^{5,7} , A588P ⁷³)
Амінокислотне положення 591 (наприклад, N591S) ^{2,7}
Амінокислотне положення 593 (наприклад, S593R) ^{2,7}
Амінокислотне положення 597 (наприклад, V597V ⁹ , V597L ¹³)
Амінокислотне положення 603 (наприклад, K603K) ⁵⁵
Амінокислотне положення 609 (наприклад, H609Hfs*46) ²⁶
Амінокислотне положення 610 (наприклад, I610Gfs*459, I610T ⁵⁷) ⁹
Амінокислотне положення 615 (наприклад, H615R) ²⁶
Амінокислотне положення 616 (наприклад, R616G ²⁸ , R616H ⁷³)
Амінокислотне положення 619 (наприклад, T619A) ²⁸
Амінокислотне положення 623 (наприклад, A623A) ²⁸
Амінокислотне положення 625 (наприклад, T625Nfs*5) ²⁶
Амінокислотне положення 627 (наприклад, I627T) ⁷
Амінокислотне положення 628 (наприклад, G628Wfs*3) ⁷⁰
Амінокислотне положення 636 (наприклад, E636G) ²
Амінокислотне положення 648 (наприклад, G648Vfs*65, G648V ⁵⁰)
Амінокислотне положення 655 (наприклад, T655I) ⁷
Амінокислотне положення 669 (наприклад, I669V) ²⁶
Амінокислотне положення 676 (наприклад, D676Y) ¹¹
Амінокислотне положення 677 (наприклад, M677V) ^{7,13}
Амінокислотне положення 679 (наприклад, A679V) ⁵⁸
Амінокислотне положення 685 (наприклад, G685W) ⁶⁰
Амінокислотне положення 696 (наприклад, R696W ²⁷ , R696Q ⁵⁸)
Амінокислотне положення 698 (наприклад, R698H ^{7,9} , R698K ⁶¹ , R698C ⁸⁸)
Амінокислотне положення 699 (наприклад, S699P) ⁹
Амінокислотне положення 701 (наприклад, S701P) ⁵⁸
Амінокислотне положення 702 (наприклад, Q702X) ⁸⁹
Амінокислотне положення 709 (наприклад, E709K) ⁷
Амінокислотне положення 710 (наприклад, P710P) ⁷
Амінокислотне положення 712 (наприклад, L712L) ²⁸
Амінокислотне положення 721 (наприклад, Y721C) ⁸⁸

Амінокислотне положення 729 (наприклад, D724N) ³⁹
Амінокислотне положення 731 (наприклад, P731S) ²³
Амінокислотне положення 740 (наприклад, P740Qfs*6) ⁷³
Амінокислотне положення 758 (наприклад, G758R) ⁵
Амінокислотне положення 766 (наприклад, G766R) ^{5,24}
Амінокислотне положення 772 (наприклад, Y772X) ⁵
Амінокислотне положення 804 (наприклад, A804A) ⁷
Амінокислотне положення 806 (наприклад, G806D ⁴⁴ , G806G ⁵⁵)
Амінокислотне положення 809 (наприклад, S809F) ⁸¹
Амінокислотне положення 817 (наприклад, G817G) ⁸⁸
Амінокислотне положення 818 (наприклад, Y818F) ⁷
Амінокислотне положення 824 (наприклад, G824E) ⁴²
Амінокислотне положення 825 (наприклад, G825G) ⁷³
Амінокислотне положення 830 (наприклад, R830Gfs*28) ⁷³
Амінокислотне положення 832 (наприклад, R832C ^{7,26} , R832H ⁴¹)
Амінокислотне положення 842 (наприклад, D842G) ²
Амінокислотне положення 848 (наприклад, D848N) ⁷³
Амінокислотне положення 855 (наприклад, G855R) ¹¹
Амінокислотне положення 859 (наприклад, T859R) ^{5,7}
Амінокислотне положення 865 (наприклад, A865V) ²⁷
Амінокислотне положення 866 (наприклад, S866A) ⁵⁷
Амінокислотне положення 868 (наприклад, V868D) ⁷³
Амінокислотне положення 869 (наприклад, Q869P) ⁷³
Амінокислотне положення 875 (наприклад, Q875X) ⁷³
Амінокислотне положення 877 (наприклад, G877R) ⁵⁶
Амінокислотне положення 879 (наприклад, I879R) ⁸⁸
Амінокислотне положення 893 (наприклад, A893V) ⁵⁷
Амінокислотне положення 901 (наприклад, S901R ¹⁷ , S901I ⁷³)
Амінокислотне положення 903 (наприклад, V903G) ⁵⁷
Δ Амінокислотне положення 919 ¹²
Амінокислотне положення 923 (наприклад, T923P) ^{2,7}
Амінокислотне положення 926 (наприклад, A926P) ^{2,7}
Амінокислотне положення 928 (наприклад, R928 × ¹⁵ , R928Q ⁴⁰)
Амінокислотне положення 930 (наприклад, K930 × ⁵ , K930Efs*795 ¹⁰ , K930Efs*49 ²⁶)
Амінокислотне положення 931 (наприклад, Q931P) ²⁷
Амінокислотне положення 945 (наприклад, S945N) ⁵⁷
Амінокислотне положення 948 (наприклад, R948C) ^{5,7,26}
Амінокислотне положення 958 (наприклад, R958Q) ²⁸
Амінокислотне положення 969 (наприклад, K969K) ⁸⁸
Δ амінокислотних положень 969-972 ⁵
Амінокислотне положення 973 (наприклад, T973I) ⁵⁷
Амінокислотне положення 976 (наприклад, Q976R ⁵⁸ , Q976 × ⁸⁸)
Амінокислотне положення 979 (наприклад, N979D) ^{5,7}
Амінокислотне положення 981 (наприклад, Y981Y) ²⁸
Амінокислотне положення 982 (наприклад, G982R) ^{2,5,7}
Амінокислотні положення 444 і 982 (наприклад, V444A+G982R) ³⁸
Амінокислотне положення 995 (наприклад, A995A) ²⁸
Амінокислотне положення 1001 (наприклад, R1001R) ⁹
Амінокислотне положення 1003 (наприклад, G1003R) ²⁴
Амінокислотне положення 1004 (наприклад, G1004D) ^{2,7}
Амінокислотне положення 1027 (наприклад, S1027R) ²⁶
Амінокислотне положення 1028 (наприклад, A1028A ^{7,10,88} , A1028E ⁸⁸)
Амінокислотне положення 1029 (наприклад, T1029K) ⁵
Амінокислотне положення 1032 (наприклад, G1032R) ¹²
Амінокислотне положення 1041 (наприклад, Y1041X) ⁹
Амінокислотне положення 1044 (наприклад, A1044P) ⁸⁸
Амінокислотне положення 1050 (наприклад, R1050C) ^{2,7,57}
Амінокислотне положення 1053 (наприклад, Q1053X) ⁵⁷

Амінокислотне положення 1055 (наприклад, L1055P) ³⁶
Амінокислотне положення 1057 (наприклад, R1057 × ² , R1057Q ⁵⁸)
Амінокислотне положення 1058 (наприклад, Q1058Hfs*389, Q1058fs*3817, Q1058 × ⁷³)
Амінокислотне положення 1061 (наприклад, I1061Vfs*34) ⁹
Амінокислотне положення 1083 (наприклад, C1083Y) ⁴⁷
Амінокислотне положення 1086 (наприклад, T1086T) ²⁸
Амінокислотне положення 1090 (наприклад, R1090X) ^{2,5}
Амінокислотне положення 1099 (наприклад, L1099Lfs*38) ²⁶
Амінокислотне положення 1100 (наприклад, S1100Qfs*38) ¹³
Амінокислотне положення 1110 (наприклад, A1110E) ^{5,7}
Амінокислотне положення 1112 (наприклад, V1112F) ⁷⁰
Амінокислотне положення 1116 (наприклад, G1116R ⁷ , G1116F ^{9,17} , G1116E ³⁶)
Амінокислотне положення 1120 (наприклад, S1120N) ⁸⁸
Амінокислотне положення 1128 (наприклад, R1128H ^{2,7} , R1128C ^{5,7,13})
Амінокислотне положення 1131 (наприклад, D1131V) ²⁷
Амінокислотне положення 1144 (наприклад, S1144R) ⁷
Амінокислотне положення 1147 (наприклад, V1147X) ⁵
Амінокислотне положення 1153 (наприклад, R1153C ^{2,5,7} , R1153H ⁵)
Амінокислотне положення 1154 (наприклад, S1154P) ^{5,7}
Амінокислотне положення 1162 (наприклад, E1162X) ³⁹
Δ Амінокислотне положення 1165 ⁸⁸
Амінокислотне положення 1164 (наприклад, V1164Gfs*7)
Амінокислотне положення 1173 (наприклад, N1173D) ⁵⁷
Амінокислотне положення 1175 (наприклад, K1175T) ⁵⁸
Амінокислотне положення 1186 (наприклад, E1186K) ⁷
Амінокислотне положення 1192 (наприклад, A1192Efs*50) ⁹
Амінокислотне положення 1196 (наприклад, Q1196X) ⁸⁸
Амінокислотне положення 1197 (наприклад, L1197G) ⁷
Амінокислотне положення 1198 (наприклад, H1198R) ²⁷
Амінокислотне положення 1204 (наприклад, L1204P) ⁸⁸
Амінокислотне положення 1208 (наприклад Y1208C) ⁷³
Амінокислотне положення 1210 (наприклад, T1210P ^{5,7} , T1210F ⁵⁷)
Амінокислотне положення 1211 (наприклад, N1211D) ⁷
Амінокислотне положення 1212 (наприклад, V1212F) ³⁶
Амінокислотне положення 1215 (наприклад, Q1215X) ⁵
Амінокислотне положення 1221 (наприклад, R1221K) ⁵³
Амінокислотне положення 1223 (наприклад, E1223D) ⁷
Амінокислотне положення 1226 (наприклад, R1226P) ⁷³
Амінокислотне положення 1228 (наприклад, A1228V) ⁷
Амінокислотне положення 1231 (наприклад, R1231W ^{5,7} , R1231Q ^{5,7})
Амінокислотне положення 1232 (наприклад, A1232D) ¹⁷
Амінокислотне положення 1235 (наприклад, R1235X) ^{5,12}
Амінокислотне положення 1242 (наприклад, L1242I) ^{5,7}
Амінокислотне положення 1243 (наприклад, D1243G) ⁶⁷
Амінокислотне положення 1249 (наприклад, L1249X) ⁷³
Амінокислотне положення 1256 (наприклад, T1256fs*1296) ⁸³
Амінокислотне положення 1268 (наприклад, R1268Q) ^{2,7}
Амінокислотне положення 1276 (наприклад, R1276H) ³⁰
Амінокислотне положення 1283 (наприклад, A1283A ²⁸ , A1283V ⁸⁸)
Амінокислотне положення 1292 (наприклад, G1292V) ⁷³
Амінокислотне положення 1298 (наприклад, G1298R) ⁵
Амінокислотне положення 1302 (наприклад, E1302X) ⁵
Амінокислотне положення 1311 (наприклад, Y1311X) ⁵⁷
Амінокислотне положення 1316 (наприклад, T1316Lfs*64) ¹⁵
Амінокислотне положення 1321 (наприклад, S1321N) ⁵⁷
Інtron 4 ((+3)A>C) ¹
IVS4-74A>T ⁸⁹
Мутація в сайті сплайсинга 3' Інtron 5 с.3901G>A ⁵

Мутація в сайті сплайсинга 5; Інtron 7 с.6111G>A ⁵
Мутація в сайті сплайсинга IVS7+1G>A ¹⁴
IVS7+5G>A ⁴⁰
IVS8+1G>C ⁷⁶
Мутація в сайті сплайсинга 5" Інtron 9 с.9081delg ⁵
Мутація в сайті сплайсинга 5" Інtron 9 с.9081G>T ⁵
Мутація в сайті сплайсинга 5" Інtron 9 с.9081G>A ⁵
Мутація в сайті сплайсинга IVS9+1G>T ¹⁴
Мутація в сайті сплайсинга 3" Інtron 13 с.143513_1435-8del ⁵
Мутація в сайті сплайсинга IVS13del-13-8 ¹⁴
Мутація в сайті сплайсинга 3" Інtron 16 с.20128T>G ⁵
Мутація в сайті сплайсинга IVS16-8T>G ¹⁴
Мутація в сайті сплайсинга 5" Інtron 18 с.21781G>T ⁵
Мутація в сайті сплайсинга 5" Інtron 18 с.21781G>A ⁵
Мутація в сайті сплайсинга 5" Інtron 18 с.21781G>C ⁵
Мутація в сайті сплайсинга 3" Інtron 18 с.21792A>G ⁵
Мутація в сайті сплайсинга IVS18+1G>A ¹⁴
Мутація в сайті сплайсинга 5" Інtron 19 с.2343+1G>T ⁵
Мутація в сайті сплайсинга 5" Інtron 19 с.2343+2T>C ⁵
Мутація в сайті сплайсинга IVS19+2T>C ¹⁴
Мутація в сайті сплайсинга IVS19+1G>A ²²
Мутація в сайті сплайсинга 3" Інtron 21 с.26112A>T ⁵
IVS22+3A>G ⁸⁹
IVS 23-8 G-A ³⁶
IVS24+5G>A ⁵¹
Мутація в сайті сплайсинга 5" Інtron 24 с.32131delg ⁵
IVS35-6C>G ⁸⁹
Передбачувана мутація сплайсинга 1198-1G>C ¹⁷
Передбачувана мутація сплайсинга 1810-3C>G ¹⁷
Передбачувана мутація сплайсинга 2178+1G>A ¹⁷
Передбачувана мутація сплайсинга 2344-1G>T ¹⁷
Передбачувана мутація сплайсинга с.2611-2A>T ³⁹
Передбачувана мутація сплайсинга 3213+1_3213+2delinsa ¹⁷
с.-24C>A ^{44,78}
с.76 13 G>T ⁹
с.77-19T>A ⁵²
с.90_93delGAAA ¹⁸
с.124G>A ⁶⁹
с.150+3 A>C ¹⁰
174C>T ⁵⁴
с.245T>C ⁸⁷
с.249_250insT ¹⁸
270T>C ⁵⁴
402C>T ⁵⁴
585G>C ⁵⁴
с.611+1G>A ⁷⁰
с.611+4A>G ³⁶
с.612-15_-6del10bp ⁵⁵
с.625A>C ³¹
с.627+5G>T ³¹
с.625A>C/ с.627+5G>T ³¹
696G>T ⁵⁴
с. 784+1G>C ⁴⁹
807T>C ⁵⁴
с.886C>T ³¹
с.890A>G ⁵⁹
с.908+1G>A ⁵⁷
с.908+5G>A ⁵⁵

c.908delg ⁵⁹
c.909-15A>G ⁶⁶
957A>G ⁵⁴
c.1084-2A>G ⁵⁷
1145 1bp deletion ⁹⁰
1281C>T ^{54,57}
c.1309-165C > T ¹⁹
c.1434+174G > A ¹⁹
c.1434+70C > T ¹⁹
c.1530C>A ⁵⁷
c.1587-1589delCTT ³¹
c.1621A>C ^{33,59}
c.1638+32T>C ⁶⁶
c.1638+80C>T ⁶⁶
1671C>T ⁵⁴
1791G>T ⁵⁴
1939delA ¹⁴
c.2075+3A>G ⁵³
c.2081T>A ³¹
c.2093G>A ⁶⁵
2098delA ¹⁶
c.2138-8T>G ⁶⁷
2142A>G ⁵⁴
c.2178+1G>T ^{36,39}
c.2179-17C>A ⁶⁶
c.2344-157T>G ⁶⁶
c.2344-17T>C ⁶⁶
c.2417G>A ⁷⁸
c.2541delg ⁸⁷
c.2620C>T ^{32,33}
c.2815-8A>G ⁵⁵
c.3003A>G ³⁷
c.3084A>G ^{48,54}
c.3213+4 A>G ^{9,37}
c.3213+5 G>A ⁹
c.3268C>T ⁷⁵
3285A>G ⁵⁴
c.3382C>T ⁷⁵
3435A>G ⁵⁴
c.3491delT ⁷²
c.3589C>T ⁵⁷
c.3765(+1+5)del5 ⁴²
c.3766-34A>G ⁶⁶
c.3767-3768insC ⁶
c.3770delA ⁶⁷
c.3826C>T ⁷²
c.3846C>T ⁵⁷
c.3929delg ⁶⁷
c.*236A>G ⁶⁶
1145delC ⁸
Ex13_ Ex17del ⁸²

Таблиця 5

Вибрані мутації ABCB11, пов'язані з PFIC-2

Амінокислотне положення 1 (наприклад, M1V) ⁹
Амінокислотне положення 4 (наприклад, S4X) ⁶⁴
Амінокислотне положення 19 (наприклад, G19R) ⁵⁶
Амінокислотне положення 25 (наприклад, S25X) ¹⁴
Амінокислотне положення 26 (наприклад, Y26Ifs*7) ³⁸
Амінокислотне положення 50 (наприклад, L50S) ^{7,57}
Амінокислотне положення 52 (наприклад, R52W) ²⁶
Амінокислотне положення 58 (наприклад, D58N) ⁶²
Амінокислотне положення 62 (наприклад, M62K) ⁹
Амінокислотне положення 66 (наприклад, S66N) ¹⁷
Амінокислотне положення 68 (наприклад, C68Y) ⁴¹
Амінокислотне положення 93 (наприклад, Y93S) ¹³
Амінокислотне положення 101 (наприклад, Q101Dfs*8) ⁹
Амінокислотне положення 107 (наприклад, C107R) ³⁶
Амінокислотне положення 112 (наприклад, I112T) ⁹
Амінокислотне положення 114 (наприклад, W114R) ^{2,9}
Амінокислотне положення 129 (наприклад, C129Y) ²⁵
Амінокислотне положення 135 (наприклад, E135K ¹³ , E135L ¹⁷)
Амінокислотне положення 167 (наприклад, A167V ⁷ , A167T ^{9,17})
Амінокислотне положення 182 (наприклад, I182K) ⁹
Амінокислотне положення 183 (наприклад, M183V ⁸ , M183T ⁹)
Амінокислотне положення 225 (наприклад, T225P) ⁵⁷
Амінокислотне положення 226 (наприклад, S226L) ⁹
Амінокислотне положення 232 (наприклад, L232Cfs*9) ⁹
Амінокислотне положення 233 (наприклад, L233S) ⁸⁶
Амінокислотне положення 238 (наприклад, G238V) ^{2,7}
Амінокислотне положення 242 (наприклад, T242I) ⁷
Амінокислотне положення 245 (наприклад, I245Tfs*26) ⁵⁷
Амінокислотне положення 256 (наприклад, A256G) ⁹
Амінокислотне положення 260 (наприклад, G260D) ⁵⁷
Амінокислотне положення 284 (наприклад, V284L) ⁷
Амінокислотне положення 297 (наприклад, E297G) ^{2,7}
Амінокислотне положення 303 (наприклад, R303K ⁸ , R303M ⁶³ , R303fsx321 ⁸³)
Амінокислотне положення 304 (наприклад, Y304X) ²⁶
Амінокислотне положення 312 (наприклад, Q312H) ⁷
Амінокислотне положення 313 (наприклад, R313S) ⁷
Амінокислотне положення 314 (наприклад, W314X) ⁵⁷
Амінокислотне положення 318 (наприклад, K318Rfs*26) ²⁹
Амінокислотне положення 327 (наприклад, G327E) ⁷
Амінокислотне положення 330 (наприклад, V330X) ²⁴
Амінокислотне положення 336 (наприклад, C336S) ^{2,7}
Амінокислотне положення 337 (наприклад, Y337H) ²¹
Амінокислотне положення 342 (наприклад, W342G) ⁵⁰
Амінокислотне положення 354 (наприклад, R354X) ⁹
Амінокислотне положення 361 (наприклад, Q361X) ⁵⁷
Амінокислотне положення 366 (наприклад, V366D) ⁵⁷
Амінокислотне положення 386 (наприклад, G386X) ³⁴
Δ амінокислотних положень 383-389 ⁵⁷
Амінокислотне положення 387 (наприклад, R387H) ⁹
Амінокислотне положення 390 (наприклад, A390P) ⁷
Амінокислотне положення 410 (наприклад, G410D) ⁷
Амінокислотне положення 413 (наприклад, L413W) ⁷
Амінокислотне положення 415 (наприклад, R415X) ⁴²

Амінокислотне положення 420 (наприклад, I420T) ⁹
Амінокислотне положення 454 (наприклад, V454X) ⁴⁹
Амінокислотне положення 455 (наприклад, G455E) ⁹
Амінокислотне положення 461 (наприклад, K461E) ^{2,7}
Амінокислотне положення 463 (наприклад, T463I) ⁷
Амінокислотне положення 466 (наприклад, Q466K) ⁷
Амінокислотне положення 470 (наприклад, R470Q ⁷ , R470 × ⁹)
Амінокислотне положення 472 (наприклад, Y472 × ¹⁴ , Y472C ²⁷)
Амінокислотне положення 475 (наприклад, C475X) ²⁹
Амінокислотне положення 481 (наприклад, V481E) ⁷
Амінокислотне положення 482 (наприклад, D482G) ^{2,7}
Амінокислотне положення 484 (наприклад, H484Rfs*5) ⁹
Амінокислотне положення 487 (наприклад, R487H ² , R487P ⁸⁴)
Амінокислотне положення 490 (наприклад, N490D) ⁷
Амінокислотне положення 493 (наприклад, W493X) ⁸
Амінокислотне положення 498 (наприклад, I498T) ⁷
Амінокислотне положення 501 (наприклад, V501G) ⁶⁸
Амінокислотне положення 512 (наприклад, I512T) ⁷
Амінокислотне положення 515 (наприклад, N515T ⁷ , N515D ⁶⁴)
Амінокислотне положення 516 (наприклад, I516M) ¹⁷
Амінокислотне положення 517 (наприклад, R517H) ⁷
Амінокислотне положення 520 (наприклад, R520X) ⁵⁷
Амінокислотне положення 523 (наприклад, A523G) ¹³
Амінокислотне положення 528 (наприклад, I528X) ⁹
Амінокислотне положення 540 (наприклад, F540L) ⁴⁶
Амінокислотне положення 541 (наприклад, I541L ⁷ , I541T ¹⁷)
Амінокислотне положення 548 (наприклад, F548Y) ⁷
Амінокислотне положення 549 (наприклад, D549V) ⁹
Амінокислотне положення 554 (наприклад, E554K) ²¹
Амінокислотне положення 559 (наприклад, M559T) ⁵⁷
Амінокислотне положення 562 (наприклад, G562D) ⁷
Амінокислотне положення 570 (наприклад, A570T ⁷ , A570V ²⁶)
Амінокислотне положення 575 (наприклад, R575 × ² , R575Q ²¹)
Амінокислотне положення 588 (наприклад, A588V) ⁷
Амінокислотне положення 591 (наприклад, N591S) ^{9,17}
Амінокислотне положення 593 (наприклад, S593R) ^{2,7}
Амінокислотне положення 597 (наприклад, V597V ⁹ , V597L ¹³)
Амінокислотні положення 591 та 597 (наприклад, N591S+V597V) ⁹
Амінокислотне положення 603 (наприклад, K603K) ⁵⁵
Амінокислотне положення 609 (наприклад, H609Hfs*46) ²⁶
Амінокислотне положення 610 (наприклад, I610Gfs*45) ⁹
Амінокислотне положення 615 (наприклад, H615R) ²⁶
Амінокислотне положення 625 (наприклад, T625Nfs*5) ²⁶
Амінокислотне положення 627 (наприклад, I627T) ⁷
Амінокислотне положення 636 (наприклад, E636G) ²
Амінокислотне положення 669 (наприклад, I669V) ²⁶
Амінокислотне положення 698 (наприклад, R609H) ⁹
Амінокислотні положення 112 і 698 (наприклад, I112T+R698H) ⁹
Амінокислотне положення 699 (наприклад, S699P) ⁹
Амінокислотне положення 766 (наприклад, G766R) ²⁴
Амінокислотне положення 806 (наприклад, G806G) ⁵⁵
Амінокислотне положення 824 (наприклад, G824E) ⁴²
Амінокислотне положення 832 (наприклад, R832C ^{7,26} , R832H ⁴¹)
Амінокислотне положення 842 (наприклад, D842G) ²
Амінокислотне положення 859 (наприклад, T859R) ⁷
Амінокислотне положення 865 (наприклад, A865V) ⁴⁵
Амінокислотне положення 877 (наприклад, G877R) ⁵⁶
Амінокислотне положення 893 (наприклад, A893V) ⁵⁷

Амінокислотне положення 901 (наприклад, S901R) ¹⁷
Амінокислотне положення 903 (наприклад, V903G) ⁵⁷
Δ Амінокислотного положення 919 ¹²
Амінокислотне положення 928 (наприклад, R928X) ^{15,21}
Амінокислотне положення 930 (наприклад, K930Efs*7910, K930Efs*49 ²⁶)
Амінокислотне положення 948 (наприклад, R948C) ^{7,26}
Амінокислотне положення 979 (наприклад, N979D) ⁷
Амінокислотне положення 982 (наприклад, G982R) ^{2,7}
Амінокислотні положення 444 і 982 (наприклад, V444A+G982R) ³⁸
Амінокислотне положення 1001 (наприклад, R1001R) ⁹
Амінокислотне положення 1003 (наприклад, G1003R) ²⁴
Амінокислотне положення 1004 (наприклад, G1004D) ^{2,7}
Амінокислотне положення 1027 (наприклад, S1027R) ²⁶
Амінокислотне положення 1028 (наприклад, A1028A) ¹⁰
Амінокислотне положення 1032 (наприклад, G1032R) ¹²
Амінокислотне положення 1041 (наприклад, Y1041X) ⁹
Амінокислотне положення 1050 (наприклад, R1050C) ⁵⁷
Амінокислотне положення 1053 (наприклад, Q1053X) ⁵⁷
Амінокислотне положення 1055 (наприклад, L1055P) ³⁶
Амінокислотне положення 1057 (наприклад, R1057X) ²
Амінокислотне положення 1058 (наприклад, Q1058Hfs*389, Q1058fs*38 ¹⁷)
Амінокислотне положення 1061 (наприклад, I1061Vfs*34) ⁹
Амінокислотне положення 1083 (наприклад, C1083Y) ⁴⁷
Амінокислотне положення 1090 (наприклад, R1090X) ²
Амінокислотне положення 1099 (наприклад, L1099Lfs*38) ²⁶
Амінокислотне положення 1100 (наприклад, S1100Qfs*38) ¹³
Амінокислотне положення 1110 (наприклад, A1110E) ⁷
Амінокислотне положення 1116 (наприклад, G1116R ⁷ , G1116F ^{9,17} , G1116E ³⁶)
Амінокислотне положення 1128 (наприклад, R1128C) ^{7,13}
Амінокислотне положення 1131 (наприклад, D1131V) ²⁷
Амінокислотне положення 1144 (наприклад, S1144R) ⁷
Амінокислотне положення 1153 (наприклад, R1153C ^{2,7} , R1153H ^{7,26})
Амінокислотне положення 1154 (наприклад, S1154P) ⁷
Амінокислотне положення 1173 (наприклад, N1173D) ⁵⁷
Амінокислотне положення 1192 (наприклад, A1192Efs*50) ⁹
Амінокислотне положення 1198 (наприклад, H1198R) ²⁷
Амінокислотне положення 1210 (наприклад, T1210P ⁷ , T1210F ⁵⁷)
Амінокислотне положення 1211 (наприклад, N1211D) ⁷
Амінокислотне положення 1212 (наприклад, V1212F) ³⁶
Амінокислотне положення 1231 (наприклад, R1231W ⁷ , R1223Q ⁷)
Амінокислотне положення 1232 (наприклад, A1232D) ¹⁷
Амінокислотне положення 1235 (наприклад, R1235X) ¹²
Амінокислотне положення 1242 (наприклад, L1242I) ⁷
Амінокислотне положення 1256 (наприклад, T1256fs*1296) ⁸³
Амінокислотне положення 1268 (наприклад, R1268Q) ^{2,7}
Амінокислотне положення 1302 (наприклад E1302X) ⁵⁷
Амінокислотне положення 1311 (наприклад, Y1311X) ⁵⁷
Амінокислотне положення 1316 (наприклад, T1316Lfs*64) ¹⁵
Інtron 4 ((+3)A>C) ¹
Мутація в сайті сплайсинга IVS7+1G>A ¹⁴
IVS8+1G>C ⁷⁶
Мутація в сайті сплайсинга IVS9+1G>T ¹⁴
Мутація в сайті сплайсинга IVS13del-13-814
Мутація в сайті сплайсинга IVS16-8T>G ¹⁴
Мутація в сайті сплайсинга IVS18+1G>A ¹⁴
Мутація в сайті сплайсинга IVS19+2T>C ¹⁴
IVS 23-8 G-A ³⁶
IVS24+5G>A ⁵¹

Передбачувана мутація сплайсинга 1198-1G>C ¹⁷
Передбачувана мутація сплайсинга 1810-3C>G ¹⁷
Передбачувана мутація сплайсинга 2178+1G>A ¹⁷
Передбачувана мутація сплайсинга 2344-1G>T ¹⁷
Передбачувана мутація сплайсинга 3213+1_3213+2delinsA ¹⁷
c.-24C>A ⁷⁸
c.76 13 G>T ⁹
c.77-19T>A ⁵²
c.90_93delGAAA ¹⁸
c.124G>A ⁶⁹
c.150+3 A>C ¹⁰
c.249_250insT ¹⁸
c.611+1G>A ⁸⁴
c.611+4A>G ³⁶
c.612-15_-6del10bp ⁵⁵
c.625A>C ³¹
c.627+5G>T ³¹
c.625A>C/ c.627+5G>T ³¹
c.886C>T ³¹
c.890A>G ⁵⁹
c.908+1G>A ⁵⁷
c.908+5G>A ⁵⁵
c.908delG ⁵⁹
1273 делеція 1 п.о. ⁹¹
c.1084-2A>G ⁵⁷
c.1445A>G ⁵⁹
c.1587-1589delCTT ³¹
c.1621A>C ⁵⁹
1939delA ¹⁴
c.2081T>A ³¹
2098delA ¹⁶
c.2343+1 G>T ⁸⁰
c.2178+1G>T ³⁶
c.2417G>A ⁷⁸
c.2620C>T ³²
c.2815-8A>G ⁵⁵
c.3003A>G ³⁷
c.3213+4 A>G ^{9,37}
c.3213+5 G>A ⁹
c.3268C>T ⁷⁵
c.3382C>T ⁷⁵
c.3765(+1+5)del5 ⁴²
c.3767-3768insC ⁶
1145delC ⁸
Ex13_ Ex17del ⁸²

^A Мутація в "X" позначає ранній стоп-кодон

Джерела інформації: для таблиць 4 і 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., Shiong 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 Dröge 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.
- 5 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.
- 10 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.
- 15 24 Park et al., World J Gastroenterol. 2016, vol. 22(20), p. 4901-4907.
- 25 Imagawa 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.
- 20 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.
- 25 33 Francalanci et al., Digestive i 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), e55087/1-e55087/6.
- 30 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.
- 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.
- 35 41 Waisbourd-Zinman et al., Ann Hepatol. 2017, vol. 16(3), p. 465-468.
- 42 Griffin, et al., Canadian Journal of Gastroenterology i 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.
- 40 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.
- 47 Shimizu et al., Am J Transplant. 2011, vol. 11(2), p. 394-398.
- 45 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.: International Liver Congress / 52nd Annual Meeting of the EUROPEAN-ASSOCIATION-FOR-THE-STUDY-OF-THE-LIVER. Amsterdam, NETHERLIS. April 19-23, 2017. European Assoc Study Liver.
- 50 51 Jung et al., J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2007, vol. 44(4), p. 453-458.
- 52 Sciveres. Digestive i Liver Disease 2010, vol. 42, Supp. SUPPL. 5, pp. S329. Abstract Number: CO18. 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.
- 55 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.
- 58 Stolz et al., Aliment Pharmacol Ther. 2019, vol. 49(9), p. 1195-1204.
- 60 59 Jankowska et al., J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014, vol. 58(1), p. 92-95.

- ⁶⁰ Kim. Journal of Pediatric Gastroenterology i Nutrition 2016, vol. 62, Suppl. SUPPL. 1, pp. 620. Abstract Number: H-P-045. Meeting Info: 49th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology i Nutrition, ESPGHAN 2016. Athens, Greece. 25 May 2016-28 May 2016.
- 5 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, Suppl. 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.
- 10 ⁶³ Rumbo et al., Transplantation 2018, vol. 102, No. 7, Suppl. 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.
- 15 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.
- 20 ⁶⁹ Harmanci et al., Experimental i Clinical Transplantation 2015, vol. 13, Suppl. 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.
- 25 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. Hamburg, Germany. 21 Sep 2016-24 Sep 2016.
- 30 ⁷³ Wang et al., Plos One. 2016; vol. 11(4): e0153114.
- ⁷⁴ Hao et al., International Journal of Clinical i Experimental Pathology 2017, vol. 10(3), p. 3480-3487.
- ⁷⁵ Arnell et al., J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010, vol. 51(4), p. 494-499.
- 35 ⁷⁶ Sharma et al., Indian Journal of Gastroenterology 2017, vol. 36, No. 1, Suppl. 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 Beauséjour et al., Can J Gastroenterol. 2011, vol. 25(6), p. 311-314.
- ⁷⁸ Imagawa et al., Journal of Pediatric Gastroenterology i Nutrition 2016, vol. 63, Suppl. Supplement 2, pp. S51. Abstract Number: 166. Meeting Info: World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology i Nutrition 2016. Montreal, QC, Canada. 05 Oct 2016-08 Oct 2016.
- 40 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.
- 45 ⁸¹ Ng et al., Journal of Pediatric Gastroenterology i Nutrition 2018, vol. 66, Suppl. Supplement 2, pp. 860. Abstract Number: H-P-127. Meeting Info: 51st Annual Meeting European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology i Nutrition, ESPGHAN 2018. Geneva, Switzerland. 09 May 2018-12 May 2018.
- ⁸² Wong et al., Clin Chem. 2008, vol. 54(7), p. 1141-1148.
- ⁸³ Pauli-Magnus et al., J Hepatol. 2005, vol. 43(2), p. 342-357.
- 50 ⁸⁴ Jericho et al., Journal of Pediatric Gastroenterology i 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.
- 55 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 Dröge et al., J Hepatol. 2017, vol. 67(6), p. 1253-1264.
- 60 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 Пат. США № 9295677

У деяких втіленнях мутація в ABCB11 обрана з A167T, G238V, V284L, E297G, R470Q, R470X, D482G, R487H, A570T, N591S, A865V, G982R, R1153C і R1268Q.

5 Пропонуються способи лікування PFIC (наприклад, PFIC-1 і PFIC-2) в об'єкта, які включають виконання аналізу зразка, отриманого з об'єкта, щоб визначити, чи є в об'єкта мутація, пов'язана з PFIC (наприклад, ATP8B1, ABCB11, ABCB4, TJP2, NR1H4 або мутації Myo5b), і введення (наприклад, специфічне або селективне введення) терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі об'єкту, у якого визначена асоційована мутація з PFIC. У деяких втіленнях мутація є мутацією ATP8B1 або ABCB11. Наприклад, мутація, представлена в будь-якій з таблиць 1-4. У деяких втіленнях мутація ATP8B1 обрана з L127P, G308V, T456M, D554N, F529del, I661T, E665X, R930X, R952X, R1014X і G1040R. У деяких втіленнях мутація в ABCB11 обрана з A167T, G238V, V284L, E297G, R470Q, R470X, D482G, R487H, A570T, N591S, A865V, G982R, R1153C і R1268Q.

15 Також пропонуються способи лікування PFIC (наприклад, PFIC-1 і PFIC-2) в об'єкта, який цього потребує, спосіб, що включає: (a) виявлення мутації, пов'язаної з PFIC (наприклад, ATP8B1, ABCB11, ABCB4, TJP2, мутація NR1H4 або Myo5b) в об'єкта; і (b) введення об'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі. У деяких втіленнях способи лікування PFIC можуть включати введення терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі об'єкту, що має мутацію, пов'язану з PFIC (наприклад, ATP8B1, ABCB11, ABCB4, мутація TJP2, NR1H4 або Myo5b). У деяких втіленнях мутація є мутацією ATP8B1 або ABCB11. Наприклад, мутація, представлена в будь-якій з Таблиць 1-4. У деяких втіленнях мутація ATP8B1 обрана з L127P, G308V, T456M, D554N, F529del, I661T, E665X, R930X, R952X, R1014X і G1040R. У деяких втіленнях мутація в ABCB11 обрана з A167T, G238V, V284L, E297G, R470Q, R470X, D482G, R487H, A570T, N591S, A865V, G982R, R1153C і R1268Q.

У деяких втіленнях винаходу визначається, що в об'єкта є мутація, пов'язана з PFIC, в об'єкта або в зразку біопсії з об'єкта за допомогою будь-яких визнаних у даній області тестів, включаючи секвенування наступного покоління (NGS). У деяких втіленнях винаходу в об'єкта визначається наявність мутації, пов'язаної з PFIC, з використанням схваленого регулювальним органом, наприклад, схваленого FDA тесту або аналізу для ідентифікації мутації, пов'язаної з PFIC, в об'єкта або зразка біопсії з об'єкта, або шляхом виконання будь-якого з необмежуваних прикладів аналізів, описаних у даному документі. Додаткові способи діагностики PFIC описані в Gunaydin, M. et al., Hepat Med. 2018, vol. 10, p. 95-104, повністю включене в даний документ посиланням.

У деяких втіленнях лікування PFIC (наприклад, PFIC-1 або PFIC-2) знижує рівень жовчних кислот у сироватці в об'єкта. У деяких втіленнях рівень жовчних кислот у сироватці визначається, наприклад, за допомогою ферментативного аналізу ELISA або аналізів для вимірювання загальної кількості жовчних кислот, як описано в Danese et al., Plos One. 2017, vol. 12 (6): e0179200, який повністю включений у даний документ посиланням. У деяких втіленнях рівень сироваткових жовчних кислот може знижуватися, наприклад, на 10-40 %, 20-50 %, 30-60 %, 40-70 %, 50-80 % або більше 90 % рівня жовчних кислот у сироватці до введення сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі. У деяких втіленнях лікування PFIC включає лікування сверблячки.

45 Оскільки LBAT експресується на гепатоцитах, LBAT і речовини з подвійним інгібітором ASBT/LBAT повинні мати хоча б деяку біодоступність і вільну фракцію в крові. Оскільки сполуки-інгібітори LBAT повинні виживати тільки з кишечнику в печінку, очікується, що відносно низька системна експозиція таких сполук буде достатньою, тим самим мінімізуючи потенційний ризик будь-яких побічних ефектів в іншій частині тіла. Очікується, що інгібування LBAT і ASBT буде мати, щонайменше, адитивний ефект у зниженні концентрації внутрішньопечінкових жовчних кислот. Також очікується, що подвійний інгібітор ASBT/LBAT може знижувати рівні жовчних кислот, не викликаючи діареї, як це іноді спостерігається з інгібіторами ASBT.

Очікується, що сполуки, що мають високу ефективність інгібування LBAT і достатню біодоступність, будуть особливо придатними для лікування гепатиту. Очікується, що сполуки, що володіють подвійною активністю інгібування ASBT/LBAT і достатньої біодоступністю, будуть особливо придатними для лікування неалкогольного стеатогепатиту (NASH).

60 NASH - це розповсюджене й серйозне хронічне захворювання печінки, яке нагадує алкогольну хворобу печінки, але зустрічається в людей, які п'ють мало або зовсім не вживають алкоголь. У пацієнтів з NASH нагромадження жиру в печінці, відоме як неалкогольна жирова хвороба печінки (NAFLD) або стеатоз, і інші фактори, такі як високий рівень холестерину ЛПНП і

інсулінорезистентність, викликають хронічне запалення в печінці й можуть призвести до прогресуючого рубцювання тканини, відомого як фіброз і цироз, за якими в остаточному підсумку впливає печінкова недостатність і смерть. Було виявлено, що в пацієнтів з NASH загальні концентрації жовчних кислот у сироватці крові значно вищі, чим у здорових об'єктів в умовах голодування (збільшення NASH в 2,2-2,4 рази) і у всіх тимчасових точках після приймання їжі (збільшення NASH в 1,7-2,2 рази). Вони викликані підвищеним вмістом первинних і вторинних жовчних кислот, кон'югованих з таурином і гліцином. Пацієнти з NASH демонстрували більшу варіабельність профілю жовчних кислот натще й після приймання їжі. Ці результати показують, що пацієнти з NASH мають більш високий вплив жовчних кислот натще й після приймання їжі, включаючи більш гідрофобні й цитотоксичні вторинні види. Підвищений вплив жовчних кислот може бути пов'язаний з ушкодженням печінки й патогенезом NAFLD і NASH (Ferslew et al., Dig Dis Sci. 2015, vol. 60, p. 3318-3328). Отже, імовірно, що інгібування ASBT і/або LBAT буде корисним для лікування NASH.

NAFLD характеризується стеатозом печінки без вторинних причин стеатозу печінки, включаючи надмірне вживання алкоголю, інші відомі захворювання печінки або тривале приймання стеатогенних медикаментів (Chalasani et al., Hepatology 2018, vol. 67(1), p. 328-357). NAFLD можна розділити на неалкогольну жирову хворобу печінки (NAFL) і неалкогольний стеатогепатит (NASH). Згідно Chalasani et al., NAFL визначається як наявність $\geq 5\%$ стеатозу печінки без ознак гепатоцелюлярного ушкодження у вигляді балонування гепатоцитів. NASH визначається як наявність $\geq 5\%$ стеатозу печінки й запалення з ушкодженням гепатоцитів (наприклад, балонування), з фіброзом печінки або без нього. NASH також часто пов'язаний із запаленням і фіброзом печінки, який може прогресувати до цирозу, термінальної стадії захворювання печінки й гепатоцелюлярної карциноми. Хоча фіброз печінки не завжди є присутнім при NASH, тяжкість фіброзу, якщо вона присутня, може бути пов'язана з довгостроковими результатами.

Існує безліч підходів, використовуваних для оцінки наявності в об'єкта NAFLD і, у випадку наявності, ступеню важкості захворювання, включаючи визначення того, є чи NAFLD NAFL або NASH. У деяких втіленнях ступінь важкості NAFLD можна оцінити за допомогою NAS. У деяких втіленнях обробку NAFLD можна оцінити за допомогою NAS. У деяких втіленнях NAS може бути визначений, як описано в Kleiner et al., Hepatology. 2005, 41(6):1313-1321, яка повністю включена в даний документ посиланням. Див., наприклад, таблицю 6, де представлена спрощена схема NAS, адаптована з Kleiner.

Таблиця 6

Приклад оцінки активності NAFLD (NAFLD) зі стадією фіброзу

Ознака	Ступінь	Бал
Стеатоз	<5 %	0
	5-33 %	1
	>33-66 %	2
	>66 %	3
Лобулярне запалення	Без вогнищ	0
	<2 вогнищ/200х	1
	2-4 вогнища/200х	2
	>4 вогнищ/200х	3
Балонуюча дегенерація	Немає	0
	Незначно	1
	Багато клітин/Виразене балонування	2
Фіброз	Немає	0
	перисинусоїдальний або перипортальний	1
	перисинусоїдальний & портальний/ перипортальний	2
	Мостовидний фіброз	3
	Цироз	4

У деяких втіленнях NAS визначається неінвазивно, наприклад, як описано в публ. заявки США № 2018/0140219, яка повністю включена в даний документ посиланням. У деяких втіленнях NAS визначається для зразка від об'єкта до введення сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі. У деяких втіленнях NAS визначається протягом періоду часу

або після періоду введення сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі. У деяких втіленнях більш низький бал NAS протягом періоду часу або після періоду часу введення сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі в порівнянні з періодом до введення сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі, указує на лікування NAFLD (наприклад, NASH). Наприклад, зменшення NAS на 1, 2, 3, 4, 5, 6 або 7 указує на лікування NAFLD (наприклад, NASH). У деяких втіленнях NAS після введення сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі становить 7 або менше. У деяких втіленнях NAS протягом періоду часу введення сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі становить 5 або менше, 4 або менше, 3 або менше, або 2 або менше. У деяких втіленнях NAS протягом періоду часу введення сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі становить 7 або менше. У деяких втіленнях NAS протягом періоду часу введення сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі становить 5 або менше, 4 або менше, 3 або менше, або 2 або менше. У деяких втіленнях NAS після періоду введення сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі становить 7 або менше. У деяких втіленнях NAS після періоду введення сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі становить 5 або менше, 4 або менше, 3 або менше, або 2 або менше.

Додаткові підходи до оцінки й оцінки NASH в об'єкта включають визначення одного або декількох з них: стеатоз печінки (наприклад, нагромадження жиру в печінці); запалення печінки; біомаркери, що вказують на одне або декілька з уражень печінки, запалення печінки, фіброзу печінки й/або цирозу печінки (наприклад, маркери й панелі сироватки). Додаткові приклади фізіологічних показників NASH можуть включати морфологію печінки, твердість печінки й розмір або масу печінки об'єкта.

У деяких втіленнях NASH в об'єкта підтверджується нагромадженням печінкового жиру й виявленням біомаркера, що вказує на ушкодження печінки. Наприклад, підвищений рівень феритину в сироватці й низькі титри аутоантитіл у сироватці можуть бути загальними ознаками NASH.

У деяких втіленнях способи оцінки NASH включають магнітно-резонансну томографію або за допомогою спектроскопії, або за допомогою фракції жиру за щільністю протонів (MRI-PDFF) для кількісної оцінки стеатозу, транзистентної еластографії (FIBROSCAN®), градієнта венозного тиску в печінці (HPVG), вимірювання твердості печінки за допомогою MRE для діагностики значного фіброзу й/або цирозу печінки й оцінки гістологічних особливостей біопсії печінки. У деяких втіленнях винаходу магнітно-резонансна томографія використовується для виявлення одного або декількох зі стеатогепатита (NASH-MPT), фіброзу печінки (фібро-MPT) і стеатозу. Див., наприклад, публ. заявок США № 2016/146715 і 2005/0215882, кожний з яких повністю включений у даний документ посиланням.

У деяких втіленнях лікування NASH може включати зменшення одного або декількох симптомів, пов'язаних з NASH; зменшення ступеня стеатозу печінки; зниження NAS; зменшення запалення печінки; зниження рівня біомаркерів, що вказують на одне або кілька ушкоджень печінки, запалення, фіброз печінки й/або цирозу печінки; і зменшення фіброзу й/або цирозу, відсутність подальшого прогресування фіброзу й/або цирозу, або вповільнення прогресування фіброзу й/або цирозу в об'єкта після введення однієї або декількох доз сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі.

У деяких втіленнях лікування NASH включає зменшення одного або декількох симптомів, пов'язаних з NASH, в об'єкта. Типові симптоми можуть включати один або декілька з наступних симптомів: збільшення печінки, втома, біль у правому верхньому куті живота, здуття живота, збільшення кровеносних судин безпосередньо під поверхнею шкіри, збільшення молочних залоз у чоловіків, збільшення селезінки, червоні долоні, жовтяниця й сверблячка. У деяких втіленнях в об'єкта немає симптомів. У деяких втіленнях загальна маса тіла об'єкта не збільшується. У деяких втіленнях загальна маса тіла пацієнта зменшується. У деяких втіленнях індекс маси тіла (body mass index, BMI) об'єкта не збільшується. У деяких втіленнях індекс маси тіла (BMI) в об'єкта знижується. У деяких втіленнях співвідношення талії й стегон (Waist To Hip, WTH) об'єкта не збільшується. У деяких втіленнях співвідношення талії й стегон (WTH) об'єкта зменшується.

У деяких втіленнях лікування NASH можна оцінити шляхом вимірювання стеатозу печінки. У деяких втіленнях винаходу лікування NASH включає зменшення стеатозу печінки після введення сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, як описано в даному документі. У деяких втіленнях стеатоз печінки визначається одним або декількома способами, обраними із групи, яка складається з ультрасонографії, комп'ютерної томографії (СТ), магнітно-резонансної томографії, магнітно-резонансної спектроскопії (MRS), магнітно-резонансної еластографії (MRE), транзистентної еластографії (TE) (наприклад, FIBROSCAN®), вимір розміру

або ваги печінки або за допомогою біопсії печінки (див., наприклад, 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; i de Lédighen V, et al., *J Gastroenterol Hepatol.* 2016, vol. 31(4), p. 848-855, кожний з яких повністю включений у даний документ посиланням). Об'єкт із діагнозом NASH може мати стеатоз печінки більше ніж близько 5 %, наприклад, від близько 5 % до близько 25 %, від близько 25 % до близько 45 %, від близько 45 % до близько 65 % або більше ніж близько 65 % стеатозу печінки. У деяких втіленнях винаходу в об'єкта зі стеатозом печінки від більше ніж близько 5 % до близько 33 % є стеатоз печінки 1 стадії, в об'єкта зі стеатозом печінки від близько 33 % до близько 66 % є стеатоз печінки 2 стадії й в об'єкта зі стеатозом печінки більше ніж близько 66 % стеатозу печінки має стеатоз печінки 3 стадії.

У деяких втіленнях ступінь стеатозу печінки визначають до введення сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі. У деяких втіленнях ступінь стеатозу печінки визначають протягом періоду часу або після періоду введення сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі. У деяких втіленнях винаходу зниження ступеню стеатозу печінки протягом періоду часу або після періоду введення сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі в порівнянні з тим, що було до введення сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі вказує на лікування NASH. Наприклад, зменшення ступеня стеатозу печінки від близько 1 % до близько 50 %, від близько 25 % до близько 75 % або від близько 50 % до близько 100 % вказує на лікування NASH. У деяких втіленнях зниження ступеню стеатозу печінки на близько 5 %, близько 10 %, близько 15 %, близько 20 %, близько 25 %, близько 30 %, близько 35 %, близько 40 %, близько 45 %, близько 50 %, близько 55 %, близько 60 %, близько 65 %, близько 70 %, близько 75 %, близько 80 %, близько 85 %, близько 90 % або близько 95 % вказують на лікування NASH.

У деяких втіленнях наявність запалення печінки визначають одним або декількома способами, обраними із групи, яка складається з біомаркерів, що вказують на запалення печінки, і зразка(-ів) біопсії печінки з об'єкта. У деяких втіленнях ступінь важкості запалення печінки визначають за зразком(-ами) біопсії печінки з об'єкта. Наприклад, запалення печінки в зразку біопсії печінки можна оцінити, як описано в Kleiner et al., *Hepatology* 2005, vol. 41(6), p. 1313-1321 і Brunt et al., *Am J Gastroenterol* 1999, vol. 94, p. 2467-2474, кожний з яких включений у даний документ посиланням повністю. У деяких втіленнях ступінь важкості запалення печінки визначають до введення сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі. У деяких втіленнях ступінь важкості запалення печінки визначають протягом періоду часу або після періоду введення сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі. У деяких втіленнях винаходу зниження тяжкості запалення печінки протягом часового періоду або після часового періоду введення сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі в порівнянні з тим, що було до введення сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі вказує на лікування NASH. Наприклад, зменшення тяжкості запалення печінки від близько 1 % до близько 50 %, від близько 25 % до близько 75 % або від близько 50 % до близько 100 % вказує на лікування NASH. У деяких втіленнях зниження тяжкості запалення печінки близько на 5 %, близько 10 %, близько 15 %, близько 20 %, близько 25 %, близько 30 %, близько 35 %, близько 40 %, близько 45 %, близько 50 %, близько 55 %, близько 60 %, близько 65 %, близько 70 %, близько 75 %, близько 80 %, близько 85 %, близько 90 % або близько 95 % вказують на лікування NASH.

У деяких втіленнях винаходу лікування NASH включає лікування фіброзу й/або цирозу, наприклад, зменшення тяжкості фіброзу, відсутність подальшого прогресування фіброзу й/або цирозу печінки або вповільнення прогресування фіброзу й/або цирозу. У деяких втіленнях наявність фіброзу й/або цирозу визначається одним або декількома способами, обраними із групи, яка складається із транзієнтної еластографії (наприклад, FIBROSCAN®), неінвазивних маркерів фіброзу печінки й гістологічних характеристик біопсії печінки. У деяких втіленнях ступінь важкості (наприклад, стадія) фіброзу визначається одним або декількома способами, обраними із групи, яка складається із транзієнтної еластографії (наприклад, FIBROSCAN®), системи оцінок фіброзу, біомаркерів фіброзу печінки (наприклад, неінвазивні біомаркери) і градієнт печінкового венозного тиску (HVPG). Необмежуючі приклади систем оцінок фіброзу включають систему оцінок фіброзу NAFLD (див., наприклад, Angulo et al., *Hepatology* 2007, vol. 45 (4), стор. 846-854), систему оцінок фіброзу в Brunt et al., *Am. J. Gastroenterol.* 1999, vol. 94, p. 2467-2474, систему оцінок фіброзу в Kleiner et al., *Hepatology* 2005, vol. 41(6), p. 1313-1321, і систему оцінок фіброзу ISHAK (див. Ishak et al., *J. Hepatol.* 1995, vol. 22, p. 696-699), зміст кожного з яких повністю включений у даний документ посиланням.

У деяких втіленнях ступінь важкості фіброзу визначають до введення сполуки формули (I)

або її фармацевтично прийнятної солі. У деяких втіленнях ступінь важкості фіброзу визначають протягом періоду часу або після періоду введення сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі. У деяких втіленнях винаходу зниження ступені важкості фіброзу протягом періоду часу або після періоду введення сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі в порівнянні з тим, що було до введення сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі вказує на лікування NASH. У деяких втіленнях зменшення тяжкості фіброзу, відсутність подальшого прогресування фіброзу й/або цирозу або вповільнення прогресування фіброзу й/або цирозу вказує на лікування NASH. У деяких втіленнях ступінь важкості фіброзу визначається з використанням системи оцінки, такої як будь-яка із систем оцінки фіброзу, описаних у даному документі, наприклад, оцінка може вказувати на стадію фіброзу, наприклад, стадію 0 (без фіброзу), стадію 1, стадію 2, стадію 3 і стадію 4 (цироз) (див., наприклад, Kleiner et al). У деяких втіленнях зниження стадії фіброзу є зменшення ступеня важкості фіброзу. Наприклад, зменшення на 1, 2, 3 або 4 стадії - це зменшення ступені важкості фіброзу. У деяких втіленнях зменшення стадії, наприклад, від стадії 4 до стадії 3, від стадії 4 до стадії 2, від стадії 4 до стадії 1, від стадії 4 до стадії 0, від стадії 3 до стадії 2, від стадії 3 до стадії 1, від стадії 3 до стадії 0, від стадії 2 до стадії 1, від стадії 2 до стадії 0 або від стадії 1 до стадії 0 вказує на лікування NASH. У деяких втіленнях стадія фіброзу зменшується від 4 до 3, від 4 до 2, від 4 до 1, від 4 до 0, від 3 до 2, від 3 до 1, від стадії 3 до стадії 0, від стадії 2 до стадії 1, від стадії 2 до стадії 0 або від стадії 1 до стадії 0 після введення сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, у порівнянні з попередніми до введення сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі. У деяких втіленнях стадія фіброзу зменшується від 4 до 3, від 4 до 2, від 4 до 1, від 4 до 0, від 3 до 2, від 3 до 1, від стадії 3 до стадії 0, від стадії 2 до стадії 1, від стадії 2 до стадії 0 або від стадії 1 до стадії 0 протягом періоду часу введення сполуки формули (I) або фармацевтично прийнятної солі їх у порівнянні з попереднім введенням сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі. У деяких втіленнях стадія фіброзу зменшується від 4 до 3, від 4 до 2, від 4 до 1, від 4 до 0, від 3 до 2, від 3 до 1, від стадії 3 до стадії 0, від стадії 2 до стадії 1, від стадії 2 до стадії 0, або від стадії 1 до стадії 0 після періоду часу введення сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі їх у порівнянні з попереднім введенням сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі.

У деяких втіленнях присутність NASH визначається одним або декількома біомаркерами, які вказують на одну або декілька з наступних ознак: ушкодження, запалення, фіброз печінки й/або цироз печінки або їх системи оцінок. У деяких втіленнях ступінь важкості NASH визначається одним або декількома біомаркерами, що вказують на одну або декілька з наступних ознак: ушкодження, запалення, фіброз печінки й/або цироз печінки або їх системами оцінок. Рівень біомаркера можна визначити, наприклад, шляхом вимірювання, кількісної оцінки й моніторингу рівня експресії гена або мРНК, що кодує біомаркер і/або пептид або білок біомаркера. Необмежуючі приклади біомаркерів, що вказують на одне або декілька з уражень печінки, запалення, фіброзу печінки й/або цирозу печінки й/або їх системи оцінок, включають індекс співвідношення аспартатамінотрансферази (AST) і тромбоцитів (APRI); співвідношення аспартатамінотрансферази (AST) і аланінамінотрансферази (ALT) (AAR); оцінка FIB-4, яка заснована на рівнях APRI, аланінамінотрансферази (ALT) і віці об'єкта (див., наприклад, Mcpherson et al., Gut 2010, vol. 59(9), p. 1265-9, яка повністю включена в даний документ посиланням); гіалуринова кислота; прозапальні цитокіни; панель біомаркерів, що складається з $\alpha 2$ -макроглобуліну, гаптоглобіну, аполіпопротеїну A1, білірубину, гамма-глутамілтранспептидази (GGT) у комбінації з віком і статтю об'єкта для вимірювання фіброзу й некрозапальної активності в печінці (наприклад, FIBROTEST®, FIBROSURE®), панель біомаркерів, що складається з білірубину, гамма-глутамілтранспептидази, гіалуринової кислоти, $\alpha 2$ -макроглобуліну в комбінації з віком і статтю об'єкта (наприклад, HEPAScore®; див., наприклад, Adams et al., Clin. Chem. 2005, vol. 51(10), p. 1867-1873), і панель біомаркерів, що складається із тканинного інгібітора металопротейнази-1, гіалуринової кислоти й $\alpha 2$ -макроглобуліну (наприклад, FIBROSPECT®); панель біомаркерів, що складається із тканинного інгібітора металопротейнази 1 (TIMP-1), амінокінцевого пропептида проколагену III типу (PIIINP) і гіалуринової кислоти (HA) (наприклад, оцінки генералізованого фіброзу печінки (ELF), див., наприклад, Lichtinghagen R i in., J. Hepatol. 2013 Aug; 59 (2): 236-42, який повністю включений у даний документ посиланням). У деяких втіленнях наявність фіброзу визначається за одним або декількома показниками FIB-4, панелі біомаркерів, яка складається з $\alpha 2$ -макроглобуліну, гаптоглобіну, аполіпопротеїну A1, білірубину, гамма-глутамілтранспептидази (GGT) у комбінації з віком і статтю об'єкта для вимірювання фіброзу й некрозапальної активності в печінці (наприклад, FIBROTEST®, FIBROSURE®), панелі біомаркерів, яка складається з білірубину, гамма-глутамілтранспептидази, гіалуринової кислоти, $\alpha 2$ -макроглобуліну в комбінації з віком і статтю об'єкта (наприклад, ,

HEPASCORE®; див., наприклад, Adams et al., Clin. Chem. 2005, vol. 51(10), p. 1867-1873) і панелі біомаркерів, яка складається із тканинного інгібітора металопротеїнази-1, гіалуронової кислоти й α 2-макроглобуліну (наприклад, FIBROSPECT®); і панелі біомаркерів, яка складається із тканинного інгібітора металопротеїнази 1 (TIMP-1), амінокінцевого пропептида проколагену III типу (PIIINP) і гіалуронової кислоти (HA) (наприклад, оцінка генералізованого фіброзу печінки (ELF)).

У деяких втіленнях рівень аспартатамінотрансферази (AST) не збільшується. У деяких втіленнях рівень аспартатамінотрансферази (AST) знижується. У деяких втіленнях рівень аланінамінотрансферази (ALT) не збільшується. У деяких втіленнях рівень аланінамінотрансферази (ALT) знижується. У деяких втіленнях "рівень" ферменту відноситься до концентрації ферменту, наприклад, у крові. Наприклад, рівень AST або ALT може бути виражений в одиницях/л.

У деяких втіленнях ступінь важкості фіброзу визначається одним або декількома із числа оцінки FIB-4, панелі біомаркерів, яка складається з α 2-макроглобуліну, гаптоглобіну, аполіпопротеїну A1, білірубину, гамма-глутамілтранспептидази (GGT) у комбінації з віком і статтю об'єкта для створення міри фіброзу й некрозапальної активності в печінці (наприклад, FIBROTEST®, FIBROSURE®), панелі біомаркерів, яка складається з білірубину, гамма-глутамілтрансферази, гіалуронової кислоти, α 2-макроглобуліну в комбінації з віком і статтю об'єкта (наприклад, HEPASCORE®; див., наприклад, Adams et al., Clin. Chem. 2005, vol. 51(10), p. 1867-1873, який повністю включений у даний документ посиланням), і панелі біомаркерів, яка складається із тканинного інгібітора металопротеїнази-1, гіалуронової кислоти й α 2-макроглобуліну (наприклад, FIBROSPECT®); і панелі біомаркерів, яка складається із тканинного інгібітора металопротеїнази 1 (TIMP-1), амінокінцевого пропептида проколагену III типу (PIIINP) і гіалуронової кислоти (HA) (наприклад, оцінка генералізованого фіброзу печінки (ELF)).

У деяких втіленнях винаходу запалення печінки визначається рівнем біомаркерів запалення печінки, наприклад, прозапальних цитокінів. Необмежуючі приклади біомаркерів, що вказують на запалення печінки, включають інтерлейкін-(IL) 6, інтерлейкін- (IL)1 β , фактор некрозу пухлини (TNF)- α , трансформуючий фактор росту (TGF)- β , хемотаксичний білок моноцитів (MCP)- 1, С-реактивний білок (CRP), PAI-1 і ізоформи колагену, такі як Col1a1, Col1a2 і Col4a1 (див., наприклад, Neuman, et al., Can. J. Gastroenterol. Hepatol. 2014, vol. 28(11), p. 607-618 і Пат. США № 9872844, кожний з яких повністю включений у даний документ посиланням). Запалення печінки також можна оцінити за зміною інфільтрації макрофагами, наприклад, за зміною рівня експресії CD68. У деяких втіленнях винаходу запалення печінки може бути визначене шляхом вимірювання або моніторингу рівнів у сироватці або циркулюючих рівнів одного або декількох із числа: інтерлейкіна-(IL) 6, інтерлейкіна-(IL)1 β , фактора некрозу пухлини (TNF)- α , трансформуючого фактора росту (TGF)- β , хемотаксичного білка моноцитів (MCP)-1 і С-реактивного білка (CRP).

У деяких втіленнях рівень одного або декількох біомаркерів, що вказують на одне або декілька із числа ушкоджень печінки, запалення, фіброзу печінки й/або цирозу печінки, визначається для зразка від об'єкта до введення сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі. У деяких втіленнях рівень одного або декількох біомаркерів, що вказують на одну або декілька з наступних ознак: ушкодження, запалення, фіброз печінки й/або цироз печінки, визначається протягом періоду часу або після періоду часу введення сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі. У деяких втіленнях зниження рівня одного або декількох біомаркерів, що вказують на одне або декілька з уражень печінки, запалення, фіброзу печінки й/або цирозу печінки протягом періоду часу або після періоду часу введення сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі в порівнянні з попереднім введенням сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, указує на лікування NASH. Наприклад, зниження рівня одного або декількох біомаркерів, що вказують на одне або декілька із числа ушкодження печінки, запалення, фіброзу печінки й/або цирозу печінки, щонайменше, близько на 5 %, щонайменше, близько на 10 %, щонайменше, близько на 15 %, щонайменше, близько на 20 %, щонайменше, близько на 25 %, щонайменше, близько на 30 %, щонайменше, близько на 35 %, щонайменше, близько на 40 %, щонайменше, близько на 45 %, щонайменше, близько на 50 %, щонайменше, близько на 55 %, щонайменше близько на 60 %, щонайменше близько на 65 %, по меншій мері близько на 70 %, щонайменше близько на 75 %, щонайменше близько на 80 %, щонайменше близько на 85 %, щонайменше близько на 90 %, щонайменше близько на 95 % або щонайменше близько на 99 % указує на лікування NASH. У деяких втіленнях зниження рівня одного або декількох біомаркерів, що вказують на одне або декілька із числа ушкодження печінки, запалення, фіброзу печінки й/або цирозу печінки, після введення сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, становить щонайменше близько 5 %, щонайменше близько 10 %, щонайменше

близько 15 %, щонайменше близько 20 %, щонайменше близько 25 %, по меншій мері близько 30 %, щонайменше близько 35 %, щонайменше близько 40 %, щонайменше, близько 45 %, щонайменше, близько 50 %, щонайменше, близько 55 %, щонайменше, близько 60 %, щонайменше, близько 65 %, щонайменше, близько 70 %, щонайменше, близько 75 %, щонайменше, близько 80 %, щонайменше близько 85 %, щонайменше близько 90 %, щонайменше близько 95 % або щонайменше близько 99 %. У деяких втіленнях рівень одного або декількох біомаркерів, що вказують на одне або декілька із числа ушкодження печінки, запалення, фіброзу печінки й/або цирозу печінки, протягом періоду часу введення сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі становить щонайменше близько 5 %, щонайменше близько 10 %, щонайменше близько 15 %, щонайменше близько 20 %, щонайменше близько 25 %, щонайменше близько 30 %, щонайменше близько 35 %, щонайменше близько 40 %, щонайменше, близько 45 %, щонайменше, близько 50 %, щонайменше, близько 55 %, щонайменше, близько 60 %, щонайменше, близько 65 %, щонайменше, близько 70 %, щонайменше, близько 75 %, щонайменше, близько 80 %, щонайменше, близько 85 %, щонайменше, близько 90 %, щонайменше, близько 95 % або, щонайменше, близько 99 %. У деяких втіленнях рівень одного або декількох біомаркерів, що вказують на одне або декілька із числа ушкодження печінки, запалення, фіброзу печінки й/або цирозу печінки, після періоду часу введення сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі становить щонайменше близько 5 %, щонайменше близько 10 %, щонайменше близько 15 %, щонайменше близько 20 %, щонайменше близько 25 %, по меншій мері близько 30 %, щонайменше близько 35 %, щонайменше близько 40 %, щонайменше, близько 45 %, щонайменше, близько 50 %, щонайменше, близько 55 %, щонайменше, близько 60 %, щонайменше, близько 65 %, щонайменше, близько 70 %, щонайменше, близько 75 %, щонайменше, близько 80 %, щонайменше, близько 85 %, щонайменше, близько 90 %, щонайменше, близько 95 % або, щонайменше, близько 99 %.

У деяких втіленнях лікування NASH знижує рівень жовчних кислот у сироватці в об'єкта. У деяких втіленнях рівень жовчних кислот у сироватці визначається, наприклад, за допомогою ферментативного аналізу ELISA або аналізів для вимірювання загальної кількості жовчних кислот, як описано в Danese et al., Plos One. 2017, vol. 12 (6): e0179200, який повністю включений у даний документ посиланням. У деяких втіленнях рівень сироваткових жовчних кислот може знижуватися, наприклад, на 10-40 %, 20-50 %, 30-60 %, 40-70 %, 50-80 % або більше 90 % рівня жовчних кислот у сироватці до введення сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі. У деяких втіленнях NASH є NASH із супутнім холестазом. При холестазі виділення жовчі, у тому числі жовчних кислот, з печінки блокується. Жовчні кислоти можуть викликати ушкодження гепатоцитів (див., наприклад, Perez MJ, Briz O. World J. Gastroenterol. 2009, vol. 15(14), p. 1677-1689), імовірно, призводячи або збільшуючи прогресування фіброзу (наприклад, цирозу) і збільшуючи ризик гепатоцелюлярної карциноми (див., наприклад, Sorrentino P et al., Dig. Dis. Sci. [нечіткий збір]2005, т. 50(6), p. 1130-1135 і Satapathy SK і Sanyal AJ. Semin. Liver Dis. 2015, vol. 35(3), p. 221-235, кожний з яких повністю включений у даний документ посиланням). У деяких втіленнях лікування NASH включає лікування сверблячки. У деяких втіленнях лікування NASH із супутнім холестазом включає лікування сверблячки. У деяких втіленнях в об'єкта з NASH із супутнім холестазом спостерігається сверблячка.

Типові біомаркери NASH представлено в таблиці 7.

Типові біомаркери NASH

Біомаркери фіброзу печінки
Індекс співвідношення аспартатамінотрансферази (AST) і тромбоцитів (APRI)
Співвідношення аспартатамінотрансферази (AST) і аланінамінотрансферази (ALT) (AAR)
Рейтинг FIB-4 ¹
Гіалуринова кислота
Прозапальні цитокіни
Панель, яка включає α 2-макроглобулін, гаптоглобін, аполіпопротеїн A1, білірубін, гамма-глутамілтранспептидазу (GGT) у комбінації з віком і статтю об'єкта для визначення показника фіброзу й некрозапальної активності в печінці (наприклад, FIBROTEST®, FIBROSURE®)
Панель, яка включає білірубін, гамма-глутамілтрансферазу, гіалуринову кислоту, α 2-макроглобулін у комбінації з віком і статтю об'єкта (наприклад, HEPASCOPE®2)
Панель, яка включає тканевий інгібітор металопротеїназ-1, гіалуринову кислоту й α 2-макроглобулін (наприклад, FIBROSPECT®)
Панель, яка включає тканинний інгібітор металопротеїназ 1 (TIMP-1), амінокінцевої пропептид проколагену III типу (PIIINP) і гіалуринову кислоту (HA) (наприклад, оцінка генералізованого фіброзу печінки (ELF) ³)
Біомаркери запалення печінки ^{4,5}
Інтерлейкін-(IL)6
Інтерлейкін-(IL)1 β
Фактор некрозу пухлини (TNF)- α
Трансформуючий фактор росту (TGF)- β
Хемотаксичний білок моноцитів (MCP)-1
C-реактивний білок (CRP)
PAI-1
Ізоформи колагену (наприклад, Col1a1, Col1a2 і Col4a1)
Зміна інфільтрації макрофагів (наприклад, зміна рівня експресії CD68)

Джерела інформації: для таблиці 7

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

5 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 Пат. США № 9872844

Деякі сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі можуть мати більш високу вільну фракцію в плазмі. У деяких втіленнях вільна фракція становить більше ніж близько 0,2 %, наприклад, більше ніж близько 0,4 %, наприклад, більше ніж близько 0,6 %, наприклад, більше ніж близько 0,8 %, наприклад, більше ніж близько 1,0 %, наприклад, більше ніж близько 1,25 %, наприклад, більше ніж близько 1,5 %, наприклад, більше ніж близько 1,75 %, наприклад, більше ніж близько 2,0 %, наприклад, більше ніж близько 2,5 %, наприклад, більше ніж близько 3 %, наприклад, більше ніж близько 4 %, наприклад, більше ніж близько 5 %, наприклад, більше ніж близько 7,5 %, наприклад, більше ніж близько 10 %, або, наприклад, більше ніж близько 20 %.

Деякі сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі можуть виділятися із сечею. У деяких втіленнях частка сполуки, яка виводиться із сечею, становить більше ніж близько 0,2 %, наприклад, більше ніж близько 0,4 %, наприклад, більше ніж близько 0,6 %, наприклад, більше ніж близько 0,8 %, наприклад, більше ніж близько 1,0 %, наприклад, більше ніж близько 2 %, наприклад, більше ніж близько 3 %, наприклад, більше ніж близько 5 %, наприклад, більше ніж близько 7,5 %, наприклад, більше ніж близько 10 %, наприклад, більше ніж близько 15 %, наприклад, більше ніж близько 20 %, наприклад, більше ніж близько 30 % або, наприклад, більше ніж близько 50 %.

Після абсорбції з кишечника деякі сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі можуть циркулювати через ентерогепатичну циркуляцію. У деяких втіленнях частка сполуки, яка циркулює через ентерогепатичну циркуляцію, становить більше ніж близько 0,1 %, наприклад, більше ніж близько 0,2 %, наприклад, більше ніж близько 0,3 %, наприклад, більше ніж близько 0,5 %, наприклад, більше ніж близько 1,0 %, наприклад, більше ніж близько 1,5 %, наприклад,

більше ніж близько 2 %, наприклад, більше ніж близько 3 %, наприклад, більше ніж близько 5 %, наприклад, більше ніж близько 7 %, наприклад, більше ніж близько 10 %, наприклад, більше ніж близько 15 %, наприклад, більше ніж близько 20 %, наприклад, більше ніж близько 30 % або, наприклад, більше ніж близько 50 %.

Деякі сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі можуть викликати ниркову екскрецію солей жовчних кислот. У деяких втіленнях частка циркулюючих жовчних кислот, яка виводиться нирковим шляхом, становить більше ніж близько 1 %, наприклад, більше ніж близько 2 %, наприклад, більше ніж близько 5 %, наприклад, більше ніж близько 7 %, наприклад, більше ніж близько 10 %, наприклад, більше ніж близько 15 %, наприклад, більше ніж близько 20 % або, наприклад, більше ніж близько 25 %.

Деякі сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі можуть показувати поліпшену або оптимальну проникність. Проникність може бути обмірювана в клітинах Caco2, і значення дані як значення Papp (гадана проникність) у см/с. У деяких втіленнях проникність більше, чим, щонайменше, близько $0,1 \times 10^{-6}$ см/с, наприклад, більше, чим близько $0,2 \times 10^{-6}$ см/с, наприклад, більше, чим близько $0,4 \times 10^{-6}$ см/с, наприклад, як більше чим близько $0,7 \times 10^{-6}$ см/с, наприклад, більше ніж близько $1,0 \times 10^{-6}$ см/с, наприклад, як більше ніж близько 2×10^{-6} см/с, наприклад, більше ніж близько 3×10^{-6} см/с, наприклад, більше ніж близько 5×10^{-6} см/с, наприклад, більше ніж близько 7×10^{-6} см/с, наприклад, більше ніж близько 10×10^{-6} см/с, наприклад, більше ніж близько 15×10^{-6} см/с.

Деякі сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі можуть показувати поліпшену або оптимальну біодоступність. У деяких втіленнях пероральна біодоступність становить більше ніж близько 5 %, наприклад, більше ніж близько 7 %, наприклад, більше ніж близько 10 %, наприклад, більше ніж близько 15 %, наприклад, більше ніж близько 20 %, наприклад, більше ніж близько 30 %, наприклад, більше ніж близько 40 %, наприклад, більше ніж близько 50 %, наприклад, більше ніж близько 60 %, наприклад, більше ніж близько 70 % або, наприклад, більше ніж близько 80 %. В інших втіленнях пероральна біодоступність становить від близько 10 до близько 90 %, наприклад, від близько 20 до близько 80 %, наприклад, від близько 30 до близько 70 % або, наприклад, від близько 40 до близько 60 %.

Деякі сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі можуть бути субстратом для відповідних переносників у нирках.

Деякі сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі можуть викликати підвищення концентрацій жовчних кислот у кишечнику, печінці й сироватці, які не викликають несприятливих шлунково-кишкових ефектів.

Деякі сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі можуть знижувати концентрацію жовчних кислот у печінці, не викликаючи шлунково-кишкових розладів, таких як діарея.

Використовувані в даному документі терміни "лікування", "проводити лікування" і "лікувати" відносяться до повернення назад, полегшення, відстрочки початку або інгібування розвитку захворювання або розладу, або одного або декількох їх симптомів, описаних у даному документі. У деяких втіленнях лікування можна проводити після розвитку одного або декількох симптомів. В інших втіленнях лікування можна проводити за відсутності симптомів. Наприклад, лікування може бути призначене сприйнятливому індивідові до появи симптомів (наприклад, зважаючи на симптоми в анамнезі й/або зважаючи на генетичні або інші фактори сприйнятливості). Лікування також може бути продовжене після зникнення симптомів, наприклад, для запобігання або відстрочки їх повторення.

Придатною фармацевтично прийнятною сіллю сполуки винаходу є, наприклад, основно-адитивна сіль сполуки винаходу, яка є досить кислою, такою як сіль лужного металу (наприклад, сіль натрію або калію), сіль лужноземельного металу (наприклад, сіль кальцію або магнію), сіль амонію або сіль із органічною основою, яка дає фізіологічно прийнятний катіон, наприклад, сіль із метиламіном, диметиламіном, триметиламіном, піперидином, морфоліном або трис-(2-гідроксиетил)аміном.

Деякі сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі можуть мати хіральні центри й/або геометричні ізомерні центри (E- і Z-ізомери). Слід розуміти, що винахід охоплює всі такі оптичні ізомери, діастереоізомери й геометричні ізомери, які мають активність інгібування ASBT і/або LBAT. Винахід також охоплює будь-які й усі таутомерні форми сполук формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі, які мають активність інгібування ASBT і/або LBAT. Деякі сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі можуть існувати в несольватованих, а також у сольватованих формах, таких як, наприклад, гідратовані форми. Слід розуміти, що винахід охоплює всі такі сольватовані форми, які мають активність інгібування ASBT і/або LBAT.

В іншому аспекті винахід відноситься до фармацевтичної композиції, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі й один або декілька фармацевтично прийнятних наповнювачів. Наповнювачі можуть, наприклад, включати наповнювачі, зв'язуючі (сполучні), розпушувачі, ковзкі речовини й змащувачі. Як правило, фармацевтичні композиції можуть бути приготовлені звичайним способом з використанням звичайних наповнювачів.

Приклади придатних наповнювачів включають, без обмеження зазначеним, дикальцій фосфат дигідрат, сульфат кальцію, лактозу (наприклад, моногідрат лактози), сахарозу, маніт, сорбіт, целюлозу, мікрокристалічну целюлозу, сухий крохмаль, гідролізований крохмаль і прежелатинізований крохмаль. У деяких втіленнях наповнювач є маніт і/або мікрокристалічна целюлоза.

Приклади придатних сполучних включають, без обмеження зазначеним, крохмаль, прежелатинізований крохмаль, желатин, цукри (такі як сахароза, глюкоза, декстроза, лактоза й сорбітол), поліетиленгліколь, воски, натуральні й синтетичні камеді (такі як камедь акації й тракакантова камедь), альгінат натрію, похідні целюлози (такі як гідроксипропілметилцелюлоза (або гіпромелоза), гідроксипропілцелюлоза й етилцелюлоза) і синтетичні полімери (наприклад, співполімери акрилової кислоти й метакрилової кислоти, співполімери метакрилової кислоти, співполімери метилметакрилату, співполімери аміноалкілметакрилату, співполімери поліакрилової кислоти/поліметакрилової кислоти й полівінілпіролідон (повідон)). У деяких втіленнях сполучне є гідроксипропілметилцелюлоза (гіпромелоза).

Приклади придатних розпушувачів включають, без обмеження зазначеним, сухий крохмаль, модифікований крохмаль (такий як (частково) прежелатинізований крохмаль, гліколят крохмалю натрію й карбоксиметилкрохмаль натрію), альгінову кислоту, похідні целюлози (такі як карбоксиметилцелюлоза натрію, гідроксипропілцелюлоза й низькозаміщена гідроксипропілцелюлоза (L-HPC)) і перехресно-зшиті полімери (такі як кармелоза, кроскармелоза натрію, кармелоза кальцію й перехресно-зшитий PVP (кросповідон)). У деяких втіленнях розпушувач є натрій кроскармелоза.

Приклади придатних глідантів і лубрикантів включають, без обмеження зазначеним, тальк, стеарат магнію, стеарат кальцію, стеаринову кислоту, гліцерил бегенат, колоїдний діоксид кремнію, водний діоксид кремнію, синтетичний силікат магнію, тонкодисперсний оксид кремнію, крохмаль, лаурилсульфат натрію, борна кислота, оксид магнію, воски (такі як карнаубський віск), гідрогенізовану олію, поліетиленгліколь, бензоат натрію, поліетиленгліколь і мінеральне масло. У деяких втіленнях глідант або лубрикант є стеарат магнію або колоїдний діоксид кремнію.

Фармацевтична композиція може бути звичайно покрита одним або декількома покривними шарами. Також розглядаються шари ентросолюбільного покриття або шари покриття для вповільненого або цільового вивільнення сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятних солей. Шари покриття можуть містити один або декілька агентів покриття й необов'язково можуть містити пластифікатори й/або пігменти (або барвники).

Приклади придатних покриваючих агентів включають, без обмеження зазначеним, полімери на основі целюлози (такі як етилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза (або гіпромелоза), гідроксипропілцелюлоза, фталат ацетату целюлози, сукцинат ацетату целюлози, сукцинат ацетату гідроксипропілметилцелюлози й сукцинат гідроксипропілметилцелюлози) полімери на основі (наприклад, полівініловий спирт) і полімери на основі акрилової кислоти і її похідних (наприклад, співполімери акрилової кислоти й метакрилової кислоти, співполімери метакрилової кислоти, співполімери метилметакрилату, співполімери аміноалкілметакрилату, співполімери поліакрилової кислоти й поліметакрилової кислоти). У деяких втіленнях покриваючий агент є гідроксипропілметилцелюлоза. В інших втіленнях покриваючий агент є полівініловий спирт.

Приклади придатних пластифікаторів включають, без обмеження зазначеним, триетилцитрат, гліцерилтриацетат, трибутилцитрат, діетилфталат, ацетилтрибутилцитрат, дибутилфталат, дибутилсебацінат і поліетиленгліколь. У певних втіленнях пластифікатор є поліетиленгліколь.

Приклади придатних пігментів включають, без обмеження зазначеним, діоксид титану, оксиди заліза (такі як жовті, коричневі, червоні або чорні оксиди заліза) і сульфат барію.

Фармацевтична композиція може бути у формі, придатній для перорального введення, для парентеральної ін'єкції (включаючи внутрішньовенну, підшкірну, внутрішньом'язову й внутрішньосудинну ін'єкцію), для місцевого введення або для ректального введення. У кращому втіленні фармацевтична композиція перебуває у формі, придатній для перорального введення, такий як таблетка або капсула.

Дозування, необхідне для терапевтичного або профілактичного лікування, буде залежати від шляху введення, тяжкості захворювання, віку й маси пацієнта й інших факторів, звичайно розглянутих лікарем при визначенні придатного режиму й рівня дозування для конкретного пацієнта.

Кількість сполуки, що вводиться, буде варіювати для пацієнта, якого лікують, і може варіювати від близько 1 мкг/кг маси тіла до близько 50 мг/кг маси тіла в день. Форма стандартної дози, така як таблетка або капсула, звичайно буде містити від близько 1 до близько 250 мг активного інгредієнта, наприклад, від близько 1 до близько 100 мг, або від близько 1 до близько 50 мг, або від близько 1 до близько 20 мг, наприклад, близько 2,5 мг, або близько 5 мг, або близько 10 мг або близько 15 мг. Добова доза може вводитися як разова доза або може бути розділена на одну, дві, три або більше стандартних доз. Добова доза модулятора жовчної кислоти, що вводиться перорально, переважно становить від близько 0,1 до близько 250 мг, більш переважно від близько 1 до близько 100 мг, наприклад, від близько 1 до близько 5 мг, наприклад, від близько 1 до близько 10 мг, наприклад, від близько 1 до близько 15 мг або від близько 1 до близько 20 мг.

В іншому аспекті винахід відноситься до сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі для застосування як медикаменту. Винахід також відноситься до застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі як медикаменту.

В іншому аспекті винахід відноситься до сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі для застосування при лікуванні або профілактиці будь-якого із захворювань, перерахованих у даному документі. Винахід також відноситься до застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі у виробництві лікарського засобу для лікування або профілактики будь-якого із захворювань, перерахованих у даному документі. Винахід також відноситься до способу лікування або профілактики будь-якого з перерахованих у даному документі захворювань в об'єкта, такого як людина, що включає введення об'єкту, який потребує такого лікування або профілактики, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі.

Комбінована терапія

В одному аспекті винаходу сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі вводяться в комбінації щонайменше з одним іншим терапевтично активним агентом, наприклад, з одним, двома, трьома або більше іншими терапевтично активними агентами. Сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль і щонайменше один інший терапевтично активний агент можна вводити одночасно, послідовно або роздільно. Терапевтично активні агенти, які підходять для комбінації зі сполуками формули (I), включають, без обмеження зазначеним, відомі активні агенти, які корисні при лікуванні будь-якого з вищезгаданих станів, порушень і захворювань.

В одному втіленні сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі вводять у комбінації з іншим інгібітором ASBT. Придатні інгібітори ASBT описані 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 03/091232, WO 03/106482, WO 2004/006899, WO 2004/076430, WO 2007/009655, WO 2007/009656, WO 2011/137135, DE 19825804, EP 864582, EP 489423, EP 549967, EP 573848, EP 624593, EP 624594, EP 624595, EP 624596, EP 0864582, EP 1173205 і EP 1535913, усі з яких повністю включені в даний документ посиланням.

В іншому втіленні сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі вводять у комбінації зі сполучним жовчних кислот (також названим секвестрантом жовчних кислот або смолою), таким як колесевелам, холестирамін або холестипол. У кращому втіленні такої комбінації сполучне жовчних кислот складене для вивільнення з товстої кишки. Приклади таких складів розкриті, наприклад, в WO 2017/138877, WO 2017/138878, WO 2019/032026 і WO 2019/032027, усі з яких повністю включені в даний документ посиланням.

В іншому втіленні сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі вводять у комбінації з інгібітором DPP-IV, включаючи гліптини, такі як ситагліптин, відагліптин, саксагліптин, лінагліптин, гемігліптин, анагліптин, тенелігліптин, трелагліптин, алогліптин, омари́гліптин, евогліптин, гозогліптин і дутогліптин або їх фармацевтично прийнятні солі.

В іншому втіленні сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі вводять у комбінації з інгібітором HMG CoA редуктази, таким як флувастатин, ловастатин, правастатин, сімвастатин, аторвастатин, пітавастатин, церивастатин, мевастатин, розувастатин, бервастатин або далвастатин або їх фармацевтично прийнятні солі.

В іншому втіленні сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі вводять у комбінації з інгібітором абсорбції холестерину, таким як езетиміб, або її фармацевтично прийнятна сіль.

В іншому втіленні сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі вводяться в комбінації з агоністом PPAR-альфа, включаючи фібрати, такі як клофібрат, безафібрат, ципрофібрат, клинофібрат, клофібрид, фенофібрат, гемфіброзил, роніфібрат і симфібрат, або їх фармацевтично прийнятні солі.

В іншому втіленні сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі вводять у комбінації з гамма-агоністом PPAR, включаючи тiazолідиндіони, такі як піоглітазон, розиглітазон і лобеглітазон, або їх фармацевтично прийнятні солі.

В іншому втіленні сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі вводять у комбінації з подвійним агоністом PPAR альфа/гама, включаючи глітазари, такі як сароглітазар, алеглітазар, мураглітазар або тесаглітазар, або їх фармацевтично прийнятні солі.

В іншому втіленні сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі вводять у комбінації з подвійним агоністом альфа/дельта PPAR, таким як елафібранор.

У ще одному втіленні сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі вводять у комбінації з панагоністом PPAR (тобто агоністом PPAR, який має активність у всіх підтипах: α , γ і δ), таким як IVA337.

В іншому втіленні сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі вводять у комбінації з модуляторами рецептора фарнезоїдах(FXR), включаючи агоністи FXR, такі як кафестол, хенодесоксихолева кислота, 6 α -етилхенодесоксихолева кислота (обетихолева кислота; INT-747), фексарамін, тропіфексор, цилофексор і MET409.

В іншому втіленні сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі вводять у комбінації з модулятором рецептора TGR5, включаючи агоністи TGR5, такі як 6 α -етил-23 (S)-метилхалева кислота (INT-777).

В іншому втіленні сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі вводять у комбінації з подвійним агоністом FXR/TGR5, таким як INT-767.

В іншому втіленні сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі вводять у комбінації з урсодезоксихолевою кислотою (UDCA). У ще одному втіленні сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі вводять у комбінації з норурсодезоксихолевою кислотою (нор-UDCA).

В іншому втіленні сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі вводять у комбінації з модулятором FGF19, таким як NGM282.

В іншому втіленні сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі вводять у комбінації з агоністом FGF21, таким як BMS-986036.

В іншому втіленні сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі вводять у комбінації з інгібітором інтегрину, таким як PLN-74809 і PLN-1474.

В іншому втіленні сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі вводять у комбінації з інгібітором CCR2/CCR5, таким як ценікривірок.

В іншому втіленні сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі вводять у комбінації з інгібітором протеази каспази, таким як емриказан.

В іншому втіленні сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі вводять у комбінації з інгібітором галектина-3, таким як GR-MD-02.

В іншому втіленні сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі вводять у комбінації з інгібітором стеароїл-CoA десатурази (SCD), таким як арамхол (арахідиламідохоланова кислота).

В іншому втіленні сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі вводять у комбінації з інгібітором кінази 1 (ASK1), що регулюють сигнал апоптозу, таким як селонсертиб.

В іншому втіленні сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі вводять у комбінації з інгібітором LOXL2, таким як симтузумаб.

В іншому втіленні сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі вводять у комбінації з інгібітором ACC, таким як GS-0976.

В іншому втіленні сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі вводять у комбінації з агоністом рецептора тироїдного гормону- β , таким як MGL3196.

В іншому втіленні сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі вводять у комбінації з агоністом GLP-1, таким як ліраглутид.

В іншому втіленні сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі вводять у комбінації з подвійними агоністами глюкагоноподібного пептиду й рецептора глюкагону, такими як SAR425899.

В іншому втіленні сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі вводять у

комбінації з інгібітором мітохондріального носія пірувата, таким як MSDC-0602K.

В іншому втіленні сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі вводять у комбінації з антиоксидантним агентом, таким як вітамін E.

В іншому втіленні сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі вводять у комбінації з інгібітором SGLT1, інгібітором SGLT2 або подвійним інгібітором SGLT1 і SGLT2. Прикладами таких сполук є дапагліфлозин, сотагліфлозин, канагліфлозин, емпагліфлозин, LIK066 і SGL5213.

В іншому втіленні сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі вводять у комбінації з інгібітором діацилгліцерин-О-ацилтрансферази 2 (DGAT2), таким як DGAT2RX і PF-06865571.

В іншому втіленні сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі вводять у комбінації з інгібітором синтази жирних кислот (FASN), таким як TVB-2640.

В іншому втіленні сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі вводять у комбінації з активатором AMP-активованої протеїнкінази (AMPK), таким як PXL-770.

В іншому втіленні сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі вводять у комбінації з антагоністом рецептора глюкокортикоїдів (GR), антагоністом рецептора мінералокортикоїдів (MR) або подвійним антагоністом GR/MR. Прикладами таких сполук є MT-3995 і CORT-118335.

В іншому втіленні сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі вводять у комбінації з антагоністом каннабіноїдного рецептора 1 (CB1), таким як IM102.

В іншому втіленні сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі вводять у комбінації з Klotho β (KLB) і активатором рецептора фактора росту фібробластів (FGFR), таким як MK-3655 (раніше відомий як NGM-313).

В іншому втіленні сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі вводять у комбінації з інгібітором хемокінового (с-с-мотив) ліганда 24 (CCL24), таким як CM101.

В іншому втіленні сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі вводять у комбінації з антагоністом A3, таким як PBF-1650.

В іншому втіленні сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі вводять у комбінації з антагоністом рецептора P2 $\times$ 7, таким як SGM 1019.

В іншому втіленні сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі вводять у комбінації з агоністами рецептора P2Y13, такими як CER-209.

В іншому втіленні сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі вводять у комбінації із сульфатованим оксистеролом, таким як Dur-928.

В іншому втіленні сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі вводять у комбінації з антагоністом рецептора лейкотриєну D4 (LTD4), таким як MN-001.

В іншому втіленні сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі вводять у комбінації з інгібітором Т-клітин-природних кілерів 1 типу (NKT1), таким як GRI-0621.

В іншому втіленні сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі вводять у комбінації з антиліпополісахаридною (LPS) сполукою, такою як IMM-124E.

В іншому втіленні сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі вводять у комбінації з інгібітором VAP1, таким як BI1467335.

В іншому втіленні сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі вводять у комбінації з агоністом аденозинового рецептора A3, таким як CF-102.

В іншому втіленні сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі вводять у комбінації з активатором SIRT-1, таким як NS-20.

В іншому втіленні сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі вводять у комбінації з агоністом рецептора 1 нікотинової кислоти, таким як ARI-3037MO.

В іншому втіленні сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі вводять у комбінації з антагоністом TLR4, таким як JKB-121.

В іншому втіленні сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі вводять у комбінації з інгібітором кетогексокінази, таким як PF-06835919.

В іншому втіленні сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі вводять у комбінації з агоністом рецептора адипонектину, таким як ADP-335.

В іншому втіленні сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі вводять у комбінації з інгібітором аутотаксину, таким як PAT-505 і PF8380.

В іншому втіленні сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі вводять у комбінації з антагоністом хемокінового (с-с-мотив) рецептора 3 (CCR3), таким як бертилімумаб.

В іншому втіленні сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі вводять у комбінації зі стимулятором хлоридних каналів, таким як кобіпростон і любіпростон.

В іншому втіленні сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі вводять у

комбінації з інгібітором білка теплового шоку 47 (HSP47), таким як ND-L02-s0201.

В іншому втіленні сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі вводять у комбінації з інгібітором фактора транскрипції білка, що зв'язується з регуляторним елементом стеролу (SREBP), таким як CAT-2003 і MDV-4463.

5 В іншому втіленні сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі вводять у комбінації з бігуанідом, таким як метформін.

В іншому втіленні сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі вводять у комбінації з інсуліном.

10 В іншому втіленні сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі вводять у комбінації з інгібітором глікогенфосфорилази й/або інгібітором глюкозо-6-фосфатази.

В іншому втіленні сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі вводять у комбінації із сульфонілсечовиною, такою як гліпізид, глібенкламід і гліметірид.

В іншому втіленні сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі вводять у комбінації з меглітінідом, таким як репаглінід, натеглінід і орміглінід.

15 В іншому втіленні сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі вводять у комбінації з інгібітором глюкозидази, таким як акарбоза або міглітол.

В іншому втіленні сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі вводять у комбінації з інгібітором скваленсинтази, таким як TAK-475.

20 В іншому втіленні сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі вводять у комбінації з інгібітором РТРВ1, таким як тродускемін, ертипротафіб, JTT-551 і кларамін.

Одержання сполук

25 Сполуки за даним винаходом можна одержати у вигляді вільної кислоти або її фармацевтично прийнятної солі способами, описаними нижче. У наступному описі таких способів зрозуміло, що, де це доречно, придатні захисні групи будуть додані й згодом вилучені з різних реагентів і проміжних продуктів способом, який буде легко зрозумілий фахівцям в області органічного синтезу. Звичайні процедури застосування таких захисних груп, а також приклади придатних захисних груп описані, наприклад, у книзі Greene's Protective Groups in Organic Synthesis P.G.M Wutz і T.W. Greene, 4th Edition, John Wiley & Sons, Hoboken, 2006.

Загальні способи

30 Усі використані розчинники були аналітичної чистоти. Для реакцій звичайно використовувалися комерційно доступні безводні розчинники. Вихідні матеріали були доступні з комерційних джерел або були отримані відповідно до описаних у літературі процедур. 3,3-бутил-8-гідрокси-2-(4-метоксибензил)-7-(метилтіо)-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін 1,1-діоксид може бути отриманий, як описано в WO 03/022286 (спосіб 24).
35 Кімнатна температура відноситься до 20-25 °С. Склади суміші розчинників дані в об'ємних відсотках або об'ємних співвідношеннях.

LCMS

Назва приладу - Agilent 1290 infinity II.

40 Спосіб А. Рухлива фаза. А: 0,1 % HCOOH в H₂O; АСN (95:5), В: АСN; швидкість потоку: 1,5 мл/хв; стовпчик: ZORBAX XDB C-18 (50×4,6 мм) 3,5 мкм.

Спосіб В. Рухлива фаза. А: 10 мм NH₄HCO₃ у воді, В: АСN; швидкість потоку: 1,2 мл/хв; стовпчик: XBridge C8 (50×4,6 мм), 3,5 мкм.

Спосіб С. Рухлива фаза. А: 0,1 % HCOOH у воді; АСN (95:5), В: АСN; швидкість потоку: 1,5 мл/хв; стовпчик: ATLANTIS dc18 (50×4,6 мм), 5 мкм.

45 Спосіб D. Рухлива фаза: А: 10 мм NH₄Oас у воді, В: АСN; швидкість потоку: 1,2 мл/хв; стовпчик: Zorbax Extend C18 (50×4,6 мм) 5 мкм.

Спосіб Е. Рухлива фаза. А: 0,1 % TFA у воді; АСN (95:5), В: 0,1 % TFA в АСN; швидкість потоку: 1,5 мл/хв; Стовпчик: Xbridge C8 (50×4,6 мм), 3,5 мкм.

50 Спосіб F. Рухлива фаза. А: 0,1 % TFA у воді, В: 0,1 % TFA в АСN; Швидкість потоку: 0,8 мл/хв; стовпчик: ZORBAX ECLIPSE PLUS C18 (50×2,1 мм), 1,8 мкм.

Спосіб G. Рухлива фаза. А: 0,1 % TFA у воді, В: 0,1 % TFA в АСN; Швидкість потоку: 0,8 мл/хв; стовпчик: Acquity UPLC BEH C18 (2,1×50 мм), 1,7 мкм.

CHPLC

Назва приладу: Water Acquity I Class.

55 Спосіб А. Рухлива фаза. А: 0,1 % HCOOH у воді, В: 0,1 % HCOOH в АСN; Швидкість потоку: 0,8 мл/хв; Стовпчик: Acquity UPLC HSS T3 (2,1×50) мм; 1,8 мкм.

HPLC

Назва приладу - прилади серії Agilent 1260 Infinity II з використанням відсотка з УФ-детектуванням (maxplot).

60 Спосіб А. Рухлива фаза. А: 10 мм NH₄HCO₃ у воді, В: АСN; швидкість потоку: 1,0 мл/хв;

- стовпчик: XBridge C8 (50×4,6 мм, 3,5 мкм).
- Спосіб В. Рухлива фаза. А: 0,1 % TFA у воді, В: 0,1 % TFA в ACN; швидкість потоку: 2,0 мл/хв; стовпчик: XBridge C8 (50×4,6 мм, 3,5 мкм).
- Спосіб С. Рухлива фаза. А: 10 мм NH₄OAc у воді milli-q, В: ACN; швидкість потоку: 1,0 мл/хв;
- 5 стовпчик: Phenomenex Gemini C18 (150×4,6 мм, 3,0 мкм).
- Спосіб D. Рухлива фаза. А: 0,1 % TFA у воді, В: ACN; швидкість потоку: 1,0 мл/хв; стовпчик: ATLANTIS dc18 (250×4,6 мм, 5,0 мкм).
- Хіральна HPLC
- Назва приладу - Agilent 1260 Infinity II
- 10 Спосіб А. Рухлива фаза. А: 0,1 % TFA у н-гексані; В: етанол, потік: 1,0 мл/хв; Стовпчик: CHIRALPAK IA (250×4,6 мм, 5,0 мкм).
- Хіральна SFC
- Назва приладу - PIC SFC 10 (аналітичний)
- Співвідношення CO₂ і співрозчинника становить від 60:40 до 80:20.
- 15 Спосіб А. Рухлива фаза: 0,5 % ізопропіламіну в IPA; швидкість потоку: 3 мл/хв; стовпчик: YMC Amylose-SA (250×4,6 мм, 5 мкм).
- Спосіб В. Рухлива фаза: 0,5 % ізопропіламіну в IPA; швидкість потоку: 3 мл/хв; стовпчик: Chiralpak AD-H (250×4,6 мм, 5 мкм).
- Спосіб С. Рухлива фаза: 20 мм аміак у метанолі; швидкість потоку: 3 мл/хв; стовпчик: YMC
- 20 Cellulose-SC (250×4,6 мм, 5 мкм).
- Спосіб D. Рухлива фаза: метанол; швидкість потоку: 3 мл/хв; стовпчик: Lux A1 (250×4,6 мм, 5 мкм).
- Спосіб Е. Рухлива фаза: 0,5 % ізопропіламіну в метанолі; швидкість потоку: 5 мл/хв; стовпчик: Люкс C4.
- 25 Спосіб F. Рухлива фаза: 0,5 % ізопропіламіну в метанолі; швидкість потоку: 3 мл/хв; стовпчик: YMC Cellulose-sc.
- Спосіб G. Рухлива фаза: 0,5 % ізопропіламіну в метанолі; швидкість потоку: 3 мл/хв; стовпчик: Люкс A1.
- Спосіб H. Рухлива фаза: 0,5 % ізопропіламіну в IPA; швидкість потоку: 3 мл/хв; стовпчик: Lux
- 30 A1 (250×4,6 мм, 5 мкм).
- Спосіб I. Рухлива фаза: 0,5 % ізопропіламіну в метанолі; швидкість потоку: 3 мл/хв; стовпчик: Chiral CCS (250×4,6 мм, 5 мкм).
- Спосіб J. Рухлива фаза: 0,5 % ізопропіламіну в IPA; швидкість потоку: 5 мл/хв; стовпчик: YMC Cellulose-SC AD-H (250×4,6 мм, 5 мкм).
- 35 Спосіб K. Рухлива фаза: 0,5 % ізопропіламін у метанолі; швидкість потоку: 4 мл/хв; стовпчик: (R, R)-Whelk-01 (250×4,6 мм, 5 мкм).
- Спосіб L. Рухлива фаза: 0,5 % ізопропіламіну в IPA; швидкість потоку: 3 мл/хв; стовпчик: Chiralcel OX-H (250×4,6 мм, 5 мкм).
- Спосіб M. Рухлива фаза: 0,5 % ізопропіламіну в IPA; швидкість потоку: 5 мл/хв; стовпчик:
- 40 YMC Cellulose-SC (250×4,6 мм, 5 мкм).
- Спосіб N. Рухлива фаза: метанол, швидкість потоку: 5 мл/хв; стовпчик: Chiralcel OX-H (250×4,6 мм, 5 мкм).
- Препаративна HPLC
- Назва приладу - Agilent 1290 Infinity II
- 45 Спосіб А. Рухлива фаза. А: 0,1 % TFA у воді; мобільна фаза; В: 0,1 % TFA в CAN; швидкість потоку: 2,0 мл/хв; стовпчик: X-Bridge C8 (50×4,6 мм, 3,5 мкм).
- Спосіб В. Рухлива фаза. А: 10 мм NH₄OAc у воді; В: ACN; швидкість потоку: 35 мл/хв; стовпець: хвиберіть C18 (30×150 мм, 5 мкм).
- Спосіб С. Рухлива фаза. А: 10 мм NH₄HCO₃ у воді; В: ACN; швидкість потоку: 1,0 мл/хв;
- 50 стовпчик: XBridge C8 (50×4,6 мм, 3,5 мкм).
- Спосіб D. Рухлива фаза. А: 0,1 % HCOOH у воді; В: ACN; швидкість потоку: 1,0 мл/хв; стовпчик: X-select C18 (30×150 мм, 5 мкм).
- Хіральна препаративна SFC
- Назва приладу - PIC SFC 100 і PSC SFC 400
- 55 Співвідношення CO₂ і співрозчинника становить від 60:40 до 80:20.
- Спосіб А. Рухлива фаза: 0,5 % ізопропіламіну в IPA; швидкість потоку: 3 мл/хв; стовпчик: YMC Amylose-SA (250×30 мм, 5 мкм).
- Спосіб В. Рухлива фаза: 0,5 % ізопропіламіну в IPA; швидкість потоку: 3 мл/хв; стовпчик: Chiralpak AD-H (250×30 мм, 5 мкм).
- 60 Спосіб С. Рухлива фаза: 20 мм аміак у метанолі; швидкість потоку: 3 мл/хв; стовпчик: YMC

Cellulose-SC (250×30 мм, 5 мкм).

Спосіб D. Рухлива фаза: метанол; швидкість потоку: 3 мл/хв; стовпчик: Chiral CCS (250×30 мм, 5 мкм).

5 Спосіб E. Рухлива фаза: метанол; швидкість потоку: 3 мл/хв; стовпчик: Lux A1 (250×30 мм, 5 мкм).

Спосіб F. Рухлива фаза: 0,5 % ізопропіламіну в IPA; швидкість потоку: 3 мл/хв; стовпчик: Lux A1 (250×30 мм, 5 мкм).

Спосіб G. Рухлива фаза: 0,5 % ізопропіламіну в метанолі; швидкість потоку: 3 мл/хв; стовпчик: Chiral CCS (250×30 мм, 5 мкм).

10 Спосіб H. Рухлива фаза: 0,5 % ізопропіламіну в IPA, швидкість потоку: 5 мл/хв; стовпчик: YMC Amylose-SC (250×30 мм, 5 мкм).

Спосіб J. Рухлива фаза: 0,5 % ізопропіламіну в IPA; швидкість потоку: 3 мл/хв; стовпчик: Chiralcel OX-H (250×30 мм, 5 мкм).

15 Спосіб K. Рухлива фаза: 0,5 % ізопропіламіну в метанолі; швидкість потоку: 5 мл/хв; стовпчик: YMC Cellulose-SC (250×30 мм, 5 мкм).

Спосіб L. Рухлива фаза: метанол; швидкість потоку: 5 мл/хв; стовпчик: Chiralcel OX-H (250×30 мм, 5 мкм).

Хіральна препаративна HPLC

Назва приладу - Agilent 1260 Infinity II

20 Спосіб A. Рухлива фаза: A: 0,1 % TFA у н-гексані; B: етанол; швидкість потоку: 15 мл/хв; стовпчик: CHIRALPAK IA (250×19 мм, 5,0 мкм).

Скорочення

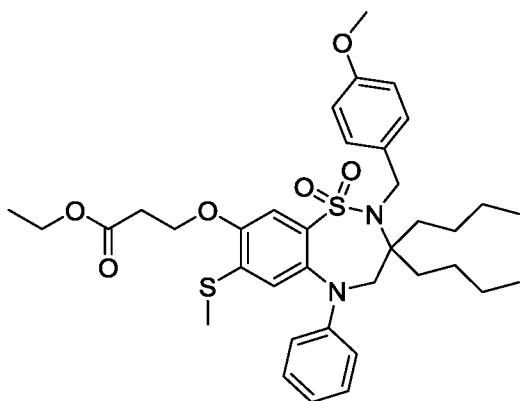
ACN	ацетонітрил
DCM	дихлорметан
DMAP	4-диметиламінопіридин
DMF	диметилформамід
IPA	ізопропіловий спирт
LCMS	рідинна хроматографія - мас-спектрометрія
HPLC	високоєфективна рідинна хроматографія
PE	петролейний ефір
SFC	надкритична рідинна хроматографія
TFA	трифтороцтова кислота
THF	тетрагідрофуран
TLC	тонкошарова хроматографія
UPLC	надефективна рідинна хроматографія

25 Тепер винахід буде описаний за допомогою наступних прикладів, які жодним чином не обмежують винахід. Усі процитовані документи й джерела включені посиланням.

Приклади

Проміжна сполука 1

30 Етил-3-((3,3-дибутил-2-(4-метоксибензил)-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси) пропаноат



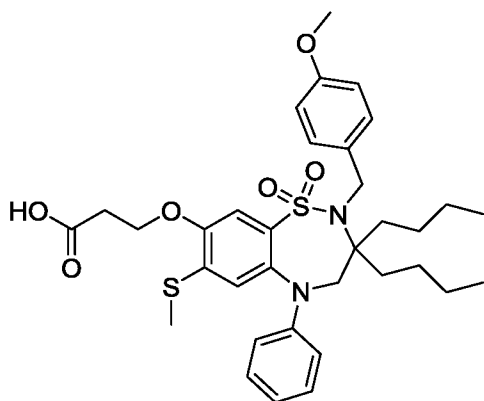
35 До суспензії, що перемішується, 3,3-дибутил-8-гідрокси-2-(4-метоксибензил)-7-(метилтіо)-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін 1,1-діоксида (12 г, 21,1 ммоль) в етилакрилаті

(80 мл) за кімнатної температури, додавали DMAP (257 мг, 2,11 ммоль). Реакційну суміш нагрівали в запаяній пробірці 72 години при 100 °С. За ходом реакції стежили за допомогою TLC, яка вказала на неповне перетворення (~ 40 %) вихідного матеріалу. Реакційну суміш упарювали й сушили у вакуумі, одержуючи неочищену зазначену в заголовку сполуку, яку відправляли на наступну стадію без якого-небудь додаткового очищення. Вихід: 15 г (неочищена, коричнева смолиста речовина).

LCMS: (спосіб А) 669,3 (M ++ H), Rt. 3,66 хв, 36,45 % (макс.).

Проміжна сполука 2

3-((3,3-дибутил-2-(4-метоксибензил)-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси) пропанова кислота



Одержання 1

До розчину, що перемішується, етил-3-((3,3-дибутил-2-(4-метоксибензил)-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси) пропаноата (проміжна сполука 1; 40 г, 59,79 ммоль) в 1 4-діоксані (200 мл) за кімнатної температури, краплями додавали HCl (6 н., 200 мл) і нагрівали реакційну суміш протягом 16 годин при 80 °С. Після завершення реакції (під контролем LCMS) реакційну суміш розбавляли крижаною водою (500 мл) і водний шар екстрагували EtOAc (2×200 мл). Органічну частину сушили над безводним Na₂SO₄ і упарювали у вакуумі. Отриманий неочищений матеріал очищали колоночною флеш-хроматографією (елюент: 20-70 % EtOAc/PE; силікагель: 230-400 меш) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. Вихід: 39 % (15 г, коричнева смолиста речовина).

LCMS: (спосіб Е) 641,3 (M ++ H), Rt. 2,93 хв, 75,38 % (макс.).

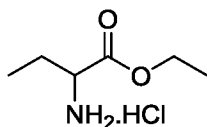
Одержання 2

До суспензії, що перемішується, 3,3-дибутил-8-гідрокси-2-(4-метоксибензил)-7-(метилтіо)-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін 1,1-діоксиду (500 мг, 0,88 ммоль) в THF (5 мл) при 0 °С, додавали трет-бутоксид калію (99 мг, 0,88 ммоль) і перемішували реакційну суміш протягом 10 хвилин за кімнатної температури. Потім до реакційної суміші додавали β-пропіолактон (76 мг, 1,05 ммоль) при 0 °С і перемішували реакційну суміш протягом 1 години за кімнатної температури. Після завершення реакції (під контролем TLC) реакційну суміш підкисляли 1,5 н. HCl при 0 °С, і водний шар екстрагували EtOAc (2×10 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним Na₂SO₄ і упарювали у вакуумі. Отриманий неочищений продукт очищали колоночною флеш-хроматографією (елюент: 10-50 % EtOAc/PE; силікагель: 230-400 меш) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. Вихід: 53 % (300 мг, біла тверда речовина).

LCMS: (спосіб D) 641,3 (M++H), Rt. 3,48 хв, 96,63 % (макс.).

Проміжна сполука 3

Етил 2-амінобутаноат гідрохлорид



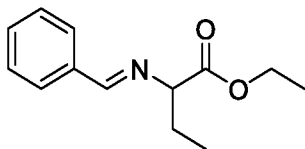
До розчину, що перемішується, 2-амінобутанової кислоти (100 г, 0,97 моль) в етанолі (750 мл) додавали тіонілхлорид (78 мл, 1,07 моль) при 0 °С. Потім реакційну суміш нагрівали протягом 16 годин при 80 °С. Після завершення реакції реакційну суміш концентрували під

вакуумом з одержанням сирової зазначеної в заголовку сполуки, яку використовували як таку на наступній стадії без якого-небудь додаткового очищення. Вихід: 93 % (152 г, біла тверда речовина).

1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6): δ 8,66 (шир. с, 3H), 4,25-4,16 (м, 2H), 3,98-3,85 (м, 1H), 1,84 (т, J=7,2 Гц, 2H), 1,23. (т, J=6,8 Гц, 3H), 0,92 (т, J=7,6 Гц, 3H).

Проміжна сполука 4

Етил (E)-2-(бензиліденаміно) бутаноат



10

До розчину, що перемішується, гідрохлориду етил 2-амінобутаноату (проміжна сполука 3; 152 г, 0,91 моль) в DCM (900 мл) додавали триетиламін (152 мл, 1,09 моль) при 0 °С протягом 30 хвилин. До реакційної суміші порціями додавали сульфат магнію (98 г, 0,82 моль) при 0 °С. Потім до реакційної суміші додавали бензальдегід (84 мл, 0,82 моль) при 0 °С протягом 20 хвилин і перемішували реакційну суміш протягом 16 годин за кімнатної температури. Після завершення реакції (під контролем TLC) реакційну суміш фільтрували через целіт і фільтрат концентрували під вакуумом. Отриманий сирий продукт розчиняли в петролейному ефірі (1000 мл) і знову фільтрували через целіт. Потім фільтрат концентрували під вакуумом з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. Цей неочищений матеріал у такому виді направляли на наступну стадію без якого-небудь додаткового очищення. Вихід: 90 % (180 г, блідо-коричнева рідина).

15

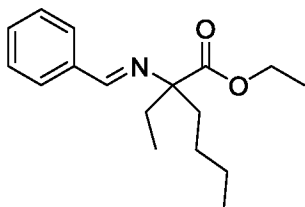
20

1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6): δ 8,40 (с, 1H), 7,79-7,76 (м, 2H), 7,49-7,47 (м, 3H), 4,16-4,10 (м, 2H), 3,98-3,95 (м, 1H), 1,92-1,89 (м, 1H), 1,79-1,74 (м, 1H), 1,19 (т, J=7,2 Гц, 3H), 0,85 (т, J=7,2 Гц, 3H).

25

Проміжна сполука 5

Етил (E)-2-(бензиліденаміно)-2-етилгексаноат



30

До розчину, що перемішується, NaH (60 %; 32,8 г, 0,82 моль) в DMF (100 мл) при 0 °С повільно додавали протягом 30 хвилин етил (E)-2-(бензиліденаміно)бутаноат (проміжна сполука 4; 180 г, 0,82 моль) в DMF (800 мл). Потім реакційну суміш перемішували 1,5 години за кімнатної температури. До реакційної суміші додавали н-бутилідид (93 мл, 0,82 моль) при 0 °С і суміш перемішували протягом 1 години за кімнатної температури. Після завершення реакції (під контролем TLC) реакційну суміш гасили 2-пропанолом (100 мл) при 0 °С, а потім розбавляли водою (1000 мл). Водний шар екстрагували петролейним ефіром (1000 мл). Органічний шар промивали розсолем (200 мл) і сушили над безводним Na2SO4. Органічну частину концентрували під вакуумом, і отриманий неочищений матеріал відправляли на наступну стадію без якого-небудь додаткового очищення. Вихід: 88 % (200 г, жовта рідина).

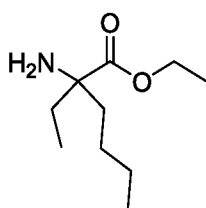
35

40

1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6): δ 8,34 (с, 1H), 7,80-7,77 (м, 2H), 7,47-7,44 (м, 3H), 4,16 (кВ, J=7,0 Гц, 2H), 2,51-1,79 (м, 4H), 1,31-1,18 (м, 7H), 0,88-0,84 (м, 6H).

Проміжна сполука 6

Етил 2-аміно-2-етилгексаноат



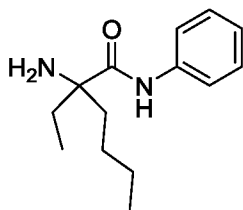
45

До розчину, що перемішується, етил (Е)-2-(бензиліденаміно)-2-етилгексаноату (проміжна сполука 5; 200 г, 0,73 моль) у петролейному ефірі (500 мл) додавали розведену HCl (1000 мл, 1,5 н.) при 0 °С, і реакційну суміш інтенсивно перемішували протягом 16 годин за кімнатної температури. Після завершення реакції (під контролем TLC) органічний шар відокремлювали, а водний шар промивали EtOAc (2×100 мл). Потім водний шар подлужнювали (pH ~ 8,5), використовуючи твердий бікарбонат натрію (200 г), і екстрагували EtOAc (2×200 мл). Органічний шар промивали водою (2×15 мл). Об'єднану органічну частину сушили над безводним Na₂SO₄ і концентрували під вакуумом з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. Неочищений матеріал у такому виді направляли на наступну стадію без якого-небудь додаткового очищення.

Вихід: 80 % (110 г, блідо-жовта рідина).
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 4,08 (кВ, J=7,1 Гц, 2H), 1,68-1,00 (м, 13H), 0,85 (т, J=7,2 Гц, 3H), 0,77 (т, J=7,4 Гц, 3H).

Проміжна сполука 7

2-аміно-2-етил-N-фенілгексанамід

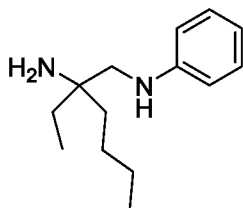


До розчину, що перемішується, аніліну (48,3 мл, 534 ммоль) в THF (250 мл) при -78 °С краплями протягом 30 хвилин додавали n-BuLi (2,6 М у гексані; 205 мл, 534 ммоль), і перемішували реакційну суміш протягом 45 хвилин за температури від -25 °С до -30 °С. Потім до реакційної суміші додавали етил 2-аміно-2-етилгексаноат (проміжна сполука 6; 50 г, 267 ммоль) в THF (250 мл) при -78 °С і перемішували реакційну суміш протягом 2 годин при -78 °С. Після завершення реакції (під контролем TLC) реакційну суміш гасили водою (500 мл) при -78 °С. Реакційну суміш екстрагували EtOAc (2×250 мл), і органічний шар промивали водою (2×15 мл). Органічну частину сушили над безводним Na₂SO₄ і концентрували під вакуумом, одержуючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді неочищеної речовини. Неочищений продукт розчиняли в петролейному ефірі (1000 мл). Органічну частину промивали 30 % метанолом у воді (2×250 мл) і сушили над безводним Na₂SO₄. Органічну частину концентрували під вакуумом, і отриману речовину направляли на наступну стадію без якого-небудь додаткового очищення. Вихід: 66 г (сиря, коричнева рідина).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,64 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,30 (т, J=7,4 Гц, 2H), 7,05 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,55 (д, J=8,5 Гц, 1H), 1,76-1,07 (м, 10H), 0,86-0,77 (м, 6H).

Проміжна сполука 8

2-етил-N1-фенілгексан-1,2-діамін



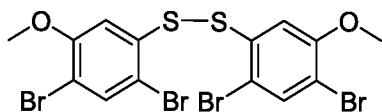
До розчину, що перемішується, 2-аміно-2-етил-N-фенілгексанаміду (проміжна сполука 7; 66 г, 0,28 моль) в THF (600 мл) додавали диметилсульфід борану (2М в THF, 253 мл, 0,51 моль) при 0 °С, і нагрівали реакційну суміш протягом 16 годин при 70 °С. Після завершення реакції (під контролем TLC) реакційну суміш гасили метанолом (300 мл) при 0 °С. Потім реакційну суміш нагрівали протягом 2 годин при 70 °С. Реакційну суміш концентрували під вакуумом, і отриманий залишок розчиняли в EtOAc (1000 мл). Органічний шар промивали водою (2×150 мл), сушили над безводним Na₂SO₄ і концентрували під вакуумом. Отриманий неочищений продукт очищали колоночною хроматографією на Isolera (елюент: 40 % EtOAc у гексані; силікагель: 230-400 меш) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. Вихід: 82 % (50 г, коричнева рідина).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,04 (т, J=7,2 Гц, 2H), 6,61 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,49 (т, J=7,2 Гц,

1H), 5,15 (т, J=4,8 Гц, 1H), 2,79 (д, J=5,6 Гц, 2H), 1,39-1,17 (м, 10H), 0,88-0,79 (м, 6H).

Проміжна сполука 9

1,2-біс (2,4-дибром-5-метоксифеніл)дисульфід



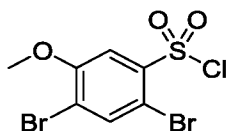
5

До розчину, що перемішується, 3-метоксибензолтіолу (100 г, 0,7 моль) у метанолі (1000 мл) краплями додавали бром (73 мл, 1,4 моль) при 0 °С і перемішували реакційну суміш протягом 24 годин за кімнатної температури. Реакційну суміш упарювали у вакуумі, і отриманий неочищений продукт розбавляли EtOAc (2000 мл) і промивали водою (2×500 мл). Органічний шар сушили над безводним Na₂SO₄ і концентрували під вакуумом. Отриманий сирий продукт розчиняли в крижаній оцтовій кислоті (600 мл), краплями додавали бром (20 мл) за кімнатної температури й перемішували реакційну суміш протягом 2 годин за кімнатної температури. Отриману тверду речовину відфільтровували, розтирали з DCM і сушили у вакуумі з одержанням чистої зазначеної в заголовку сполуки. Вихід: 37 % (78 г, біла тверда речовина).

1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,69 (с, 2H), 7,17 (с, 2H), 3,84 (с, 6H).

Проміжна сполука 10

2,4-дибром-5-метоксибензолсульфонілхлорид



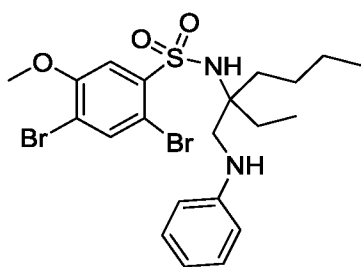
20

До суспензії, що перемішується, 1,2-біс (2,4-дибром-5-метоксифеніл) дисульфід (проміжна сполука 9; 20,0 г, 33,67 ммоль) і нітрату калію (17,02 г, 168,35 ммоль) в ацетонітрилі (200 мл) краплями додавали сульфурилхлорид (13,6 мл, 168,35 ммоль) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували 24 години за кімнатної температури. Після завершення реакції (під контролем TLC) реакційну суміш виливали в колотий лід і отриману тверду речовину відфільтровували. Тверду речовину промивали водою й сушили під вакуумом з одержанням чистої зазначеної в заголовку сполуки. Вихід: 91 % (22,5 г, біла тверда речовина).

1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,05 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 4,01 (с, 3H).

Проміжна сполука 11

2,4-дибром-5-метокси-N-(3-((феніламіно)метил)гептан-3-іл) бензолсульфонамід



30

До розчину, що перемішується, 2-етил-N1-фенілгексан-1,2-діаміну (проміжна сполука 8; 4,9 г, 22,34 ммоль) в THF (10 мл) додавали 2,4-дибром-5-метоксибензолсульфонілхлорид (проміжна сполука 10; 10,5 г, 28,91 ммоль) і триетиламіну (9,3 мл, 67,02 ммоль) при 0 °С, і перемішували реакційну суміш протягом 16 годин за кімнатної температури. Після завершення реакції (під контролем TLC) реакційну суміш розбавляли EtOAc (50 мл). Органічний шар промивали водою (2×15 мл) і сушили над безводним Na₂SO₄. Органічну частину концентрували під вакуумом і отриманий сирий продукт очищали колоночною хроматографією на Isolera (елюент: 10 % EtOAc/PE; силікагель: 230-400 меш) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. Вихід: 59 % (7,2 г, біла тверда речовина).

1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,01 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,03 (т, J=8,1 Гц, 2H), 6,54-6,46 (м, 3H), 4,80 (т, J=5,1 Гц, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,07-2,96 (м, 2H), 1,66-1,41 (м, 4H), 1,15-0,95 (м, 4H), 0,78-0,69 (м, 6H).

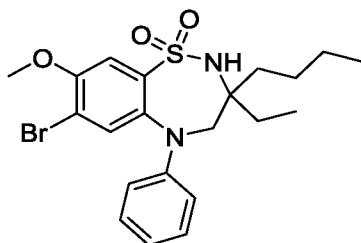
Проміжна сполука 12

40

45

7-бром-3-бутил-3-етил-8-метокси-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін 1,1-діоксид

1,1-



5

До розчину, що перемішується, 2,4-дибром-5-метокси-N-(3-((феніламіно)метил)гептан-3-іл)бензолсульфонамід (проміжна сполука 11; 7,2 г, 13,1 ммоль) в DMF (50 мл) додавали карбонат калію (3,62 г, 26,2 ммоль) і порошок міді (834 мг, 13,1 ммоль), і нагрівали реакційну суміш протягом 24 годин при 150 °C. Після завершення реакції (під контролем TLC) реакційну суміш фільтрували через целіт і промивали EtOAc (25 мл). Органічну частину концентрували під вакуумом і отриманий сирий продукт очищали колоночною хроматографією на Isolera (елюент: 10 % EtOAc/PE; силікагель: 230-400 меш) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. Вихід: 83 % (5,1 г, біла тверда речовина).

10

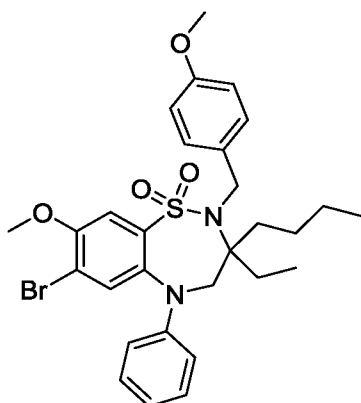
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,43-7,30 (м, 4H), 7,15-7,13 (м, 2H), 7,03-7,01 (м, 2H), 4,00-3,60 (м, 5H), 1,62-1,34 (м, 4H), 1,08-0,95 (м, 4H), 0,74-0,71 (м, 6H). LCMS: (спосіб A) 467,0 (M +), Rt. 3,06 хв., 95,31 % (макс.).

15

Проміжна сполука 13

7-бром-3-бутил-3-етил-8-метокси-2-(4-метоксибензил)-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін 1,1-діоксид

20



До розчину, що перемішується, 7-бром-3-бутил-3-етил-8-метокси-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін 1,1-діоксиду (проміжна сполука 12; 20,0 г, 42,7 ммоль) у N-метил-2-піролідоні (100 мл) додавали Cs₂CO₃ (27,8 г, 85,5 ммоль) і п-метоксибензилбромід (7,98 мл, 39,5 ммоль) при 0 °C і перемішували реакційну суміш 1 годину за кімнатної температури. Після завершення реакції (під контролем TLC) реакційну суміш розбавляли EtOAc (200 мл) і органічний шар промивали водою (2×50 мл). Органічну частину сушили над безводним Na₂SO₄ і концентрували під вакуумом. Отриманий неочищений продукт очищали колоночною хроматографією на Isolera (елюент: 10 % EtOAc/PE; силікагель: 230-400 меш) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. Вихід: 64 % (16 г, біла тверда речовина).

25

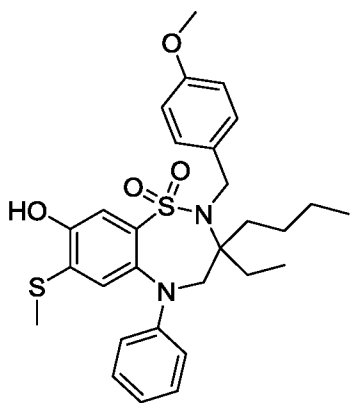
30

LCMS: (спосіб A) 587,2 (M +), Rt. 3,51 хв., 92,94 % (макс.).

Проміжна сполука 14

3-бутил-3-етил-8-гідрокси-2-(4-метоксибензил)-7-(метилтіо)-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін 1,1-діоксид

35

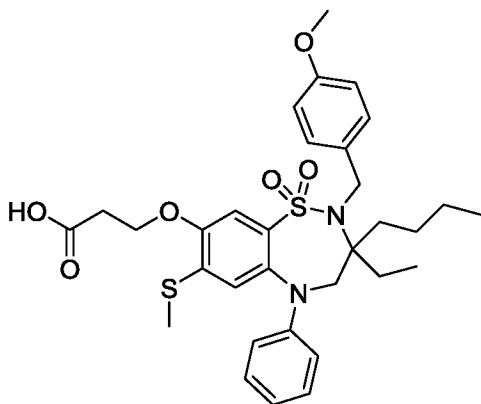


До розчину, що перемішується, 7-бром-3-бутил-3-етил-8-метокси-2-(4-метоксибензил)-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін 1,1-діоксиду (проміжна сполука 13; 16,0 г, 27,2 ммоль) в DMF (120 мл), додавали тіометоксид натрію (9,5 г, 136,1 ммоль) і нагрівали реакційну суміш протягом 16 годин при 60 °С. Після завершення реакції (під контролем LCMS) реакційну суміш розбавляли EtOAc (200 мл) і органічний шар промивали водою (2×50 мл). Органічну частину сушили над безводним Na₂SO₄, потім концентрували у вакуумі й отриманий неочищений продукт очищали колоночною хроматографією Isolera (елюент: 10 % EtOAc/PE; силікагель: 230-400 меш) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. Вихід: 65 % (9,2 г, біла тверда речовина).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,37 (шир. 3, 1H), 7,31-7,22 (м, 5H), 7,01-6,65 (м, 6H), 4,32-4,13 (м, 2H), 4,10-3,90 (м, 2H), 3,74 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 1,62-1,34 (м, 4H), 1,08-0,98 (м, 4H), 0,74-0,65 (м, 6H). LCMS: (спосіб E) 541,2 (M++H), Rt. 2,86 хв., 93,67 % (макс.).

Проміжна сполука 15

3-((3-бутил-3-етил-2-(4-метоксибензил)-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси) пропанова кислота

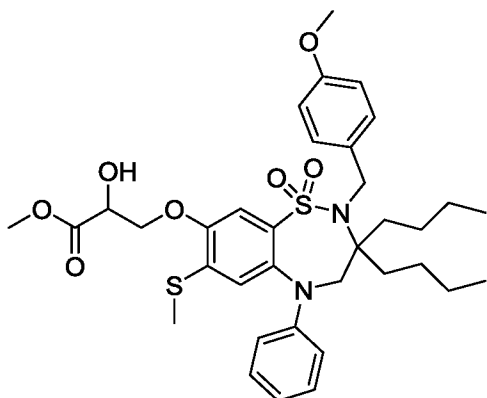


До розчину, що перемішується, 3-бутил-3-етил-8-гідрокси-2-(4-метоксибензил)-7-(метилтіо)-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін 1,1-діоксиду (проміжна сполука 14; 1 г, 1,85 ммоль) в THF (3 мл) при 0 °С, додавали трет-бутоксид калію (208 мг, 1,85 ммоль) і перемішували реакційну суміш протягом 15 хвилин. Потім краплями додавали розчин β-пропіолактону (148 мг, 2,03 ммоль) в THF (2 мл) і перемішували реакційну суміш протягом 3 годин за кімнатної температури. Після завершення реакції (під контролем TLC) реакційну суміш гасили розведеною HCl (1,5 н., 5 мл), а потім розбавляли водою (5 мл). Водний шар екстрагували EtOAc (2×20 мл), і об'єднаний органічний шар промивали водою (20 мл) і розсол (20 мл) і сушили над безводним Na₂SO₄. Органічну частину фільтрували, концентрували під вакуумом і отриманий неочищений матеріал очищали колоночною хроматографією Isolera (елюент: 35 % EtOAc/PE; силікагель: 230-400 меш) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. Вихід: 48 % (550 мг, біла тверда речовина).

LCMS: (спосіб A) 613,3 (M++H), Rt. 3,04 хв, 91,99 % (макс.).

Проміжна сполука 16

Метил 3-((3,3-дибутил-2-(4-метоксибензил)-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)-2-гідроксипропаноат

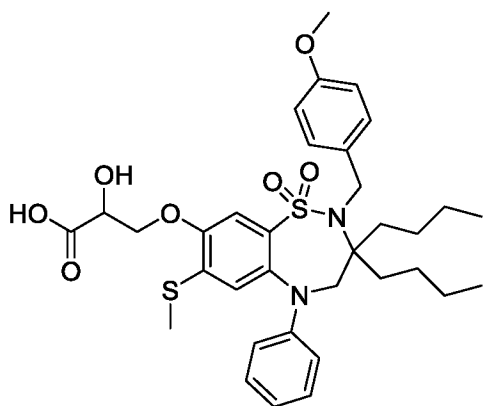


До розчину, що перемішується, 3,3-дибутил-8-гідрокси-2-(4-метоксибензил)-7-(метилтіо)-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін 1,1-діоксиду (500 мг, 0,87 ммоль) в DMF (10 мл), додавали Cs₂CO₃ (0,57 г, 1,76 ммоль) і метил-2,3-епоксипропаноат (0,18 г, 1,76 ммоль) і нагрівали реакційну суміш протягом 12 годин при 50 °С. Після завершення реакції (під контролем TLC) реакційну суміш гасили водою (10 мл) і водний шар екстрагували EtOAc (2×15 мл). Об'єднаний органічний шар промивали водою (15 мл) і розсолем (15 мл) і сушили над безводним Na₂SO₄. Органічну частину фільтрували й концентрували під вакуумом. Отриманий неочищений матеріал очищали колоночною хроматографією на Isolera (елюент: 20 % EtOAc/PE; силікагель: 230-400 меш) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. Вихід: 33 % (200 мг, безбарвна смолиста речовина).

LCMS: (спосіб А) 671,2 (M ++ H), Rt. 3,32 хв, 44,28 % (макс.).

Проміжна сполука 17

3-((3,3-дибутил-2-(4-метоксибензил)-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)-2-гідроксипропанова кислота

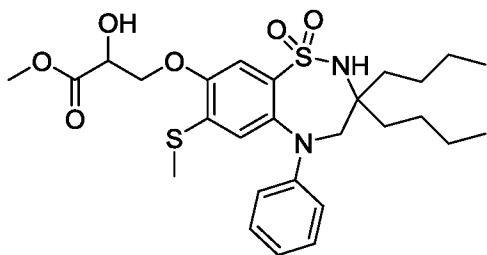


До розчину метил-3-((3,3-дибутил-2-(4-метоксибензил)-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідробензо-1,2,5-тіадіазепін-8-іл)окси)-2-гідроксипропаноату (проміжна сполука 16; 200 мг, 0,31 ммоль) в 1,4-діоксані (3 мл), додавали розведену HCl (6 н., 3 мл) і нагрівали реакційну суміш протягом 16 годин при 80 °С. Після завершення реакції (під контролем TLC) реакційну суміш розбавляли крижаною водою (5 мл) і водний шар екстрагували EtOAc (2×10 мл). Об'єднаний органічний шар промивали водою (10 мл) і розсолем (10 мл) і сушили над безводним Na₂SO₄. Органічну частину фільтрували й концентрували під вакуумом. Отриманий неочищений матеріал відправляли на наступну стадію як такий без якого-небудь додаткового очищення. Вихід: 200 мг (неочищена безбарвна смолиста речовина).

LCMS: (спосіб А) 657,2 (M++H), Rt. 3,0 хв, 36,70 % (макс.).

Проміжна сполука 18

Метил-3-((3,3-дибутил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)-2-гідроксипропаноат

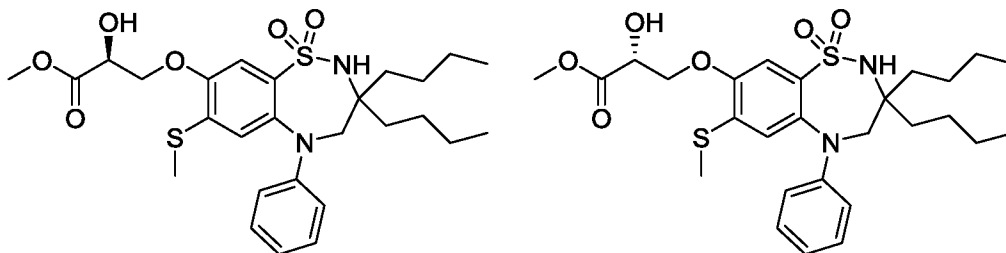


До розчину, що перемішується, 3,3-дибутил-8-гідрокси-7-(метилтіо)-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін 1,1-діоксиду (0,63 г, 0,002 ммоль) в DMF (9 мл) додавали Cs₂CO₃ (0,92 г, 0,003 ммоль) і метил-2,3-епоксипропаноат (1,28 г, 0,0126 ммоль; додавали порціями в 3 рівних кількостях через 72 години), і реакційну суміш перемішували 72 години за кімнатної температури. Після завершення реакції (під контролем TLC) реакційну суміш гасили розведеною HCl (1,5 н., 20 мл) і водний шар екстрагували EtOAc (2×50 мл). Об'єднаний органічний шар промивали водою (20 мл) і розсолем (20 мл) і сушили над безводним Na₂SO₄. Органічну частину фільтрували й концентрували під вакуумом. Отриманий неочищений матеріал очищали колоночною хроматографією на Isolera (елюент: 25 % EtOAc/PE; силікагель: 230-400 меш) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. Вихід: 28 % (220 мг, біла тверда речовина).

LCMS: (спосіб E) 550,8 (M⁺⁺H), Rt. 3,22 хв, 92,74 % (макс.). HPLC: (спосіб B) Rt. 6,15 хв, 94,48 % (макс.).

Проміжна сполука 19

Метил (S)-3-((3,3-дибутил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)-2-гідроксипропаноат і метил (R)-3-((3,3-дибутил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)-2-гідроксипропаноат



Два енантіомера рацемічного метил 3-((3,3-дибутил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)-2-гідроксипропаноату (проміжна сполука 18; 216 мг, 0,39 ммоль) розділяли за допомогою хіральної SFC (спосіб A). Матеріал концентрували під вакуумом при 40 °С. Перша елюйована фракція відповідає енантіомеру 1, а друга елюйована фракція відповідає енантіомеру 2. Абсолютна конфігурація двох енантіомерів невідома.

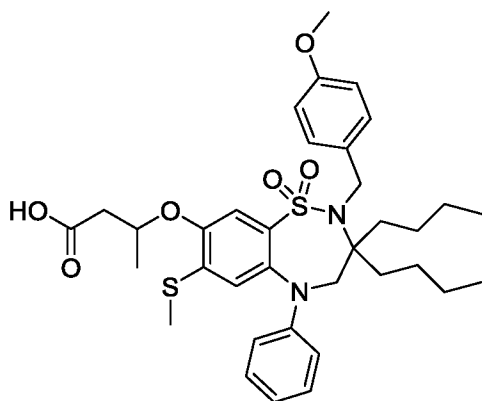
Потім кожен із двох фракцій окремо обробляли для подальшого очищення. Отриманий залишок підкисляли розведеною HCl (1,5 н., pH ~ 4) і водний шар екстрагували EtOAc (3×5 мл). Об'єднаний органічний шар промивали водою (10 мл) і розсолем (10 мл) і сушили над безводним Na₂SO₄. Органічну частину фільтрували й концентрували під вакуумом при 40 °С з одержанням очищеного енантіомера зазначеної в заголовку сполуки.

Енантіомер 1. Вихід: 46 % (100 мг, безбарвна смолиста речовина). LCMS: (спосіб E) 551,2 (M⁺⁺ H), Rt. 2,77 хв, 98,09 % (макс.). Хіральна SFC: (спосіб A) Rt. 3,58 хв, 99,10 % (макс.).

Енантіомер 2. Вихід: 41 % (90 мг, безбарвна смолиста речовина). LCMS: (спосіб E) 551,1 (M⁺⁺ H), Rt. 2,77 хв, 91,29 % (макс.). Хіральна SFC: (спосіб A) Rt. 4,59 хв, 99,24 % (макс.).

Проміжна сполука 20

3-((3,3-дибутил-2-(4-метоксибензил)-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)бутанова кислота

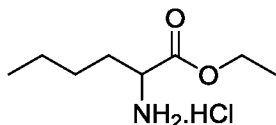


До розчину, що перемішується, 3,3-дибутил-8-гідрокси-2-(4-метоксибензил)-7-(метилтіо)-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін 1,1-діоксиду (300 мг, 0,52 ммоль) в THF (10 мл), додавали трет-бутоксид калію (65 мг, 0,58 ммоль) і β-бутиролактон (68 мг, 0,79 ммоль) і нагрівали реакційну суміш протягом 16 годин при 60 °С. Після завершення реакції (під контролем TLC) реакційну суміш гасили розведеною HCl (1,5 н., 5 мл) і водний шар екстрагували EtOAc (2×10 мл). Об'єднаний органічний шар промивали водою (10 мл) і розсолем (10 мл) і сушили над безводним Na₂SO₄. Органічну частину фільтрували й концентрували під вакуумом. Отриманий неочищений матеріал очищали колоночною хроматографією на Isolera (елюент: 40 % EtOAc/PE; силікагель: 230-400 меш) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. Вихід: 72 % (250 мг, безбарвна смолиста речовина).

LCMS: (спосіб E) 655,3 (M⁺⁺H), Rt. 3,03 хв, 89,11 % (макс.).

Проміжна сполука 21

Етил 2-аміногексаноат гідро хлорид

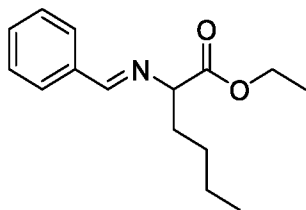


До розчину, що перемішується, DL-норлейцину (100 г, 0,76 моль) в етанолі (1 л) додавали тіонілхлорид (60,8 мл, 0,84 моль) при 0 °С і нагрівали реакційну суміш протягом 16 годин при 80 °С. Після завершення реакції реакційну суміш концентрували під вакуумом з одержанням сирови зазначеної в заголовку сполуки, яку використовували як таку на наступній стадії без якого-небудь додаткового очищення. Вихід: 97 % (145 г, коричнева смолиста тверда речовина).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,80 (с, 3H), 4,33-4,23 (м, 2H), 4,09-4,07 (м, 1H), 2,09-2,04 (м, 2H), 1,61-1,56 (м, 1H), 1,48-1,33 (м, 6H), 1,03-0,88 (м, 3H).

Проміжна сполука 22

Етил(E)-2-(бензиліденаміно)гексаноат



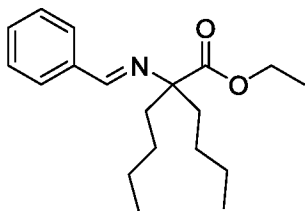
До розчину, що перемішується, гідрохлориду етил 2-аміногексаноату (проміжна сполука 21; 145 г, 0,74 моль) в DCM (1,5 л) додавали триетиламін (124 мл, 1,2 моль) при 0 °С протягом 30 хвилин. Потім до реакційної суміші при 0 °С порціями додавали сульфат магнію (89,2 г, 0,74 моль). Потім до реакційної суміші додавали бензальдегід (75,6 мл, 0,74 моль) при 0 °С протягом 20 хвилин і потім реакційну суміш перемішували протягом 16 годин за кімнатної температури. Після завершення реакції (під контролем TLC) реакційну суміш фільтрували через целіт і фільтрат концентрували під вакуумом. Отриманий неочищений продукт розчиняли в петролейному ефірі (1000 мл), знову фільтрували через целіт і фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. Цей неочищений матеріал у такому виді направляли на наступну стадію без якого-небудь додаткового очищення. Вихід: 98 % (180 г,

коричнева рідина).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,30 (с, 1H), 7,82-7,80 (м, 2H), 7,47-7,42 (м, 3H), 4,26-4,20 (м, 2H), 3,99-3,95 (м, 1H), 2,06-2,00 (м, 1H), 1,96-1,89 (м, 1H), 1,40-1,24 (м, 7H), 0,95-0,91 (м, 3H).

Проміжна сполука 23

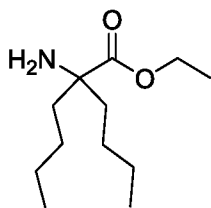
5 Етил (Е)-2-(бензиліденаміно)-2-бутилгексаноат



10 До розчину, що перемішується, NaH (60 %, 29,1 г, 0,73 моль) в DMF (250 мл) при 0 °С повільно додавали розчин етил (Е)-2-(бензиліденаміно)гексаноату (проміжна сполука 22; 180 г, 0,73 моль) в DMF (250 мл) протягом 30 хвилин. Реакційну суміш перемішували 1,5 години за кімнатної температури. Потім додавали розчин н-бутильодиду (82,7 мл, 0,73 моль) в DMF (250 мл) при 0 °С і перемішували реакційну суміш протягом 1 години за кімнатної температури. Після завершення реакції (під контролем TLC) реакційну суміш розбавляли водою (1000 мл) і водний шар екстрагували петролейним ефіром (1000 мл). Органічний шар промивали розсолем (200 мл) і сушили над безводним Na₂SO₄. Органічну частину концентрували під вакуумом, і отриманий неочищений матеріал відправляли на наступну стадію без якого-небудь додаткового очищення. Вихід: 95 % (210 г, коричнева рідина).

Проміжна сполука 24

20 Етил 2-аміно-2-бутилгексаноат

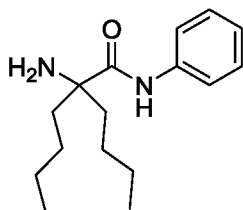


25 До розчину, що перемішується, етил (Е)-2-(бензиліденаміно)-2-бутилгексаноату (проміжна сполука 23; 210 г, 0,76 моль) у петролейному ефірі (1000 мл) додавали розведену HCl (1000 мл, 1,5 н.) при 0 °С, і реакційну суміш інтенсивно перемішували протягом 16 годин за кімнатної температури. Після завершення реакції (під контролем TLC) органічний шар відокремлювали й промивали EtOAc (2×100 мл). Потім водний шар підлужнювали (pH ~ 10), використовуючи розчин гідроксиду натрію, і екстрагували DCM (2×1000 мл). Об'єднану органічну частину промивали водою (2×1000 мл), розсолем (1000 мл) і сушили над безводним Na₂SO₄. Органічну частину концентрували у вакуумі, одержуючи зазначену в заголовку сполуку, яку відправляли на наступну стадію без якого-небудь додаткового очищення. Вихід: 52 % (85 г, коричнева рідина).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 4,11-4,04 (м, 2H), 1,78-1,61 (м, 4H), 1,60-1,51 (м, 3H), 1,50-1,22 (м, 7H), 1,20-0,99 (м, 3H), 0,95-0,75 (м, 6H).

35 Проміжна сполука 25

2-аміно-2-бутил-N-фенілгексанамід



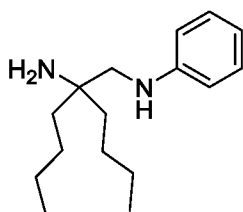
40 До розчину, що перемішується, аніліну (19,1 мл, 209 ммоль) в THF (250 мл) при -78 °С краплями протягом 30 хвилин додавали n-BuLi (2,6 М у гексані, 250,7 мл, 627 ммоль) і перемішували реакційну суміш протягом 45 хвилин за температури від -25 °С до -30 °С. Потім

до реакційної суміші додавали розчин етил 2-аміно-2-бутилгексаноату (проміжна сполука 24; 45 г, 209 ммоль) в THF (200 мл) при -78 °C і перемішували реакційну суміш протягом 2 годин при цій температурі. Після завершення реакції (під контролем TLC) реакційну суміш гасили при -78 °C ізопропанолом (100 мл), а потім крижаною водою (500 мл), і реакційну суміш залишали перемішуватися протягом 1 години за температури кімнатна температура. Водну частину екстрагували EtOAc (2×250 мл), і об'єднаний органічний шар промивали водою (2×50 мл). Органічну частину сушили над безводним Na₂SO₄ і концентрували під вакуумом, одержуючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді неочищеної речовини. Отриманий неочищений матеріал розчиняли в петролейному ефірі (1000 мл), промивали 30 % метанолом у воді (2×250 мл) і сушили над безводним Na₂SO₄. Органічну частину концентрували під вакуумом, і отриману неочищену речовину направляли на наступну стадію без якого-небудь додаткового очищення. Вихід: 60 г (неочищена речовина, коричнева рідина).

LCMS: (спосіб A) 263,3 (M +), Rt. 1,29 хв, 95,84 % (макс).

Проміжна сполука 26

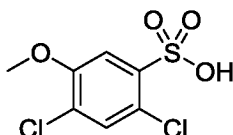
2-бутил-N1-фенілгексан-1,2-діамін



До розчину, що перемішується, 2-аміно-2-бутил-N-фенілгексанаміду (проміжна сполука 25; 100 г, 0,38 моль) в THF (1 л) додавали комплекс диметилсульфіду й борану (2 M у THF, 476 мл, 0,95 моль) при 0 °C, і нагрівали реакційну суміш протягом 16 годин при 70 °C. Після завершення реакції (під контролем TLC) реакційну суміш гасили метанолом (300 мл) при 0 °C і нагрівали реакційну суміш протягом 2 годин при 70 °C. Потім реакційну суміш концентрували під вакуумом. Отриманий залишок розчиняли в EtOAc (1000 мл), і органічний шар промивали водою (2×300 мл) і сушили над безводним Na₂SO₄. Органічну частину концентрували у вакуумі й отриманий неочищений матеріал очищали колоночною хроматографією на Isolera (елюент: 0-25 % EtOAc у гексані; силікагель: 230-400 меш) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. Вихід: 39 % (37 г, коричнева рідина).

Проміжна сполука 27

2,4-дихлор-5-метоксибензолсульфоновна кислота

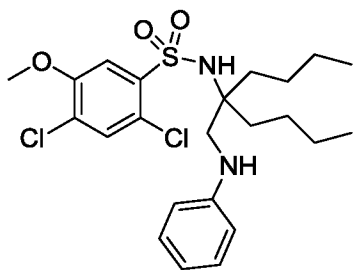


До розчину, що перемішується, хлорсульфонової кислоти (60 мл) при 0 °C порціями додавали 2,4-дихлоранізол (20 г, 113 ммоль) і перемішували реакційну суміш протягом 3 годин за температури від 0 до 10 °C. Після завершення реакції (під контролем TLC) реакційну суміш виливали на колотий лід при інтенсивному перемішуванні й отриману тверду речовину відфільтровували. Тверду речовину промивали кілька разів крижаною водою (50 мл), петролейним ефіром (50 мл), а потім сушили у вакуумі з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. Вихід: 70 % (19 г, брудно-біла тверда речовина).

LCMS: (спосіб A) 255,0 (M + -H), Rt. 2,66 хв, 96,06 % (макс.).

Проміжна сполука 28

2,4-дихлор-5-метокси-N-(5-((феніламіно)метил)нонан-5-іл) бензолсульфонамід

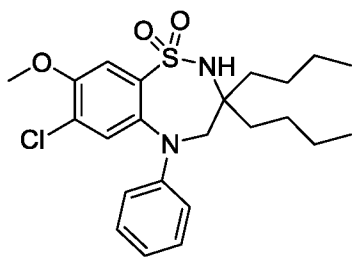


Розчин 2,4-дихлор-5-метоксибензолсульфонової кислоти (проміжна сполука 27; 10 г, 41,5 ммоль) в SOCl_2 (20 мл) нагрівали протягом 12 годин при 70°C . Після повної витрати вихідного матеріалу реакційну суміш концентрували під вакуумом і отриманий залишок розчиняли в THF (50 мл). Розчин триетиламіну (17 мл, 124,7 ммоль) в THF (100 мл), а потім додавали 2-бутил-N1-фенілгексан-1,2-діамін (проміжна сполука 26; 12,4 г, 49,9 ммоль) при 0°C і перемішували реакційну суміш 4 години за кімнатної температури. Після завершення реакції (під контролем TLC) реакційну суміш гасили крижаною водою (30 мл) і водний шар екстрагували EtOAc (2×100 мл). Об'єднаний органічний шар промивали водою (100 мл) і розсолем (100 мл) і сушили над безводним Na_2SO_4 . Органічну частину фільтрували й концентрували під вакуумом. Отриманий неочищений матеріал очищали колоночною хроматографією на Isolera (елюент: 25-35 % EtOAc/PE; силікагель: 230-400 меш) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. Вихід: 40 % (8 г, брудно-біла тверда речовина).

LCMS: (спосіб E) 487,1 (M++H), Rt. 2,93 хв, 43,66 % (макс.).

Проміжна сполука 29

3,3-дибутил-7-хлор-8-метокси-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін 1,1-діоксид

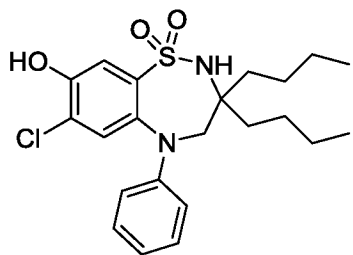


До розчину, що перемішується, 2,4-дихлор-5-метокси-N-(5-((феніламіно)метил)нонан-5-іл)бензолсульфонамід (проміжна сполука 28; 4 г, 8,21 ммоль) в DMF (20 мл), додавали безводний K_2CO_3 (2,26 г, 16,42 ммоль) і порошок міді (0,52 г, 8,21 ммоль) і нагрівали реакційну суміш протягом 16 годин при 120°C . Після завершення реакції (під контролем TLC) реакційну суміш фільтрували через целіт, і шар целіту промивали DCM (10 мл). Фільтрат концентрували у вакуумі й отриманий неочищений матеріал очищали колоночною хроматографією Isolera (елюент: 2-20 % EtOAc/PE; силікагель: 230-400 меш) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. Вихід: 24 % (900 мг, тверда речовина брудно-білого кольору).

LCMS: (спосіб E) 451,1 (M++H), Rt. 2,96 хв, 34,15 % (макс.).

Проміжна сполука 30

3,3-дибутил-7-хлор-8-метокси-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін 1,1-діоксид



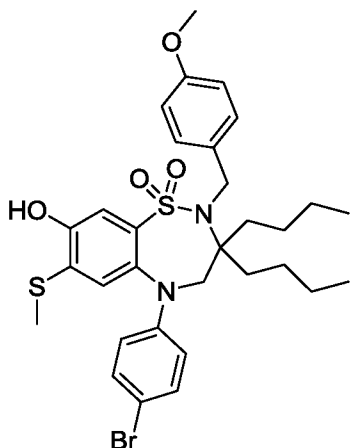
До розчину 3,3-дибутил-7-хлор-8-метокси-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін 1,1-діоксиду (проміжна сполука 29; 0,9 г 1,2 ммоль) в DCM (4 мл) при -78°C , додавали VBr_3 (1 M в DCM; 4 мл, 4 ммоль) і перемішували реакційну суміш протягом 3 год. за температури від -10°C до 0°C . Після завершення реакції (під контролем TLC) реакційну суміш гасили крижаною

водою (10 мл). Органічний шар промивали водою (10 мл) і розсолем (10 мл). Органічну частину сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували й концентрували під вакуумом. Отриманий неочищений матеріал очищали колоночною хроматографією на Isolera (елюент: 20 % EtOAc/PE; силікагель: 230-400 меш) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. Вихід: 22 % (195 мг, жовта смолиста речовина).

LCMS: (спосіб E) 437,1 (M^{++}H), Rt. 2,80 хв, 53,01 % (макс.).

Проміжна сполука 31

5-(4-бромфеніл)-3,3-дибутил-8-гідрокси-2-(4-метоксибензил)-7-(метилтіо)-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін 1,1-діоксид

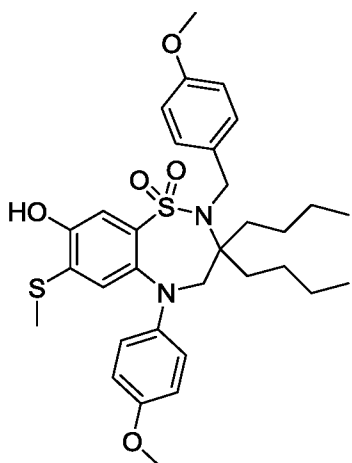


До розчину, що перемішується, 3,3-дибутил-8-гідрокси-2-(4-метоксибензил)-7-(метилтіо)-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін 1,1-діоксиду (3 г, 5,27 ммоль) в DMF (18 мл) при 0 °C додавали розчин N-бромсукциніміду (1,03 г, 5,80 ммоль) в DMF (12 мл), і перемішували реакційну суміш протягом 2 годин за кімнатної температури. Після завершення реакції (під контролем TLC) реакційну суміш виливали в крижану воду (20 мл), перемішували й фільтрували. Отриману тверду речовину очищали колоночною хроматографією на Isolera (елюент: 25 % EtOAc/PE; силікагель: 230-400 меш) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. Вихід: 82 % (2,8 г, біла тверда речовина).

LCMS: (спосіб B) 648,2 ($\text{M}^{++} 2$), Rt. 4,65 хв, 67,27 % (макс.).

Проміжна сполука 32

3,3-дибутил-8-гідрокси-2-(4-метоксибензил)-5-(4-метоксифеніл)-7-(метилтіо)-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін 1,1-діоксид



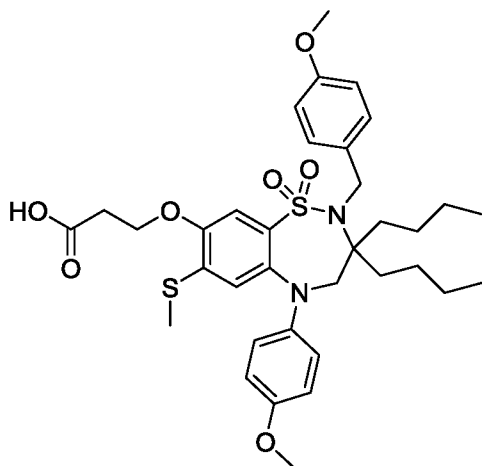
До розчину 5-(4-бромфеніл)-3,3-дибутил-8-гідрокси-2-(4-метоксибензил)-7-(метилтіо)-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін 1,1-діоксиду (проміжна сполука 31; 2,0 г, 3,09 ммоль) в DMF (20 мл) при 0 °C, додавали бромід міді (44 мг, 0,31 ммоль), а потім свіжоприготовлений розчин метоксиду натрію (приготовлений in situ шляхом додавання натрію (0,35 г, 15,4 ммоль) до сухого метанолу (10 мл)). Потім реакційну суміш нагрівали протягом 24 годин при 100 °C. Після завершення реакції (під контролем UPLC) реакційну суміш гасили розведеною HCl (1,5 н., 10

мл) і водний шар екстрагували сумішшю EtOAc і PE (1:1) (2×30 мл). Об'єднаний органічний шар промивали водою (50 мл) і розсолон (50 мл) і сушили над безводним Na₂SO₄. Органічну частину фільтрували й концентрували під вакуумом. Отриманий неочищений матеріал очищали колоночною хроматографією на Isolera (елюент: 20 % EtOAc/PE; силікагель: 230-400 меш) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. Вихід: 81 % (1,5 г, біло-жовта тверда речовина).

LCMS: (спосіб E) 599,3 (M ++ H), Rt. 3,38 хв, 99,50 % (макс.).

Проміжна сполука 33

3-((3,3-дибутил-2-(4-метоксибензил)-5-(4-метоксифеніл)-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси) пропанова кислота

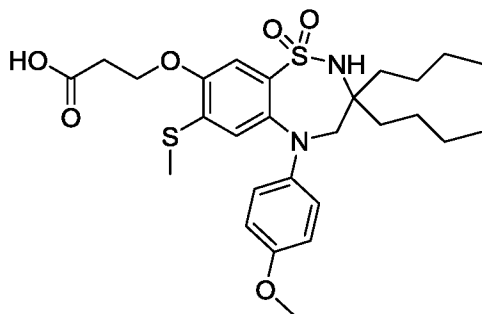


До розчину 3,3-дибутил-8-гідрокси-2-(4-метоксибензил)-5-(4-метоксифеніл)-7-(метилтіо)-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін 1,1-діоксиду (проміжна сполука 32; 1,5 г, 2,64 ммоль) в THF (20 мл), додавали трет-бутоксид калію (326 мг, 2,9 ммоль) і перемішували реакційну суміш протягом 10 хвилин при 0 °С. Потім додавали β-пропіолактон (209 мг, 2,9 ммоль) і перемішували реакційну суміш протягом 3 годин за кімнатної температури. Після завершення реакції (під контролем TLC) реакційну суміш гасили розведеною HCl (1,5 н., 20 мл) і водний шар екстрагували EtOAc (2×30 мл). Об'єднаний органічний шар промивали водою (30 мл) і розсолон (30 мл) і сушили над безводним Na₂SO₄. Органічну частину фільтрували й концентрували під вакуумом. Отриманий неочищений матеріал очищали колоночною хроматографією Isolera (елюент: 0-70 % EtOAc/PE; силікагель: 230-400 меш) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. Вихід: 48 % (850 мг, біла тверда речовина).

LCMS: (спосіб E) 670,8 (M++H), Rt. 3,37 хв, 94,99 % (макс.).

Проміжна сполука 34

3-((3,3-дибутил-5-(4-метоксифеніл)-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси) пропанова кислота



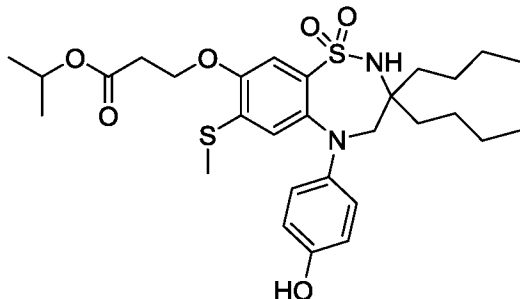
До розчину 3-((3,3-дибутил-2-(4-метоксибензил)-5-(4-метоксифеніл)-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси) пропанової кислоти (проміжна сполука 33; 850 мг, 1,27 ммоль) у толуолі (10 мл) додавали трифеніламін (621 мг, 2,54 ммоль) і перемішували реакційну суміш протягом 10 хвилин при 0 °С. Потім додавали TFA (1,9 мл, 25,4 ммоль) і реакційній суміші давали можливість перемішуватися протягом 16 годин за кімнатної температури. Після завершення реакції (під контролем TLC) реакційну суміш концентрували під вакуумом. Отриманий неочищений матеріал очищали колоночною хроматографією Isolera

(елюент: 0-5 % MeOH/DCM; силікагель: 230-400 меш) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. Вихід: 92 % (650 мг, тверда речовина брудно-білого кольору).

LCMS: (спосіб E) 550,8 (M++H), Rt. 3,24 хв, 94,98 % (макс.).

Проміжна сполука 35

- 5 Ізопропіл-3-((3,3-дибутил-5-(4-гідроксифеніл)-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси) пропаноат



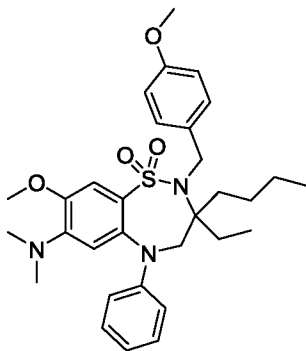
- 10 До розчину 3-((3,3-дибутил-5-(4-метоксифеніл)-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси) пропанової кислоти (проміжна сполука 34; 300 мг, 0,54 ммоль) в DCM (10 мл) при -78 °C, додавали BBr₃ (1,1 мл, 1,09 ммоль) і перемішували реакційну суміш протягом 2 годин при -30 °C. Після завершення реакції (під контролем UPLC) реакційну суміш гасили ізопропіловим спиртом і концентрували під вакуумом. Отриманий неочищений матеріал
- 15 очищали колоночною хроматографією Isolera (елюент: 0-5 % MeOH/DCM; силікагель: 230-400 меш) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. Вихід: 150 мг (брудно-біла тверда речовина).

LCMS: (спосіб A) 578,8 (M++H), Rt. 2,88 хв, 83,38 % (макс.).

- 20 (Примітка: під час гасіння ізопропіловим спиртом спостерігається продукт етерифікації бажаної сполуки, на що вказує LCMS)

Проміжна сполука 36

3-бутил-7-(диметиламіно)-3-етил-8-метокси-2-(4-метоксибензил)-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін 1,1-діоксид

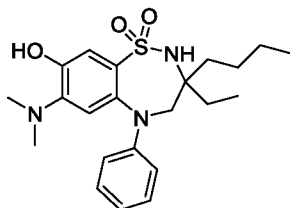


25

- До дегазованого розчину 7-бром-3-бутил-3-етил-8-метокси-2-(4-метоксибензил)-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін 1,1-діоксиду (проміжна сполука 13; 3,5 г, 6,34 ммоль) в 1,4-діоксані (35 мл) додавали трет-бутоксид натрію (1,2 г, 12,6 ммоль), ксантфос (0,073 г, 0,13 ммоль) і Pd₂dba₃ (0,058 г, 0,06 ммоль), і розчин дегазували протягом 10 хвилин в атмосфері N₂. Додавали N,N-диметиламін (3,5 мл, 31,7 ммоль), і нагрівали реакційну суміш протягом 48 годин при 100 °C. Після завершення реакції (під контролем TLC) реакційну суміш концентрували й отриманий залишок розбавляли EtOAc (75 мл). Органічний шар промивали водою (2×75 мл) і розсолем (75 мл), сушили над безводним Na₂SO₄ і концентрували під вакуумом. Отриманий
- 30 сирий продукт очищали колоночною хроматографією на Isolera (елюент: 30 % EtOAc/PE; силікагель: 230-400 меш) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. Вихід: 40 % (1,4 г, коричнева смолиста речовина).

- 35 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,34-7,28 (м, 5H), 7,11-7,02 (м, 3H), 6,84 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,28 (с, 1H), 4,50. (шир. с, 2H), 4,12 (шир. с, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 2,68 (с, 6H), 1,42-1,25 (м, 2H), 1,19-1,05 (м, 2H), 0,95-0,81 (м, 4H), 0,73-0,58 (м, 6H). LCMS: (спосіб E) 552,1 (M++H), Rt. 2,80 хв., 81,8 % (макс.).
- 40

Проміжна сполука 37
3-бутил-7-(диметиламіно)-3-етил-8-гідрокси-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін
1,1-діоксид



5

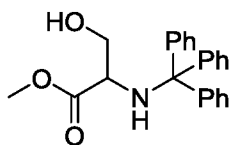
До розчину, що перемішується, 3-бутил-7-(диметиламіно)-3-етил-8-метокси-2-(4-метоксибензил)-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін 1,1-діоксиду (проміжна сполука 36; 0,7 г, 1,22 ммоль) в DMF (10 мл), додавали метоксид натрію (0,5 г, 6,32 ммоль) і нагрівали реакційну суміш протягом 16 годин при 100 °С. По завершенню реакції (контролювали за допомогою TLC і LCMS) реакційну суміш концентрували під вакуумом і отриманий залишок розбавляли EtOAc (20 мл). Органічний шар промивали водою (2×20 мл) і розсолем (20 мл), сушили над безводним Na₂SO₄ і концентрували під вакуумом. Отриманий сирий продукт очищали колоночною хроматографією на Isolera (елюент: 70 % EtOAc/PE; силікагель: 230-400 меш) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. Вихід: 60 % (0,4 г, брудно-біла тверда речовина).

LCMS: (спосіб E) 418,2 (M⁺⁺H), Rt. 2,14 хв, 88,9 % (макс).

Проміжна сполука 38

Метил тритилсерінат

20

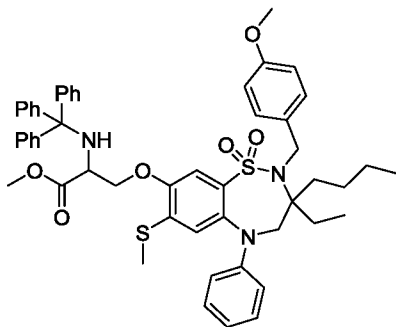


До розчину, що перемішується, гідрохлориду метилсерінату (0,65 г, 0,5 ммоль) в DCM (10 мл) додавали триетиламін (2 мл, 1,50 ммоль) і реакційну суміш охолоджували до 0 °С. Потім додавали тритилхлорид (1,67 г, 0,6 ммоль) і перемішували реакційну суміш протягом 16 годин за кімнатної температури. Після завершення реакції (під контролем TLC) реакційну суміш гасили водою (10 мл) і водний шар екстрагували DCM (2×10 мл). Об'єднаний органічний шар промивали водою (10 мл) і розсолем (10 мл) і сушили над безводним Na₂SO₄. Органічну частину фільтрували й концентрували під вакуумом. Отриманий неочищений матеріал очищали колоночною хроматографією на Isolera (елюент: 7 % EtOAc/PE; силікагель: 230-400 меш) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. Вихід: 33 % (0,7 г, біла тверда речовина).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,54-7,50 (м, 6H), 7,32-7,27 (м, 6H), 7,24-7,20 (м, 3H), 3,74-3,72 (м, 1H), 3,62-3,51 (м, 2H), 3,33 (с, 3H), 3,00 (шир. с., 1H), 2,33 (шир. с., 1H).

Проміжна сполука 39

Метил О-(3-бутил-3-етил-2-(4-метоксибензил)-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)-N-тритилсерінат.



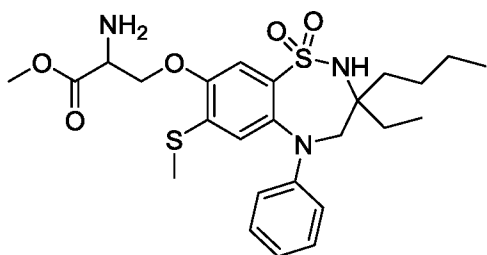
До розчину, що перемішується, 3-бутил-3-етил-8-гідрокси-2-(4-метоксибензил)-7-(метилтіо)-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5 бензотіадіазепін 1,1-діоксиду (проміжна сполука 14; 400 мг, 0,74

ммоль) у толуолі (10 мл) при 0 °С, додавали трифенілфосфін (388 мг, 1,48 ммоль) і метилтритилсерінат (проміжна сполука 38; 333 мг, 0,88 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 5 хвилин, потім краплями додавали DIAD (225 мг, 1,11 ммоль) при 0 °С і нагрівали реакційну суміш протягом 3 годин при 120 °С. Після завершення реакції (під контролем TLC) реакційну суміш концентрували під вакуумом. Отриманий залишок розбавляли водою (10 мл) і водний шар екстрагували EtOAc (2×10 мл). Об'єднаний органічний шар промивали водою (10 мл) і розсолон (10 мл) і сушили над безводним Na₂SO₄. Органічну частину фільтрували й концентрували під вакуумом. Отриманий неочищений матеріал очищали колоночною хроматографією Isolera (елюент: 10-25 % EtOAc/PE; силікагель: 230-400 меш) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. Вихід: 99 % (660 мг, тверда речовина брудно-білого кольору).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ. 7,45-7,44 (м, 7H), 7,32-7,26 (м, 11H), 7,20-7,17 (м, 3H), 7,06 (с, 1H), 6,91-6,89 (м, 4H), 4,25 (с, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,74 (д, J=0,4 Гц, 2H), 3,19 (т, J=0,4 Гц, 4H), 3,15 (с, 2H), 2,11 (с, 3H), 1,24-1,23 (м, 3H), 1,21-1,13 (м, 2H), 0,99 (с, 3H), 0,66 (с, 6H).

Проміжна сполука 40

Метил О-(3-бутил-3-етил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл) серінат

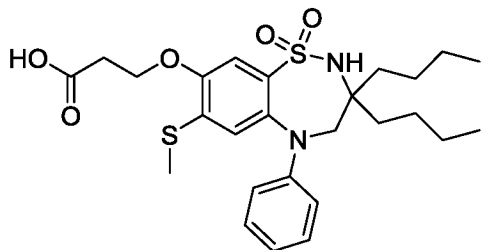


До розчину, що перемішується, метил-О-(3-бутил-3-етил—2-(4-метоксибензил)-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)-N-тритилсеріната (проміжна сполука 39; 300 мг, 0,44 ммоль) у толуолі (5 мл) при 0 °С, додавали трифеніламін (166 мг, 0,67 ммоль) і TFA (774 мг, 6,78 ммоль), і перемішували реакційну суміш протягом 16 годин за кімнатної температури. Після завершення реакції (під контролем TLC) реакційну суміш виливали в крижану воду (10 мл), і водний шар екстрагували EtOAc (2×10 мл). Об'єднаний органічний шар промивали водою (10 мл) і розсолон (10 мл). Потім органічну частину сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували й концентрували під вакуумом. Отриманий неочищений матеріал очищали колоночною хроматографією Isolera (елюент: 25 % MeOH/DCM; силікагель: 230-400 меш) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. Вихід: 79 % (140 мг, зелена тверда речовина).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,36-7,29 (м, 4H), 7,20-7,14 (м, 2H), 7,02-6,98 (м, 1H), 6,52 (с, 1H), 4,42 (с, 1H), 4,33 (с, 2H), 3,78-3,72 (м, 5H), 2,08 (с, 3H), 1,40-1,35 (м, 2H), 1,28-1,24 (м, 2H), 1,20-1,15 (м, 3H), 1,13-1,08 (м, 3H), 1,04-0,97 (м, 6H). LCMS: (спосіб E) 522,3 (M++H), Rt. 2,51 хв, 92,42 % (макс.).

Приклад 1

3-((3,3-дибутил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси) пропанова кислота



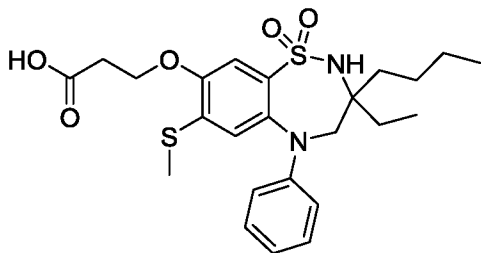
До розчину, що перемішується, 3-((3,3-дибутил-2-(4-метоксибензил)-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)пропанової кислоти (проміжна сполука 2; 15 г, 23,41 ммоль) у сухому DCM (150 мл) при 0 °С, додавали TFA (45 мл) і триетилсилан (45 мл) і перемішували реакційну суміш протягом 3 годин за кімнатної температури. Після завершення реакції (під контролем LCMS) реакційну суміш розбавляли крижаною водою (25 мл). Водний шар екстрагували EtOAc (2×100 мл). Об'єднаний органічний

шар сушили над безводним Na_2SO_4 і упарювали у вакуумі. Отриманий неочищений матеріал очищали препаративною HPLC (спосіб D) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. Вихід: 47 % (5,8 г, брудно-біла тверда речовина).

1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 12,44 (шир. 3, 1H), 7,29-7,19 (м, 4H), 7,18-7,02 (м, 2H), 6,98-6,89 (м, 1H), 6,58-6,54 (м, 1H), 4,22 (т, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,95-3,72 (м, 2H), 2,70 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 2,08 (с, 3H), 1,53-1,24 (м, 6H), 1,08-1,01 (м, 6H), 0,77-0,73 (м, 6H). LCMS: (спосіб D) 521,3 (M^{++}H), Rt. 2,92 хв, 99,24 % (макс.). HPLC: (спосіб B) Rt. 6,22 хв, 98,91 % (макс.).

Приклад 2

3-((3-бутил-3-етил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси) пропанова кислота

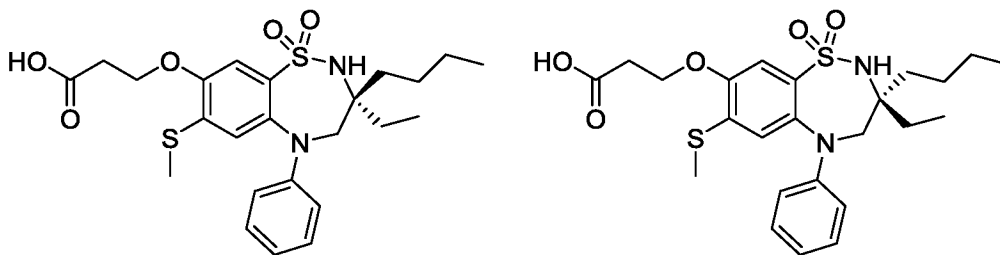


До розчину, що перемішується, 3-((3-бутил-3-етил-2-(4-метоксибензил)-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси) пропанової кислоти (проміжна сполука 15; 550 мг, 0,9 ммоль) в DCM (6 мл), додавали TFA (2 мл) і триетилсилан (2 мл) і перемішували суміш 3 години за кімнатної температури. Після завершення реакції (під контролем TLC) реакційну суміш концентрували під вакуумом. Отриманий неочищений матеріал очищали колоночною хроматографією на Isolera (елюент: 20-60 % EtOAc/PE; силікагель: 230-400 меш) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. Вихід: 67 % (300 мг, біла тверда речовина).

1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,34-7,30 (м, 3H), 7,17 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,02 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,62 (с, 1H), 4,30 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,89 (с, 2H), 2,81 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,10 (с, 3H), 1,85-1,58 (м, 2H), 1,56-1,41 (м, 2H), 1,40-1,25 (м, 1H), 1,23-0,95 (м, 3H), 1,07-0,79 (м, 6H). LCMS: (спосіб A) 493,2 (M^{++}H), Rt. 2,65 хв, 94,21 % (макс.). HPLC: (спосіб B) Rt. 5,62 хв, 94,00 % (макс.).

Приклади 3 і 4

(S)-3-((3-бутил-3-етил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси) пропанова кислота й (R)-3-((3-бутил-3-етил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси) пропанова кислота



Два енантіомера рацемічної 3-((3-бутил-3-етил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси) пропанової кислоти (300 мг, 0,61 ммоль) розділяли за допомогою хіральної SFC (спосіб F). Матеріал концентрували під вакуумом при 40 °С. Перша елюювана фракція відповідає енантіомеру 1, а друга елюювана фракція відповідає енантіомеру 2. Абсолютна конфігурація двох енантіомерів невідома.

Потім кожен із двох фракцій окремо обробляли для подальшого очищення. Отриманий залишок підкисляли розведеною HCl (1,5 н., $\text{pH} \sim 4$) і водний шар екстрагували EtOAc (3×15 мл). Об'єднаний органічний шар промивали водою (15 мл) і розсолем (15 мл) і сушили над безводним Na_2SO_4 . Органічну частину фільтрували й концентрували під вакуумом при 40 °С з одержанням очищеного енантіомера зазначеної в заголовку сполуки.

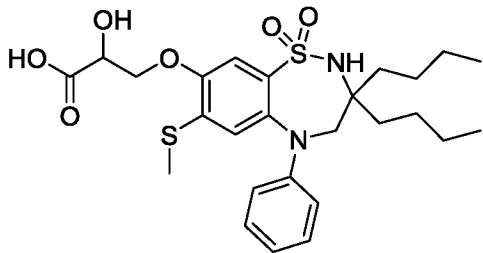
Енантіомер 1. Вихід: 25 % (75 мг, коричнева-біло-коричнева тверда речовина). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 12,42 (с, 1H), 7,28-7,20 (м, 4H), 7,09-7,07 (м, 1H), 6,93 (т, $J=6,8$ Гц, 1H), 6,59 (с, 1H), 4,23 (т, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,78 (ш.с, 2H), 2,77-2,69 (м, 2H), 2,09 (с, 3H), 1,73-1,59 (м, 1H),

1,56-1,47 (м, 1H), 1,41-1,32 (м, 2H), 1,12-1,28 (м, 2H), 1,10-0,97 (м, 3H), 0,76 (т, J=7,2 Гц, 6H). LCMS: (спосіб E) 493,2 (M++H), Rt. 2,54 хв, 95,95 % (макс.). HPLC: (спосіб B) Rt. 5,62 хв, 95,16 % (макс.). Хіральна SFC: (спосіб H) Rt. 5,11 хв, 98,47 % (макс.).

Енантіомер 2. Вихід: 33 % (100 мг, коричнева-біло-коричнева тверда речовина). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 12,39 (с, 1H), 7,27-7,19 (м, 4H), 7,06 (д, J=6,0 Гц, 2H), 6,92 (т, J=6,8 Гц, 1H), 6,58 (с, 1H), 4,22 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,78 (шир. с, 2H), 2,70 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,08 (с, 3H), 1,71-1,57 (м, 1H), 1,56-1,45 (м, 1H), 1,44-1,31 (м, 2H), 1,29-1,17 (м, 1H), 1,14-0,88 (м, 3H), 0,75-0,71 (м, 6H). LCMS: (спосіб E) 493,2 (M++H), Rt. 2,54 хв, 93,60 % (макс.). HPLC: (спосіб B) Rt. 5,62 хв, 92,78 % (макс.). Хіральна SFC: (спосіб H) Rt. 5,91 хв, 97,35 % (макс.).

Приклад 5

3-((3,3-дибутил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)-2-гідроксипропанова кислота

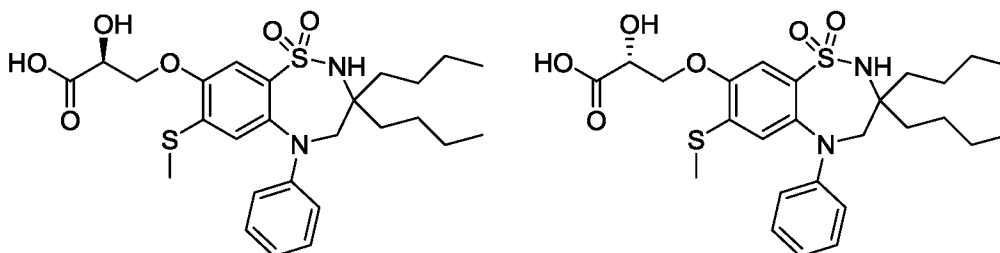


До розчину, що перемішується, 3-((3,3-дибутил-2-(4-метоксибензил)-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)-2-гідроксипропанової кислоти (проміжна сполука 17; 200 мг, 0,3 ммоль) в DCM (10 мл), додавали TFA (0,6 мл, 3 обсяги) і триетилсилан (0,6 мл, 3 обсяги) і перемішували реакційну суміш протягом 16 годин за кімнатної температури. Після завершення реакції (під контролем TLC) реакційну суміш гасили крижаною водою (5 мл) і водний шар екстрагували DCM (2×5 мл). Об'єднаний органічний шар промивали водою (10 мл) і розсолем (10 мл) і сушили над безводним Na₂SO₄. Органічну частину фільтрували, концентрували під вакуумом і отриманий неочищений матеріал очищали препаративною HPLC (спосіб A) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. Вихід: 11 % (18 мг, біла тверда речовина).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,29-7,21 (м, 4H), 7,19-7,01 (м, 2H), 6,93 (т, J=7,2 Гц, 1H), 6,58 (с, 1H), 4,35. -4,17 (м, 1H), 4,03-3,91 (м, 2H), 3,51-3,35 (м, 2H), 2,10 (с, 3H), 1,56-0,97 (м, 12H), 0,75 (т, J=6,4 Гц, 6H). LCMS: (спосіб A) 537,3 (M++H), Rt. 2,73 хв, 94,57 % (макс.). HPLC: (спосіб B) Rt. 5,79 хв, 96,65 % (макс.).

Приклади 6 і 7

(S)-3-((3,3-дибутил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)-2-гідроксипропанова кислота й (R)-3-((3,3-дибутил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)-2-гідроксипропанова кислота



До розчину, що перемішується, енантіомера 1 метил-3-((3,3-дибутил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)-2-гідроксипропанової кислоти (проміжна сполука 19; 90 мг, 0,16 ммоль) в 1,4-діоксані (2 мл), додавали розведену HCl (6 н., 3 мл) і нагрівали реакційну суміш протягом 16 год. при 75 °C. Після завершення реакції (під контролем TLC) реакційну суміш розбавляли крижаною водою (2 мл) і водний шар екстрагували EtOAc (2×5 мл). Об'єднаний органічний шар промивали водою (5 мл) і розсолем (5 мл) і сушили над безводним Na₂SO₄. Органічну частину фільтрували, концентрували під вакуумом і отриманий неочищений матеріал розтирали з петролейним ефіром, одержуючи енантіомер 1 зазначеної в заголовку сполуки.

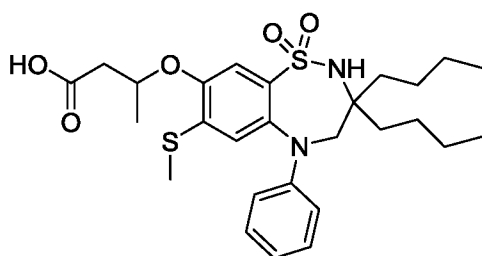
Енантіомер 2 зазначеної в заголовку сполуки одержували за допомогою тієї ж процедури, виходячи з 80 мг енантіомера 2 проміжної сполуки 19. Абсолютна конфігурація двох енантіомерів невідома.

Енантіомер 1. Вихід: 79 % (70 мг, біла тверда речовина). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 12,74 (шир. с, 1H), 7,26-7,22 (м, 4H), 7,13-7,11 (м, 2H), 6,95 (т, $J=6,8$ Гц, 1H), 6,56 (с, 1H), 4,35-4,33 (м, 1H), 4,24-4,15 (м, 2H), 3,78 (шир. с, 2H), 2,09 (с, 3H), 1,53-1,51 (м, 2H), 1,41-1,33 (м, 2H), 1,31-1,20 (м, 2H), 1,19-0,95 (м, 6H), 0,75 (т, $J=6,4$ Гц, 6H). LCMS: (спосіб D) 537,2 (M^{++}H), Rt. 2,86 хв, 93,83 % (макс.). HPLC: (спосіб A) Rt. 5,43 хв, 93,28 % (макс.). Хіральна SFC: (спосіб H) Rt. 3,34 хв, 100 % (макс.).

Енантіомер 2. Вихід: 64 % (50 мг, біла тверда речовина). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,30-7,22 (м, 4H), 7,13-7,11 (м, 2H), 6,97-6,95 (м, 1H), 6,56 (с, 1H), 4,27-4,22 (м, 2H), 4,16-4,12 (м, 1H), 3,83 (шир. с, 2H), 2,09 (с, 3H), 1,53-1,51 (м, 2H), 1,41-1,33 (м, 2H), 1,31-1,20 (м, 2H), 1,19-0,95 (м, 6H), 0,75 (т, $J=6,8$ Гц, 6H). LCMS: (спосіб D) 537,2 (M^{++}H), Rt. 2,86 хв, 96,22 % (макс.). HPLC: (спосіб A) Rt. 5,45 хв, 95,09 % (макс.). Хіральна SFC: (спосіб H) Rt. 1,85 хв, 100 % (макс.).

Приклад 8

3-((3,3-дибутил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)бутанова кислота

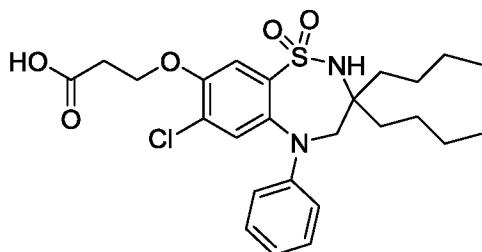


До розчину, що перемішується, 3-((3,3-дибутил-2-(4-метоксибензил)-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)бутанової кислоти (проміжна сполука 20; 250 мг, 0,38 ммоль) в DCM (10 мл), додавали TFA (0,75 мл, 3 обсяги) і триетилсилан (0,75 мл, 3 обсяги), і перемішували реакційну суміш протягом 1 години за кімнатної температури. Після завершення реакції (під контролем TLC) реакційну суміш гасили крижаною водою (5 мл) і водний шар екстрагували DCM (2x5 мл). Об'єднаний органічний шар промивали водою (10 мл) і розсолон (10 мл) і сушили над безводним Na_2SO_4 . Органічну частину фільтрували, концентрували під вакуумом і отриманий неочищений матеріал очищали препаративною HPLC (спосіб A) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. Вихід: 24 % (50 мг, біла тверда речовина).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,34-7,18 (м, 4H), 7,15-7,05 (м, 2H), 6,97-6,88 (м, 1H), 6,53 (с, 1H), 4,75-4,72 (м, 1H), 3,80 (с, 2H), 2,55-2,50 (м, 2H), 2,06 (с, 3H), 1,62-1,45 (м, 2H), 1,44-1,34 (м, 2H), 1,32-1,28 (м, 5H), 1,25-0,90 (м, 6H), 0,75-0,72 (м, 6H). LCMS: (спосіб A) 535,3 (M^{++}H), Rt. 2,95 хв, 98,47 % (макс.). HPLC: (спосіб B) Rt. 6,29 хв, 96,34 % (макс.).

Приклад 9

3-((3,3-дибутил-7-хлор-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)пропанова кислота



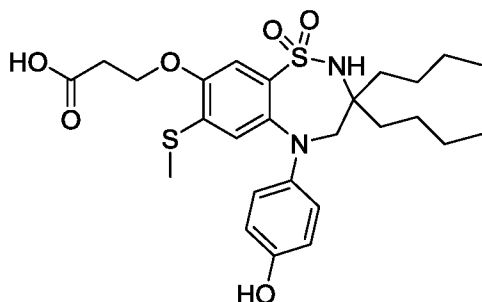
До розчину, що перемішується, 3,3-дибутил-7-хлор-8-гідрокси-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін 1,1-діоксиду (проміжна сполука 30; 200 мг, 0,45 ммоль) в THF (3 мл) при 0°C , додавали трет-бутоксид калію (56 мг, 0,5 ммоль) і перемішували реакційну суміш протягом 15 хвилин. Потім краплями додавали розчин β -пропіолактону (32 мг, 0,45 ммоль) в THF (1 мл) і перемішували реакційну суміш протягом 6 годин за кімнатної температури. Після завершення

реакції (під контролем TLC) реакційну суміш гасили розведеною HCl (1,5 н., 2 мл), а потім розбавляли водою (2 мл). Водний шар екстрагували EtOAc (2×5 мл), і об'єднаний органічний шар промивали водою (5 мл) і розсолем (5 мл). Органічну частину сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували й концентрували під вакуумом. Отриманий неочищений матеріал очищали колоночною хроматографією на Isolera (елюент: 3 % MeOH/DCM; силікагель: 230-400 меш) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. Вихід: 20 % (45 мг, біла тверда речовина).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,30 (шир. С, 1H), 7,62-7,43 (м, 1H), 7,40-7,27 (м, 3H), 7,26-7,12 (м, 2H), 7,09-6,98 (м, 1H), 6,80 (с, 1H), 4,25 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,87 (шир. с, 2H), 2,72 (т, J=6,0 Гц, 2H), 1,56-1,45 (м, 2H), 1,44-1,31 (м, 2H), 1,29-1,19 (м, 2H), 1,15-0,91 (м, 6H), 0,89-0,72 (м, 6H). LCMS: (спосіб E) 509,1 (M++H), Rt. 2,78 хв, 96,38 % (макс.). HPLC: (спосіб B) Rt. 6,18 хв, 96,38 % (макс.).

Приклад 10

3-((3,3-дибутил-5-(4-гідроксифеніл)-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси) пропанова кислота

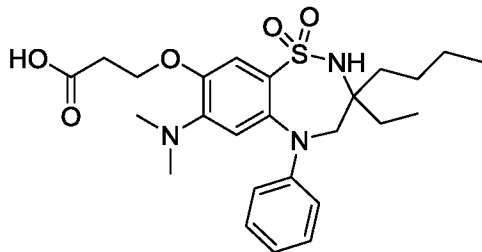


До розчину ізопропіл-3-((3,3-дибутил-5-(4-гідроксифеніл)-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси) пропаноату (проміжна сполука 35; 120 мг, 0,20 ммоль) в 1,4-діоксані (2 мл), додавали розведену HCl (6 н., 4 мл) і нагрівали реакційну суміш протягом 12 годин при 70 °С. Після завершення реакції (під контролем TLC) реакційну суміш розбавляли крижаною водою (5 мл) і водний шар екстрагували EtOAc (2×5 мл). Об'єднаний органічний шар промивали водою (5 мл) і розсолем (5 мл) і сушили над безводним Na₂SO₄. Органічну частину фільтрували й концентрували під вакуумом. Отриманий неочищений матеріал очищали колоночною хроматографією на Isolera (елюент: 40-50 % EtOAc/PE; силікагель: 230-400 меш) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. Вихід: 54 % (60 мг, біла тверда речовина).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,37 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,09-7,06 (м, 3H), 6,76 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,26 (с, 1H), 4,16 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,87 (с, 2H), 2,67 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,00 (с, 3H), 1,59-1,35 (м, 4H), 1,33-1,07 (м, 4H), 1,06-0,81 (м, 4H), 0,74 (т, J=6,8 Гц, 6H). LCMS: (спосіб E) 537,2 (M++H), Rt. 2,37 хв, 98,62 % (макс.). HPLC: (спосіб B) Rt. 5,22 хв, 98,80 % (макс.).

Приклад 11

3-((3-бутил-7-(диметиламіно)-3-етил-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси) пропанова кислота



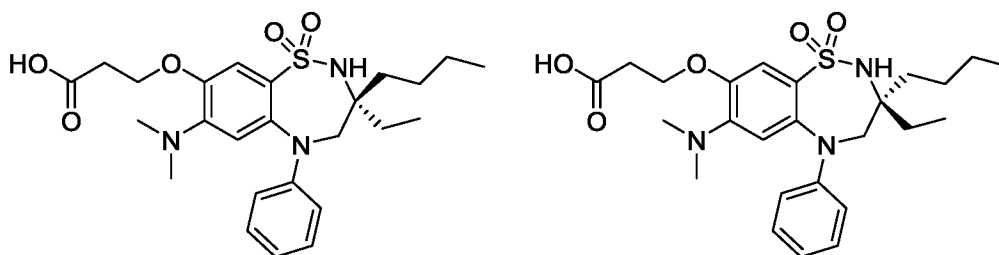
До розчину, що перемішується, 3-бутил-7-(диметиламіно)-3-етил-8-гідрокси-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін 1,1-діоксиду (Проміжна сполука 37; 600 мг, 1,43 ммоль) в THF (3 мл) при 0 °С, додавали трет-бутоксид калію (177 мг, 1,58 ммоль) і перемішували реакційну суміш протягом 15 хвилин. Потім краплями додавали розчин β-пропіолактону (103 мг, 1,43 ммоль) в THF (2 мл) і перемішували реакційну суміш протягом 3 годин за кімнатної температури. Після завершення реакції (під контролем TLC) реакційну суміш гасили розведеною HCl (1,5 н., 5 мл) і розбавляли водою (5 мл). Водний шар екстрагували EtOAc (2×20

мл), об'єднаний органічний шар промивали водою (20 мл) і розсолем (20 мл) і сушили над безводним Na₂SO₄. Органічну частину фільтрували й концентрували під вакуумом. Отриманий неочищений матеріал очищали колоночною хроматографією Isolera (елюент: 3-5 % MeOH/DCM; силікагель: 230-400 меш) і отриманий матеріал повторно очищали препаративною HPLC (спосіб А) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. Вихід: 6 % (42 мг, тверда речовина брудно-білого кольору).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 12,41 (с, 1H), 7,25 (т, J=8,0 Гц, 2H), 7,14-6,97 (м, 4H), 6,90 (т, J=6,8 Гц, 1H), 6,23 (с, 1H), 4,16 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,79 (с, 2H), 2,79-2,72 (м, 2H), 2,52 (с, 6H), 1,71-1,47 (м, 2H), 1,46-1,33 (м, 2H), 1,32-1,17 (м, 2H), 1,11-0,97 (м, 2H), 0,76-0,67 (м, 6H). LCMS: (спосіб E) 490,2 (M++H), Rt. 2,41 хв, 98,92 % (макс.). HPLC: (спосіб B) Rt. 4,28 хв, 99,05 % (макс.).

Приклади 12 і 13

(S)-3-((3-бутил-7-(диметиламіно)-3-етил-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси) пропанова кислота й (R)-3-((3-бутил-7-(диметиламіно)-3-етил-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси) пропанова кислота



Два енантіомера рацемічної 3-((3-бутил-7-(диметиламіно)- 3-етил-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси) пропанової кислоти (Приклад 11; 65 мг, 0,13 ммоль) розділяли хіральною SFC (спосіб I). Матеріал концентрували під вакуумом при 40 °С. Перша елюйована фракція відповідає енантіомеру 1, а друга елюйована фракція відповідає енантіомеру 2. Абсолютна конфігурація двох енантіомерів невідома.

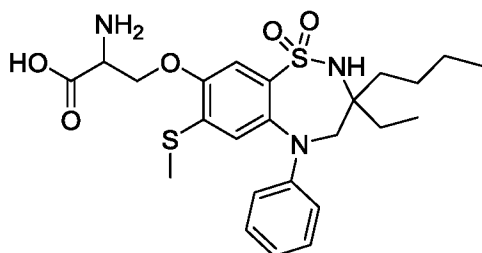
Потім кожен із двох фракцій окремо обробляли для подальшого очищення. Отриманий залишок підкисляли розведеною HCl (1,5 н., pH ~ 4) і водний шар екстрагували EtOAc (3×5 мл). Об'єднаний органічний шар промивали водою (10 мл) і розсолем (10 мл) і сушили над безводним Na₂SO₄. Органічну частину фільтрували й концентрували під вакуумом при 40 °С з одержанням очищеного енантіомера зазначеної в заголовку сполуки.

Енантіомер 1. Вихід: 6 % (5 мг, тверда речовина брудно-білого кольору). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 12,40 (с, 1H), 7,25 (т, J=7,6 Гц, 2H), 7,15 (с, 1H), 7,08-7,02 (м, 3H), 6,91 (т, J=7,2 Гц, 1H), 6,23 (с, 1H), 4,16 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,80 (шир. с, 2H), 2,79-2,71 (м, 2H), 2,58 (с, 6H), 1,71-1,59 (м, 1H), 1,58-1,45 (м, 1H), 1,44-1,32 (м, 2H), 1,29-1,15 (м, 1H), 1,14-0,91 (м, 3H), 0,79-0,69 (м, 6H). LCMS: (спосіб E) 490,1 (M++H), Rt. 2,39 хв, 98,52 % (макс.). HPLC: (спосіб B) Rt. 4,32 хв, 98,57 % (макс.). Хіральна SFC: (спосіб M) Rt. 3,09 хв, 98,77 % (макс.).

Енантіомер 2. AS0649: Вихід: 5 % (7 мг, тверда речовина брудно-білого кольору). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 12,40 (с, 1H), 7,25 (т, J=7,6 Гц, 2H), 7,15 (с, 1H), 7,08-7,03 (м, 3H), 6,91 (т, J=7,2 Гц, 1H), 6,24 (с, 1H), 4,16 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,80 (шир. с, 2H), 2,79-2,71 (м, 2H), 2,58 (с, 6H), 1,71-1,59 (м, 1H), 1,58-1,45 (м, 1H), 1,44-1,31 (м, 2H), 1,29-1,14 (м, 1H), 1,14-0,91 (м, 3H), 0,79-0,69 (м, 6H). LCMS: (спосіб E) 489,9 (M++H), Rt. 2,38 хв, 99,66 % (макс.). HPLC: (спосіб B) Rt. 4,28 хв, 98,43 % (макс.). Хіральна SFC: (спосіб M) Rt. 4,25 хв, 97,61 % (макс.).

Приклад 14

O-(3-бутил-3-етил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл) серин



До розчину, що перемішується, метил-О-(3-бутил-3-етил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)серината (проміжна сполука 40; 140 мг, 0,27 ммоль) в 1,4-діоксані (2 мл), додавали гідроксид літію (23 мг, 0,53 ммоль) і перемішували реакційну суміш протягом 1 години за кімнатної температури. Після завершення реакції (під контролем TLC) реакційну суміш гасили розведеною HCl (1,5 н., 2 мл) і водний шар екстрагували EtOAc (2×5 мл). Об'єднаний органічний шар промивали водою (5 мл) і розсолон (5 мл) і сушили над безводним Na₂SO₄. Органічну частину фільтрували й концентрували під вакуумом. Отриманий неочищений матеріал очищали колоночною хроматографією на Isolera (елюент: 28 % MeOH/DCM; силікагель: 230-400 меш) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. Вихід: 31 % (42 мг, тверда речовина брудно-білого кольору).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,85 (с, 2H), 7,29 (т, J=6,4 Гц, 3H), 7,11 (д, J=6,0 Гц, 2H), 6,97 (т, J=6,8 Гц, 1H), 6,56 (с, 1H), 4,37-4,34 (м, 1H), 4,20 (т, J=8,0 Гц, 1H), 3,89 (с, 1H), 3,63 (с, 1H), 3,10-3,05 (м, 1H), 2,10 (с, 3H), 1,63-1,63 (м, 8H), 1,05-0,72 (м, 6H). LCMS: (спосіб E) 508,3 (M++H), Rt. 2,39 хв, 98,34 % (макс.). HPLC: (спосіб B) Rt. 4,58 хв, 97,26 з % (макс.).

Біологічні аналізи

Протокол аналізу IBAT (ч/м)

10 000 клітин (клітини із надекспресією IBAT людини або миші) висівали в 96-ячковий планшет (Corning CLS3809) в 200 мкл середовища MEM-alpha (Gibco 12571-063) з додаванням 10 % FBS (Gibco 10438026), що містить пуроміцин (Gibco A1113803). (10 мкг/мл) і інкубували при 37 °C в 5 % CO₂ протягом 48 годин. Після інкубації середовище зливали з лунок і клітини двічі промивали 300 мкл основного середовища MEM-альфа (без FBS). Після декантації базального середовища MEM-альфа щораз планшети постукували об паперовий рушник, щоб гарантувати максимальне видалення залишкового середовища.

Розведення тестованого інгібітора (максимальна тестова концентрація - 10 мкМ, 3-кратне серійне розведення, 10 точок), приготовлені в DMSO (Sigma D2650), додавали в інкубаційну суміш (підтримуючи кінцеву концентрацію DMSO 0,2 %), що містить 0,25 мкМ 3H-таурохолевої кислоти (ARC ART-1368) і 5 мкМ холодної таурохолевої кислоти (Sigma T4009). Потім у лунки додавали 50 мкл інкубаційної суміші, що містить інгібітори тесту (у двох екземплярах), і планшети інкубували протягом 20 хвилин в інкубаторі з CO₂ при 37 °C. Після інкубації реакцію зупиняли, витримуючи планшети в суміші із сумішшю крижаної води протягом 2-3 хвилин, а потім інкубаційну суміш повністю аспірували з лунок. Лунки двічі промивали 250 мкл охолодженої неміченої 1 мМ таурохолевої кислоти, розчиненої в HEPES (Gibco 15630080)-буферованому (10 мМ) HBSS (Gibco 14175079) (pH 7,4). Планшети постукували об паперовий рушник після кожного промивання, щоб забезпечити максимальне видалення блокувального буфера.

100 мкл MicroScint-20 (PerkinElmer 6013621) додавали в лунки й залишали на ніч за кімнатної температури перед зчитуванням показань планшетів на лічильнику сцинтиляції й люмінесценції для мікропланшетів TopCount NXT™ від PerkinElmer по протоколу 3H Test (час зчитування на лунку встановлено 120 секунд).

Протокол аналізу LBAT (ч/м)

20 000 клітин (клітини із надекспресією LBAT людини або миші) засівали в 96-ячковий планшет (Corning CLS3809) в 100 мкл середовища MEM-alpha (Gibco 12571-063) з додаванням 10 % FBS (Gibco 10438026), що містить генетицин (Gibco 10131-027) (1 мг/мл) і інкубували при 37 °C в 5 % CO₂ протягом 24 годин. Після інкубації середовище зливали з лунок і клітини двічі промивали 300 мкл основного середовища MEM-альфа (без FBS). Після декантації базального середовища MEM-альфа щораз планшети постукували об паперовий рушник, щоб гарантувати максимальне видалення залишкового середовища.

Для людського LBAT інкубаційна суміш була приготовлена шляхом додавання розведень тестованого інгібітора (3-кратне серійне розведення в DMSO (Sigma D2650), 10 точок) в MEM-alpha (без FBS), що містить 0,3 мкМ 3H-таурохолевої кислоти (ARC ART-1368). і 7,5 мкМ холодної таурохолевої кислоти (Sigma T4009) (підтримуючи кінцеву концентрацію DMSO 0,2 %). Для LBAT мишей інкубаційну суміш готували шляхом додавання розведень тестованого інгібітора (3-кратне серійне розведення в DMSO, 10 точок) в MEM-альфа (без FBS), що містить 0,3 мкМ 3H-таурохолевої кислоти й 25 мкМ холодної таурохолевої кислоти зі збереженням кінцевої 0,2 % концентрації DMSO).

Потім у лунки додавали 50 мкл інкубаційної суміші, що містить інгібітори тесту (у двох екземплярах), і планшети інкубували протягом 20 хвилин в інкубаторі з CO₂ при 37 °C. Після інкубації реакцію зупиняли, витримуючи планшети в суміші із сумішшю крижаної води протягом 2-3 хвилин, а потім інкубаційну суміш повністю аспірували з лунок. Лунки двічі промивали 250

мкл охолодженої неміченої 1 мМ таурохолевої кислоти, розчиненої в HEPES (Gibco 15630080)-буферованому (10 мМ) HBSS (Gibco 14175079) (pH 7,4). Планшети постукували об паперовий рушник після кожного промивання, щоб забезпечити максимальне видалення блокувального буфера.

5 100 мкл MicroScint-20 (PerkinElmer 6013621) додавали в лунки й залишали на ніч за кімнатної температури перед зняттям показань із планшетів на лічильнику сцинтиляції й люмінесценції для мікропланшетів TopCount NXT™ від PerkinElmer за протоколом 3H Test (час зчитування на лунку становив 120 секунд, з нормальною орієнтацією планшета).

Двонаправлений аналіз проникності (клітини Caco-2)

10 Клітини Caco-2 (Evotec) висівали при щільності 70000 клітин/лунку в 24-ямкові планшети для культивування клітин Millicell® із вставками й витримували в інкубаторі (37 °C, 5 % CO₂, 95 % RH) протягом 21 дня зі зміною середовища через день.

Вихідні розчини (10 мМ) тестованих сполук, атенололу (маркер низької проникності), пропранололу (маркер високої проникності) і дигоксину (субстрат для шляху транспорту P-gr) були приготовлені в диметилсульфоксиді (ДМСО). Проміжний основний розчин (1 мМ) 15 одержували розведенням 10 мкл 10 мМ основного розчину 90 мкл чистого ДМСО. Робочий вихідний розчин (10 мМ) готували розведенням 50 мкл 1 мМ 4950 мкл буфера FaSSIF. Після додавання сполук до FaSSIF зразки піддавали обробці ультразвуком протягом 2 годин і 20 центрифугували при 4000 об/хв протягом 30 хвилин при 37 °C. 4 мл отриманої надосадової рідини використовували безпосередньо в аналізі. Кінцева концентрація ДМСО в експериментах перенесення становила 1 %.

У день аналізу моношари Caco-2 двічі промивали буфером для перенесення (HBSS, pH 7,4) і попередньо інкубували протягом 30 хвилин (37 °C, 5 % CO₂, 95 % RH) в інкубаторі. Електричний опір моношарів вимірювали за допомогою системи Millicell® - ERS. Для аналізу 25 були обрані моношари зі значеннями трансепітеліального електричного опору (TEER) більш 350 Ом·см².

Аналіз проводили в напрямку абсорбції (A2B) і в напрямку секреції (B2A). Експерименти з перенесення ініціювали додаванням транспортного буфера для аналізу (буфер FaSSIF, 30 приготовленого в HBSS), що складається зі сполук, у донорний відсік (апикальна камера A-B; базолатеральна камера B-A) у дубльованих (n=2) лунках. Не утримуючий лікарський засіб буфер HBSS (pH 7,4), що містить 1 % бичачого сироваткового альбуміну (BSA), вводили у відсіки приймача (A-B-базолатеральний; B-A-апикальний). Обсяги апікального й базолатерального відділів становили 0,4 і 0,8 мл відповідно. Після додавання дозованого розчину планшети інкубували в інкубаторі протягом 120 хвилин при 37 °C. Через 120 хвилин зразки донора й одержувача збирали й зіставляли матрицю (1:1, 30 мкл досліджуваного зразка + 30 мкл порожнього буфера) із протилежним буфером. Матриця дозованих зразків приводилася у відповідність (1:1, 30 мкл досліджуваного зразка + 30 мкл порожнього буфера) із протилежним буфером. Зразки обробляли, додаючи ацетонітрил, що містить внутрішній стандарт (60 мкл досліджуваного зразка + 200 мкл ацетонітрилу, що містить внутрішній стандарт - толбутамід, 500 нг/мл). Зразки струшували й центрифугували при 4000 об/хв 40 протягом 10 хвилин. Отриману надосадову рідину (100 мкл) розбавляли 100 мкл води й переносили у свіжі 96-ямкові планшети. Концентрацію сполук у зразках аналізували методом тандемної мас-спектрометрії з рідинною хроматографією (PX-MC/MC) з використанням біоаналітичного методу дослідницького рівня, якщо застосовне.

45 Середня гадана проникність (P_{app}, x10⁻⁶ см/сек) тестованих сполук, атенололу, пропранололу й дигоксину розраховувалася в такий спосіб:

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

де dq/dt = швидкість перенесення (швидкість перенесення сполуки в прийомному відділенні), C₀ = початкова концентрація в донорному відділенні, A = площа поверхні 50 ефективною мембрани фільтра.

Протокол аналізу на основі HepaRG

Кріоконсервовані флакон з диференційованими клітинами HepaRG (Biopredic International HPR116080) розморожували в середовищі HepaRG Thawing/Plating/General Purpose Medium (Biopredic International ADD670C) з додаванням 200 мМ глутамаксу (Gibco 35050061) 55 відповідно до протоколу, наданого Biopredic International. 70 000 клітин на лунку висівали в 96-ямковий планшет (Corning CLS3809) в 100 мкл середовища HepaRG для розморожування/посіву/загального призначення з додаванням 200 мМ глутамаксу й інкубували при 37 °C в 5 % CO₂ протягом 24 годин. Після інкубації посівне середовище заміняли середовищем для підтримки/метаболізму HepaRG (Biopredic International ADD620C) і інкубували

протягом 6 днів зі свіжим середовищем для підтримки/метаболізму НераRG кожні 48 годин. Через 7 днів інкубації після посіву інкубаційне середовище зливали з лунок і клітини промивали два рази 250 мкл базального середовища William's E (Gibco 12551032). Щораз після декантації базального середовища William's E планшети простукували об паперовий рушник, щоб

5 забезпечити максимальне видалення залишкового середовища.

Інкубаційну суміш готували шляхом додавання розведень тестованого інгібітора (3-кратне серійне розведення в ДМСО (Sigma D2650)) у середовище William's E (базальне), що містить 0,3 мкМ 3Н-таурохолевої кислоти (ARC ART-1368) і 7,5 мкМ холодної таурохолевої кислоти (Sigma T4009) (підтримуючи кінцеву концентрацію 0,2 % ДМСО). Потім у лунки (у двох екземплярах)

10 додавали 50 мкл інкубаційної суміші, що містить інгібітори тесту, і планшети інкубували протягом 30 хвилин в інкубаторі з 5 % CO₂ при 37 °С. Після інкубації реакцію зупиняли, витримуючи планшети в суміші із сумішшю крижаної води протягом 2-3 хвилин, а потім суміш для інкубації повністю аспірували з лунок. Лунки двічі промивали 250 мкл охолодженої

15 неміченої 1 мМ таурохолевої кислоти, розчиненої в HEPES (Gibco 15630080)-забуференному (10 мм) HBSS (Gibco 14175079) (pH 7,4). Після кожного промивання планшети простукували об паперовий рушник, щоб забезпечити максимальне видалення блокувального буфера.

100 мкл MicroScint-20 (PerkinElmer 6013621) додавали в лунки й витримували протягом ночі за кімнатної температури перед зняттям показань із планшетів на лічильнику сцинтиляції й люмінесценції для мікропланшетів TopCount NXT™ від PerkinElmer за протоколом 3H Test (час

20 зчитування на лунку становив 120 секунд, з нормальною орієнтацією планшета).

Приготування розведень тестованої сполуки

Усі тестовані сполуки були надані у формі порошку за кімнатної температури. Готували 10 мМ вихідних тестових сполук у ДМСО, розділяли на аліквоти і зберігали при -20 °С. З вихідного 10 мМ ДМСО сполук готували 3-кратне серійне розведення в ДМСО, щоб одержати в цілому 10

25 розведень тестованих сполук. 0,5 мкл цього розведення в ДМСО додавали до 250 мкл базального середовища без FBS, що містить 3Н-таурохолеву кислоту й холодну таурохолеву кислоту, для приготування інкубаційної суміші.

Дослідження біодоступності

Використовували мишей-самців (C57BL/6 або CD1) або пацюків Wistar у віці 8-9 тижнів. Для

30 кожної тестованої сполуки використовували дві групи по 3 тварини у кожній. Одній групі вводили однократну внутрішньовенну дозу 1 мг/кг (носії 100 % ДМСО) через хвостову вену, а іншій групі вводили однократну пероральну дозу 10 мг/кг через шлункову голку. Групу, якій вводили пероральну дозу, не годували протягом ночі. Зразки крові збирали через 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 і 24 години після внутрішньовенного введення й через 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 і 24 години після

35 перорального введення. Кров брали з підшкірної вени. У якості антикоагулянту використовували 0,2 % EDTA. Зразки були проаналізовані за допомогою біоаналітичного методу відкритого ступеня, розробленого для оцінки тестованої сполуки в плазмі з використанням системи РХ-МС/МС.

Результати

40 Біологічні дані для сполук прикладів показано в таблиці 8 нижче.

Таблиця 8

Приклад	hLBAT IC ₅₀ (нМ)	hIBAT IC ₅₀ (нМ)	Проникність (Caco-2)		Біодоступність (%)
			Papp A2B (x 10 ⁻⁶ см/с)	ER	
1	2908	7	9,2	0,9	34 (C57BL/6) 59 (CD1) 98 (Na ⁺ сіль; пацюк)
2	736	4			
3	283	23			
4	3654	2	7,6	2,4	45 (CD1) 90 (пацюк)
5	1882	5	1,0	4,2	
6	3658	14			
7	2225	2	0,4	1,9	
8	2633	12	9,5	0,5	
9	1617	21	10,0	0,5	
10	7205	2	2,1	3,1	
11	1175	3	13,1	1,2	
12	2222	3	14,2	1,1	
13	2222	15			
14	342	6	0,0		

Модель ФД: оцінка впливу тестованої сполуки на рівні загальних жовчних кислот у самців мишей C57BL/6.

- 5 Мишей C57BL/6N Тас у віці 8-9 тижнів використовували для вивчення впливу модуляторів жовчних кислот на рівні жовчних кислот. Після завершення періоду карантину й акліматизації тварин рандомізували за масою тіла на х експериментальних груп: (i) контрольна, носій, і (ii) тестована сполука у мг/кг перорально один раз на день. Тварин обробляли тестованою сполукою протягом 7 днів. На 5 день дослідження тварин окремо поміщають у свіжі клітки. На 7
- 10 день із кожної клітки збирали фекалії з наступним забором крові в кожній тварини ретроорбітальним шляхом. Тварин присипляли, щоб забрати печінку й термінальну частину клубової кишки в кожній тварини для подальшого аналізу. Масу тіла й споживання їжі вимірювали два рази на тиждень. Ліпідні профілі сироватки аналізували в зразках сироватки на 7 день. Загальна кількість жовчних кислот у сироватці визначається в зразках сироватки на 7
- 15 день. Фекальне виділення жовчі визначається в зразку калу на 7 день. Експресія CYP7A1 і SHP у печінці кількісно оцінюється в зразках печінки на 7 день. Тригліцериди печінки й загальний холестерин аналізували в зразках печінки на 7 день.

Модель жовчних кислот у сечі: оцінка тестованих сполук на рівні жовчних кислот у сечі в самців мишей C57BL/6.

- 20 Мишей C57BL/6N Тас у віці 8-9 тижнів використовували для вивчення впливу модуляторів жовчних кислот на рівні жовчних кислот. Після завершення періоду карантину й акліматизації тварин рандомізували за масою тіла на х експериментальних груп: (i) контрольна, носій, і (ii) тестована сполука у мг/кг перорально один раз на день. Тварин обробляли тестованою сполукою протягом 7 днів. На 6 день дослідження тварин переводять у метаболічну клітку. На 7
- 25 день із кожної метаболічної клітки збирають фекалії й мочу з наступним забором крові в кожній тварини ретроорбітальним шляхом. Тварин присипляли, щоб забрати нирки в кожній тварини для подальшого аналізу. Маса тіла визначається два рази на тиждень. Загальна кількість жовчних кислот у сироватці визначається в зразках сироватки на 7 день. Екскреція жовчних кислот з калом визначається в зразку калу на 7 день. Виведення жовчних кислот із сечею визначається в зразку на 7 день. Ниркова експресія ASBT, OSTa, OSTAb і MRP2 кількісно визначається в зразках на 7 день.
- 30

ПЕРЕЛІК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

35 <110> АЛБІРЕО АБ

<120> СПОЛУКИ БЕНЗОТІАДІАЗЕПІНУ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ ЯК МОДУЛЯТОРІВ ЖОВЧНИХ КИСЛОТ

40 <130> NP0461WO

<150> IN 201911004690
 <151> 2019-02-06
 5 <150> SE 1950464-6
 <151> 2019-04-12
 <150> IN 201911049981
 <151> 2019-12-04
 10 <160> 4
 <170> версія Patentin 3.5
 15 <210> 1
 <211> 1251
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 20 <400> 1
 Met Ser Thr Glu Arg Asp Ser Glu Thr Thr Phe Asp Glu Asp Ser Gln
 1 5 10 15
 25 Pro Asn Asp Glu Val Val Pro Tyr Ser Asp Asp Glu Thr Glu Asp Glu
 20 25 30
 Leu Asp Asp Gln Gly Ser Ala Val Glu Pro Glu Gln Asn Arg Val Asn
 35 40 45
 30 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
 35 65 70 75 80
 Asn Thr Lys Phe Leu Cys Ile Lys Glu Ser Lys Tyr Ala Asn Asn Ala
 85 90 95
 40 Ile Lys Thr Tyr Lys Tyr Asn Ala Phe Thr Phe Ile Pro Met Asn Leu
 100 105 110
 Phe Glu Gln Phe Lys Arg Ala Ala Asn Leu Tyr Phe Leu Ala Leu Leu
 115 120 125
 45 Ile Leu Gln Ala Val Pro Gln Ile Ser Thr Leu Ala Trp Tyr Thr Thr
 130 135 140
 Leu Val Pro Leu Leu Val Val Leu Gly Val Thr Ala Ile Lys Asp Leu
 50 145 150 155 160
 Val Asp Asp Val Ala Arg His Lys Met Asp Lys Glu Ile Asn Asn Arg
 165 170 175
 55 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
 60

Pro Ala Asp Ile Leu Leu Leu Ser Ser Ser Glu Pro Asn Ser Leu Cys
210 215 220

5 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

10 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

15 Asp Ala Asp Lys Ile Leu Leu Arg Gly Cys Val Ile Arg Asn Thr Asp
290 295 300

Phe Cys His Gly Leu Val Ile Phe Ala Gly Ala Asp Thr Lys Ile Met
20 305 310 315 320

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

30 Ser Ser Trp Tyr Leu Tyr Asp Gly Glu Asp Asp Thr Pro Ser Tyr Arg
370 375 380

Gly Phe Leu Ile Phe Trp Gly Tyr Ile Ile Val Leu Asn Thr Met Val
35 385 390 395 400

Pro Ile Ser Leu Tyr Val Ser Val Glu Val Ile Arg Leu Gly Gln Ser
405 410 415

40 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

45 His Tyr Ile Phe Ser Asp Lys Thr Gly Thr Leu Thr Gln Asn Ile Met
450 455 460

Thr Phe Lys Lys Cys Cys Ile Asn Gly Gln Ile Tyr Gly Asp His Arg
50 465 470 475 480

Asp Ala Ser Gln His Asn His Asn Lys Ile Glu Gln Val Asp Phe Ser
485 490 495

55 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

60

Phe Leu Leu Ala Val Cys His Thr Val Met Val Asp Arg Thr Asp Gly
 530 535 540
 5 Gln Leu Asn Tyr Gln Ala Ala Ser Pro Asp Glu Gly Ala Leu Val Asn
 545 550 555 560
 Ala Ala Arg Asn Phe Gly Phe Ala Phe Leu Ala Arg Thr Gln Asn Thr
 565 570 575
 10 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
 595 600 605
 15 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
 20 625 630 635 640
 Asp Ala Leu Asp Ile Phe Ala Asn Glu Thr Leu Arg Thr Leu Cys Leu
 645 650 655
 25 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
 675 680 685
 30 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
 35 705 710 715 720
 Leu Ala Lys Ala Asp Ile Lys Ile Trp Val Leu Thr Gly Asp Lys Lys
 725 730 735
 40 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
 755 760 765
 45 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
 50 785 790 795 800
 Ile Thr Gly Ser Trp Leu Asn Glu Ile Leu Leu Glu Lys Lys Thr Lys
 805 810 815
 55 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
 835 840 845
 60

Arg Gln Lys Asn Phe Val Asp Leu Ala Cys Glu Cys Ser Ala Val Ile
 850 855 860
 5 Cys Cys Arg Val Thr Pro Lys Gln Lys Ala Met Val Val Asp Leu Val
 865 870 875 880
 Lys Arg Tyr Lys Lys Ala Ile Thr Leu Ala Ile Gly Asp Gly Ala Asn
 885 890 895
 10 Asp Val Asn Met Ile Lys Thr Ala His Ile Gly Val Gly Ile Ser Gly
 900 905 910
 Gln Glu Gly Met Gln Ala Val Met Ser Ser Asp Tyr Ser Phe Ala Gln
 915 920 925
 15 Phe Arg Tyr Leu Gln Arg Leu Leu Leu Val His Gly Arg Trp Ser Tyr
 930 935 940
 Ile Arg Met Cys Lys Phe Leu Arg Tyr Phe Phe Tyr Lys Asn Phe Ala
 20 945 950 955 960
 Phe Thr Leu Val His Phe Trp Tyr Ser Phe Phe Asn Gly Tyr Ser Ala
 965 970 975
 25 Gln Thr Ala Tyr Glu Asp Trp Phe Ile Thr Leu Tyr Asn Val Leu Tyr
 980 985 990
 Thr Ser Leu Pro Val Leu Leu Met Gly Leu Leu Asp Gln Asp Val Ser
 995 1000 1005
 30 Asp Lys Leu Ser Leu Arg Phe Pro Gly Leu Tyr Ile Val Gly Gln
 1010 1015 1020
 Arg Asp Leu Leu Phe Asn Tyr Lys Arg Phe Phe Val Ser Leu Leu
 35 1025 1030 1035
 His Gly Val Leu Thr Ser Met Ile Leu Phe Phe Ile Pro Leu Gly
 1040 1045 1050
 40 Ala Tyr Leu Gln Thr Val Gly Gln Asp Gly Glu Ala Pro Ser Asp
 1055 1060 1065
 Tyr Gln Ser Phe Ala Val Thr Ile Ala Ser Ala Leu Val Ile Thr
 1070 1075 1080
 45 Val Asn Phe Gln Ile Gly Leu Asp Thr Ser Tyr Trp Thr Phe Val
 1085 1090 1095
 Asn Ala Phe Ser Ile Phe Gly Ser Ile Ala Leu Tyr Phe Gly Ile
 50 1100 1105 1110
 Met Phe Asp Phe His Ser Ala Gly Ile His Val Leu Phe Pro Ser
 1115 1120 1125
 55 Ala Phe Gln Phe Thr Gly Thr Ala Ser Asn Ala Leu Arg Gln Pro
 1130 1135 1140
 Tyr Ile Trp Leu Thr Ile Ile Leu Ala Val Ala Val Cys Leu Leu
 1145 1150 1155
 60

Pro Val Val Ala Ile Arg Phe Leu Ser Met Thr Ile Trp Pro Ser
1160 1165 1170

5 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

10 Thr Arg Arg Ser Ala Tyr Ala Phe Ser His Gln Arg Gly Tyr Ala
1205 1210 1215

Asp Leu Ile Ser Ser Gly Arg Ser Ile Arg Lys Lys Arg Ser Pro
1220 1225 1230

15 Leu Asp Ala Ile Val Ala Asp Gly Thr Ala Glu Tyr Arg Arg Thr
1235 1240 1245

Gly Asp Ser
20 1250

<210> 2
<211> 3756
<212> DNA
25 <213> Homo sapiens

<400> 2
atgagtacag aaagagactc agaaacgaca ttgacgagg attctcagcc taatgacgaa 60

30 gtgggttcct acagtgatga tgaacacagaa gatgaacttg atgaccaggg gtctgctgtt 120

gaaccagaac aaaaccgagt caacagggaa gcagaggaga accgggagcc attcagaaaa 180

gaatgtacat ggcaagtcaa agcaaacgat cgcaagtacc acgaacaacc tcactttatg 240

35 aacacaaaaat tcttgtgtat taaggagagt aaatatgcga ataatgcaat taaaacatac 300

aagtacaacg catttacctt tataccaatg aatctgtttg agcagtttaa gagagcagcc 360

40 aatttatatt tcttggctct tcttatctta caggcagttc ctcaaattc taccctggct 420

tggtacacca cactagtgcc cctgctgtg gtgctgggcg tcaatgcaat caaagacctg 480

gtggacgatg tggctcgcca taaaatggat aaggaaatca acaataggac gtgtgaagtc 540

45 attaaggatg gcaggttcaa agttgctaag tggaaagaaa ttcaagttgg agacgtcatt 600

cgtctgaaaa aaaatgattt tgtccagct gacattctcc tgctgtctag ctctgagcct 660

50 aacagcctct gctatgtgga aacagcagaa ctggatggag aaaccaattt aaaatttaag 720

atgtcacttg aaatcacaga ccagtacctc caaagagaag atacattggc tacatttgat 780

ggttttattg aatgtgaaga acccaataac agactagata agtttacagg aacactattt 840

55 tggagaaaca caagtttcc ttggatgct gataaaattt tgttacgtgg ctgtgtaatt 900

aggaacaccg atttctgcca cggcttagtc attttgcag gtgctgacac taaaataatg 960

60 aagaatagtg ggaaaaccag atttaaaaga actaaaattg attacttgat gaactacatg 1020

gtttacacga tctttgtgt tcttattctg cttctgctg gtcttgccat cggccatgct 1080

tattgggaag cacaggtggg caattcctct tggtagctct atgatggaga agacgataca 1140

5 cctcctacc gtggattcct catttctgg ggcataatca ttgttctcaa caccatggta 1200

cccattctc tctatgtcag cgtggaagtg attcgtctg gacagagtca ctcatcaac 1260

10 tgggacctgc aaatgtacta tgctgagaag gacacacccg caaaagctag aaccaccaca 1320

ctcaatgaac agctcgggca gatccattat atcttctctg ataagacggg gacactcaca 1380

caaaatatca tgaccttaa aaagtgtgt atcaacgggc agatatatgg ggaccatcgg 1440

15 gatgcctctc aacacaacca caacaaaata gagcaagtgt atttagctg gaatacatat 1500

gctgatggga agcttgcat ttatgaccac tatctattg agcaaatacca gtcaggga 1560

20 gagccagaag tacgacagtt cttcttctg ctgcagttt gccacacagt catggtgat 1620

aggactgatg gtcagctcaa ctaccaggca gcctctccg atgaagggtc cctggtaaac 1680

gctgccagga acttggctt tgccttctc gccaggacc agaacacat caccatcagt 1740

25 gaactgggca ctgaaaggac ttacaatgtt ctgcatctt tggactcaa cagtgaccg 1800

aagcgaatgt ctatcattg aagaaccca gaaggcaata tcaagctta ctgtaaagg 1860

30 gctgacactg ttatttatga acggttacat cgaatgaatc ctactaagca agaaacacag 1920

gatgccctgg atatcttgc aaatgaaact cttagaacc tatgccttg ctacaaggaa 1980

attgaagaaa aagaattac agaattgaat aaaaagtta tggctgccag tgtggcctc 2040

35 accaaccggg acgaagctct ggataaagta tatgaggaga ttgaaaaaga ctaattctc 2100

ctgggagcta cagctattga agacaagcta caggatggag ttccagaaac cattcaaaa 2160

40 ctgcaaaag ctgacattaa gatctgggtg ctactggag aaaaaagga aactgtgaa 2220

aatataggat ttgcttgta acttctgact gaagacacca ccatctgcta tggggaggat 2280

attaattctc ttctcatgc aaggatggaa aaccagagga atagaggtg cgtctacga 2340

45 aagttgcac ctctgtgca ggaatcttt ttccaccg gtggaaccg tgcctaatc 2400

atcactgggt ctgggtgaa tgaaattct ctgagaaaa agaccaagag aaataagatt 2460

50 ctgaagctga agttccaag aacagaagaa gaaagacgga tgcggacca aagtaaaagg 2520

aggctagaag ctaagaaaga gcagcggcag aaaaacttg tggacctggc ctgcgagtgc 2580

agcgcagtca tctgtgccg cgtcaccgcc aagcagaagg ccatggtgt ggacctgtg 2640

55 aagaggtaca agaaagccat cacgtggcc atcggagatg gggccaatga cgtgaacatg 2700

atcaaaactg cccacattgg cgttgaata agtgagacaag aaggaatgca agctgtcatg 2760

60 tcgagtgact attccttgc tcagttccga tatctgcaga ggctactgt ggtgcatggc 2820

cgatggctct acataaggat gtgcaagttc ctacgatact tcttttaca aaactttgcc 2880
 tttactttgg ttcaattctg gtactccttc ttcaatggct actctgcgca gactgcatac 2940
 5 gaggattggg tcatcacctt ctacaacgtg ctgtacacca gcctgcccgt gctcctcatg 3000
 gggctgctcg accaggaatg gagtgacaaa ctgagcctcc gattccctgg gttatacata 3060
 10 gtgggacaaa gagacttact attcaactat aagagattct ttgtaagctt gttgcatggg 3120
 gtcctaacat cgatgatcct cttcttcata cctcttgag cttatctgca aaccgtaggg 3180
 caggatggag aggcaccttc cgactaccag tcttttgccg tcaccattgc ctctgctctt 3240
 15 gtaataacag tcaatttcca gattggcttg gatacttctt attggacttt tgtgaatgct 3300
 tttcaattt ttggaagcat tgcactttat ttggcatca tgtttgactt tcatagtgt 3360
 20 ggaatacatg ttctcttcc atctgcattt caatttacag gcacagcttc aaacgctctg 3420
 agacagccat acatttgggt aactatcatc ctggctgttg ctgtgtgctt actaccgctc 3480
 gttgccattc gattcctgtc aatgaccatc tggccatcag aaagtataa gatccagaag 3540
 25 catcgcaagc ggttgaaggc ggaggagcag tggcagcgac ggcagcaggt gttccgccgg 3600
 ggcgtgtcaa cgcggcgctc ggccatcgcc ttctgcacc agcggggcta cgcggaacctc 3660
 30 atctctccg ggcgcagcat ccgcaagaag cgctcgccgc ttgatgcat cgtaggcgat 3720
 ggcaccgcgg agtacaggcg caccggggac agctga 3756
 <210> 3
 35 <211> 1321
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 3
 40 Met Ser Asp Ser Val Ile Leu Arg Ser Ile Lys Lys Phe Gly Glu Glu
 1 5 10 15
 Asn Asp Gly Phe Glu Ser Asp Lys Ser Tyr Asn Asn Asp Lys Lys Ser
 45 20 25 30
 Arg Leu Gln Asp Glu Lys Lys Gly Asp Gly Val Arg Val Gly Phe Phe
 35 40 45
 50 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
 55 Leu Ile Phe Gly Thr Met Thr Asp Val Phe Ile Asp Tyr Asp Val Glu
 85 90 95
 Leu Gln Glu Leu Gln Ile Pro Gly Lys Ala Cys Val Asn Asn Thr Ile
 60 100 105 110

	Val Trp Thr Asn Ser Ser Leu Asn Gln Asn Met Thr Asn Gly Thr Arg	
	115 120 125	
5	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	
10	Cys Phe Trp Val Ile Ala Ala Ala Arg Gln Ile Gln Lys Met Arg Lys	
	165 170 175	
	Phe Tyr Phe Arg Arg Ile Met Arg Met Glu Ile Gly Trp Phe Asp Cys	
15	180 185 190	
	Asn Ser Val Gly Glu Leu Asn Thr Arg Phe Ser Asp Asp Ile Asn Lys	
	195 200 205	
20	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	
	225 230 235 240	
25	Leu Thr Leu Val Ile Ile Ser Val Ser Pro Leu Ile Gly Ile Gly Ala	
	245 250 255	
	Ala Thr Ile Gly Leu Ser Val Ser Lys Phe Thr Asp Tyr Glu Leu Lys	
30	260 265 270	
	Ala Tyr Ala Lys Ala Gly Val Val Ala Asp Glu Val Ile Ser Ser Met	
	275 280 285	
35	Arg Thr Val Ala Ala Phe Gly Gly Glu Lys Arg Glu Val Glu Arg Tyr	
	290 295 300	
	Glu Lys Asn Leu Val Phe Ala Gln Arg Trp Gly Ile Arg Lys Gly Ile	
	305 310 315 320	
40	Val Met Gly Phe Phe Thr Gly Phe Val Trp Cys Leu Ile Phe Leu Cys	
	325 330 335	
	Tyr Ala Leu Ala Phe Trp Tyr Gly Ser Thr Leu Val Leu Asp Glu Gly	
45	340 345 350	
	Glu Tyr Thr Pro Gly Thr Leu Val Gln Ile Phe Leu Ser Val Ile Val	
	355 360 365	
50	Gly Ala Leu Asn Leu Gly Asn Ala Ser Pro Cys Leu Glu Ala Phe Ala	
	370 375 380	
	Thr Gly Arg Ala Ala Ala Thr Ser Ile Phe Glu Thr Ile Asp Arg Lys	
	385 390 395 400	
55	Pro Ile Ile Asp Cys Met Ser Glu Asp Gly Tyr Lys Leu Asp Arg Ile	
	405 410 415	
	Lys Gly Glu Ile Glu Phe His Asn Val Thr Phe His Tyr Pro Ser Arg	
60	420 425 430	

Pro Glu Val Lys Ile Leu Asn Asp Leu Asn Met Val Ile Lys Pro Gly
435 440 445

5 Glu Met Thr Ala Leu Val Gly Pro Ser Gly Ala Gly Lys Ser Thr Ala
450 455 460

Leu Gln Leu Ile Gln Arg Phe Tyr Asp Pro Cys Glu Gly Met Val Thr
465 470 475 480

10 Val Asp Gly His Asp Ile Arg Ser Leu Asn Ile Gln Trp Leu Arg Asp
485 490 495

Gln Ile Gly Ile Val Glu Gln Glu Pro Val Leu Phe Ser Thr Thr Ile
15 500 505 510

Ala Glu Asn Ile Arg Tyr Gly Arg Glu Asp Ala Thr Met Glu Asp Ile
515 520 525

20 Val Gln Ala Ala Lys Glu Ala Asn Ala Tyr Asn Phe Ile Met Asp Leu
530 535 540

Pro Gln Gln Phe Asp Thr Leu Val Gly Glu Gly Gly Gly Gln Met Ser
545 550 555 560

25 Gly Gly Gln Lys Gln Arg Val Ala Ile Ala Arg Ala Leu Ile Arg Asn
565 570 575

Pro Lys Ile Leu Leu Leu Asp Met Ala Thr Ser Ala Leu Asp Asn Glu
30 580 585 590

Ser Glu Ala Met Val Gln Glu Val Leu Ser Lys Ile Gln His Gly His
595 600 605

35 Thr Ile Ile Ser Val Ala His Arg Leu Ser Thr Val Arg Ala Ala Asp
610 615 620

Thr Ile Ile Gly Phe Glu His Gly Thr Ala Val Glu Arg Gly Thr His
625 630 635 640

40 Glu Glu Leu Leu Glu Arg Lys Gly Val Tyr Phe Thr Leu Val Thr Leu
645 650 655

Gln Ser Gln Gly Asn Gln Ala Leu Asn Glu Glu Asp Ile Lys Asp Ala
45 660 665 670

Thr Glu Asp Asp Met Leu Ala Arg Thr Phe Ser Arg Gly Ser Tyr Gln
675 680 685

50 Asp Ser Leu Arg Ala Ser Ile Arg Gln Arg Ser Lys Ser Gln Leu Ser
690 695 700

Tyr Leu Val His Glu Pro Pro Leu Ala Val Val Asp His Lys Ser Thr
705 710 715 720

55 Tyr Glu Glu Asp Arg Lys Asp Lys Asp Ile Pro Val Gln Glu Glu Val
725 730 735

Glu Pro Ala Pro Val Arg Arg Ile Leu Lys Phe Ser Ala Pro Glu Trp
60 740 745 750

Pro Tyr Met Leu Val Gly Ser Val Gly Ala Ala Val Asn Gly Thr Val
755 760 765

5 Thr Pro Leu Tyr Ala Phe Leu Phe Ser Gln Ile Leu Gly Thr Phe Ser
770 775 780

Ile Pro Asp Lys Glu Glu Gln Arg Ser Gln Ile Asn Gly Val Cys Leu
785 790 795 800

10 Leu Phe Val Ala Met Gly Cys Val Ser Leu Phe Thr Gln Phe Leu Gln
805 810 815

Gly Tyr Ala Phe Ala Lys Ser Gly Glu Leu Leu Thr Lys Arg Leu Arg
15 820 825 830

Lys Phe Gly Phe Arg Ala Met Leu Gly Gln Asp Ile Ala Trp Phe Asp
835 840 845

20 Asp Leu Arg Asn Ser Pro Gly Ala Leu Thr Thr Arg Leu Ala Thr Asp
850 855 860

Ala Ser Gln Val Gln Gly Ala Ala Gly Ser Gln Ile Gly Met Ile Val
865 870 875 880

25 Asn Ser Phe Thr Asn Val Thr Val Ala Met Ile Ile Ala Phe Ser Phe
885 890 895

Ser Trp Lys Leu Ser Leu Val Ile Leu Cys Phe Phe Pro Phe Leu Ala
30 900 905 910

Leu Ser Gly Ala Thr Gln Thr Arg Met Leu Thr Gly Phe Ala Ser Arg
915 920 925

35 Asp Lys Gln Ala Leu Glu Met Val Gly Gln Ile Thr Asn Glu Ala Leu
930 935 940

Ser Asn Ile Arg Thr Val Ala Gly Ile Gly Lys Glu Arg Arg Phe Ile
40 945 950 955 960

Glu Ala Leu Glu Thr Glu Leu Glu Lys Pro Phe Lys Thr Ala Ile Gln
965 970 975

Lys Ala Asn Ile Tyr Gly Phe Cys Phe Ala Phe Ala Gln Cys Ile Met
45 980 985 990

Phe Ile Ala Asn Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Gly Gly Tyr Leu Ile Ser
995 1000 1005

50 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

55 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
60 1055 1060 1065

	Glu Lys Trp Asp Asn Phe Gln Gly Lys Ile Asp Phe Val Asp Cys	
	1070 1075 1080	
5	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	
10	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	
15	1130 1135 1140	
	Ser Lys Lys Val Asn Val Gln Phe Leu Arg Ser Asn Ile Gly Ile	
	1145 1150 1155	
20	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	
25	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	
30	1205 1210 1215	
	Leu Ser Arg Gly Glu Lys Gln Arg Ile Ala Ile Ala Arg Ala Ile	
	1220 1225 1230	
35	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	
45	1280 1285 1290	
	Val Ile Glu Lys Gly Thr His Glu Glu Leu Met Ala Gln Lys Gly	
	1295 1300 1305	
50	Ala Tyr Tyr Lys Leu Val Thr Thr Gly Ser Pro Ile Ser	
	1310 1315 1320	
	<210> 4	
	<211> 3966	
55	<212> DNA	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 4	
	atgtctgact cagtaattct tcgaagtata aagaaatttg gagaggagaa tgatggtttt	60
60		

gagtcagata aatcatataa taatgataag aaatcaaggt tacaagatga gaagaaaggt 120
gagtgcgta gagggtggt cttcaattg ttccggttt cttcatcaac tgacattgg 180
5 ctgatgttg tggaaggtt gtgtgcatt ctccatggaa tagcccagcc aggcgtgcta 240
ctcattttg gcacaatgac agatgtttt attgactacg acgttgagtt acaagaactc 300
cagattccag gaaaagcatg tgtgaataac accattgtat ggactaacag ttccctcaac 360
10 cagaacatga caaatggaac acgttggtgg ttgctgaaca tcgagagcga aatgatcaaa 420
ttgccagtt actatgctgg aattgctgtc gcagtactta tcacaggata tattcaaata 480
15 tgcttttgg tcatgcccgc agctcgtcag atacagaaaa tgagaaaatt ttacttagg 540
agaataatga gaatggaaat aggggtggtt gactgcaatt cagtggggga gctgaataca 600
agattctctg atgatattaa taaaatcaat gatgccatag ctgaccaaatt ggcccttttc 660
20 attcagcgca tgacctcgac catctgtgtt ttctgttg gatttttcag ggggtggaaa 720
ctgaccttgg ttattattc tgtcagccct ctcatggga ttggagcagc caccattggt 780
25 ctgagtgtgt ccaagttac ggactatgag ctgaaggcct atgcaaagc aggggtggtg 840
gctgatgaag tcatttcac aatgagaaca gtggctgctt ttggtgtga gaaaagagag 900
gttgaaaggt atgagaaaaa tctgtgttc gccagcgtt ggggaattag aaaaggaata 960
30 gtgatgggat tcttactgg attcgtgtg tgtctcatc tttgtgtta tgcactggcc 1020
ttctggtacg gctccacact tgtcctggat gaaggagaat atacaccagg aacctgtgc 1080
35 cagattttc tcagtgtcat agtaggagct taaatcttg gcaatgcctc tcctgttg 1140
gaagccttg caactggacg tgcagcagcc accagcatt ttgagacaat agacaggaaa 1200
cccatcattg actgcatgtc agaagatggt tacaagttgg atcgaatcaa gggtgaaatt 1260
40 gaattcata atgtgacct ccattatct tccagaccag aggtgaagat tctaaatgac 1320
ctcaacatgg tcattaaacc aggggaaatg acagctctg taggaccag ttgagctgga 1380
45 aaaagtacag cactgcaact cattcagcga ttctatgacc cctgtgaagg aatggtgacc 1440
gtgatggcc atgacattc ctctctaac attcagttgc ttagagatca gattgggata 1500
gtggagcaag agccagttct gttctctacc accattgcag aaaatattc ctatggcaga 1560
50 gaagatgcaa caatggaaga catagtcaa gctgccaagg aggccaatgc ctacaactc 1620
atcatggacc tgccacagca atttgacacc ctgttgag aaggaggagg ccagatgagt 1680
55 ggtggccaga acaaaggggt agctatgcc agagccctca tccgaaatcc caagattctg 1740
ctttggaca tggccacct agctctggac aatgagagt aagccatggt gcaagaagt 1800
ctgagtaaga ttcagcatgg gcacacaatc attcagttg ctcatcgct gtctacggtc 1860
60

agagctgcag ataccatcat tggtttgaa catggcactg cagtggaaag agggacccat 1920
 gaagaattac tggaaggaa aggtgttac ttactctag tgactttgca aagccaggga 1980
 5 aatcaagctc ttaatgaaga ggacataaag gatgcaactg aagatgacat gcttgcgagg 2040
 accttagca gagggagcta ccaggatagt ttaagggctt ccatccggca acgctccaag 2100
 tctcagcttt ctacctggg gcacgaacct ccattagctg tttagatca taagtctacc 2160
 10 tatgaagaag atagaaagga caaggacatt cctgtgcagg aagaagtga acctgcccc 2220
 gttaggagga ttctgaaatt cagtgtcca gaatggccct acatgctggg agggctctgtg 2280
 15 ggtgcagctg tgaacgggac agtcacaccc ttgtatgcct tttattcag ccagattctt 2340
 gggactttt caattcctga taaagaggaa caaaggcac agatcaatgg tgtgtgccta 2400
 cttttgtag caatgggctg tgtatctct ttacccaat ttctacagg atatgcctt 2460
 20 gctaaatctg gggagctcct aacaaaaagg ctacgtaaat ttggttcag ggcaatgctg 2520
 gggcaagata ttgctgggt tgatgacct agaaatagcc ctggagcatt gacaacaaga 2580
 25 ctgtctacag atgcttcca agtcaaggg gctgccggct ctcatcggt gatgatagtc 2640
 aattcctca ctaacgtcac tgtggccatg atcattgcct tctctttag ctggaagctg 2700
 agcctggta tctgtgctt ctcccttc ttgctttat caggagccac acagaccagg 2760
 30 atgtgacag gattgcctc tcgagataag caggccctgg agatggggg acagattaca 2820
 aatgaagccc tcagtaacat ccgactgtt gctggaattg gaaaggagag gcggttcatt 2880
 35 gaagcactg agactgagct ggagaagccc tcaagacag ccattcagaa agccaatatt 2940
 tacggattct gcttgcctt tgcccagtc atcatgtta ttgcaattc tgcttctac 3000
 agatatggag gttacttaat ctccaatgag gggctccatt tcagctatgt gttcagggtg 3060
 40 atctctgcag ttgtactgag tgcaacagct ctggaagag ccttcttta caccacaagt 3120
 tatgcaaaag ctaaaatac agctgcacgc tttttcaac tgctggaccg acaaccccca 3180
 45 atcagtgtat acaatactgc aggtgaaaaa tgggacaact tccaggggaa gattgattt 3240
 gttgattgta aattacata tcttctcga cctgactgc aagtctgaa tggctctca 3300
 gtgtcgatta gtccaggga gacactggcg ttgttggga gcagtggatg tggcaaaagc 3360
 50 actagcattc agctgttga acgtttctat gatcctgatc aagggaaggt gatgatagat 3420
 ggtcatgaca gcaaaaaagt aaatgtccag ttctccgct caaacattgg aattgtttcc 3480
 55 caggaaccag tgtgtttgc ctgtagcata atggacaata tcaagtatgg agacaacacc 3540
 aaagaaattc ccatggaaag agtcatagca gctgcaaac aggctcagct gcatgattt 3600
 gtcattgcac tccagagaa atatgaaact aacgttgggt ccaggggtc tcaactctt 3660
 60

agaggggaga aacaacgcat tgctattgct cgggccattg tacgagatcc taaaatcttg 3720

ctactagatg aagccacttc tgccttagac acagaaagtg aaaagacggt gcagggtgct 3780

5 ctagacaaag ccagagaggg tcggacctgc attgtcattg cccatcgctt gtccaccatc 3840

cagaacgcgg atatcattgc tgtcatggca caggggggtgg tgattgaaaa ggggacccat 3900

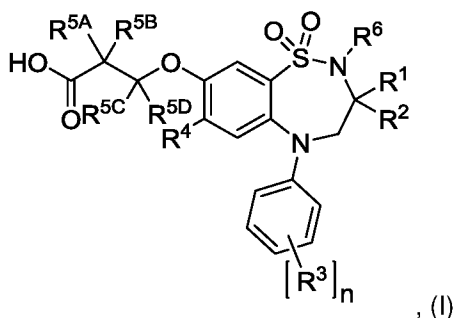
10 gaagaactga tggcccaaaa aggagcctac taaaactag tcaccactgg atcccccatc 3960

agttga

3966

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

15 1. Сполука формули (I):



де

20 кожний з R^1 і R^2 незалежно є C_{1-4} алкіл;

R^3 незалежно вибрано з групи, яка складається з водню, галогену, гідрокси, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} галогеналкілу, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, ціано, нітро, аміно, N -(C_{1-4} алкіл)аміно, N,N -ді(C_{1-4} алкіл)аміно й N -(арил- C_{1-4} алкіл)аміно;
 n є ціле число 1, 2 або 3;

25 R^4 вибрано з групи, яка складається з водню, галогену, гідрокси, ціано, C_{1-4} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу, C_{1-4} алкокси, C_{3-6} циклоалкілокси, C_{1-4} алкілтіо, C_{3-6} циклоалкілтіо, аміно, N -(C_{1-4} алкіл)аміно й N,N -ді(C_{1-4} алкіл)аміно;

кожний з R^{5A} , R^{5B} , R^{5C} і R^{5D} незалежно вибрано з групи, яка складається з водню, галогену, гідрокси, аміно й C_{1-4} алкілу; і

30 R^6 вибрано з групи, яка складається з водню й C_{1-4} алкілу;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

2. Сполука за п. 1, де R^1 є н-бутилом.

3. Сполука за п. 1 або 2, де R^2 є н-бутилом.

4. Сполука за п. 1 або 2, де R^2 є етилом.

35 5. Сполука за будь-яким з пп. 1-4, де R^3 незалежно вибрано з групи, яка складається з водню, галогену, гідрокси, аміно, ціано, C_{1-4} галогеналкілу, C_{1-4} алкокси і C_{1-4} галогеналкокси.

6. Сполука за будь-яким з пп. 1-5, де R^4 вибрано з групи, яка складається з галогену, гідрокси, ціано, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкілтіо, аміно, N -(C_{1-4} алкіл)аміно і N,N -ді(C_{1-4} алкіл)аміно.

7. Сполука за будь-яким із пп. 1-6, де кожний з R^{5A} і R^{5B} незалежно вибрано з групи, яка складається з водню, галогену, гідрокси, аміно і метилу.

40 8. Сполука за будь-яким із пп. 1-7, де R^6 - водень або метил.

9. Сполука за п. 1, вибрана з групи, яка складається з:

3-((3,3-дибутил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)пропанової кислоти;

45 3-((3-бутил-3-етил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)пропанової кислоти;

(S)-3-((3-бутил-3-етил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)пропанової кислоти;

(R)-3-((3-бутил-3-етил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)пропанової кислоти;

50 3-((3,3-дибутил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-

- іл)окси)-2-гідроксипропанової кислоти;
 (S)-3-((3,3-дибутил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)-2-гідроксипропанової кислоти;
 (R)-3-((3,3-дибутил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)-2-гідроксипропанової кислоти;
 5 3-((3,3-дибутил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)бутанової кислоти;
 (S)-3-((3,3-дибутил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)бутанової кислоти;
 10 (R)-3-((3,3-дибутил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)бутанової кислоти;
 3-((3,3-дибутил-7-хлор-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)пропанової кислоти;
 3-((3,3-дибутил-5-(4-гідроксифеніл)-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)пропанової кислоти;
 15 3-((3-бутил-7-(диметиламіно)-3-етил-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)пропанової кислоти;
 (S)-3-((3-бутил-7-(диметиламіно)-3-етил-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)пропанової кислоти;
 20 (R)-3-((3-бутил-7-(диметиламіно)-3-етил-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)пропанової кислоти;
 О-(3-бутил-3-етил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)серину;
 (S)-О-((R)-3-бутил-3-етил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)серину;
 25 (R)-О-((R)-3-бутил-3-етил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)серин;
 (S)-О-((S)-3-бутил-3-етил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)серину і
 30 (R)-О-((S)-3-бутил-3-етил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)серину;
 або її фармацевтично прийнятна сіль.
10. Фармацевтична композиція, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким із пп. 1-9 і один або декілька фармацевтично прийнятних наповнювачів.
- 35 11. Застосування сполуки за будь-яким із пп. 1-9 як лікарського засобу.
12. Застосування за п. 11 при лікуванні або профілактиці серцево-судинного захворювання або порушення метаболізму жирних кислот, або порушення утилізації глюкози, такого як гіперхолестеринемія; порушення обміну жирних кислот; цукрового діабету 1 і 2 типів; ускладнення діабету, у тому числі катаракти, мікро- і макросудинних захворювань, ретинопатії, нейропатії, нефропатії та уповільненого загоєння ран, ішемії тканин, діабетичної стопи, артеріосклерозу, інфаркту міокарда, гострого коронарного синдрому, нестабільної стенокардії, стабільної стенокардії, інсульту, оклюзійного захворювання периферичних артерій, кардіоміопатії, серцевої недостатності, порушення серцевого ритму та рестенозу судин; захворювань, пов'язаних з діабетом, таких як інсулінорезистентність (порушення гомеостазу глюкози), гіперглікемія, гіперінсулінемія, підвищений рівень жирних кислот або гліцерину в крові, ожиріння, дисліпідемія, гіперліпідемія, включаючи гіпертригліцеридемію, метаболічний синдром (синдром Х), атеросклероз і гіпертензію; і для підвищення рівня ліпопротеїнів високої щільності.
13. Застосування за п. 11 при лікуванні або профілактиці шлунково-кишкового захворювання або розладу, такого як запор (включаючи хронічний запор, функціональний запор, хронічний ідіопатичний запор (CIC), періодичний/спорадичний запор, запор на тлі цукрового діабету, запор на тлі інсульту, запор на тлі хронічного захворювання нирок, запор на тлі розсіяного склерозу, запор на тлі хвороби Паркінсона, запор на тлі системного склерозу, запор, викликаний ліками, синдром роздратованого кишечника із запором (IBS-C), синдром роздратованого кишечника змішаний (IBS-M), дитячий функціональний запор і запор, викликаний опіюдами); хвороба Крона; первинна мальабсорбція жовчних кислот; синдром роздратованого кишечника (IBS); запальне захворювання кишечника (IBD); запалення клубової кишки; і рефлюксна хвороба і її ускладнення, такі як стравохід Барретта, жовчний рефлюксний езофагіт і жовчний рефлюксний гастрит.
14. Застосування за п. 11 при лікуванні або профілактиці захворювання або порушення печінки, такого як: спадкове порушення метаболізму печінки; уроджені порушення синтезу жовчної
- 60

- кислоти; уроджені аномалії жовчних проток; атрезія жовчовивідних шляхів; біліарна атрезія за Касаї; посттрансплантаційна атрезія жовчних шляхів; неонатальний гепатит; неонатальний холестаза; спадкоємні форми холестаза; церебротендінальний ксантоматоз; вторинний дефект синтезу ЖК; синдром Зеллвегера; захворювання печінки, пов'язане з муковісцидозом; дефіцит альфа-1-антитрипсину; синдром Алажиля (ALGS); синдром Байлера; первинний дефект синтезу жовчної кислоти (ЖК); прогресуючий сімейний внутрішньопечінковий холестаза (PFIC), включаючи PFIC-1, PFIC-2, PFIC-3 і неспецифічний PFIC, постжовчний відвідний PFIC і посттрансплантаційний PFIC; доброякісний рецидивуючий внутрішньопечінковий холестаза (BRIC), включаючи BRIC1, BRIC2 і неспецифічний BRIC, BRIC після трансплантації жовчних шляхів і BRIC після трансплантації печінки; аутоімунний гепатит; первинний біліарний цироз (PBC); фіброз печінки; неалкогольна жирова хвороба печінки (NAFLD); неалкогольний стеатогепатит (NASH); портальна гіпертензія; холестаза; холестаза синдрому Дауна; лікарський холестаза, внутрішньопечінковий холестаза вагітності (жовтяниця при вагітності); внутрішньопечінковий холестаза; позапечінковий холестаза; холестаза, пов'язаний з парентеральним харчуванням (PNAC); холестаза, пов'язаний з низьким вмістом фосфоліпідів; синдром лімфедемного холестаза 1 (LSC1); первинний склерозуючий холангіт (PSC); холангіт, пов'язаний з імунглобуліном G4; первинний біліарний холангіт; жовчнокам'яна хвороба (жовчні камені); жовчний літіаз; холедохолітіаз; жовчнокам'яний панкреатит; хвороба Каролі; злаякісність жовчних проток; злаякісна пухлина, що викликає непрохідність жовчного дерева; стриктури жовчних шляхів; холангіопатія при СНІДі; ішемічна холангіопатія; шкірна сверблячка через холестаза або жовтяницю; панкреатит; хронічне аутоімунне захворювання печінки, що призводить до прогресуючого холестаза; стеатоз печінки; алкогольний гепатит; гострий жировий гепатоз; ожиріння печінки при вагітності; лікарський гепатит; порушення перевантаження залізом; уроджений дефект синтезу жовчних кислот 1-го типу (BAS 1-го типу); лікарське ураження печінки (DILI); фіброз печінки; уроджений фіброз печінки; цироз печінки; гістіоцитоз із клітин Лангерганса (LCH); неонатальний іхтіоз, склерозуючий холангіт (NISCH); еритропоетична протопорфірія (EPP); ідіопатична дуктопенія в зрілому віці (IAD); ідіопатичний неонатальний гепатит (INH); несиндромальна недостатність міжчасточкових жовчних протоків (NS PILD); цироз у дітей північноамериканських індіанців (NAIC); саркоїдоз печінки; амілоїдоз; некротичний ентероколіт; токсичність сироваткової жовчної кислоти, включаючи порушення серцевого ритму (наприклад, фібриляцію передсердь) при аномальному профілі жовчних кислот сироватки, кардіоміопатію, пов'язану із цирозом печінки ("холекардію"), і виснаження кісткових м'язів, пов'язане з холестатичною хворобою печінки; вірусний гепатит (включаючи гепатит А, гепатит В, гепатит С, гепатит D і гепатит Е); гепатоцелюлярну карциному (гепатому); холангіокарциному; рак шлунково-кишкового тракту, пов'язаний з жовчними кислотами; і холестаза, викликаний пухлинами й новоутвореннями печінки, жовчовивідних шляхів і підшлункової залози; або для застосування в посиленні терапії кортикостероїдами при захворюванні печінки.
15. Застосування за п. 11 при лікуванні або профілактиці синдромів гіперабсорбції (включаючи абеталіпопротеїнемію, сімейну гіпобеталіпопротеїнемію (FHBL), хворобу затримки хіломікронів (CRD) і ситостеролемію); гіпервітамінозу і остеопетрозу; гіпертонії; клубочкової гіперфільтрації; і шкірної сверблячки при нирковій недостатності; або для застосування для захисту від ураження нирок, пов'язаного із захворюванням печінки або метаболічним захворюванням.