



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **130747** (13) **C2**

(51) МПК (2026.01)

A61P 5/00

C07D 281/10 (2006.01)**A61K 31/554** (2006.01)

A61P 1/00

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 9/00

A61P 13/12 (2006.01)

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

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: a 2022 02102	(72) Винахідник(и): Гільберг Пер-Йоран (SE), Старке Інґемар (SE), Кулкарні Сантош С. (IN)
(22) Дата подання заявки: 04.12.2020	(73) Володілець (володільці): АЛЬБІРЕО АБ, Arvid Wallgrens backe 20, 413 46 Göteborg, Sweden (SE)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 07.05.2026	(74) Представник: Крилова Надія Іванівна, реєстр. №30
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Парижської конвенції: 201911049982	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: UA 77209 C2, 15.11.2006 UA 77797 C2, 15.01.2007 WO 2011/137135 A1, 03.11.2011 WO 99/35135 A1, 15.07.1999 WO 2019/172834 A1, 12.09.2019 US 20190367467 A1, 05.12.2019 WO 2019/234077 A1, 12.12.2019
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Парижської конвенції: 04.12.2019	
(33) Код держави-учасниці Парижської конвенції, до якої подано попередню заявку: IN	
(41) Публікація відомостей про заявку: 03.08.2022, Бюл.№ 31	
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 06.05.2026, Бюл.№ 18	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/EP2020/084567, 04.12.2020	

(54) БЕНЗОТІА(ДІ)АЗЕПІНОВІ СПОЛУКИ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ ЯК МОДУЛЯТОРІВ ЖОВЧНИХ КИСЛОТ**(57) Реферат:**

Винахід стосується 1,5-бензотіазепінових та 1,2,5-бензотіадіазепінових похідних формули (I). Дані сполуки є модуляторами жовчних кислот, що мають інгібаторну дію на апікальний натрій-залежний транспортер жовчних кислот (ASBT) та/або транспорт жовчних кислот у печінці (LBAT). Винахід також стосується фармацевтичних композицій, що містять дані сполуки, та застосування даних сполук в лікуванні серцево-судинних захворювань, метаболізму жирних кислот та порушення застосування глюкози, захворювань шлунково-кишкового тракту та захворювань печінки.

UA 130747 C2

Перехресні посилання на споріднені заявки

Дана заявка заявляє пріоритет за Індійською заявкою No. 201911049982, поданою 4 грудня 2019 року, розкриття якої є включеним в даний документ у вигляді посилання у всій своїй повноті.

5 Галузь техніки

Винахід стосується 1,5-бензотіазепінових та 1,2,5-бензотіадіазепінових похідних формули (I). Дані сполуки є модуляторами жовчних кислот, що мають інгібіторну дію на апікальний натрій-залежний транспортер жовчних кислот (ASBT) та/або транспорт жовчних кислот у печінці (LBAT). Винахід також стосується фармацевтичних композицій, що містить дані сполуки, та застосування даних сполук в лікуванні серцево-судинних захворювань, метаболізму жирних кислот та порушення застосування глюкози, захворювань шлунково-кишкового тракту та захворювань печінки.

Передумови створення винаходу

15 Жовчні кислоти є фізіологічними детергентами, які відіграють важливу роль у кишковому всмоктуванні та транспортуванні ліпідів, поживних речовин і вітамінів. Вони також є сигнальними молекулами, які активують ядерні рецептори та клітинні сигнальні шляхи, які регулюють метаболізм ліпідів, глюкози та енергії. Жовчні кислоти являють собою стероїдні кислоти, які синтезуються з холестерину в печінці та зберігаються в жовчному міхурі у вигляді змішаних міцел. Під час травлення дванадцятипала кишка викликає вивільнення гормонів, які викликають скорочення жовчного міхура, тим самим вивільняючи жовчні кислоти в тонку кишку, де вони забезпечують всмоктування жиророзчинних вітамінів і холестерину. Коли вони досягають клубової кишки, жовчні кислоти повторно всмоктуються з кишечника та секретуються у портальну кров, щоб повернутися до печінки через портальну венозну циркуляцію. Таким чином, понад 90 % жовчних кислот переробляються та повертаються в печінку. Потім ці жовчні

20 кислоти транспортуються через синусоїдну мембрану гепатоцитів і повторно секретуються через каналцеву мембрану в жовч. Під час цього першого проходу 75-90 % жовчних кислот поглинається гепатоцитами, завершуючи один раунд ентерогепатичної циркуляції. Фракція жовчних кислот, яка не очищається в печінці, потрапляє в системний кровотік, де вільні жовчні кислоти фільтруються нирковими клубочками, ефективно відновлюються в проксимальних

25 каналцях та експортуються назад в системний кровотік. Цікаво, що більшість жовчних кислот, що виділяються через мембрану каналців у жовч, походять із рециркуляційного пулу, причому менше 10 % надходять від нового синтезу печінки de novo. Невелика частка жовчних кислот, яка не реабсорбується в клубовій кишці, досягає товстої кишки. У просвіті кишечника первинні жовчні кислоти перетворюються на вторинні жовчні кислоти під дією кишкових бактерій, головним чином з допомогою одиничних або подвійних реакцій дегідроксилювання стероїдного ядра. Жовчні кислоти, які не всмоктуються в кишечнику, потім виводяться з фекаліями.

Загалом, ефективна транспортна система допомагає підтримувати постійний пул жовчних кислот, забезпечуючи достатньо високі рівні кон'югованих жовчних кислот у кишечнику для сприяння всмоктуванню ліпідів, а також зменшення бактеріального навантаження на тонкий

40 кишечник. Система також мінімізує втрату жовчної кислоти з фекаліями та сечею та захищає кишковий і гепатобіліарний відділи шляхом виключення потенційно цитотоксичних детергентів (як огляд Kusters та Karpen (Xenobiotica 2008, vol. 38, p. 1043-1071); Chiang (J. Lipid Res. 2009, vol. 50, p. 1955-1966); та Dawson (Handb. Exp. Pharmacol. 2011, vol. 201, p. 169-203)).

Було встановлено, що регуляція розміру пулу жовчних кислот відіграє ключову роль у гомеостазі холестерину шляхом перетворення холестерину в печінці на жовчну кислоту, яка є основним шляхом виведення холестерину з організму. Печінка відіграє важливу роль у виведенні з організму ендогенних і ксенобіотичних сполук. Нормальна гепатобіліарна секреція та шлунково-печінкова циркуляція необхідні для елімінації ендогенних сполук, таких як холестерин і білірубін, а також їх метаболітів з організму, таким чином підтримуючи гомеостаз

50 ліпідів і жовчних кислот. (Kusters та Karpen, Xenobiotica 2008, vol. 38, p. 1043-1071).

Реабсорбцію жовчних кислот у клубовій кишці можуть інгібувати сполуки-інгібітори апікального натрій-залежного транспортера жовчних кислот (ASBT). Повідомлялося, що інгібування реабсорбції жовчних кислот є корисним для лікування декількох захворювань, включаючи дисліпідемію, діабет, ожиріння, закрп, холестатичні захворювання печінки, неалкогольний стеатогепатит та інші захворювання печінки. Протягом останніх десятиліть було розкрито низку сполук-інгібіторів ASBT, дивіться 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,

60 WO 02/50051, WO 03/020710, WO 03/022286, WO 03/022825, WO 03/022830, WO 03/061663, WO

03/091232, WO 03/106482, WO 2004/006899, WO 2004/076430, WO 2007/009655, WO 2007/009656, WO 2011/137135, WO 2019/234077, WO 2020/161216, WO 2020/161217, DE 19825804, EP 864582, EP 489423, EP 549967, EP 573848, EP 624593, EP 624594, EP 624595, EP 624596, EP 0864582, EP 1173205, EP 1535913 та EP 3210977.

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

Короткий опис креслень

Фіг. 1 показує рівні жовчних кислот у сироватці мишей ОАТР КО після лікування сполукою з Прикладу 3.

Фіг. 2 показує рівні жовчних кислот у сироватці мишей ОАТР КО після лікування сполукою з Прикладу 6.

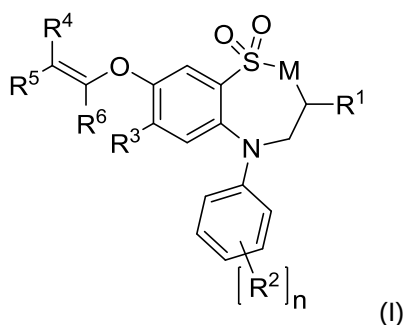
Фіг. 3 показує рівні жовчних кислот у сироватці мишей ОАТР КО після лікування сполукою з Прикладу 13.

Фіг. 4 показує рівні жовчних кислот у сироватці мишей ОАТР КО після лікування сполукою з Прикладу 15.

Детальний опис винаходу

Було виявлено, що певні 1,5-бензотіазепінові та 1,2,5-бензотіадіазепінові похідні є потужними інгібіторами апікального натрій-залежного транспортера жовчних кислот (ASBT) та/або печінкового транспортера жовчних кислот (LBAT), та можуть бути корисним для лікування захворювань, при яких бажаним є інгібування циркуляції жовчних кислот.

В першому аспекті, винахід стосується сполуки формули (I)



де

M є вибраним з -CH₂- та -NR⁷-;

R¹ являє собою C₁₋₄ алкіл;

R² є незалежно вибраним з групи, яка складається з гідрогену, галогену, гідрокси, C₁₋₄ алкілу, C₁₋₄ галогеналкілу, C₁₋₄ алкокси, ціано, нітро, аміно, N-(C₁₋₄ алкіл)аміно, N,N-ді(C₁₋₄ алкіл)аміно, N-(арил-C₁₋₄ алкіл)аміно, C₁₋₆ алкілкарбоніламіно, C₃₋₆ циклоалкілкарбоніламіно, N-(C₁₋₄ алкіл)амінокарбонілу, N,N-ді(C₁₋₄ алкіл)амінокарбонілу, C₁₋₄ алкілоксикарбоніламіно, C₃₋₆ циклоалкілоксикарбоніламіно, C₁₋₄ алкілсульфонамідо та C₃₋₆ циклоалкілсульфонамідо;

n являє собою ціле число 1, 2 або 3;

R³ є вибраним з групи, яка складається з гідрогену, галогену, ціано, C₁₋₄ алкілу, C₃₋₆ циклоалкілу, C₁₋₄ алкокси, C₃₋₆ циклоалкілокси, C₁₋₄ алкілтіо, C₃₋₆ циклоалкілтіо, аміно, N-(C₁₋₄ алкіл)аміно та N,N-ді(C₁₋₄ алкіл)аміно;

Один з R⁴ та R⁵ являє собою карбоксил, та інший з R⁴ та R⁵ є вибраним з групи, яка складається з гідрогену, флуору, C₁₋₄ алкілу та C₁₋₄ галогеналкілу;

R⁶ є вибраним з групи, яка складається з гідрогену та C₁₋₄ алкілу; та

R⁷ є вибраним з групи, яка складається з гідрогену та C₁₋₄ алкілу;

або її фармацевтично прийнятної солі.

В деяких варіантах здійснення, R¹ являє собою C₂₋₄ алкіл. В переважному варіанті здійснення, R¹ являє собою н-пропіл. В іншому переважному варіанті здійснення, R¹ являє собою н-бутил.

В деяких варіантах здійснення, R² є вибраним з групи, яка складається з гідрогену, флуору, хлору, бром, гідрокси, метокси, аміно, метиламіно, диметиламіно, ізопропілкарбоніламіно, трет-бутилкарбоніламіно, трет-бутиламінокарбонілу, трет-бутоксикарбоніламіно, метилсульфонамідо та циклопропілсульфонамідо. В переважному варіанті здійснення, n є 1, тобто фенільне кільце є заміщеним тільки одним замісником R². В іншому переважному варіанті здійснення, R² знаходиться в пара-положенні.

В деяких варіантах здійснення, R^3 є вибраним з групи, яка складається з гідрогену, флуору, хлору, броду, метилу, циклопропілу, метокси, етокси, метилтію, етилтію, аміно, метиламіно та диметиламіно.

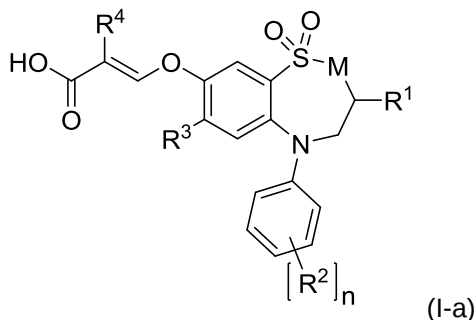
В деяких варіантах здійснення, R^4 являє собою гідроген або флуор.

В деяких варіантах здійснення, R^5 являє собою карбоксил.

В деяких варіантах здійснення, R^6 являє собою гідроген.

В деяких варіантах здійснення, R^7 являє собою гідроген або метил.

В переважному варіанті здійснення, сполука формули (I) являє собою сполуку формули (I-a):



де

M є вибраним з групи, яка складається з $-CH_2-$, $-NH-$ та $-NCH_3-$;

R^1 являє собою C_{2-4} алкіл;

R^2 є незалежно вибраним з групи, яка складається з гідрогену, галогену, гідрокси, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} галогеналкілу, C_{1-4} алкокси, аміно, $N-(C_{1-4}$ алкіл)аміно, N,N -ді(C_{1-4} алкіл)аміно, C_{1-6} алкілкарбоніламіно, C_{3-6} циклоалкілкарбоніламіно, $N-(C_{1-4}$ алкіл)амінокарбонілу, N,N -ді(C_{1-4} алкіл)амінокарбонілу, C_{1-4} алкілоксикарбоніламіно, C_{1-4} алкілсульфонамідо та C_{3-6} циклоалкілсульфонамідо;

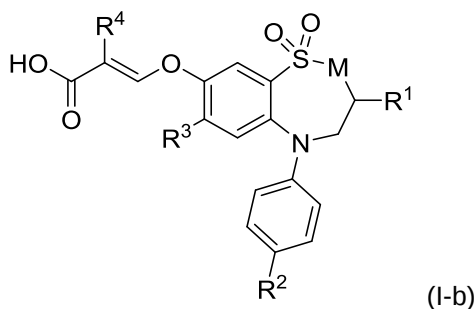
n являє собою ціле число 1 або 2;

R^3 є вибраним з групи, яка складається з гідрогену, галогену, C_{1-4} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкілтію, аміно, $N-(C_{1-4}$ алкіл)аміно та N,N -ді(C_{1-4} алкіл)аміно;

R^4 являє собою гідроген або флуор;

або її фармацевтично прийнятну сіль.

В переважному варіанті здійснення, сполука формули (I) являє собою сполуку формули (I-b):



де

M є вибраним з групи, яка складається з $-CH_2-$, $-NH-$ та $-NCH_3-$;

R^1 являє собою C_{2-4} алкіл, більш переважно n -пропіл або n -бутил;

R^2 є незалежно вибраним з групи, яка складається з гідрогену, флуору, хлору, броду, гідрокси, метокси, аміно, метиламіно, диметиламіно, ізопропілкарбоніламіно, трет-бутилкарбоніламіно, трет-бутиламінокарбонілу, трет-бутоксикарбоніламіно, метилсульфонамідо та циклопропілсульфонамідо;

R^3 є вибраним з групи, яка складається з флуору, хлору, броду, метилу, циклопропілу, метокси, етокси, метилтію, етилтію, аміно, метиламіно та диметиламіно;

R^4 являє собою гідроген або флуор;

або її фармацевтично прийнятну сіль.

Переважні сполуки винаходу являють собою сполуки формули (I-b), як визначається вище,

де M та R¹-R⁴ є такими, як зазначено в Таблиці 1 нижче, або їх фармацевтично прийнятну сіль:

Таблиця 1

M	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₃	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₃	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₃	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₃	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₃	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₃	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₃	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₃	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₃	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₃	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₃	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₃	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₂ CH ₃	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₂ CH ₃	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₂ CH ₃	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₂ CH ₃	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₂ CH ₃	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₂ CH ₃	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₂ CH ₃	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₂ CH ₃	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₂ CH ₃	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₂ CH ₃	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₂ CH ₃	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₂ CH ₃	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	Cl	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	Cl	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	Cl	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	Cl	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	Cl	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	Cl	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	Cl	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	Cl	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	Cl	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	Cl	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	Cl	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	Cl	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	F	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	F	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	F	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	F	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	F	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	F	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	F	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	F	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	F	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	F	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	F	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	F	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	Br	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	Br	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	Br	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	Br	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	Br	H

Таблица 1 (продовження)

M	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	Br	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	Br	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	Br	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	Br	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	Br	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	Br	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	Br	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	N(CH ₃) ₂	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	N(CH ₃) ₂	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	N(CH ₃) ₂	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	N(CH ₃) ₂	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	N(CH ₃) ₂	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	N(CH ₃) ₂	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₃	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₃	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₃	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₃	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₃	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₃	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₃	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₃	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₃	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₃	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₃	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₃	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₂ CH ₃	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₂ CH ₃	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₂ CH ₃	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₂ CH ₃	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₂ CH ₃	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₂ CH ₃	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₂ CH ₃	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₂ CH ₃	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₂ CH ₃	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₂ CH ₃	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₂ CH ₃	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₂ CH ₃	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	Cl	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	Cl	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	Cl	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	Cl	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	Cl	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	Cl	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	Cl	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	Cl	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	Cl	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	Cl	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	Cl	H

Таблица 1 (продовження)

M	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	Cl	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	F	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	F	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	F	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	F	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	F	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	F	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	F	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	F	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	F	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	F	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	F	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	F	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	Br	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	Br	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	Br	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	Br	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	Br	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	Br	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	Br	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	Br	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	Br	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	Br	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	Br	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	Br	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	N(CH ₃) ₂	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	N(CH ₃) ₂	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	N(CH ₃) ₂	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	N(CH ₃) ₂	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	N(CH ₃) ₂	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	N(CH ₃) ₂	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	C=ONHC(CH ₃) ₃	SCH ₃	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OC(CH ₃) ₃	SCH ₃	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OCH(CH ₃) ₂	SCH ₃	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	SCH ₃	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	C=ONHC(CH ₃) ₃	SCH ₃	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OC(CH ₃) ₃	SCH ₃	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OCH(CH ₃) ₂	SCH ₃	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	SCH ₃	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	C=ONHC(CH ₃) ₃	SCH ₃	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OC(CH ₃) ₃	SCH ₃	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OCH(CH ₃) ₂	SCH ₃	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	SCH ₃	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	C=ONHC(CH ₃) ₃	SCH ₂ CH ₃	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OC(CH ₃) ₃	SCH ₂ CH ₃	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OCH(CH ₃) ₂	SCH ₂ CH ₃	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	SCH ₂ CH ₃	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	C=ONHC(CH ₃) ₃	SCH ₂ CH ₃	H

Таблица 1 (продовження)

M	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OC(CH ₃) ₃	SCH ₂ CH ₃	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OCH(CH ₃) ₂	SCH ₂ CH ₃	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	SCH ₂ CH ₃	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	C=ONHC(CH ₃) ₃	SCH ₂ CH ₃	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OC(CH ₃) ₃	SCH ₂ CH ₃	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OCH(CH ₃) ₂	SCH ₂ CH ₃	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	SCH ₂ CH ₃	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	C=ONHC(CH ₃) ₃	Cl	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OC(CH ₃) ₃	Cl	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OCH(CH ₃) ₂	Cl	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	Cl	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	C=ONHC(CH ₃) ₃	Cl	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OC(CH ₃) ₃	Cl	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OCH(CH ₃) ₂	Cl	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	Cl	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	C=ONHC(CH ₃) ₃	Cl	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OC(CH ₃) ₃	Cl	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OCH(CH ₃) ₂	Cl	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	Cl	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	C=ONHC(CH ₃) ₃	F	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OC(CH ₃) ₃	F	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OCH(CH ₃) ₂	F	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	F	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	C=ONHC(CH ₃) ₃	F	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OC(CH ₃) ₃	F	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OCH(CH ₃) ₂	F	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	F	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	C=ONHC(CH ₃) ₃	F	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OC(CH ₃) ₃	F	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OCH(CH ₃) ₂	F	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	F	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	C=ONHC(CH ₃) ₃	Br	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OC(CH ₃) ₃	Br	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OCH(CH ₃) ₂	Br	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	Br	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	C=ONHC(CH ₃) ₃	Br	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OC(CH ₃) ₃	Br	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OCH(CH ₃) ₂	Br	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	Br	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	C=ONHC(CH ₃) ₃	Br	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OC(CH ₃) ₃	Br	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OCH(CH ₃) ₂	Br	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	Br	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	C=ONHC(CH ₃) ₃	N(CH ₃) ₂	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OC(CH ₃) ₃	N(CH ₃) ₂	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OCH(CH ₃) ₂	N(CH ₃) ₂	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	N(CH ₃) ₂	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	C=ONHC(CH ₃) ₃	N(CH ₃) ₂	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OC(CH ₃) ₃	N(CH ₃) ₂	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OCH(CH ₃) ₂	N(CH ₃) ₂	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	N(CH ₃) ₂	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	C=ONHC(CH ₃) ₃	N(CH ₃) ₂	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OC(CH ₃) ₃	N(CH ₃) ₂	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OCH(CH ₃) ₂	N(CH ₃) ₂	H

Таблиця 1 (продовження)

M	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	N(CH ₃) ₂	F

В конкретному варіанті здійснення, сполука формули (I) є вибраною з групи, яка складається з:

- 5 (E)-3-((3-бутил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін-8-іл)оксі)акрилової кислоти;
- (R)-(E)-3-((3-бутил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін-8-іл)оксі)акрилової кислоти;
- (S)-(E)-3-((3-бутил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін-8-іл)оксі)акрилової кислоти;
- 10 (Z)-3-((3-бутил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилової кислоти;
- (S)-(Z)-3-((3-бутил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилової кислоти;
- 15 (R)-(Z)-3-((3-бутил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилової кислоти;
- (Z)-3-((3-етил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилової кислоти;
- (E)-3-((3-етил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін-8-іл)оксі)акрилової кислоти;
- 20 (E)-3-((3-бутил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)оксі)акрилової кислоти;
- (Z)-3-((3-бутил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилової кислоти;
- 25 (Z)-3-((3-бутил-2-метил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилової кислоти;
- (S)-(Z)-3-((3-бутил-2-метил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилової кислоти;
- (R)-(Z)-3-((3-бутил-2-метил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилової кислоти;
- 30 (E)-3-((3-бутил-2-метил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)оксі)акрилової кислоти;
- (S)-(E)-3-((3-бутил-2-метил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)оксі)акрилової кислоти;
- 35 (R)-(E)-3-((3-бутил-2-метил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)оксі)акрилової кислоти;
- (E)-3-((3-бутил-7-(етилтіо)-2-метил-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)оксі)акрилової кислоти;
- (S)-(E)-3-((3-бутил-7-(етилтіо)-2-метил-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)оксі)акрилової кислоти;
- 40 (R)-(E)-3-((3-бутил-7-(етилтіо)-2-метил-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)оксі)акрилової кислоти;
- (E)-3-((3-бутил-5-(4-флуорфеніл)-2-метил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)оксі)акрилової кислоти;
- 45 (S)-(E)-3-((3-бутил-5-(4-флуорфеніл)-2-метил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)оксі)акрилової кислоти;
- (R)-(E)-3-((3-бутил-5-(4-флуорфеніл)-2-метил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)оксі)акрилової кислоти;
- (E)-3-((3-бутил-7-(етилтіо)-5-(4-флуорфеніл)-2-метил-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)оксі)акрилової кислоти;
- 50 (S)-(E)-3-((3-бутил-7-(етилтіо)-5-(4-флуорфеніл)-2-метил-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)оксі)акрилової кислоти;
- (R)-(E)-3-((3-бутил-7-(етилтіо)-5-(4-флуорфеніл)-2-метил-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)оксі)акрилової кислоти;
- 55 (E)-3-((3-бутил-5-(4-флуорфеніл)-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін-8-іл)оксі)акрилової кислоти;

(S)-(E)-3-((3-бутил-5-(4-флуорфеніл)-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін-8-іл)оксі)акрилової кислоти;

(R)-(E)-3-((3-бутил-5-(4-флуорфеніл)-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін-8-іл)оксі)акрилової кислоти;

5 (E)-3-((3-Бутил-5-(4-флуорфеніл)-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)оксі)акрилової кислоти;

(E)-3-((3-Бутил-7-(етилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін-8-іл)оксі)акрилової кислоти;

10 (E)-3-((3-Бутил-7-(етилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)оксі)акрилової кислоти;

(E)-3-((3-Бутил-7-(етилтіо)-5-(4-флуорфеніл)-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін-8-іл)оксі)акрилової кислоти;

(Z)-3-((3-бутил-5-(4-флуорфеніл)-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилової кислоти;

15 (Z)-3-((3-бутил-7-(етилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилової кислоти;

(Z)-3-((3-бутил-7-(етилтіо)-5-(4-флуорфеніл)-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилової кислоти;

20 (Z)-3-((3-бутил-5-(4-флуорфеніл)-2-метил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилової кислоти;

(Z)-3-((3-бутил-7-(етилтіо)-5-(4-флуорфеніл)-2-метил-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилової кислоти;

25 (Z)-3-((3-бутил-7-(етилтіо)-2-метил-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилової кислоти;

(Z)-3-((3-бутил-5-(4-флуорфеніл)-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилової кислоти;

(Z)-3-((3-бутил-7-(етилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилової кислоти;

30 (Z)-3-((3-бутил-7-(етилтіо)-5-(4-флуорфеніл)-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилової кислоти; та

(E)-3-((3-бутил-7-(етилтіо)-5-(4-флуорфеніл)-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)оксі)акрилової кислоти;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

35 Як використовується в даному документі, термін "галоген" стосується флуору, хлору, бром та йоду.

Як використовується в даному документі, термін "C₁₋₆ алкіл" стосується лінійної або розгалуженої алкільної групи, що має від 1 до 6 атомів карбону, та термін "C₁₋₄ алкіл" стосується лінійної або розгалуженої алкільної групи, що має від 1 до 4 атомів карбону. Приклади C₁₋₄ алкілу включають метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил та трет-бутил.

40 Як використовується в даному документі, термін "C₁₋₄ галогеналкіл" стосується лінійної або розгалуженої C₁₋₄ алкільної групи, як визначається в даному документі, де один або декілька атомів гідроген є заміщеними на галоген. Приклади C₁₋₄ галогеналкілу включають хлорметил, флуоретил та трифлуорметил.

45 Як використовується в даному документі, терміни "C₁₋₄ алкокси" та "C₁₋₄ алкілтіо" стосуються лінійної або розгалуженої C₁₋₄ алкільної групи, приєднаної до залишка молекули через атом оксигену або сульфору, відповідно.

Як використовується в даному документі, термін "C₃₋₆ циклоалкіл" стосується моноциклічного насиченого вуглеводневого кільця, що має від 3 до 6 атомів карбону. Приклади C₃₋₆ циклоалкілу включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил та циклогексил.

50 Термін "арил" стосується ароматичного моноциклічного кільця, яке складається з 6 атомів карбону або ароматичної біциклічної кільцевої системи, яка складається з 10 атомів карбону. Приклади арилу включають феніл, нафтил та азуленіл.

Термін "аміно" стосується -NH₂ групи. Як використовується в даному документі, терміни "N-(C₁₋₄ алкіл)аміно" та "N,N-ді(C₁₋₄ алкіл)аміно" стосуються аміно групи, де один або обидва атом(и) гідрогену, відповідно, є заміщеними на лінійну або розгалужену C₁₋₄ алкільну групу. Приклади N-(C₁₋₄ алкіл)аміно включають метиламіно, етиламіно та трет-бутиламіно, та приклади N,N-ді(C₁₋₄ алкіл)аміно включають диметиламіно та діетиламіно.

60 Як використовується в даному документі, термін "N-(арил-C₁₋₄ алкіл)аміно" стосується аміно групи, де атом гідрогену є заміщеним на арил-C₁₋₄ алкільну групу. Приклади N-(арил-C₁₋₄ алкіл)аміно включають бензиламіно та фенілетиламіно. Термін "C₁₋₆ алкілкарбоніламіно"

стосується аміно групи, де атом гідрогену є заміщеним на C_{1-6} алкілкарбонільну групу. Приклади C_{1-6} алканойламіно включають ацетиламіно та трет-бутилкарбоніламіно. Термін " C_{1-4} алкілоксикарбоніламіно" стосується аміно групи, де атом гідрогену є заміщеним на C_{1-4} алкілоксикарбонільну групу. Приклад C_{1-4} алкілоксикарбоніламіно являє собою трет-бутоксикарбоніламіно. Терміни " C_{1-4} алкілсульфонамідо" та " C_{3-6} циклоалкілсульфонамідо" стосуються аміно групи, де атом гідрогену є заміщеним на C_{1-4} алкілсульфонільну або C_{3-6} циклоалкілсульфонільну групу, відповідно.

Як використовується в даному документі, термін "фармацевтично прийнятний" стосується таких сполук, матеріалів, композицій та/або дозованих форм, які є прийнятними для фармацевтичного застосування у людей, та які є загалом безпечними, нетоксичними та не небажаними ні біологічно, ні іншим чином небажаними.

Як використовується в даному документі, термін "приблизно" стосується значення або параметра в даному документі, що включає (та описує) варіанти здійснення, які є спрямованими на це значення або параметр сам по собі. Наприклад, опис, що стосується "приблизно 20", включає опис "20". Числові діапазони включають числа, що визначають діапазон. Загалом, термін "приблизно" стосується вказаного значення змінної та всіх значень змінної, які знаходяться в межах експериментальної похибки вказаного значення (наприклад, у межах 95 % довірчого інтервалу для середнього) або в межах 10 відсотків від зазначеного значення, залежно від того, яке з них більше.

1,5-Бензотіазепінові та 1,2,5-бензотіадіазепінові сполуки формули (I), або їх фармацевтично прийнятні солі, являють собою інгібітори апікального натрій-залежного транспортера жовчних кислот (інгібітори ASBT), печінкового транспортера жовчних кислот (інгібітори LBAT), або як апікальних натрій-залежних транспортерів жовчних кислот, так і печінкових транспортерів жовчних кислот (подвійні інгібітори ASBT/LBAT). Таким чином, вони є корисними в лікуванні або профілактики станів, розладів і захворювань, для яких бажано інгібування циркуляції жовчних кислот, таких як серцево-судинні захворювання, метаболізм жирних кислот та порушення застосування глюкози, захворювання шлунково-кишкового тракту та захворювання печінки.

Серцево-судинні захворювання та розлади метаболізму жирних кислот та утилізації глюкози включають, але не обмежуються ними, гіперхолестеринемію; розлади метаболізму жирних кислот; цукровий діабет типу 1 і 2; ускладнення від цукрового діабету, включаючи катаракту, мікро- та макросудинні захворювання, ретинопатію, нейропатію, нефропатію та уповільнене загоєння ран, ішемію тканин, діабетичну стопу, артеріосклероз, інфаркт міокарда, гострий коронарний синдром, нестабільну стенокардію, стабільну стенокардію, інсульт, периферичні артерії оклюзійні захворювання, кардіоміопатію, серцеву недостатність, порушення серцевого ритму та рестеноз судин; захворювання, пов'язані з діабетом, такі як резистентність до інсуліну (порушення гомеостазу глюкози), гіперглікемія, гіперінсулінемія, підвищені рівні жирних кислот або гліцерину в крові, ожиріння, дисліпідемію, гіперліпідемію, включаючи гіпертригліцеридемію, метаболічний синдром (синдром X), атеросклероз і гіпертонію; та для підвищення рівня ліпопротеїнів високої щільності.

Захворювання та розлади шлунково-кишкового тракту включають закрепи (включаючи хронічні закрепи, функціональні закрепи, хронічні ідіопатичні закрепи (CIC), періодичні/спорадичні закрепи, вторинні закрепи внаслідок цукрового діабету, вторинні закрепи внаслідок інсульту, вторинні закрепи внаслідок хронічної хвороби нирок, вторинні закрепи внаслідок розсіяного склерозу, закрепи внаслідок хвороби Паркінсона, закрепи внаслідок системної склеродермії, закрепи, спричинені ліками, синдром подразненого кишечника із закрепом (IBS-C), змішаний синдром подразненого кишечника (IBS-M), педіатричний функціональний закрепи та закрепи, спричинені опіоїдами); хвороба Крона; первинна мальабсорбція жовчних кислот; синдром подразненого кишечника (IBS); запальне захворювання кишечника (IBD); запалення клубової кишки; та рефлюксна хвороба та її ускладнення, такі як стравохід Барретта, жовчний рефлюкс-езофагіт і жовчний рефлюкс-гастрит.

Захворювання печінки, як визначається в даному документі, є будь-яким захворюванням печінки та пов'язаних з нею органів, таких як підшлункова залоза, портална вена, паренхіма печінки, внутрішньопечінкове жовчне дерево, позапечінкове жовчне дерево та жовчний міхур. В деяких випадках захворювання печінки є залежним від жовчних кислот захворюванням печінки. Захворювання та розлади печінки включають, але не обмежуються цим, успадковане метаболічне порушення печінки; вроджені порушення синтезу жовчних кислот; вроджені аномалії жовчовивідних шляхів; атрезію жовчних шляхів; біліарну атрезію після Касаї; атрезію жовчовивідних шляхів після трансплантації печінки; неонатальний гепатит; неонатальний холестаза; спадкові форми холестазу; церебротендіальний ксантоматоз; вторинний дефект

синтезу ЖК; синдром Зеллвегера; захворювання печінки, асоційоване з кістозним фіброзом; дефіцит альфа1-антитрипсину; синдром Алагілля (ALGS); синдром Байлера; первинний дефект синтезу жовчних кислот (ЖК); прогресуючий сімейний внутрішньопечінковий холестаза (PFIC), включаючи PFIC-1, PFIC-2, PFIC-3 та неуточнений PFIC, PFIC після біліарного відведення та
 5 PFIC після трансплантації печінки; доброякісний рецидивний внутрішньопечінковий холестаза (BRIC), включаючи BRIC1, BRIC2 та неуточнений BRIC, BRIC після відведення жовчних шляхів і BRIC після трансплантації печінки; аутоімунний гепатит; первинний біліарний цироз (PBC); фіброз печінки; неалкогольну жирову хворобу печінки (NAFLD); неалкогольний стеатогепатит (NASH); портальну гіпертензію; холестаза; холестаза при синдромі Дауна; медикаментозний
 10 холестаза; внутрішньопечінковий холестаза вагітності (жовтяниця під час вагітності); внутрішньопечінковий холестаза; позапечінковий холестаза; холестаза, пов'язаний з парентеральним харчуванням (PNAC); низький фосфоліпід-асоційований холестаза; лімфедемний холестазний синдром 1 (LSC1); первинний склерозуючий холангіт (PSC); імуноглобулін G4-асоційований холангіт; первинний біліарний холангіт; жовчнокам'яну хворобу
 15 (біліліти); біліарний літіаз; холодохолітіаз; жовчнокам'яний панкреатит; хворобу Каролі; малігнізацію жовчних проток; злаякісне утворення, що викликає обструкцію жовчовивідного дерева; жовчні стриктури; СНІД-холангіопатію; ішемічну холангіопатію; свербіж внаслідок холестазу або жовтяниці; панкреатит; хронічні аутоімунні захворювання печінки, що призводять до прогресуючого холестазу; стеатоз печінки; алкогольний гепатит; гостру жирову дистрофію
 20 печінки; ожиріння печінки вагітності; медикаментозний гепатит; порушення перевантаження залізом; вроджений дефект синтезу жовчних кислот типу 1 (BAS тип 1); медикаментозне ураження печінки (DILI); фіброз печінки; вроджений фіброз печінки; цироз печінки; гістіоцитоз клітин Лангерганса (LCH); неонатальний іхтіозний склерозуючий холангіт (NISCH); еритропоетичну протопорфірію (EPP); ідіопатичну дуктопенію дорослого віку (ІАД); ідіопатичний неонатальний гепатит (ІНГ); несиндромальну недостатність міждолькових жовчних проток (NS PILD); дитячий цироз печінки північноамериканських індіанців (NAIC); саркоїдоз печінки; амілоїдоз; некротичний ентероколіт; токсичність жовчних кислот у сироватці крові, включаючи порушення серцевого ритму (наприклад, фібриляція передсердь) на фоні аномального профілю
 25 жовчних кислот у сироватці крові, кардіоміопатію, пов'язана з цирозом печінки ("холекардію"), та виснаження скелетних м'язів, пов'язане з холестатичним захворюванням печінки; полікістоз 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; холестаза, спричинений пухлинами та новоутвореннями печінки, жовчних шляхів і підшлункової залози. Сполуки формули (I) або їх фармацевтично
 30 прийнятні солі також є корисними для посилення кортикостероїдної терапії при захворюваннях печінки.

Інші захворювання, які можна лікувати або запобігати з допомогою сполук формули (I) або їх фармацевтично прийнятних солей, включають синдроми гіперабсорбції (включаючи абеталіпопротеїнемію, сімейну гіпобеталіпопротеїнемію (FHBL), хворобу затримки хіломікронів
 40 (CRD) та ситостеролемію); гіпервітаміноз і остеопетроз; гіпертонію; гломерулярну гіперфільтрацію; полікістоз нирок (PKD), включаючи аутосомно-домінантний полікістоз нирок (ADPKD) і аутосомно-рецесивний полікістоз нирок (ARPKD); і свербіж при нирковій недостатності. Сполуки також є прийнятними для захисту від ушкодження нирок, пов'язаного з печінкою або метаболічним захворюванням.

Транспортування жовчних кислот в організмі людини контролюється дією членів родини протеїнів-транспортів розчиненої речовини SLC10, зокрема співтранспортного поліпептиду Na⁺-таурохолату (NTCP, який також називають печінковим транспортером жовчних кислот (LBAT); символ гена SLC10A1), який експресується в синусоїдній мембрані гепатоцитів, а також апікального натрій-залежного транспортера жовчних кислот (ASBT, який також називають
 50 транспортером жовчної кислоти клубової кишки (IBAT), ISBT, ABAT або NTCP2; символ гена SLC10A2), який експресується в апікальній мембрані ентероцитів клубової кишки, клітинах проксимальних каналців нирки, епітелії жовчних шляхів, великих холангіоцитах та епітеліальних клітинах жовчного міхура. В печінці жовчні кислоти ефективно екстрагуються з портальної крові печінковим транспортером жовчних кислот (LBAT) та повторно секретуються
 55 через каналцеву мембрану насосом для експорту жовчних солей (BSEP; символ гена ABCB11). Реабсорбція жовчних кислот у клубовій кишці здійснюється апікальним натрій-залежним транспортером жовчних кислот (ASBT), де його зазвичай називають транспортером жовчної кислоти клубової кишки (IBAT). Як LBAT, так і ASBT функціонують як електрогенні
 60 котранспортери натрію та розчиненої речовини, які переміщують два або більше іонів Na⁺ на молекулу розчиненої речовини.

Ксенобіотики та ендобіотики, включаючи жовчні кислоти, поглинаються печінкою з порталної крові та секретуються в жовч різними транспортними протеїнами з індивідуальною субстратною специфічністю. Кон'юговані з гліцином і таурином жовчні кислоти існують в аніонній формі та не здатні проникати через мембрани шляхом дифузії, і, отже, повністю залежать від мембранних транспортних протеїнів для входу або виходу з гепатоцита (Kosters та Karpen, *Xenobiotica* 2008, vol. 38, p. 1043-1071). ASBT та LBAT віддають перевагу кон'югованим з гліцином і таурином жовчним солям над їх некон'югованим аналогам та демонструють вищу спорідненість до дигідроксижовчних солей, ніж до тригідроксижовчних солей. Для ASBT ще не виявлено субстратів, не пов'язаних з жовчними кислотами, однак було також виявлено, що LBAT транспортує різноманітні стероїдні сульфати, гормони та ксенобіотики.

LBAT не так ретельно охарактеризовано, як ASBT з точки зору вимог до інгібування препаратами. Dong та ін. визначили схвалені FDA препарати, які інгібують LBAT людини, і порівняли вимоги до інгібування LBAT і ASBT. Серія досліджень інгібування LBAT була проведена з використанням препаратів, схвалених FDA, у поєднанні з розробкою ітераційної обчислювальної моделі. Скринінгові дослідження виявили 27 лікарських засобів, як нових інгібіторів LBAT, включаючи ірбесартан ($K_i=11,9$ мкМ) та езетиміб ($K_i=25,0$ мкМ). Загальна характеристика фармакофора вказує на те, що два гідрофоба та один акцептор водневого зв'язку є важливими для інгібування LBAT. Із 72 лікарських засобів, перевірених *in vitro*, загалом 31 лікарський засіб інгібував LBAT, тоді як 51 лікарський засіб (тобто більше половини) інгібував ASBT. Таким чином, незважаючи на перекриття інгібіторів, ASBT несподівано виявився більш сприятливим для інгібування лікарським засобом, ніж LBAT, та це може бути пов'язано з меншою кількістю фармакофорних властивостей LBAT (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 легким клінічним фенотипом. Виявлення дефіциту LBAT підтверджує, що цей транспортер є основною системою імпорту кон'югованих жовчних солей у печінку, але також вказує на те, що допоміжні транспортери є здатними підтримувати кишково-печінковий цикл за його відсутності (Vaz et al., *Hepatology* 2015, vol. 61, p. 260-267). Дані результати підтверджують гіпотезу про те, що інгібування LBAT є безпечним механізмом дії, оскільки гепатоцити все ще мають можливість поглинати необхідну кількість жовчних кислот.

Liu et al. описують ідентифікацію нового типу гіперхоланемії, яка пов'язана з гомозиготністю щодо мутації p.Ser267Phe в SLC10A1 (LBAT). Частота алелів цієї мутації в гені SLC10A1 відрізняється в різних популяціях, причому найвища частота зустрічається в Південному Китаї (8 % та 12 % у китайських Han та Dai, відповідно) та у В'єтнамі (11 %). Вважалося, що ця "прихована" гіперхоланемія вражає 0,64 % жителів південної ханьської національності, 1,44 % китайської популяції дай та 1,21 % в'єтнамської популяції. Також спостерігалось підвищення рівнів кон'югованого та некон'югованого сироваткового BA у гомозиготних осіб. Liu et al. припускають, що цей висновок, швидше за все, пов'язаний зі зниженням транспортом BA з порталної кровообігу в гепатоцити. Це підтверджує гіпотезу про те, що фізіологічною функцією кишково-печінкової циркуляції є не тільки переробка жовчних кислот, але й очищення жовчних кислот із кровообігу для досягнення гомеостазу (Karpen and Dawson, *Hepatology* 2015, vol. 61, p. 24-27). Альтернативно, печінка може синтезувати підвищені рівні жовчних кислот, щоб компенсувати знижену кишково-печінкову рециркуляцію в гомозиготних носіях. Оскільки LBAT також транспортує некон'юговані жовчні кислоти, збільшення некон'югованих жовчних кислот у цьому дослідженні не було дивним (Liu et al., *Scientific Reports* 2017, 7: 9214, p. 1-7).

Було виявлено, що LBAT знижується при кількох формах холестатичного ураження печінки та холестази, тоді як ASBT знижується при різноманітних шлунково-кишкових розладах, таких як хвороба Крона, первинне порушення всмоктування жовчних кислот, запальне захворювання кишечника та запалення клубової кишки, але підвищується при холестазі. LBAT також функціонує як клітинний рецептор для проникнення вірусу гепатиту В (HBV) та вірусу гепатиту D (HDV), який, у свою чергу, є основною причиною захворювань печінки та гепатоцелюлярної карциноми.

Інгібування ASBT було досліджено для зниження рівня холестерину в плазмі та покращення резистентності до інсуліну, а також для полегшення навантаження жовчних кислот у печінці при холестатичній хворобі печінки. Крім того, було виявлено, що інгібування ASBT відновлює рівень інсуліну та нормоглікемію, таким чином встановлюючи інгібування ASBT як багатообіцяюче лікування цукрового діабету типу 2. Інгібітори ASBT також використовуються для лікування функціональних закрепів.

Оскільки ASBT переважно експресується в клубовій кишці (де його часто називають IBAT), інгібітори ASBT не обов'язково повинні бути системно доступними. З іншого боку, ASBT також

експресується в клітинах проксимальних каналців нирок. Таким чином, інгібітори ASBT, які є системними, також можуть пригнічувати зворотне захоплення жовчних кислот у нирках. Вважається, що це призведе до підвищення рівня жовчних кислот у сечі та до посиленого виведення жовчних кислот із організму через сечу. Тому очікується, що системно доступні

5 інгібітори ASBT, які діють не лише на клубову кишку, а й на нирки, призведуть до більшого зниження рівня жовчних кислот, ніж несистемні інгібітори ASBT, які діють лише на клубову кишку.

Сполуки, що мають високу інгібіторну здатність до ASBT, є особливо прийнятними для лікування захворювань печінки, які спричиняють холестаза, таких як прогресуючий сімейний

10 внутрішньопечінковий холестаза (PFIC), синдром Алагіля, атрезія жовчних шляхів і неалкогольний стеатогепатит (NASH).

Атрезія жовчовивідних шляхів являє собою рідкісне дитяче захворювання печінки, яке включає часткову або повну закупорку (або навіть відсутність) великих жовчних проток. Це блокування або відсутність викликає холестаза, який призводить до накопичення жовчних

15 кислот, які пошкоджують печінку. В деяких варіантах здійснення, накопичення жовчних кислот відбувається у позапечінковому жовчному дереві. В деяких варіантах здійснення, накопичення жовчних кислот відбувається у позапечінковому жовчному дереві. Сучасним стандартом лікування є процедура Касаї, тобто хірургічне втручання, яке видаляє заблоковані жовчні протоки та безпосередньо з'єднує частину тонкої кишки з печінкою. Наразі не існує схвалених

20 медикаментозних способів лікування цього розладу.

В даному документі передбаченими є способи лікування атрезії жовчних шляхів у суб'єкта, який цього потребує, способи включають введення терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі. В деяких варіантах здійснення, суб'єкт пройшов процедуру Касаї перед введенням сполуки формули (I) або її фармацевтично

25 прийнятної солі. В деяких варіантах здійснення, суб'єкту вводять сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль перед проходженням процедури Касаї. В деяких варіантах здійснення, лікування атрезії жовчних шляхів знижує рівень сироваткових жовчних кислот у суб'єкта. В деяких варіантах здійснення, рівень сироваткових жовчних кислот визначають, наприклад, з допомогою ферментативного аналізу ELISA або аналізів для вимірювання загального вмісту жовчних кислот, як описано в Danese et al., PLoS One. 2017, vol. 12(6): e0179200, which є включеною в даний документ у вигляді посилання в повному обсязі. В деяких

30 варіантах здійснення, рівень жовчних кислот у сироватці крові може знизитися, наприклад, від 10 % до 40 %, від 20 % до 50 %, від 30 % до 60 %, від 40 % до 70 %, від 50 % до 80 % або більше ніж 90 % рівня сироваткових жовчних кислот перед введенням сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі. В деяких варіантах здійснення, лікування атрезії жовчних шляхів включає лікування свербежу.

PFIC являє собою рідкісне генетичне захворювання, яке, за оцінками, вражає одну з кожних 50000-100000 дітей, народжених у всьому світі, та викликає прогресуюче, небезпечне для життя

40 захворювання печінки. Одним із проявів PFIC є свербіж, який часто призводить до різкого погіршення якості життя. В деяких випадках PFIC призводить до цирозу та печінкової недостатності. Поточні способи лікування включають часткове зовнішнє відведення жовчі (PEBD) та трансплантацію печінки, однак ці варіанти можуть нести значний ризик після хірургічних ускладнень, а також психологічних та соціальних проблем.

45 Було виявлено три альтернативні генні дефекти, які корелюють з трьома окремими підтипами PFIC, відомими як типи 1, 2 та 3:

- PFIC, тип 1, який іноді називають "хворобою Байлера", спричинений порушенням секреції жовчі через мутації в гені ATP8B1, який кодує протеїн, який допомагає підтримувати в клітині відповідний баланс жирів, відомих як фосфоліпіди в клітинній мембрані в жовчних протоках.

50 Дисбаланс цих фосфоліпідів є пов'язаним з холестазом та підвищеним вмістом жовчних кислот у печінці. У суб'єктів, уражених PFIC типу 1, холестаза зазвичай розвивається в перші місяці життя та, за відсутності хірургічного лікування, прогресує до цирозу та термінальної стадії захворювання печінки до кінця першого десятиліття життя.

- PFIC типу 2, який іноді називають "синдромом Байлера", спричинений порушенням секреції жовчних солей через мутації в гені ABCB11, який кодує протеїн, відомий як насос для експорту жовчних солей, який переміщує жовчні кислоти з печінки. У суб'єктів із PFIC типу 2 часто розвивається печінкова недостатність протягом перших кількох років життя, та вони мають підвищений ризик розвитку типу раку печінки, відомого як гепатоцелюлярна карцинома.

60 - PFIC типу 3, який зазвичай проявляється в перші роки дитинства прогресуючим холестазом, є спричиненим мутаціями в гені ABCB4, який кодує транспортер, який переміщує

фосфоліпіди через клітинні мембрани.

Крім того, вважають, що причиною PFIC є мутації гена TJP2, гена NR1H4 або гена Myo5b. Крім того, деякі суб'єкти з PFIC не мають мутації в жодному з генів ATP8B1, ABCB11, ABCB4, TJP2, NR1H4 або Myo5b. В цих випадках причина стану є невідомою.

Ілюстративні мутації гена ATP8B1 або отриманого протеїна наводяться в Таблицях 2 і 3 з нумерацією на основі людського протеїна ATP8B1 немутантного типу (наприклад, SEQ ID NO: 1) або гена (наприклад, SEQ ID NO: 2). Ілюстративні мутації гена ABCB11 або отриманого протеїна наводяться в Таблицях 4 та 5 з нумерацією на основі людського протеїна ABCB11 немутантного типу (наприклад, SEQ ID NO: 3) або гена (наприклад, SEQ ID NO: 4).

Як зрозуміло фахівцям в даній галузі, положення амінокислоти в послідовності еталонного протеїна, яке відповідає певному положенню амінокислоти в SEQ ID NO: 1 або 3, може визначатися шляхом вирівнювання послідовності еталонного протеїна з SEQ ID NO: 1 або 3 (наприклад, з використанням програмного забезпечення, наприклад ClustalW2). Зміни в цих залишках (в даному документі називаються як "мутації") можуть включати заміщення однієї або декількох амінокислот, вставки в межі або фланкуючі послідовності та делеції в межах або фланкуючих послідовностях. Як зрозуміло фахівцям в даній галузі, положення нуклеотиду в послідовності еталонного гена, яке відповідає певному положенню нуклеотиду в SEQ ID NO: 2 або 4, може визначатися шляхом вирівнювання послідовності еталонного гена з SEQ ID NO: 2 або 4 (наприклад, з використанням програмного забезпечення, такого як ClustalW2). Зміни в цих залишках (в даному документі називаються як "мутації") можуть включати одно- або багаторазові заміщення нуклеотидів, вставки в межі або фланкуючі послідовності та делеції в межах або фланкуючих послідовностях. Дивіться також Kooistra, et al., "KLIFS: A structural kinase-ligand interaction database," Nucleic Acids Res. 2016, vol. 44, no. D1, pp. D365-D371, є включеною в даний документ у вигляді посилання в повному обсязі.

Канонічна послідовність протеїна ATP8B1 (SEQ ID NO: 1) – Uniprot ID O43520

MSTERDSETT FDEDSQPND E VVPYSDDTE DELDDQGS AV EPEQNRVNRE AEENREPFRK
ECTWQVKAND RKYHEQPHFM NTKFLCIKES KYANNAIKTY KYNAFTFIPM NLFEQFKRAA
NLYFLALLIL QAVPQISTLA WYTTLVPLL V LGVTAIKDL VDDVARHKMD KEINNRTCEV
IKDGRFKVAK WKEIQVGDVI RLKKNDFVPA DILLSSSEP NSLCYVETAE LDGETNLKFK
30 MSLEITDQYL QREDTLATFD GFIECEEPNN RLDKFTGTLF WRNTSFPLDA DKILLRGCVI
RNTDFCHGLV IFAGADTKIM KNSGKTRFKR TKIDYLMNYM VYTIFVVLIL LSAGLAIGHA
YWEAQVGNSS WYLYDGEDDT PSYRGFLIFW GYIIVLNTMV PISLYVSVEV IRLGQSHFIN
WDLQMYAAEK DTPAKARTTT LNEQLGQIH Y IFSDKTGTLT QNIMTFKKCC INGQIYGDHR
DASQHNHNKI EQVDFSWNTY ADGKLAFYDH YLIEQIQSGK EPEVRQFFFL LAVCHTVMVD
35 RTDGQLNYQA ASPDEGALVN AARNFGFAFL ARTQNTITIS ELGTERYNTV LAILDFNSDR
KRMSIIVRTP EGNIKLYCKG ADTVIERLH RMNPTKQETQ DALDIFANET LRTLCLCYKE
IEEKEFTAWN KKFMAASVAS TNRDEALDKV YEEIEKDLIL LGATAIEDKL QDGVPEITISK
LAKADIKIWW LTGDKKETAE NIGFACELLT EDTTICYGED INSLHARME NQRNRGGVYA
KFAPPVQESF FPPGGNRALI ITGSWLNEIL LEKTKRNKI LKLKFPRTTE ERRMRTQSKR
40 RLEAKKEQRQ KNFVDLACEC SAVICCRVTP KQKAMVVDLV KRYKKAITLA IGDGANDVNM
IKTAHIGVGI SGQEGMQAVM SSDYSFAQFR YLQRLLLVHG RWSYIRMCKF LRYFFYKNFA
FTLVHFWYSF FNGYSAQTAY EDWFITLYNV LYTSPLVLLM GLLDQDVSDK LSLRFPGLYI
VGQRDLLFNY KRFFVSLHVG VLTSMILFFI PLGAYLQTVG QDGEAPSDYQ SFAVTIASAL
VITVNFQIGL DTSYWTFVNA FSIFGSIALY FGIMFDFHSA GIHVLFP SAF QFTGTASNAL
45 RQPYIWLTI LAVAVCLLPV VAIRFLSMTI WPSESDKI QK 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
50 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
55 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
60 GAA ACA GCA GAA CAG 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
 5 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
 GAT ACA CCC TCC TAC CGT GGA TTC CTC ATT TTC TGG GGC TAT ATC ATT GTT CTC AAC
 10 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
 CAG ATA TAT GGG GAC CAT CGG GAT GCC TCT CAA CAC AAC CAC AAA ATA GAG CAA
 GTT GAT TTT AGC TGG AAT ACA TAT GCT GAT GGG AAG CTT GCA TTT TAT GAC CAC TAT
 15 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 GCC
 TTC CTC GCC AGG ACC CAG AAC ACC ATC ACC ATC AGT GAA CTG GGC ACT GAA AGG ACT
 TAC AAT GTT CTT GCC ATT TTG GAC TTC AAC AGT GAC CGG AAG CGA ATG TCT ATC ATT
 20 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
 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
 25 GGA GCT ACA GCT ATT GAA GAC AAG CTA CAG GAT GGA GTT CCA GAA ACC ATT TCA AAA
 CTT GCA AAA GCT GAC ATT AAG ATC TGG GTG CTT ACT GGA GAC AAA AAG GAA ACT GCT
 GAA AAT ATA GGA TTT GCT TGT GAA CTT CTG ACT GAA GAC ACC ACC ATC TGC TAT GGG
 GAG GAT ATT AAT TCT CTT CTT 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
 30 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
 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
 35 GCC ATC GGA GAT GGG GCC AAT GAC GTG AAC ATG ATC AAA ACT GCC CAT ATT GGC GTT
 GGA ATA AGT GGA CAA GAA GGA ATG CAA GCT GTG ATG TCG AGT GAC TAT TCC TTT GCT
 CAG TTC CGA TAT CTG CAG AGG CTA CTG CTG GTG CAT GGC CGA TGG TCT TAC ATA AGG
 ATG TGC AAG TTC CTA CGA TAC TTC TTT TAC AAA AAC TTT GCC TTT ACT TTG GTT CAT
 TTC TGG TAC TCC TTC TTC AAT GGC TAC TCT GCG CAG ACT GCA TAC GAG GAT TGG TTC
 40 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
 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
 45 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
 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
 50 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
 AAG CGC TCG CCG CTT GAT GCC ATC GTG GCG GAT GGC ACC GCG GAG TAC AGG CGC
 ACC GGG GAC AGC TGA

55

Ілюстративні 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, С62R) ²⁸
Амінокислотне положення 63 (наприклад, Т63Т) ⁴¹
Амінокислотне положення 70 (наприклад, D70N) ^{1,6}
Амінокислотне положення 71 (наприклад, R71H) ⁴³
Амінокислотне положення 78 (наприклад, H78Q) ¹⁹
Амінокислотне положення 82 (наприклад, Т82Т) 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 Амінокислотне положення s 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, R271X 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

Таблиця 2 (продовження)

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 Амінокислотне 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 Амінокислотне положення s 556-628 ⁴⁴
Δ Амінокислотне положення s 559-563 ³⁵
Амінокислотне положення 570 (наприклад, L570L) ⁴¹
Амінокислотне положення 577 (наприклад, I577V) ¹⁹
Амінокислотне положення 581 (наприклад, E581K) ³⁵
Амінокислотне положення s 554 та 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 Амінокислотне положення s 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
Амінокислотне положення s 78 та 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 Амінокислотне 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

Таблиця 2 (продовження)

Амінокислотне положення 924 (наприклад, Y924C) ²⁸
Амінокислотне положення 930 (наприклад, R930X ⁶ , R930Q ²⁸)
Амінокислотне положення 941 (наприклад, R941X) ³⁵
Амінокислотне положення 946 (наприклад, R946T) ⁴¹
Амінокислотне положення 952 (наприклад, R952Q ^{5,9,15} , R952X ⁶)
Амінокислотне положення 958 (наприклад, N958fs) ⁶
Амінокислотне положення 960 (наприклад, A960A) ⁴¹
Δ Амінокислотне 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 сплайсингу IVS3+1 +3delGTG ⁶
Мутація сайту сплайсингу IVS3-2A>G ⁶
IVS6+5T>G ^{17,25}
Мутація сайту сплайсингу IVS8+1G>T ⁶
IVS9-G>A ²⁶
IVS12+1G>A ²⁵
Мутація сайту сплайсингу IVS17-1G>A ⁶
Мутація сайту сплайсингу IVS18+2T>C ⁶
Мутація сайту сплайсингу IVS20-4CT>AA
Мутація сайту сплайсингу IVS21+5G>A ⁶
Мутація сайту сплайсингу IVS23-3C>A ⁶
Мутація сайту сплайсингу IVS26+2T>A ⁶
g. 24774-42062del ⁴
c. -4C>G ⁴¹
c. 145C>T ¹²

Таблиця 2 (продовження)

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) та 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
Δ795-797 ¹⁴
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

Таблиця 2 (продовження)

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
Skipped Exon 24 ⁴⁵
del5'UTR-ex18 ¹¹
c. *11C>T ⁴¹
c. *1101+366G > A ⁷
g. 92918del565 ³¹
Екзон, що передує GC 16 (наприклад, який в результаті призводить до делеції 4 п.ос.) ⁴²
Зсув рамки від 5'-кінця екзону 16 ⁴²
5' 1,4 тис.ос. делеція ⁴⁶

Таблиця 3

Відібрані мутації АТР8В1, пов'язані 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

Таблиця 3 (продовження)

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 Амінокислотне положення s 645-699 ⁴
Амінокислотне положення 672 (наприклад, K672fs) ⁶
Амінокислотне положення 674 (наприклад, M674T) ¹⁹
Амінокислотне положення s 78 та 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, R930X 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 сайту сплайсингу IVS3+1 +3delGTG ⁶
Мутація сайту сплайсингу IVS3-2A>G ⁶
IVS6+5T>G ¹⁷
Мутація сайту сплайсингу IVS8+1G>T ⁶
IVS9-G>A ²⁶
Мутація сайту сплайсингу IVS17-1G>A ⁶
Мутація сайту сплайсингу IVS18+2T>C ⁶
Мутація сайту сплайсингу IVS21+5G>A ⁶
g. 24774-42062del ⁴

Таблиця 3 (продовження)

с. 145C>T ¹²
с. 239G>A ³⁹
с. 625+5 G>T ⁴
Амінокислотне положення 209 (наприклад, Р209Т) та с.625+5 G>T ⁴
с. 782-1G>A ⁴
с. 1493T>C ¹²
с. 1630+2T>G ²⁷
1660 G>A ¹⁴
с. 2707+3G>C ²⁷
с. 2097+2T>C ³²
с. 3033-3034del ¹⁹
3318 G>A ¹⁴
с. 3158+8G>T ¹⁵
Δ Phe ex 15 ⁴
Ex1 Ex13del ⁶
Ex2 Ex6del ³³
Ex12 Ex14del ²⁷
del5'UTR-ex18 ¹¹
с.*1101+366G > A ⁷
Екзон, що передуює GC 16 (наприклад, який в результаті призводить до делеції 4 п.ос.) ⁴²
Зсув рамки від 5'-кінця екзону 16 ⁴²

Мутація в "X" означає ранній стоп-кодон

Посилання для таблиць 2 та 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.
- 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.
- 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.
- 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 та Nutrition 2018, vol. 67, Supp. Supplement 1, pp. S363. Abstract Number: 615.
- 14 Miloh et al., Gastroenterology 2006, vol. 130, No. 4, Suppl. 2, pp. A759-A760. Meeting Info.: Digestive Disease Week Meeting/107th Annual Meeting of the American-Gastroenterological-Association. Los Angeles, CA, USA. May 19.
- 15 Dröge et al., Zeitschrift für Gastroenterologie 2015, vol. 53, No. 12. Abstract Number: A3-27. Meeting Info: 32. Jahrestagung der Deutschen Arbeitsgemeinschaft zum Studium der Leber. Dusseldorf, Germany. 22 Jan 2016-23 Jan 2016
- 16 Mizuochi et al., Clin Chim Acta. 2012, vol. 413(15-16), p. 1301-1304.
- 17 Liu et al., Hepatology International 2009, vol. 3, No. 1, p. 184-185. Abstract Number: PE405. Meeting Info: 19th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver. Hong Kong, China. 13 Feb 2009-16 Feb 2009
- 18 McKay et al., Version 2. F1000Res. 2013; 2: 32. DOI: 10.12688/f1000research.2-32.v2
- 19 Hasegawa et al., Orphanet J Rare Dis. 2014, vol. 9:89.
- 20 Stone et al., J Biol Chem. 2012, vol. 287(49), p. 41139-51.
- 21 Kang et al., J Pathol Transl Med. 2019 May 16. doi: 10.4132/jptm.2019.05.03. [Epub ahead of print]
- 22 Sharma et al., BMC Gastroenterol. 2018, vol. 18(1), p. 107.
- 23 Uegaki et al., Intern Med. 2008, vol. 47(7), p. 599-602.

- ²⁴ Goldschmidt et al., *Hepatol Res.* 2016, vol. 46(4), p. 306-311.
- ²⁵ Liu et al., *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010, vol. 50(2), p. 179-183.
- ²⁶ Jung et al., *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007, vol. 44(4), p. 453-458.
- ²⁷ Bounford. University of Birmingham. Dissertation Abstracts International, (2016) Vol. 75, No. 1C.
- 5 Order No.: AAI10588329. ProQuest Dissertations & Theses.
- ²⁸ Stolz et al., *Aliment Pharmacol Ther.* 2019, vol. 49(9), p. 1195-1204.
- ²⁹ Ivashkin et al., *Hepatology International* 2016, vol. 10, No. 1, Suppl. 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
- 10 ³⁰ Blackmore et al., *J Clin Exp Hepatol.* 2013, vol. 3(2), p. 159-161.
- ³¹ Matte et al., *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010, vol. 51(4), p. 488-493.
- ³² Squires et al., *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017, vol. 64(3), p. 425-430.
- ³³ Hayshi et al., *EBioMedicine.* 2018, vol. 27, p. 187-199.
- ³⁴ Nagasaka et al., *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007, vol. 45(1), p. 96-105.
- 15 ³⁵ Wang et al., *PLoS One.* 2016; vol. 11(4): e0153114.
- ³⁶ Narchi et al., *Saudi J Gastroenterol.* 2017, vol. 23(5), p. 303-305.
- ³⁷ Alashkar et al., *Blood* 2015, vol. 126, No. 23. Meeting Info.: 57th Annual Meeting of the American-Society-of-Hematology. Orlando, FL, USA. December 05-08, 2015. Amer Soc Hematol.
- ³⁸ Ferreira et al., *Pediatric Transplantation* 2013, vol. 17, Suppl. SUPPL. 1, pp. 99. Abstract
- 20 Number: 239. Meeting Info: IPTA 7th Congress on Pediatric Transplantation. Warsaw, Poland. 13 Jul 2013-16 Jul 2013.
- ³⁹ Pauli-Magnus et al., *J Hepatol.* 2005, vol. 43(2), p. 342-357.
- ⁴⁰ Jericho et al., *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2015, vol. 60(3), p. 368-374.
- ⁴¹ van der Woerd et al., *PLoS One.* 2013, vol. 8(11): e80553.
- 25 ⁴² Copeland et al., *J Gastroenterol Hepatol.* 2013, vol. 28(3), p. 560-564.
- ⁴³ Dröge et al., *J Hepatol.* 2017, vol. 67(6), p. 1253-1264.
- ⁴⁴ Chen et al., *Journal of Pediatrics* 2002, vol. 140(1), p. 119-124.
- ⁴⁵ Jirsa et al., *Hepatol Res.* 2004, vol. 30(1), p. 1-3.
- ⁴⁶ van der Woerd et al., *Hepatology* 2015, vol. 61(4), p. 1382-1391.
- 30 В деяких варіантах здійснення, мутація в ATP8B1 є вибраною з L127P, G308V, T456M, D554N, F529del, I661T, E665X, R930X, R952X, R1014X, та G1040R.
- Канонічна послідовність протеїна ABCB11 (SEQ ID NO: 3) – Uniprot ID O95342
- MSDSVILRSI KKFGEENDGF ESDKSYNNDK KSRLQDEKKG DGVRVGFFQL FRFSSSTDIW
LMFVGSCLCAF LHGIAQPGVL LIFGTMTDVF IDYDVELQEL QIPGKACVNN TIVWTNSSLN
35 QNMTNGTRCG LLNIESEMIK FASYAGIAV AVLITGYIQI CFWVIAAARQ IQKMRKFYFR
RIMRMEIGWF DCNSVGELNT RFSDDKIN DAIADQMALF IQRMTSTICG FLLGFFRGWK
LTLVIISVSP LIGIGAATIG LSVSKFTDYE LKAYAKAGVV ADEVISSMRT VAAFGGEKRE
VERYEKNLVF AQRWGIRKGI VMGFFTGFVW CLIFLCYALA FWYGSTLVLD EGEYTPGTLV
QIFLSVIVGA LNLGNASPCL EAFATGRAAA TSIFETIDRK PIIDCMSEDG YKLDRIKGEI
40 EFHNVTFHYP SRPEVKILND LNMVIKPGEM TALVGPSGAG KSTALQLIQR FYDPCCEGMVT
VDGHDIRSLN IQWLRDQIGI VEQEPVLFST TIAENIRYGR EDATMEDIVQ AAKEANAYNF
IMDLPQQFDT LVGEGGGQMS GGQKQRVAIA RALIRNPKIL LLDMATSALD NESEAMVQEV
LSKIQHGHTI ISVAHRLSTV RAADTIIGFE HGTAVERGTH EELLERKGVY FTLVTLQSQG
NQALNEEDIK DATEDDMLAR TFSRGSYQDS LRASIRQRSK SQLSYLVHEP PLAVVDHKST
45 YEEDRKDKDI PVQEEVEPAP VRRILKFSAP EWPYMLVGSV GAAVNGTVTP LYAFLFSQIL
GTFSIPDKEE QRSQINGVCL LFMVAMGCVSL FTQFLQGYAF AKSGELLTKR LRKFGFRAML
GQDIAWFDDL RNSPGALTTR LATDASQVQG AAGSQIGMIV NSFTNVTVM IIAFSFSWKL
SLVILCFFPF LALSGATQTR MLTGFASRDK QALEMVGQIT NEALSNIRTV AGIGKERRFI
EALETELEKP FKTAIQKANI YGFCFAFAQC IMFIANSASY RYGGYLISNE GLHFSYVFRV
50 ISAVVLSATA LGRAFSYTPS YAKAKISAAR FFQLLDRQPP ISVYNTAGEK WDNFQGGKIDF
VDCKFTYPSR PDSQVLNGLS VSISPGQTLA FVGSSGCGKS TSIQLLERFY DPDQGGKVMID
GHDSKKVNVQ FLRSNIGIVS QEPVLFACSI MDNIKYGDNT KEIPMERVIA AAKQAQLHDF
VMSLPEKYET NVGSQGSQSL RGEKQRIIA RAIVRDPKIL LLDEATSALD TESEKTVQVA
LDKAREGRTC IVIAHRLSTI QNADIIAVMA QGVVIEKGTH EELMAQKGAY YKLVTGSPIS
55 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
ACT GAC ATT TGG CTG ATG TTT GTG GGA AGT TTG TGT GCA TTT CTC CAT GGA ATA GCC
60 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
 GTA CTT ATC ACA GGA TAT ATT CAA ATA TGC TTT TGG GTC ATT GCC GCA GCT CGT CAG
 5 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
 10 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
 TGG TAC GGC TCC ACA CTT GTC CTG GAT GAA GGA GAA TAT ACA CCA GGA ACC CTT GTC
 15 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
 ATT CTA AAT GAC CTC AAC ATG GTC ATT AAA CCA GGG GAA ATG ACA GCT CTG GTA GGA
 20 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
 GCC AAG GAG GCC AAT GCC TAC AAC TTC ATC ATG GAC CTG CCA CAG CAA TTT GAC ACC
 25 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
 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
 30 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
 TAT GAA GAA GAT AGA AAG GAC AAG GAC ATT CCT GTG CAG GAA GAA GTT GAA CCT GCC
 35 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
 CAG GGA TAT GCC TTT GCT AAA TCT GGG GAG CTC CTA ACA AAA AGG CTA CGT AAA TTT
 40 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
 TTG GCT TTA TCA GGA GCC ACA CAG ACC AGG ATG TTG ACA GGA TTT GCC TCT CGA GAT
 45 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
 TTA ATC TCC AAT GAG GGG CTC CAT TTC AGC TAT GTG TTC AGG GTG ATC TCT GCA GTT
 50 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
 GTG TCG ATT AGT CCA GGG CAG ACA CTG GCG TTT GTT GGG AGC AGT GGA TGT GGC AAA
 55 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
 CAG CTG CAT GAT TTT GTC ATG TCA CTC CCA GAG AAA TAT GAA ACT AAC GTT GGG TCC
 60 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
 CAG GGG GTG GTG ATT GAA AAG GGG ACC CAT GAA GAA CTG ATG GCC CAA AAA GGA
 5 GCC TAC TAC AAA CTA GTC ACC ACT GGA TCC CCC ATC AGT TGA

Таблиця 4

Ілюстративні 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 , Y93X 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*7 ³⁰ , 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

Таблиця 4 (продовження)

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
Амінокислотне положення s 212 та 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 Амінокислотне положення s 382-388 ⁵
Δ Амінокислотне положення s 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

Таблиця 4 (продовження)

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} , R470X ⁹)
Амінокислотне положення 471 (наприклад, Y472X) ⁵
Амінокислотне положення 472 (наприклад, Y472C ^{5,27} , Y472X 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*21 ⁵ , I528X ⁹ , I528T ⁷³)
Амінокислотне положення 535 (наприклад, A535A ⁷ , A535X 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, R575X ^{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

Таблиця 4 (продовження)

Амінокислотне положення 610 (наприклад, I610Gfs*45 ⁹ , 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*6 ⁵ , 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

Таблиця 4 (продовження)

Амінокислотне положення 923 (наприклад, T923P) ^{2,7}
Амінокислотне положення 926 (наприклад, A926P) ^{2,7}
Амінокислотне положення 928 (наприклад, R928X ¹⁵ , R928Q ⁴⁰)
Амінокислотне положення 930 (наприклад, K930X ⁵ , K930Efs*79 ^{5,10} , 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 Амінокислотне положення s 969-972 ⁵
Амінокислотне положення 973 (наприклад, T973I) ⁵⁷
Амінокислотне положення 976 (наприклад, Q976R ⁵⁸ , Q976X ⁸⁸)
Амінокислотне положення 979 (наприклад, N979D) ^{5,7}
Амінокислотне положення 981 (наприклад, Y981Y) ²⁸
Амінокислотне положення 982 (наприклад, G982R) ^{2,5,7}
Амінокислотне положення s 444 та 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, R1057X ² , R1057Q ⁵⁸)
Амінокислотне положення 1058 (наприклад, Q1058Hfs*38 ⁹ , Q1058fs*38 ¹⁷ , Q1058X 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

Таблиця 4 (продовження)

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 сайту сплайсингу 3' Інtron 5 с.3901G>A ⁵
Мутація сайту сплайсингу 5; Інtron 7 с.6111G>A ⁵
Мутація сайту сплайсингу IVS7+1G>A ¹⁴
IVS7+5G>A ⁴⁰
IVS8+1G>C ⁷⁶
Мутація сайту сплайсингу 5' Інtron 9 с.9081delG ⁵
Мутація сайту сплайсингу 5' Інtron 9 с.9081G>T ⁵
Мутація сайту сплайсингу 5' Інtron 9 с.9081G>A ⁵
Мутація сайту сплайсингу IVS9+1G>T ¹⁴
Мутація сайту сплайсингу 3' Інtron 13 с.143513_1435-8del ⁵
Мутація сайту сплайсингу IVS13del-13^8 ¹⁴
Мутація сайту сплайсингу 3' Інtron 16 с.20128T>G ⁵
Мутація сайту сплайсингу IVS16-8T>G ¹⁴
Мутація сайту сплайсингу 5' Інtron 18 с.21781G>T ⁵
Мутація сайту сплайсингу 5' Інtron 18 с.21781G>A ⁵
Мутація сайту сплайсингу 5' Інtron 18 с.21781G>C ⁵
Мутація сайту сплайсингу 3' Інtron 18 с.21792A>G ⁵
Мутація сайту сплайсингу IVS18+1G>A ¹⁴
Мутація сайту сплайсингу 5' Інtron 19 с.2343+1G>T ⁵
Мутація сайту сплайсингу 5' Інtron 19 с.2343+2T>C ⁵
Мутація сайту сплайсингу IVS19+2T>C ¹⁴
Мутація сайту сплайсингу IVS19+1G>A ²²
Мутація сайту сплайсингу 3' Інtron 21 с.26112A>T ⁵
IVS22+3A>G ⁸⁹
IVS 23-8 G-A ³⁶

Таблиця 4 (продовження)

IVS24+5G>A ⁵¹
Мутація сайту сплайсингу 5' Інtron 24 с.32131delG ⁵
IVS35-6C>G ⁸⁹
Передбачувана мутація сплайсингу 1198-1G>C ¹⁷
Передбачувана мутація сплайсингу 1810-3C>G ¹⁷
Передбачувана мутація сплайсингу 2178+1G>A ¹⁷
Передбачувана мутація сплайсингу 2344-1G>T ¹⁷
Передбачувана мутація сплайсингу с. 2611-2A>T ³⁹
Передбачувана мутація сплайсингу 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
с. 908delG ⁵⁹
с. 909-15A>G ⁶⁶
957A>G ⁵⁴
с. 1084-2A>G ⁵⁷
1145 1 п.ос. делеція ⁹⁰
1281C>T ^{54,57}
с. 1309-165C > T ¹⁹
с. 1434+174G > A ¹⁹
с. 1434+70C > T ¹⁹
с. 1530C>A ⁵⁷
с. 1587-1589delCTT ³¹
с. 1621A>C ^{33,59}
с. 1638+32T>C ⁶⁶
с. 1638+80C>T ⁶⁶
1671C>T ⁵⁴
1791G>T ⁵⁴
1939delA ¹⁴
с. 2075+3A>G ⁵³
с. 2081T>A ³¹
с. 2093G>A ⁶⁵
2098delA ¹⁶

Таблиця 4 (продовження)

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)del ⁵⁴²
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

Відібрані 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

Таблиця 5 (продовження)

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 Амінокислотне положення s 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 , R470X ⁹)
Амінокислотне положення 472 (наприклад, Y472X 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

Таблиця 5 (продовження)

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, R575X 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)
Амінокислотне положення s 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
Амінокислотне положення s 112 та 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 Амінокислотне положення 919 ¹²
Амінокислотне положення 928 (наприклад, R928X) ^{15,21}
Амінокислотне положення 930 (наприклад, K930Efs*79 ¹⁰ , K930Efs*49 ²⁶)
Амінокислотне положення 948 (наприклад, R948C) ^{7,26}
Амінокислотне положення 979 (наприклад, N979D) ⁷
Амінокислотне положення 982 (наприклад, G982R) ^{2,7}
Амінокислотне положення s 444 та 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

Таблиця 5 (продовження)

Амінокислотне положення 1057 (наприклад, R1057X) ²
Амінокислотне положення 1058 (наприклад, Q1058Hfs*38 ⁹ , 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 сайту сплайсингу IVS7+1G>A ¹⁴
IVS8+1G>C ⁷⁶
Мутація сайту сплайсингу IVS9+1G>T ¹⁴
Мутація сайту сплайсингу IVS13del-13 [^] -8 ¹⁴
Мутація сайту сплайсингу IVS16-8T>G ¹⁴
Мутація сайту сплайсингу IVS18+1G>A ¹⁴
Мутація сайту сплайсингу IVS19+2T>C ¹⁴
IVS 23-8 G-A ³⁶
IVS24+5G>A ⁵¹
Передбачувана мутація сплайсингу 1198-1G>C ¹⁷
Передбачувана мутація сплайсингу 1810-3C>G ¹⁷
Передбачувана мутація сплайсингу 2178+1G>A ¹⁷
Передбачувана мутація сплайсингу 2344-1G>T ¹⁷
Передбачувана мутація сплайсингу 3213+1_3213+2delinsA ¹⁷
с. -24C>A 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
с. 249_250insT ¹⁸
с. 611+1G>A ⁸⁴
с. 611+4A>G ³⁶
с. 612-15_6del10bp ⁵⁵
с. 625A>C ³¹

Таблиця 5 (продовження)

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 1 п.ос. делеція 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

Мутація в "X" означає ранній стоп-кодон

Посилання для таблиць 4 та 5

- 1 Noe et al., J Hepatol. 2005, vol. 43(3), p. 536-543.
- 2 Lam et al., Am J Physiol Cell Physiol. 2007, vol. 293(5), p. C1709-16.
- 3 Stindt et al., Liver Int. 2013, vol. 33(10), p. 1527-1735.
- 4 Gao et al., Shandong Yiyao 2012, vol. 52(10), p. 14-16.
- 5 Strautnieks et al., Gastroenterology. 2008, vol. 134(4), p. 1203-1214.
- 6 Kagawa et al., Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2008, vol. 294(1), p. G58-67.
- 7 Byrne et al., Hepatology. 2009, vol. 49(2), p. 553-567.
- 8 Chen et al., J Pediatr. 2008, vol. 153(6), p. 825-832.
- 9 Davit-Spraul et al., Hepatology 2010, vol. 51(5), p. 1645-1655.
- 10 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.
- 14 Knisely et al., Hepatology. 2006, vol. 44(2), p. 478-86.
- 15 Ellis et al., Hepatology. 2018, vol. 67(4), p. 1531-1545.
- 16 Lam et al., J Hepatol. 2006, vol. 44(1), p. 240-242.
- 17 Varma et al., Hepatology 2015, vol. 62(1), p. 198-206.
- 18 Treepongkaruna et al., World J Gastroenterol. 2009, vol. 15(34), p. 4339-4342.
- 19 Zarenezhad et al., Hepatitis Monthly: 2017, vol. 17(2); e43500.
- 20 Hayashi et al., Hepatol Res. 2016, vol. 46(2), p. 192-200.
- 21 Guorui et al., Linchuang Erke Zazhi 2013, vol. 31(10), 905-909.
- 22 van Mil et al., Gastroenterology. 2004, vol. 127(2), p. 379-384.
- 23 Anzivino et al., Dig Liver Dis. 2013, vol. 45(3), p. 226-232.

- 24 Park et al., World J Gastroenterol. 2016, vol. 22(20), p. 4901-4907.
- 25 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.
- 5 28 Lang et al., Drug Metab Dispos. 2006, vol. 34(9), p. 1582-1599.
- 29 Masahata et al., Transplant Proc. 2016, vol. 48(9), p. 3156-3162.
- 30 Holz et al., Hepatol Commun. 2018, vol. 2(2), p. 152-154.
- 31 Li et al., Hepatology International 2017, vol. 11, No. 1, Supp. Supplement 1, pp. S180. Abstract Number: OP284.
- 10 32 Francalanci et al., Laboratory Investigation 2011, vol. 91, Supp. SUPPL. 1, pp. 360A. Abstract Number: 1526.
- 33 Francalanci et al., Digestive and Liver Disease 2010, vol. 42, Supp. SUPPL. 1, pp. S16. Abstract Number: T.N.5.
- 34 Shah et al., J Pediatr Genet. 2017, vol. 6(2), p. 126-127.
- 15 35 Gao et al., Hepatitis Monthly 2017, vol. 17(10), e55087/1-e55087/6.
- 36 Evason et al., Am J Surg Pathol. 2011, vol. 35(5), p. 687-696.
- 37 Davit-Spraul et al., Mol Genet Metab. 2014, vol. 113(3), p. 225-229.
- 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
- 20 40 Liu et al., Pediatr Int. 2013, vol. 55(2), p. 138-144.
- 41 Waisbourd-Zinman et al., Ann Hepatol. 2017, vol. 16(3), p. 465-468.
- 42 Griffin, et al., Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology 2016, vol. 2016. Abstract Number: A200. Meeting Info: 2016 Canadian Digestive Diseases Week, CDDW 2016. Montreal, QC, United States. 26 Feb 2016-29 Feb 2016
- 25 43 Qiu et al., Hepatology 2017, vol. 65(5), p. 1655-1669.
- 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.
- 30 47 Shimizu et al., Am J Transplant. 2011, vol. 11(2), p. 394-398.
- 48 Krawczyk et al., Ann Hepatol. 2012, vol. 11(5), p. 710-744.
- 49 Sharma et al., BMC Gastroenterol. 2018, vol. 18(1), p. 107.
- 50 Sattler et al., Journal of Hepatology 2017, vol. 66, No. 1, Suppl. S, pp. S177. Meeting Info.: International Liver Congress / 52nd Annual Meeting of the European-Association-for-the-Study-of-the-Liver. Amsterdam, NETHERLANDS. April 19-23, 2017. European Assoc Study Liver.
- 35 51 Jung et al., J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2007, vol. 44(4), p. 453-458.
- 52 Sciveres. Digestive and 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
- 40 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 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.
- 45 58 Stolz et al., Aliment Pharmacol Ther. 2019, vol. 49(9), p. 1195-1204.
- 59 Jankowska et al., J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014, vol. 58(1), p. 92-95.
- 60 Kim. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2016, vol. 62, Supp. SUPPL. 1, pp. 620. Abstract Number: H-P-045. Meeting Info: 49th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, ESPGHAN 2016. Athens, Greece. 25 May 2016-28 May 2016.
- 61 Pauli-Magnus et al., Hepatology 2003, vol. 38, No. 4 Suppl. 1, pp. 518A. print. Meeting Info.: 54th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. Boston, MA, USA. October 24-28, 2003. American Association for the Study of Liver Diseases.
- 55 62 Li et al., Hepatology International 2017, vol. 11, No. 1, Supp. Supplement 1, pp. S362. Abstract Number: PP0347. Meeting Info: 26th Annual Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver, APASL 2017. Shanghai, China. 15 Feb 2017-19 Feb 2017.
- 63 Rumbo et al., Transplantation 2018, vol. 102, No. 7, Supp. Supplement 1, pp. S848. Abstract Number: P.752. Meeting Info: 27th International Congress of The Transplantation Society, TTS 2018. Madrid, Spain. 30 Jun 2018-05 Jul 2018.
- 60

- ⁶⁴ Lee et al., *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2017, vol. 20(2), p. 114-123.
- ⁶⁵ Sherrif et al., *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2013, vol. 33, No. 8, pp. 1266-1270.
- ⁶⁶ Blackmore et al., *J Clin Exp Hepatol*. 2013, vol. 3(2), p. 159-161.
- 5 ⁶⁷ Matte et al., *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010, vol. 51(4), p. 488-493.
- ⁶⁸ Lin et al., *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2018, vol. 20(9), p. 758-764.
- ⁶⁹ Harmanci et al., *Experimental та 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.
- 10 ⁷⁰ Herbst et al., *Mol Cell Probes*. 2015, vol. 29(5), p. 291-298.
- ⁷¹ Moghadamrad et al., *Hepatology*. 2013, vol. 57(6), p. 2539-2541.
- ⁷² Holz et al., *Zeitschrift fur Gastroenterologie* 2016, vol. 54, No. 8. Abstract Number: KV275. Meeting Info: Viszeralmedizin 2016, 71. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft fur Gastroenterologie, Verdauungs-und Stoffwechselkrankheiten mit Sektion Endoskopie-10. Herbsttagung der Deutschen Gesellschaft fur Allgemein-und Viszeralchirurgie. Hamburg, Germany. 15 21 Sep 2016-24 Sep 2016.
- ⁷³ Wang et al., *PLoS One*. 2016; vol. 11(4): e0153114.
- ⁷⁴ Hao et al., *International Journal of Clinical та Experimental Pathology* 2017, vol. 10(3), p. 3480-3487.
- 20 ⁷⁵ Arnell et al., *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010, vol. 51(4), p. 494-499.
- ⁷⁶ Sharma et al., *Indian Journal of Gastroenterology* 2017, vol. 36, No. 1, 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.
- 25 ⁷⁸ Imagawa et al., *Journal of Pediatric Gastroenterology та Nutrition* 2016, vol. 63, Suppl. Supplement 2, pp. S51. Abstract Number: 166. Meeting Info: World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology та Nutrition 2016. Montreal, QC, Canada. 05 Oct 2016-08 Oct 2016.
- ⁷⁹ Peng et al., *Zhonghua er ke za zhi (Chinese journal of pediatrics)* 2018, vol. 56, No. 6, pp. 440-444.
- 30 ⁸⁰ Tibesar et al., *Case Rep Pediatr*. 2014, vol. 2014: 185923.
- ⁸¹ Ng et al., *Journal of Pediatric Gastroenterology та 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 та Nutrition, ESPGHAN 2018. Geneva, Switzerland. 09 May 2018-12 May 2018.
- 35 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.
- ⁸⁴ Jericho et al., *Journal of Pediatric Gastroenterology та 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.
- 40 ⁸⁶ Jaquotot-Haeranz 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.
- 45 ⁸⁸ Dröge et al., *J Hepatol*. 2017, vol. 67(6), p. 1253-1264.
- ⁸⁹ Liu et al., *Liver International* 2010, vol. 30(6), p. 809-815.
- ⁹⁰ Chen et al., *Journal of Pediatrics* 2002, vol. 140(1), p. 119-124.
- ⁹¹ Патент США No. 9,295,677
- 50 В деяких варіантах здійснення, мутація в ABCB11 є вибраною з A167T, G238V, V284L, E297G, R470Q, R470X, D482G, R487H, A570T, N591S, A865V, G982R, R1153C, та R1268Q.
- Передбаченими є способи лікування PFIC (наприклад, PFIC-1 та PFIC-2) у суб'єкта, що включає виконання аналізу на зразку, отриманому у суб'єкта для визначення, чи є у суб'єкта мутація, пов'язана з PFIC (наприклад, мутація ATP8B1, ABCB11, ABCB4, TJP2, NR1H4 або Muo5b), та введення (наприклад, специфічне або селективне введення) терапевтично ефективною кількістю сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі, суб'єкту, для якого встановлено, що він має мутацію, пов'язану з PFIC. В деяких варіантах здійснення, мутація являє собою мутацію ATP8B1 або ABCB11. Наприклад, мутація є такою, як представлено в будь-якій одній з таблиць 1-4. В деяких варіантах здійснення, мутація в ATP8B1 є вибраною з L127P, G308V, T456M, D554N, F529del, I661T, E665X, R930X, R952X, R1014X, та
- 60

G1040R. В деяких варіантах здійснення, мутація в ABCB11 є вибраною з A167T, G238V, V284L, E297G, R470Q, R470X, D482G, R487H, A570T, N591S, A865V, G982R, R1153C, та R1268Q.

Також передбаченими є способи лікування PFIC (наприклад, PFIC-1 та PFIC-2) у суб'єкта, що потребує цього, де спосіб включає: (а) виявлення мутації, пов'язаної з PFIC (наприклад, мутації ATP8B1, ABCB11, ABCB4, TJP2, NR1H4 або Muo5b) у суб'єкта; та (b) введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі. В деяких варіантах здійснення, способи лікування PFIC можуть включати введення терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі, суб'єкту, що має мутацію, пов'язану з PFIC (наприклад, мутацію ATP8B1, ABCB11, ABCB4, TJP2, NR1H4 або Muo5b). В деяких варіантах здійснення, мутація являє собою мутацію ATP8B1 або ABCB11. Наприклад, мутація є такою, як представлено в будь-якій одній з таблиць 1-4. В деяких варіантах здійснення, мутація в ATP8B1 є вибраною з L127P, G308V, T456M, D554N, F529del, I661T, E665X, R930X, R952X, R1014X, та G1040R. В деяких варіантах здійснення, мутація в ABCB11 є вибраною з A167T, G238V, V284L, E297G, R470Q, R470X, D482G, R487H, A570T, N591S, A865V, G982R, R1153C, та R1268Q.

В деяких варіантах здійснення, суб'єкт визначається таким, що має мутацію, пов'язану з PFIC у суб'єкта, або зразка біопсії у суб'єкта, шляхом застосування будь-яких визнаних у галузі тестів, включаючи секвенування наступного покоління (NGS). В деяких варіантах здійснення, суб'єкт визначається таким, що має мутацію, пов'язану з PFIC, використовуючи схвалений регулюючим органом, наприклад, схвалений FDA тест або аналіз для ідентифікації мутації, пов'язаної з PFIC у суб'єкта або зразку біопсії суб'єкта, або шляхом виконання будь-якого із необмежуваних прикладів аналізів, описаних в даному документі. Додаткові способи діагностики PFIC є описаними в Gunaydin, M. et al., *Hepat Med.* 2018, vol. 10, p. 95-104, включений у вигляді посилання у всій своїй повноті в даний документ.

В деяких варіантах здійснення, лікування PFIC (наприклад, PFIC-1 або PFIC-2) знижує рівень сироваткових жовчних кислот у суб'єкта. В деяких варіантах здійснення, рівень сироваткових жовчних кислот визначають за, наприклад, ферментативним аналізом ELISA або аналізом щодо вимірювання загального вмісту жовчних кислот як описується в Danese et al., *PLoS One.* 2017, vol. 12(6): e0179200, який є включеним в даний документ у вигляді посилання в повному обсязі. В деяких варіантах здійснення, рівень сироваткових жовчних кислот може знижуватися на, наприклад, від 10 % до 40 %, від 20 % до 50 %, від 30 % до 60 %, від 40 % до 70 %, від 50 % до 80 %, або на більше, ніж 90 % від рівня сироваткових жовчних кислот до введення сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі. В деяких варіантах здійснення, лікування PFIC включає лікування свербежу.

Оскільки LBAT експресується на гепатоцитах, LBAT та подвійні інгібітори ASBT/LBAT повинні мати принаймні певну біодоступність і вільну фракцію в крові. Оскільки сполуки-інгібітори LBAT повинні виживати лише від кишечника до печінки, очікується, що відносно низька системна експозиція таких сполук буде достатньою, таким чином мінімізуючи потенційний ризик будь-яких побічних ефектів в решті організму. Очікується, що інгібування LBAT та ASBT матиме принаймні додатковий ефект щодо зниження концентрації внутрішньопечінкової жовчної кислоти. Також очікується, що подвійний інгібітор ASBT/LBAT може знизити рівень 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 прийнятними для лікування гепатиту. Очікується, що сполуки, що мають подвійну інгібуючу дію на ASBT/LBAT і достатню біодоступність, будуть особливо прийнятними для лікування неалкогольного стеатогепатиту (NASH).

NASH являє собою поширене та серйозне хронічне захворювання печінки, яке нагадує алкогольну хворобу печінки, але виникає у людей, які вживають мало або зовсім не вживають алкоголь. У пацієнтів з NASH накопичення жиру в печінці, відоме як неалкогольна жирова хвороба печінки (NAFLD) або стеатоз, та інші чинники, такі як високий рівень холестерину ЛПНЩ та резистентність до інсуліну, викликають хронічне запалення в печінці та можуть призвести до прогресуючого рубцювання тканини, відомого як фіброз і цироз, з подальшою печінковою недостатністю та смертю. Було виявлено, що у пацієнтів з NASH загальна концентрація жовчних кислот у сироватці є значно вищою, ніж у здорових суб'єктів натще (підвищення NASH у 2,2-2,4 рази) і в усі моменти часу після прийому їжі (підвищення NASH у 1,7-2,2 рази). Це викликано збільшенням первинних і вторинних жовчних кислот, пов'язаних з таурином і гліцином. Пацієнти з NASH продемонстрували більшу варіабельність профілю жовчних кислот натще та після прийому їжі. Ці результати вказують на те, що пацієнти з NASH мають вищу експозицію жовчних кислот натще та після прийому їжі, включаючи більш

гідрофобні та цитотоксичні вторинні види. Підвищений вплив жовчних кислот може бути залученим до ураження печінки та патогенезу NAFLD та NASH (Ferslew та ін., Dig Dis Sci. 2015, том 60, с. 3318–3328). Тому ймовірно, що інгібування ASBT та/або LBTAT буде прийнятним для лікування NASH.

5 NAFLD характеризується стеатозом печінки без вторинних причин стеатозу печінки, включаючи надмірне вживання алкоголю, інші відомі захворювання печінки або тривале застосування стеатогенних препаратів (Chalasani et al., Hepatology 2018, vol. 67(1), p. 328-357). NAFLD можна розділити на неалкогольну жирову дистрофію печінки (NAFL) та неалкогольний стеатогепатит (NASH). Відповідно до Chalasani et al., NAFL визначається як наявність $\geq 5\%$ стеатозу печінки без ознак гепатоцелюлярного ураження у вигляді балонування гепатоцитів. 10 NASH визначається як наявність $\geq 5\%$ стеатозу печінки та запалення з пошкодженням гепатоцитів (наприклад, балонування), з будь-яким фіброзом печінки або без нього. NASH також часто асоціюється із запаленням печінки та фіброзом печінки, який може прогресувати до цирозу, термінальної стадії захворювання печінки та гепатоцелюлярної карциноми. Хоча фіброз печінки не завжди є присутнім при NASH, тяжкість фіброзу, якщо він присутній, може бути пов'язана з віддаленими наслідками.

15 Існує багато підходів, які використовуються для оцінки наявності у суб'єкта NAFLD і, якщо так, тяжкості захворювання, включно з визначенням того, NAFLD являє собою NAFLD чи NASH. В деяких варіантах здійснення тяжкість NAFLD може оцінюватися, використовуючи NAS. В деяких варіантах здійснення, лікування NAFLD може оцінюватися, використовуючи NAS. В деяких варіантах здійснення, NAS може оцінюватися, як описується в Kleiner et al., Hepatology. 2005, 41(6):1313-1321, яка є включеною в даний документ у вигляді посилання у всій своїй повноті. Дивіться, наприклад, таблицю 6 для спрощеної схеми NAS, адаптованої від Kleiner.

Таблиця 6

Приклад оцінки активності NAFLD (NAS) зі стадією фіброзу

Ознака	Ступінь	Бал
Стеатоз	<5 %	0
	5-33 %	1
	>33-66 %	2
	>66 %	3
Лобулярне запалення	Вогнищ немає	0
	<2 вогнища/200х	1
	2-4 вогнища/200х	2
	>4 вогнища/200х	3
Балонна дегенерація	ніяких	0
	декілька	1
	Багато клітин/виразне балонування	2
Фіброз	ніяких	0
	Перисинусоїдальний або перипортальний	1
	Перисинусоїдальний та портальний/перипортальний	2
	Містоподібний фіброз	3
	Цироз	4

25 В деяких варіантах здійснення, NAS визначається неінвазивним шляхом, наприклад, як описується в публікації заявки США No. 2018/0140219, яка є включеною в даний документ у вигляді посилання в повному обсязі. В деяких варіантах здійснення, NAS визначають для зразка від суб'єкта до введення сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі. В деяких варіантах здійснення, NAS визначають протягом періоду часу або після періоду часу введення сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі. В деяких варіантах здійснення, нижчий бал NAS протягом періоду часу або після періоду часу введення сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі в порівнянні з до введення сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі вказує на лікування NAFLD (наприклад, NASH). Наприклад, зменшення в NAS на 1, на 2, на 3, на 4, на 5, на 6, або на 7 вказує на лікування NAFLD (наприклад, NASH). В деяких варіантах здійснення, NAS після введення сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі, становить 7 або менше. В деяких варіантах здійснення, 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. В деяких варіантах здійснення, NAS протягом періоду часу введення сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі, становить 7 або менше. В деяких варіантах здійснення, 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. В деяких варіантах здійснення, NAS після періоду часу введення сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі, становить 7 або менше. В деяких варіантах здійснення, NAS після 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.

Додаткові підходи до визначення та оцінки NASH у суб'єкта включають визначення одного або декількох стеатозу печінки (наприклад, накопичення жиру в печінці); запалення печінки; біомаркери, що вказують на одне або більше пошкоджень печінки, запалення печінки, фіброз печінки та/або цироз печінки (наприклад, сироваткові маркери та панелі). Додаткові приклади фізіологічних показників NASH можуть включати морфологію печінки, жорсткість печінки та розмір або масу печінки суб'єкта.

В деяких варіантах здійснення, NASH у суб'єкта підтверджується накопиченням жиру в печінці та виявленням біомаркера, що вказує на пошкодження печінки. Наприклад, підвищений сироватковий феритин та низькі титри сироваткових аутоантитіл можуть бути загальними ознаками NASH.

В деяких варіантах здійснення, способи оцінки NASH включають магнітно-резонансну томографію з допомогою спектроскопії або методом протонної щільності жирової фракції (MRI-PDFF) для кількісної оцінки стеатозу, транзиторну еластографію (FIBROSCAN®), градієнт венозного тиску в печінці (HPVG), вимірювання жорсткості печінки з допомогою MRE для діагностики значного фіброзу та/або цирозу печінки та оцінки гістологічних особливостей біопсії печінки. В деяких варіантах здійснення, магнітно-резонансна томографія використовується для виявлення одного або декількох стеатогепатитів (NASH-MRI), фіброзу печінки (Fibro-MRI), та стеатозу. Дивіться, наприклад, публікації заявки США No. 2016/146715 та 2005/0215882, кожна з яких є включеною в даний документ у вигляді посилання у всій своїй повноті.

В деяких варіантах здійснення, лікування NASH може включати зменшення одного або декількох симптомів, пов'язаних з NASH; зменшення обсяг стеатозу печінки; зменшення NAS; зменшення запалення печінки; зменшення рівня біомаркерів, що вказує на одне або декілька пошкоджень печінки, запалення, фіброз печінки, та/або цироз печінки; та зменшення фіброзу та/або цирозу печінки, відсутність подальшого прогресування фіброзу та/або цирозу печінки або уповільнення прогресування фіброзу та/або цирозу печінки у суб'єкта після введення однієї або декількох доз сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі.

В деяких варіантах здійснення, лікування NASH включає зменшення одного або декількох симптомів, пов'язаних з NASH у суб'єкта. Ілюстративні симптоми можуть включати один або декілька зі збільшення печінки, втоми, болі у верхній правій частині живота, набряку живота, розширення кровоносних судин безпосередньо під поверхнею шкіри, збільшення грудей у чоловіків, збільшення селезінки, червоних долоней, жовтяниці та свербіжу. В деяких варіантах здійснення, суб'єкт є безсимптомним. В деяких варіантах здійснення, загальна маса тіла суб'єкта не збільшується. В деяких варіантах здійснення, маса тіла суб'єкта зменшується. В деяких варіантах здійснення, індекс маси тіла (IMT) суб'єкта не збільшується. В деяких варіантах здійснення, індекс маси тіла (IMT) суб'єкта знижується. В деяких варіантах здійснення, співвідношення талії та стегон (WTH) суб'єкта не збільшується. В деяких варіантах здійснення співвідношення талії та стегон (WTH) суб'єкта зменшується.

В деяких варіантах здійснення, лікування NASH можна оцінити шляхом вимірювання стеатозу печінки. В деяких варіантах здійснення, лікування NASH включає зменшення стеатозу печінки після введення сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі, як описується в даному документі. В деяких варіантах здійснення, стеатоз печінки визначають за одним або декількома способами вибраним з групи, яка складається з ультразвукової діагностики, комп'ютерної томографії (КТ), магнітно-резонансної томографії, магнітно-резонансної спектроскопії (MRS), магнітно-резонансної еластографії (MRE), транзиторної еластографії (TE) (наприклад, FIBROSCAN®), вимірювання розміру або маси печінки або з допомогою біопсії печінки (дивіться, 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; та de Lédinghen V, et al., *J Gastroenterol Hepatol.* 2016, vol. 31(4), p. 848-855, кожна з яких є включеною в даний документ у вигляді посилання у всій своїй повноті). Суб'єкт, у якого діагностовано NASH може мати більше ніж приблизно 5 % стеатозу печінки, наприклад, більше ніж від приблизно 5 % до приблизно 25 %, від приблизно

25 % до приблизно 45 %, від приблизно 45 % до приблизно 65 %, або більше ніж від приблизно 65 % стеатоз печінки. В деяких варіантах здійснення, суб'єкт з більше ніж від приблизно 5 % до приблизно 33 % стеатозу печінки має стадію 1 стеатозу печінки, суб'єкт з від приблизно 33 % до приблизно 66 % стеатозу печінки має стадію 2 стеатозу печінки, та суб'єкт з більше ніж від

5 приблизно 66 % стеатозу печінки має стадію 3 стеатозу печінки.

В деяких варіантах здійснення, обсяг стеатозу печінки визначають до введення сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі. В деяких варіантах здійснення, обсяг стеатозу печінки визначають протягом періоду часу або після періоду часу введення сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі. В деяких варіантах здійснення, зменшення

10 в обсязі стеатозу печінки протягом періоду часу або після періоду часу введення сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі, порівняно з до введення сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі, вказує на лікування NASH. Наприклад, зменшення в обсязі стеатозу печінки на від приблизно 1 % до приблизно 50 %, від приблизно 25 % до приблизно 75 %, або від приблизно 50 % до приблизно 100 % вказує на лікування NASH. В

15 деяких варіантах здійснення, зменшення в обсязі стеатозу печінки на приблизно 5 %, приблизно 10 %, приблизно 15 %, приблизно 20 %, приблизно 25 %, приблизно 30 %, приблизно 35 %, приблизно 40 %, приблизно 45 %, приблизно 50 %, приблизно 55 %, приблизно 60 %, приблизно 65 %, приблизно 70 %, приблизно 75 %, приблизно 80 %, приблизно 85 %, приблизно 90 %, або приблизно 95 % вказує на лікування NASH.

В деяких варіантах здійснення, наявність запалення печінки визначають за одним або декількома способами, вибраним з групи, яка складається з біомаркерів, що вказують на

20 запалення печінки, і зразка(ів) біопсії печінки суб'єкта. В деяких варіантах здійснення, тяжкість запалення печінки визначають за зразком(ами) біопсії печінки суб'єкта. Наприклад, запалення печінки у зразку біопсії печінки можна оцінити, як описується в Kleiner et al., *Hepatology* 2005, vol. 41(6), p. 1313-1321 та Brunt et al., *Am J Gastroenterol* 1999, vol. 94, p. 2467-2474, кожна з яких є

25 включеною в даний документ у вигляді посилання у всій своїй повноті. В деяких варіантах здійснення, тяжкість запалення печінки визначають до введення сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі. В деяких варіантах здійснення, тяжкість запалення печінки визначають протягом періоду часу або після періоду часу введення сполуки формули (I), або її

30 фармацевтично прийнятної солі. В деяких варіантах здійснення, зменшення тяжкості запалення печінки протягом періоду часу або після періоду часу введення сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі, порівняно з до введення сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі, вказує на лікування NASH. Наприклад, зменшення тяжкості запалення печінки на від приблизно 1 % до приблизно 50 %, від приблизно 25 % до приблизно

35 75 %, або від приблизно 50 % до приблизно 100 % вказує на лікування NASH. В деяких варіантах здійснення, зменшення тяжкості запалення печінки на приблизно 5 %, приблизно 10 %, приблизно 15 %, приблизно 20 %, приблизно 25 %, приблизно 30 %, приблизно 35 %, приблизно 40 %, приблизно 45 %, приблизно 50 %, приблизно 55 %, приблизно 60 %, приблизно 65 %, приблизно 70 %, приблизно 75 %, приблизно 80 %, приблизно 85 %, приблизно 90 %, або

40 приблизно 95 % вказує на лікування NASH.

В деяких варіантах здійснення, лікування NASH включає лікування фіброзу та/або цирозу, наприклад, зменшення тяжкості фіброзу, відсутність подальшого прогресування фіброзу та/або цирозу або уповільнення прогресування фіброзу та/або цирозу. В деяких варіантах здійснення, наявність фіброзу та/або цирозу визначають за одним або декількома способами, вибраними з

45 групи, яка складається з транзиторної еластографії (наприклад, FIBROSCAN®), неінвазивних маркерів фіброзу печінки та гістологічних особливостей біопсії печінки. В деяких варіантах здійснення, тяжкість (наприклад, стадію) фіброзу визначають за одним або декількома способами, вибраними з групи, яка складається з транзиторної еластографії (наприклад, FIBROSCAN®), системи оцінки фіброзу, біомаркерів фіброзу печінки (наприклад, неінвазивних

50 біомаркерів), та градієнта печінкового венозного тиску (HVPГ). Необмежуючі приклади систем оцінки фіброзу включають систему оцінки фіброзу NAFLD (дивіться, наприклад, Angulo et al., *Hepatology* 2007, vol. 45(4), p. 846-54), систему оцінки фіброзу в Brunt et al., *Am. J. Gastroenterol.* 1999, vol. 94, p. 2467-2474, систему оцінки фіброзу в Kleiner et al., *Hepatology* 2005, vol. 41(6), p. 1313-1321, та систему оцінки фіброзу ISHAK (дивіться Ishak et al., *J. Hepatol.* 1995, vol. 22, p. 696-699), вміст кожної з яких є включеною у вигляді посилання в даний документ у всій своїй повноті.

В деяких варіантах здійснення, тяжкість фіброзу визначають до введення сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі. В деяких варіантах здійснення, тяжкість фіброзу визначають протягом періоду часу або після періоду часу введення сполуки формули (I), або її

60 фармацевтично прийнятної солі. В деяких варіантах здійснення, зменшення тяжкості фіброзу

протягом періоду часу або після періоду часу введення сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі, порівняно з до введення сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі, вказує на лікування NASH. В деяких варіантах здійснення, зменшення тяжкості фіброзу, відсутність подальшого прогресування фіброзу та/або цирозу або уповільнення прогресування фіброзу та/або цирозу вказує на лікування NASH. В деяких варіантах здійснення, тяжкість фіброзу визначають використовуючи систему оцінки, таку як будь-яка з систем оцінки фіброзу, описаних у цьому документі, наприклад, оцінка може вказувати на стадію фіброзу, наприклад, стадія 0 (відсутність фіброзу), стадія 1, стадія 2, стадія 3, та стадія 4 (цироз) (дивіться, наприклад, Kleiner et al). В деяких варіантах здійснення, зменшення стадії фіброзу являє собою зменшення тяжкості фіброзу. Наприклад, зменшення на 1, 2, 3, або 4 стадії являє собою зменшення тяжкості фіброзу. В деяких варіантах здійснення, зменшення стадії, наприклад, зі стадії 4 до стадії 3, зі стадії 4 до стадії 2, зі стадії 4 до стадії 1, зі стадії 4 до стадії 0, зі стадії 3 до стадії 2, зі стадії 3 до стадії 1, зі стадії 3 до стадії 0, зі стадії 2 до стадії 1, зі стадії 2 до стадії 0, або зі стадії 1 до стадії 0 вказує на лікування NASH. В деяких варіантах здійснення, стадія фіброзу зменшується зі стадії 4 до стадії 3, зі стадії 4 до стадії 2, зі стадії 4 до стадії 1, зі стадії 4 до стадії 0, зі стадії 3 до стадії 2, зі стадії 3 до стадії 1, зі стадії 3 до стадії 0, зі стадії 2 до стадії 1, зі стадії 2 до стадії 0, або зі стадії 1 до стадії 0 протягом періоду часу введення сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі, порівняно з до введення сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі. В деяких варіантах здійснення, стадія фіброзу зменшується зі стадії 4 до стадії 3, зі стадії 4 до стадії 2, зі стадії 4 до стадії 1, зі стадії 4 до стадії 0, зі стадії 3 до стадії 2, зі стадії 3 до стадії 1, зі стадії 3 до стадії 0, зі стадії 2 до стадії 1, зі стадії 2 до стадії 0, або зі стадії 1 до стадії 0 після періоду часу введення сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі, порівняно з до введення сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі.

В деяких варіантах здійснення, наявність NASH визначають за одним або декількома біомаркерами, що вказують на одне або декілька з пошкодження печінки, запалення, фіброзу печінки та/або цирозу печінки або їх системи оцінки. В деяких варіантах здійснення, тяжкість NASH визначають за одним або декількома біомаркерами, що вказують на одне або декілька з пошкодження печінки, запалення, фіброзу печінки, та/або цирозу печінки, або їх системи оцінки. Рівень біомаркера може визначатися шляхом, наприклад, вимірювання, кількісного визначення та моніторингу рівня експресії гена або мРНК, що кодує біомаркер, та/або пептид або протеїн біомаркера. Необмежуючі приклади біомаркерів, що вказують на одне або декілька з пошкодження печінки, запалення, фіброзу печінки, та/або цирозу печінки, та/або їх системи оцінки включають індекс співвідношення аспартатамінотрансферази (AST) до тромбоцитів (APRI); співвідношення аспартатамінотрансферази (AST) та аланінамінотрансферази (ALT) (AAR); бал FIB-4, який ґрунтується на рівнях APRI, аланінамінотрансферази (ALT) і віці суб'єкта (дивіться, наприклад, McPherson et al., Gut 2010, vol. 59(9), p. 1265-9, яка є включеною в даний документ у вигляді посилання в повному обсязі); гіалуринову кислоту; прозапальні цитокіни; панель біомаркерів, що складається з α 2-макроглобуліну, гаптоглобіну, аполіпопротеїну A1, білірубину, гамма-глутамілтранспептидази (GGT) у поєднанні з віком і статтю суб'єкта для визначення фіброзу та некрозапальної активності в печінці (наприклад, FIBROTEST®, FIBROSURE®), панель біомаркерів, що складається з білірубину, гамма-глутамілтрансферази, гіалуринової кислоти, α 2-макроглобуліну в поєднанні з віком і статтю суб'єкта (наприклад, HEPAScore®; дивіться, наприклад, Adams et al., Clin. Chem. 2005, vol. 51(10), p. 1867-1873), та панель біомаркерів, що складається з тканинного інгібітора металопротеїнази-1, гіалуринової кислоти та α 2-макроглобуліну (наприклад, FIBROSPECT®); панель біомаркерів, що складається з тканинного інгібітора металопротеїнази 1 (TIMP-1), амінотермінального пропептиду проколагену типу III (PIIINP) та гіалуринової кислоти (HA) (наприклад, оцінка посиленого фіброзу печінки (ELF), дивіться, наприклад, Lichtinghagen R, et al., J Hepatol. 2013 Aug;59(2):236-42, яка є включеною в даний документ у вигляді посилання в повному обсязі). В деяких варіантах здійснення, наявність фіброзу визначають за одним або декількома з балів FIB-4, панелі біомаркерів, що складається з α 2-макроглобуліну, гаптоглобіну, аполіпопротеїну A1, білірубину, гамма-глутамілтранспептидази (GGT), у поєднанні з віком суб'єкта та статтю для визначення фіброзу та некрозапальної активності в печінці (наприклад, FIBROTEST®, FIBROSURE®), панель біомаркерів, що складається з білірубину, гамма-глутамілтрансферази,

гіалуринової кислоти, α 2-макроглобуліну в поєднанні з віком і статтю суб'єкта (наприклад, HEPASCOPE®; дивіться, наприклад, Adams et al., Clin. Chem. 2005, vol. 51(10), p. 1867-1873), та панель біомаркерів, що складається з тканинного інгібітора металопротеїнази-1, гіалуринової кислоти, та α 2-макроглобулін (наприклад, FIBROSPECT®); та панель біомаркерів, що складається з тканинного інгібітора металопротеїнази 1 (TIMP-1), амінотермінального пропептиду проколагену III типу (PIIINP) і гіалуринової кислоти (HA) (наприклад, оцінка посиленого фіброзу печінки (ELF)).

В деяких варіантах здійснення, аспартатамінотрансферази (ACT) не підвищується. В деяких варіантах здійснення, рівень аспартатамінотрансферази (AST) зменшується. В деяких варіантах здійснення, рівень аланінамінотрансферази (ALT) не підвищується. В деяких варіантах здійснення, рівень аланінамінотрансферази (ALT) зменшується. В деяких варіантах здійснення, "рівень" ферменту стосується концентрації ферменту, наприклад, у крові. Наприклад, рівень AST або ALT може виражатися в одиницях/л.

В деяких варіантах здійснення, тяжкість фіброзу визначають за одним або декількома з балу FIB-4, панелі біомаркерів, що складається з α 2-макроглобуліну, гаптоглобіну, аполіпопротеїну A1, білірубину, гамма-глутамілтранспептидази (GGT), у поєднанні з віком суб'єкта та статтю для визначення фіброзу та некрозапальної активності в печінці (наприклад, FIBROTEST®, FIBROSURE®), панель біомаркерів, що складається з білірубину, гамма-глутамілтрансферази, гіалуринової кислоти, α 2-макроглобуліну в поєднанні з віком і статтю суб'єкта (наприклад, HEPASCOPE®; дивіться, наприклад, Adams et al., Clin. Chem. 2005, vol. 51(10), p. 1867-1873, яка є включеною в даний документ у вигляді посилання в повному обсязі), та панель біомаркерів, що складається з тканинного інгібітора металопротеїнази-1, гіалуринової кислоти та α 2-макроглобуліну (наприклад, FIBROSPECT®); та панель біомаркерів, що складається з тканинного інгібітора металопротеїнази 1 (TIMP-1), амінотермінального пропептиду проколагену III типу (PIIINP) та гіалуринової кислоти (HA) (наприклад, оцінка посиленого фіброзу печінки (ELF)).

В деяких варіантах здійснення, запалення печінки визначають за 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 протеїн моноцитів (MCP)-1, С-реактивний протеїн (CRP), PAI-1, та ізоформи колагену, такі як Col1a1, Col1a2, та Col4a1 (дивіться, наприклад, Neuman, et al., Can. J. Gastroenterol. Hepatol. 2014, vol. 28(11), p. 607-618 та патент США No. 9,872,844, кожна з яких є включеною у вигляді посилання в даний документ у всій своїй повноті). Запалення печінки також може оцінюватися за зміною інфільтрації макрофагів, наприклад, вимірюванням зміни рівня експресії CD68. В деяких варіантах здійснення, запалення печінки може визначатися шляхом вимірювання або моніторингу рівнів у сироватці крові або циркулюючих рівнів одного або декількох з інтерлейкіну-(IL) 6, інтерлейкіну-(IL) 1 β , фактору некрозу пухлини (TNF)- α , трансформуючого фактору росту (TGF)- β , хемотаксичного протеїну моноцитів (MCP)-1, та С-реактивного протеїну (CRP).

В деяких варіантах здійснення, рівень одного або декількох біомаркерів, що вказують на одне або декілька з пошкодження печінки, запалення, фіброзу печінки, та/або цирозу печінки визначають для зразка суб'єкта до введення сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі. В деяких варіантах здійснення, рівень одного або декількох біомаркерів, що вказують на одне або декілька з пошкодження печінки, запалення, фіброзу печінки, та/або цирозу печінки, визначають протягом періоду часу або після періоду часу введення сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі. В деяких варіантах здійснення, зменшення рівня одного або декількох біомаркерів, що вказують на одне або декілька з пошкодження печінки, запалення, фіброзу печінки, та/або цирозу печінки протягом періоду часу або після періоду часу введення сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі, порівняно з до введення сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі, вказує на лікування NASH. Наприклад, зменшення рівня одного або декількох біомаркерів, що вказують на одне або декілька з пошкодження печінки, запалення, фіброзу печінки, та/або цирозу печінки на щонайменше приблизно 5 %, щонайменше приблизно 10 %, щонайменше приблизно 15 %, щонайменше приблизно 20 %, щонайменше приблизно 25 %, щонайменше приблизно 30 %, щонайменше приблизно 35 %, щонайменше приблизно 40 %, щонайменше приблизно 45 %, щонайменше приблизно 50 %, щонайменше приблизно 55 %, щонайменше приблизно 60 %, щонайменше приблизно 65 %, щонайменше приблизно 70 %, щонайменше приблизно 75 %, щонайменше приблизно 80 %, щонайменше приблизно 85 %, щонайменше приблизно 90 %, щонайменше приблизно 95 %, або щонайменше приблизно 99 % вказує на лікування NASH. В

деяких варіантах здійснення, зменшення рівня одного або декількох біомаркерів, що вказують на одне або декілька з пошкодження печінки, запалення, фіброзу печінки, та/або цирозу печінки після введення сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі, становить на щонайменше приблизно 5 %, щонайменше приблизно 10 %, щонайменше приблизно 15 %, щонайменше приблизно 20 %, щонайменше приблизно 25 %, щонайменше приблизно 30 %, щонайменше приблизно 35 %, щонайменше приблизно 40 %, щонайменше приблизно 45 %, щонайменше приблизно 50 %, щонайменше приблизно 55 %, щонайменше приблизно 60 %, щонайменше приблизно 65 %, щонайменше приблизно 70 %, щонайменше приблизно 75 %, щонайменше приблизно 80 %, щонайменше приблизно 85 %, щонайменше приблизно 90 %, щонайменше приблизно 95 %, або щонайменше приблизно 99 %. В деяких варіантах здійснення, рівень одного або декількох біомаркерів, що вказують на одне або декілька з пошкодження печінки, запалення, фіброзу печінки, та/або цирозу печінки протягом періоду часу введення сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі, становить на щонайменше приблизно 5 %, щонайменше приблизно 10 %, щонайменше приблизно 15 %, щонайменше приблизно 20 %, щонайменше приблизно 25 %, щонайменше приблизно 30 %, щонайменше приблизно 35 %, щонайменше приблизно 40 %, щонайменше приблизно 45 %, щонайменше приблизно 50 %, щонайменше приблизно 55 %, щонайменше приблизно 60 %, щонайменше приблизно 65 %, щонайменше приблизно 70 %, щонайменше приблизно 75 %, щонайменше приблизно 80 %, щонайменше приблизно 85 %, щонайменше приблизно 90 %, щонайменше приблизно 95 %, або щонайменше приблизно 99 %. В деяких варіантах здійснення, рівень одного або декількох біомаркерів, що вказують на одне або декілька з пошкодження печінки, запалення, фіброзу печінки, та/або цирозу печінки після періоду часу введення сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі, становить на щонайменше приблизно 5 %, щонайменше приблизно 10 %, щонайменше приблизно 15 %, щонайменше приблизно 20 %, щонайменше приблизно 25 %, щонайменше приблизно 30 %, щонайменше приблизно 35 %, щонайменше приблизно 40 %, щонайменше приблизно 45 %, щонайменше приблизно 50 %, щонайменше приблизно 55 %, щонайменше приблизно 60 %, щонайменше приблизно 65 %, щонайменше приблизно 70 %, щонайменше приблизно 75 %, щонайменше приблизно 80 %, щонайменше приблизно 85 %, щонайменше приблизно 90 %, щонайменше приблизно 95 %, або щонайменше приблизно 99 %.

В деяких варіантах здійснення, лікування NASH знижує рівень сироваткових жовчних кислот у суб'єкта. В деяких варіантах здійснення, рівень сироваткових жовчних кислот визначають за, наприклад, ферментативним аналізом ELISA або аналізом щодо вимірювання загального вмісту жовчних кислот, як описується в Danese et al., PLoS One. 2017, vol. 12(6): e0179200, яка є включеною в даний документ у вигляді посилання в повному обсязі. В деяких варіантах здійснення, рівень сироваткових жовчних кислот може знижуватися на, наприклад, від 10 % до 40 %, від 20 % до 50 %, від 30 % до 60 %, від 40 % до 70 %, від 50 % до 80 %, або на більше, ніж 90 % від рівня сироваткових жовчних кислот до введення сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі. В деяких варіантах здійснення, NASH являє собою NASH із супутнім холестазом. При холестазі виділення жовчі, в тому числі жовчних кислот, з печінки блокується. Жовчні кислоти можуть спричинити пошкодження гепатоцитів (дивіться, наприклад, Perez MJ, Briz O. World J. Gastroenterol. 2009, vol. 15(14), p. 1677-1689), що, ймовірно, призводить до або посилює прогресування фіброзу (наприклад, цирозу) та підвищення ризику гепатоцелюлярної карциноми (дивіться, наприклад, Sorrentino P et al., Dig. Dis. Sci. 2005, vol. 50(6), p. 1130-1135 та Satapathy SK та Sanyal AJ. Semin. Liver Dis. 2015, vol. 35(3), p. 221-235, кожна з яких є включеною у вигляді посилання в даний документ у всій своїй повноті). В деяких варіантах здійснення, лікування NASH включає лікування свербіжу. В деяких варіантах здійснення, лікування NASH із супутнім холестазом включає лікування свербіжу. В деяких варіантах здійснення, суб'єкт з NASH із супутнім холестазом має свербіж.

Ілюстративні біомаркери для NASH є представленими в Таблиці 7.

Ілюстративні біомаркери NASH

Біомаркери фіброзу печінки

індекс співвідношення аспартатамінотрансферази (AST) до тромбоцитів (APRI)

співвідношення аспартатамінотрансферази (AST) та аланінамінотрансферази (ALT) (AAR)

Бал FIB-4 ¹

Гіалуринова кислота

Прозапальні цитокіни

Панель, яка включає α 2-макроглобулін, гаптоглобін, аполіпопротеїн A1, білірубін, гамма-глутамілтранспептидазу (GGT) в поєднанні з віком і статтю суб'єкта, для генерування вимірювання фіброзу та некротизаційної активності у печінці (наприклад, FIBROTEST®, FIBROSURE®)

Панель, яка включає білірубін, гамма-глутамілтранспептидазу, гіалуринову кислоту, α 2-макроглобулін в поєднанні з віком і статтю суб'єкта (наприклад, HEPASCOPE®²)

Панель, яка включає тканинний інгібітор металопротеїнази-1, гіалуринову кислоту та α 2-макроглобулін (наприклад, FIBROSPECT®)

Панель, яка включає тканинний інгібітор металопротеїнази 1 (TIMP-1), амінотермінальний пропептид проколагену III типу (PIIINP) та гіалуринову кислоту (HA) (наприклад, оцінка посиленого 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 протеїн моноцитів (MCP)-1

С-реактивний протеїн (CRP)

PAI-1

Ізоформи колагену (наприклад, Col1a1, Col1a2, та Col4a1)

Зміна інфільтрації макрофагів (наприклад, зміна рівня експресії CD68)

Посилання 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 Патент США No. 9,872,844

Деякі сполуки формули (I), або їх фармацевтично прийнятні солі, може показувати вищу вільну фракцію в плазмі. В деяких варіантах здійснення, вільна фракція є більше ніж приблизно 0,2 %, наприклад, більше ніж приблизно 0,4 %, наприклад, більше ніж приблизно 0,6 %, наприклад, більше ніж приблизно 0,8 %, наприклад, більше ніж приблизно 1,0 %, наприклад, більше ніж приблизно 1,25 %, наприклад, більше ніж приблизно 1,5 %, наприклад, більше ніж приблизно 1,75 %, наприклад, більше ніж приблизно 2,0 %, наприклад, більше ніж приблизно 2,5 %, наприклад, більше ніж приблизно 3 %, наприклад, більше ніж приблизно 4 %, наприклад, більше ніж приблизно 5 %, наприклад, більше ніж приблизно 7,5 %, наприклад, більше ніж приблизно 10 %, або наприклад, більше ніж приблизно 20 %.

Деякі сполуки формули (I), або їх фармацевтично прийнятні солі, можуть виділятися із сечею. В деяких варіантах здійснення, фракція сполуки, яка виділяється із сечею, становить більше ніж приблизно 0,2 %, наприклад, більше ніж приблизно 0,4 %, наприклад, більше ніж приблизно 0,6 %, наприклад, більше ніж приблизно 0,8 %, наприклад, більше ніж приблизно 1,0 %, наприклад, більше ніж приблизно 2 %, наприклад, більше ніж приблизно 3 %, наприклад, більше ніж приблизно 5 %, наприклад, більше ніж приблизно 7,5 %, наприклад, більше ніж приблизно 10 %, наприклад, більше ніж приблизно 15 %, наприклад, більше ніж приблизно 20 %, наприклад, більше ніж приблизно 30 %, або наприклад, більше ніж приблизно 50 %.

Після всмоктування з кишечника, деякі сполуки формули (I), або їх фармацевтично прийнятні солі, може циркулювати через ентерогепатичний кровообіг. В деяких варіантах здійснення, фракція сполуки, яка циркулює через ентерогепатичний кровообіг становить більше

ніж приблизно 0,1 %, наприклад, більше ніж приблизно 0,2 %, наприклад, більше ніж приблизно 0,3 %, наприклад, більше ніж приблизно 0,5 %, наприклад, більше ніж приблизно 1,0 %, наприклад, більше ніж приблизно 1,5 %, наприклад, більше ніж приблизно 2 %, наприклад, більше ніж приблизно 3 %, наприклад, більше ніж приблизно 5 %, наприклад, більше ніж приблизно 7 %, наприклад, більше ніж приблизно 10 %, наприклад, більше ніж приблизно 15 %, наприклад, більше ніж приблизно 20 %, наприклад, більше ніж приблизно 30 % або наприклад, більше ніж приблизно 50 %.

Деякі сполуки формули (I), або їх фармацевтично прийнятні солі, може спричинити виведення нирками жовчних солей. В деяких варіантах здійснення, фракція циркулюючих жовчних кислот, які виводяться нирками становить більше ніж приблизно 1 %, наприклад, більше ніж приблизно 2 %, наприклад, більше ніж приблизно 5 %, наприклад, більше ніж приблизно 7 %, наприклад, більше ніж приблизно 10 %, наприклад, більше ніж приблизно 15 %, наприклад, більше ніж приблизно 20 %, або наприклад, більше ніж приблизно 25 %.

Деякі сполуки формули (I), або їх фармацевтично прийнятні солі, може демонструвати покращену або оптимальну проникність. Проникність може вимірюватись в клітинах Caco2, та значення наводяться як значення Papp (уявна проникність) у см/с. В деяких варіантах здійснення, проникність становить більше ніж щонайменше приблизно $0,1 \times 10^{-6}$ см/с, наприклад, більше ніж приблизно $0,2 \times 10^{-6}$ см/с, наприклад, більше ніж приблизно $0,4 \times 10^{-6}$ см/с, наприклад, більше ніж приблизно $0,7 \times 10^{-6}$ см/с, наприклад, більше ніж приблизно $1,0 \times 10^{-6}$ см/с, наприклад, більше ніж приблизно 2×10^{-6} см/с, наприклад, більше ніж приблизно 3×10^{-6} см/с, наприклад, більше ніж приблизно 5×10^{-6} см/с, наприклад, більше ніж приблизно 7×10^{-6} см/с, наприклад, більше ніж приблизно 10×10^{-6} см/с, наприклад, більше ніж приблизно 15×10^{-6} см/с.

Деякі сполуки формули (I), або їх фармацевтично прийнятні солі, може продемонструвати покращену або оптимальну біодоступність. В деяких варіантах здійснення, пероральна біодоступність становить більше ніж приблизно 5 %, наприклад, більше ніж приблизно 7 %, наприклад, більше ніж приблизно 10 %, наприклад, більше ніж приблизно 15 %, наприклад, більше ніж приблизно 20 %, наприклад, більше ніж приблизно 30 %, наприклад, більше ніж приблизно 40 %, наприклад, більше ніж приблизно 50 %, наприклад, більше ніж приблизно 60 %, наприклад, більше ніж приблизно 70 % або наприклад, більше ніж приблизно 80 %. В інших варіантах здійснення, пероральна біодоступність становить від приблизно 10 до приблизно 90 %, наприклад, від приблизно 20 до приблизно 80 %, наприклад, від приблизно 30 до приблизно 70 % або, наприклад, від приблизно 40 до приблизно 60 %.

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

Деякі сполуки формули (I), або їх фармацевтично прийнятні солі, можуть призводити до концентрації жовчних кислот у кишечнику, печінці та в сироватці крові, які не спричиняють побічних 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.

Як використовується в даному документі, терміни "лікування", "лікувати" та "лікуючий" стосуються реверсування, полегшення, затримки початку або гальмування прогресування захворювання або розладу, або їх одного або декількох симптомів, як описується в даному документі. В деяких варіантах здійснення, лікування може проводитись після розвитку одного або кількох симптомів. В інших варіантах здійснення, лікування може проводитись за відсутності симптомів. Наприклад, лікування може проводитись у чутливого індивідуума до появи симптомів (наприклад, у світлі симптомів в анамнезі та/або у світлі генетичних чи інших чинників сприйнятливості). Лікування також може продовжуватись після зникнення симптомів, наприклад, щоб запобігти або відстрочити їх рецидив.

Відповідною фармацевтично прийнятною сіллю сполуки за винаходом є, наприклад, основно-адитивна сіль сполуки за винаходом, яка є достатньо кислою, така як сіль лужного металу (наприклад, сіль натрію або калію), сіль лужно-земельного металу (наприклад, сіль кальцію або магнію), сіль амонію або сіль з органічною основою, яка дає фізіологічно прийнятний катіон, наприклад сіль з метиламіном, диметиламіном, триметиламіном, піперидином, морфоліном або три-(2-гідроксietил)аміном.

Деякі сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі можуть мати хіральні центри та/або геометричні ізомерні центри (E- та Z-ізомери). Слід розуміти, що винахід охоплює всі такі оптичні ізомери, діастереоізомери та геометричні ізомери, які демонструють інгібіторну активність щодо ASBT та/або LBAT. Винахід також охоплює будь-які та всі таутомерні форми сполук формули (I) або їх фармацевтично прийнятних солей, які демонструють інгібіторну

активність щодо ASBT та/або LBAТ. Певні сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі можуть існувати як у несольватованих, так і в сольватованих формах, таких як, наприклад, гідратовані форми. Слід розуміти, що винахід охоплює всі такі сольватовані форми, які демонструють інгібіторну активність щодо ASBT та/або LBAТ.

В іншому аспекті, винахід стосується фармацевтичної композиції, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі, та один або декілька фармацевтично прийнятних ексципієнтів. Ексципієнти можуть, наприклад, включати наповнювачі, зв'язуючі речовини, розпушувачі, ковзні речовини та змашуючі речовини. Загалом, фармацевтичні композиції можуть бути отримані за загальноприйнятим способом з використанням традиційних ексципієнтів.

Приклади прийнятних наповнювачів включають, але не обмежуються цим, дигідрат дикальцію фосфату, сульфат кальцію, лактозу (таку як моногідрат лактози), сахарозу, маніт, сорбіт, целюлозу, мікрокристалічну целюлозу, сухий крохмаль, гідролізовані крохмалі та прежелатинізований крохмаль. В певних варіантах здійснення, наповнювач являє собою маніт та/або мікрокристалічну целюлозу.

Приклади прийнятних зв'язуючих речовин включають, але не обмежуються цим, крохмаль, прежелатинізований крохмаль, желатин, цукри (такі як сахароза, глюкоза, декстроза, лактоза та сорбіт), поліетиленгліколь, воски, природні та синтетичні смоли (такі як гуміарабік та трагакант), натрію альгінат, похідні целюлози (такі як гідроксипропілметилцелюлоза (або гіпромелоза), гідроксипропілцелюлоза та етилцелюлоза) та синтетичні полімери (такі як співполімери акрилової кислоти та метакрилової кислоти, метакрилової кислоти співполімери, співполімери метилметакрилату, співполімери аміноалкілметакрилату, співполімери поліакрилової кислоти/поліметакрилової кислоти та полівінілпіролідон (повідон)). В певних варіантах здійснення, зв'язуюча речовина являє собою гідроксипропілметилцелюлозу (гіпромелозу).

Приклади прийнятних розпушувачів включають, але не обмежуються цим, сухий крохмаль, модифікований крохмаль (такі як (частково) прежелатинізований крохмаль, натрію крохмальгліколат та натрію карбоксиметилкрохмаль), альгінову кислоту, похідні целюлози (такі як натрію карбоксиметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, та низькозаміщена гідроксипропілцелюлоза (L-HPC)) та зшиті полімери (такі як кармелоза, натрію кроскармелоза, кальцію кармелоза та зшитий PVP (кросповідон)). В певних варіантах здійснення, розпушувач являє собою натрію кроскармелозу.

Приклади прийнятних ковзних речовин та змашуючих речовин включають, але не обмежуються цим, тальк, стеарат магнію, стеарат кальцію, стеаринову кислоту, гліцерилбегенат, колоїдний діоксид силіцію, водний діоксид силіцію, синтетичний силікат магнію, дрібно гранульований оксид силіцію, крохмаль, лаурилсульфат натрію, борну кислоту, оксид магнію, віск (такий як карнаубський віск), гідрогенізовану олію, поліетиленгліколь, бензоат натрію, поліетиленгліколь та мінеральну олію. В певних варіантах здійснення, ковзна речовина та змашуюча речовина являє собою магнію стеарат або колоїдний діоксид силіцію.

Фармацевтична композиція може бути традиційно покрита одним або декількома шарами покриття. Також розглядаються шари кишковорозчинного покриття або шари покриття для уповільненого або спрямованого вивільнення сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятних солей. Шари покриття можуть містити один або більше агентів покриття та можуть необов'язково містити пластифікатори та/або пігменти (або барвники).

Приклад прийнятних покривних агентів включають, але не обмежуються цим, полімери на основі целюлози (такі як етилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза (або гіпромелоза), гідроксипропілцелюлоза, целюлози ацетатфталат, целюлози ацетатсукцинат, гідроксипропілметилцелюлоз м ацетатсукцинат та гідроксипропілметилцелюлози фталат), полімери на основі вінілу (такі як полівініловий спирт) та полімери на основі акрилової кислоти та її похідних (такі як співполімери акрилової кислоти та метакрилової кислоти, співполімери метакрилової кислоти, співполімери метилметакрилату, співполімери аміноалкілметакрилату, співполімери поліакрилової кислоти/поліметакрилової кислоти). В певних варіантах здійснення, покривний агент являє собою гідроксипропілметилцелюлозу. В інших варіантах здійснення, покривний агент являє собою полівініловий спирт.

Приклади прийнятних пластифікаторів включають, але не обмежуються цим, триетилцитрат, гліцерилтриацетат, трибутилцитрат, діетилфталат, ацетилтрибутилцитрат, дибутилфталат, дибутилсебацінат та поліетиленгліколь. В певних варіантах здійснення, пластифікатор являє собою поліетиленгліколь.

Приклади прийнятних пігментів включають, але не обмежуються цим, діоксид титану, оксиди заліза (такі як жовті, коричневі, червоні або чорні оксиди заліза) та сульфат барію.

Фармацевтична композиція може бути у формі, прийнятній для перорального введення, для

парентеральної ін'єкції (включаючи внутрішньовенну, підшкірну, внутрішньом'язову та внутрішньосудинну ін'єкцію), для місцевого введення або для ректального введення. В переважному варіанті здійснення фармацевтична композиція знаходиться у формі, прийнятній для перорального введення, такий як таблетка або капсула.

5 Дозування, необхідне для терапевтичного або профілактичного лікування, залежатиме від способу введення, тяжкості захворювання, віку та маси тіла пацієнта та інших чинників, які зазвичай враховуються лікуючим лікарем при визначенні відповідної схеми та рівня дозування. конкретного пацієнта.

10 Кількість сполуки, яку слід вводити, буде варіюватися щодо пацієнта, якого лікують, та може варіюватися від приблизно 1 мкг/кг маси тіла до приблизно 50 мкг/кг маси тіла на день. Одиначна дозована форма, така як таблетка або капсула, зазвичай міститиме приблизно від 1 до приблизно 250 мг активного інгредієнта, наприклад, від приблизно 1 до приблизно 100 мг, або, наприклад, від приблизно 1 до приблизно 50 мг, або, наприклад, від приблизно 1 до приблизно 20 мг, наприклад, приблизно 2,5 мг, або приблизно 5 мг, або приблизно 10 мг, або приблизно 15 мг. Добова доза може вводитись одноразово або розділеною на одну, дві, три або більше 15 одиничних доз. Добова доза модулятора жовчних кислот, що вводиться перорально, переважно знаходиться в межах від приблизно 0,1 до приблизно 250 мг, більш переважно в межах від приблизно 1 до приблизно 100 мг, наприклад, в межах від приблизно 1 до приблизно 5 мг, наприклад, в межах від приблизно 1 до приблизно 10 мг, наприклад, в межах від приблизно 1 до 20 приблизно 15 мг або, наприклад, в межах від приблизно 1 до приблизно 20 мг.

20 В іншому аспекті, винахід стосується сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі, для застосування як лікарського засобу. Винахід також стосується застосування сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі, як лікарського засобу.

25 В іншому аспекті, винахід стосується сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі, для застосування в лікуванні або попередженні будь-якого із захворювань, наведених в даному документі. Винахід також стосується застосування сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі, у виробництві лікарського засобу для лікування або попередженні будь-якого із захворювань, наведених в даному документі. Винахід також стосується способу лікування або попередження будь-якого із захворювань, наведених в 30 даному документі, у суб'єкта, такого як людина, що включає введення суб'єкту, який потребує такого лікування або попередження терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі.

Комбінована терапія

35 В одному аспекті винаходу сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі вводять у комбінації з принаймні одним іншим терапевтично активним агентом, таким як один, два, три або більше інших терапевтично активних агентів. Сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль і щонайменше один інший терапевтично активний агент можуть вводити одночасно, послідовно або окремо. Терапевтично активні агенти, прийнятні для комбінації зі сполуками формули (I), включають, але не обмежуються ними, відомі активні 40 агенти, які є прийнятними в лікуванні будь-яких із вищезазначених станів, розладів і захворювань.

В одному варіанті здійснення, сполуки формули (I), або їх фармацевтично прийнятні солі, вводяться в комбінації з іншим інгібітором ASBT. Прийнятні інгібітори ASBT є розкритими в WO 93/16055, WO 94/18183, WO 94/18184, WO 96/05188, WO 96/08484, WO 96/16051, WO 97/33882, 45 WO 98/03818, WO 98/07449, WO 98/40375, WO 99/35135, WO 99/64409, WO 99/64410, WO 00/47568, WO 00/61568, WO 00/38725, WO 00/38726, WO 00/38727, WO 00/38728, WO 00/38729, WO 01/66533, WO 01/68096, WO 02/32428, WO 02/50051, WO 03/020710, WO 03/022286, WO 03/022825, WO 03/022830, WO 03/061663, WO 03/091232, WO 03/106482, WO 2004/006899, WO 2004/076430, WO 2007/009655, WO 2007/009656, WO 2011/137135, WO 2019/234077, WO 50 2020/161216, WO 2020/161217, DE 19825804, EP 864582, EP 489423, EP 549967, EP 573848, EP 624593, EP 624594, EP 624595, EP 624596, EP 0864582, EP 1173205, EP 1535913 та EP 3210977, всі з яких є включеними в даний документ у вигляді посилання у всій своїй повноті.

В іншому варіанті здійснення, сполуки формули (I), або їх фармацевтично прийнятні солі, вводяться в комбінації зі зв'язувачем жовчних кислот (який також називається секвестрантом жовчних кислот або смолою), таким як колесевелам, холестирамін або холестипол. В переважному варіанті здійснення такої комбінації, зв'язувач жовчних кислот формулюється для вивільнення в товстій кишці. Приклади таких препаратів є розкритими в, наприклад, WO 2017/138877, WO 2017/138878, WO 2019/032026 та WO 2019/032027, всі з яких є включеними в 55 даний документ у вигляді посилання у всій своїй повноті.

60 В іншому варіанті здійснення, сполуки формули (I), або їх фармацевтично прийнятні солі,

вводяться в комбінації з інгібітором DPP-IV, включаючи гліптини, такі як ситагліптин, вілдагліптин, саксагліптин, лінагліптин, гемігліптин, анагліптин, тенелігліптин, алогліптин, трелагліптин, омарігліптин, евогліптин, госогліптин та дутогліптин, або його фармацевтично прийнятною сіллю.

5 В іншому варіанті здійснення, сполуки формули (I), або їх фармацевтично прийнятні солі, вводяться в комбінації з інгібітором редуктази HMG CoA, таким як флувастатин, ловастатин, правастатин, симвастатин, аторвастатин, пітавастатин, церивастатин, мевастатин, розувастатин, бервастатин або далвастатин, або його фармацевтично прийнятною сіллю.

10 В іншому варіанті здійснення, сполуки формули (I), або їх фармацевтично прийнятні солі, вводяться в комбінації з інгібітором абсорбції холестерину, таким як езетиміб, або його фармацевтично прийнятною сіллю.

В іншому варіанті здійснення, сполуки формули (I), або їх фармацевтично прийнятні солі, вводяться в комбінації з агоністом альфа PPAR, включаючи фібрати, такі як клофібрат, безафібрат, ципрофібрат, клінофібрат, клофібрид, фенофібрат, гемфіброзил, роніфібрат та симфібрат, або його фармацевтично прийнятною сіллю.

15 В іншому варіанті здійснення, сполуки формули (I), або їх фармацевтично прийнятні солі, вводяться в комбінації з агоністом гама PPAR, включаючи тіазолідиндіони, такі як піоглітазон, розиглітазон та лобеглітазон, або його фармацевтично прийнятною сіллю.

20 В іншому варіанті здійснення, сполуки формули (I), або їх фармацевтично прийнятні солі, вводяться в комбінації з подвійним агоністом альфа/гама PPAR, включаючи глітазари, такі як сароглітазар, алеглітазар, мураглітазар або тесаглітазар, або його фармацевтично прийнятною сіллю.

В іншому варіанті здійснення, сполуки формули (I), або їх фармацевтично прийнятні солі, вводяться в комбінації з подвійним агоністом альфа/дельта PPAR, таким як елафібранор.

25 В ще іншому варіанті здійснення, сполуки формули (I), або їх фармацевтично прийнятні солі, вводяться в комбінації з пан-агоністом PPAR (тобто агоністом PPAR, який має активність щодо всіх підтипів: α , γ та δ), таким як IVA337.

В іншому варіанті здійснення, сполуки формули (I), або їх фармацевтично прийнятні солі, вводяться в комбінації з модуляторами фарнезоїдного X рецептора (FXR), включаючи агоністи FXR, такі як кафестол, хенодезоксихолева кислота, 6 α -етил-хенодезоксихолева кислота (обетихолева кислота; INT-747), фексарамін, тропіфексор, цілофексор та MET409.

В іншому варіанті здійснення, сполуки формули (I), або їх фармацевтично прийнятні солі, вводяться в комбінації з модулятором рецептора TGR5, включаючи агоністи TGR5, такі як 6 α -етил-23(S)-метилхолева кислота (INT-777).

35 В іншому варіанті здійснення, сполуки формули (I), або їх фармацевтично прийнятні солі, вводяться в комбінації з подвійним агоністом FXR/TGR5, таким як INT-767.

В іншому варіанті здійснення, сполуки формули (I), або їх фармацевтично прийнятні солі, вводяться в комбінації з урсодезоксихолевою кислотою (УДХК). В ще іншому варіанті здійснення, сполуки формули (I), або їх фармацевтично прийнятні солі, вводяться в комбінації з нор-урсодезоксихолевою кислотою (нор-УДХК).

40 В іншому варіанті здійснення, сполуки формули (I), або їх фармацевтично прийнятні солі, вводяться в комбінації з модулятором FGF19, таким як NGM282.

В іншому варіанті здійснення, сполуки формули (I), або їх фармацевтично прийнятні солі, вводяться в комбінації з агоністом FGF21, таким як BMS-986036.

45 В іншому варіанті здійснення, сполуки формули (I), або їх фармацевтично прийнятні солі, вводяться в комбінації з інгібітором інтегрину, таким як PLN-74809 та PLN-1474.

В іншому варіанті здійснення, сполуки формули (I), або їх фармацевтично прийнятні солі, вводяться в комбінації з інгібітором CCR2/CCR5, таким як ценівірок.

50 В іншому варіанті здійснення, сполуки формули (I), або їх фармацевтично прийнятні солі, вводяться в комбінації з інгібітором каспазної протеази, таким як емрікасан.

В іншому варіанті здійснення, сполуки формули (I), або їх фармацевтично прийнятні солі, вводяться в комбінації з інгібітором галектину-3, таким як GR-MD-02.

55 В іншому варіанті здійснення, сполуки формули (I), або їх фармацевтично прийнятні солі, вводяться в комбінації з інгібітором стеароїл-CoA десатурази (SCD), таким як арамхол (арахідиламідохоланова кислота).

В іншому варіанті здійснення, сполуки формули (I), або їх фармацевтично прийнятні солі, вводяться в комбінації з інгібітором кінази 1, що регулює сигнал апоптозу (ASK1), таким як селонсертиб.

60 В іншому варіанті здійснення, сполуки формули (I), або їх фармацевтично прийнятні солі, вводяться в комбінації з інгібітором LOXL2, таким як симтузумаб.

В іншому варіанті здійснення, сполуки формули (I), або їх фармацевтично прийнятні солі, вводяться в комбінації з інгібітором ACC, таким як GS-0976.

В іншому варіанті здійснення, сполуки формули (I), або їх фармацевтично прийнятні солі, вводяться в комбінації з агоністом рецептору- β гормону щитоподібної залози, таким як MGL3196.

В іншому варіанті здійснення, сполуки формули (I), або їх фармацевтично прийнятні солі, вводяться в комбінації з агоністом GLP-1, таким як ліраглутид.

В іншому варіанті здійснення, сполуки формули (I), або їх фармацевтично прийнятні солі, вводяться в комбінації з подвійним агоністом рецептора глюкагон-подібного пептида та глюкагону, таким як SAR425899.

В іншому варіанті здійснення, сполуки формули (I), або їх фармацевтично прийнятні солі, вводяться в комбінації з інгібітором мітохондріального носія пірувату, таким як MSDC-0602K.

В іншому варіанті здійснення, сполуки формули (I), або їх фармацевтично прийнятні солі, вводяться в комбінації з антиоксидантом, таким як вітамін E.

В іншому варіанті здійснення, сполуки формули (I), або їх фармацевтично прийнятні солі, вводяться в комбінації з інгібітором SGLT1, інгібітором SGLT2 або подвійним інгібітором SGLT1 та SGLT2. Прикладами таких сполук є дапагліфлозин, сотагліфлозин, канагліфлозин, емпагліфлозин, LK066 та SGL5213.

В іншому варіанті здійснення, сполуки формули (I), або їх фармацевтично прийнятні солі, вводяться в комбінації з інгібітором діацилгліцерин О-ацилтрансферази 2 (DGAT2), таким як DGAT2RX та PF-06865571.

В іншому варіанті здійснення, сполуки формули (I), або їх фармацевтично прийнятні солі, вводяться в комбінації з Інгібітором синтази жирних кислот (FASN), таким як TVB-2640.

В іншому варіанті здійснення, сполуки формули (I), або їх фармацевтично прийнятні солі, вводяться в комбінації з активатором протеїнкінази, що активується АМФ (АМФК), таким як PXL-770.

В іншому варіанті здійснення, сполуки формули (I), або їх фармацевтично прийнятні солі, вводяться в комбінації з антагоністом глюкокортикоїдного рецептора (GR), антагоністом мінералокортикоїдного рецептора (MR), або подвійним антагоністом GR/MR. Прикладами таких сполук є MT-3995 та CORT-118335.

В іншому варіанті здійснення, сполуки формули (I), або їх фармацевтично прийнятні солі, вводяться в комбінації з антагоністом канабіноїдного рецептора 1 (CB1), таким як IM102.

В іншому варіанті здійснення, сполуки формули (I), або їх фармацевтично прийнятні солі, вводяться в комбінації з активатором рецептор Klotho β (KLB) та фактору росту фібробластів (FGFR), таким як MK-3655 (раніше відомий як NGM-313).

В іншому варіанті здійснення, сполуки формули (I), або їх фармацевтично прийнятні солі, вводяться в комбінації з інгібітором хемокінового ліганду (мотив c-c) 24 (CCL24), таким як CM101.

В іншому варіанті здійснення, сполуки формули (I), або їх фармацевтично прийнятні солі, вводяться в комбінації з антагоністом A3, таким як PBF-1650.

В іншому варіанті здійснення, сполуки формули (I), або їх фармацевтично прийнятні солі, вводяться в комбінації з антагоністом рецептора P2 $\times$ 7, таким як SGM 1019.

В іншому варіанті здійснення, сполуки формули (I), або їх фармацевтично прийнятні солі, вводяться в комбінації з агоністами рецептора P2Y13, такими як CER-209.

В іншому варіанті здійснення, сполуки формули (I), або їх фармацевтично прийнятні солі, вводяться в комбінації з сульфатованим оксистеролом, таким як Dur-928.

В іншому варіанті здійснення, сполуки формули (I), або їх фармацевтично прийнятні солі, вводяться в комбінації з антагоністом лейкотриєнового рецептора D4 (LTD4), таким як MN-001.

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

В іншому варіанті здійснення, сполуки формули (I), або їх фармацевтично прийнятні солі, вводяться в комбінації зі сполукою антиліпололісахариду (LPS), такою як IMM-124E.

В іншому варіанті здійснення, сполуки формули (I), або їх фармацевтично прийнятні солі, вводяться в комбінації з VAP1 інгібітором, таким як BI1467335.

В іншому варіанті здійснення, сполуки формули (I), або їх фармацевтично прийнятні солі, вводяться в комбінації з агоністом рецептора аденозину А3, таким як CF-102.

В іншому варіанті здійснення, сполуки формули (I), або їх фармацевтично прийнятні солі, вводяться в комбінації з активатором SIRT-1, таким як NS-20.

В іншому варіанті здійснення, сполуки формули (I), або їх фармацевтично прийнятні солі,

вводяться в комбінації з агоністом рецептора нікотинової кислоти 1, таким як ARI-3037MO.

В іншому варіанті здійснення, сполуки формули (I), або їх фармацевтично прийнятні солі, вводяться в комбінації з антагоністом TLR4, таким як JKB-121.

В іншому варіанті здійснення, сполуки формули (I), або їх фармацевтично прийнятні солі, вводяться в комбінації з інгібітором кетогексокінази, таким як PF-06835919.

В іншому варіанті здійснення, сполуки формули (I), або їх фармацевтично прийнятні солі, вводяться в комбінації з агоністом рецептора адипонектину, таким як ADP-335.

В іншому варіанті здійснення, сполуки формули (I), або їх фармацевтично прийнятні солі, вводяться в комбінації з інгібітором аутотаксину, таким як PAT-505 та PF8380.

В іншому варіанті здійснення, сполуки формули (I), або їх фармацевтично прийнятні солі, вводяться в комбінації з антагоністом хемокінового рецептора (мотив c-c) 3 (CCR3), таким як бертилімумаб.

В іншому варіанті здійснення, сполуки формули (I), або їх фармацевтично прийнятні солі, вводяться в комбінації з стимулятором хлоридних каналів, таким як кобіпростон та лубіпростон.

В іншому варіанті здійснення, сполуки формули (I), або їх фармацевтично прийнятні солі, вводяться в комбінації з інгібітором протеїну теплового шоку 47 (HSP47), таким як ND-L02-s0201.

В іншому варіанті здійснення, сполуки формули (I), або їх фармацевтично прийнятні солі, вводяться в комбінації з інгібітором транскрипційного фактора стерінового регуляторного елемента, що зв'язує протеїн (SREBP), таким як CAT-2003 та MDV-4463.

В іншому варіанті здійснення, сполуки формули (I), або їх фармацевтично прийнятні солі, вводяться в комбінації з бігуанідом, таким як метформін.

В іншому варіанті здійснення, сполуки формули (I), або їх фармацевтично прийнятні солі, вводяться в комбінації з інсуліном.

В іншому варіанті здійснення, сполуки формули (I), або їх фармацевтично прийнятні солі, вводяться в комбінації з інгібітором глікогенфосфорилази та/або інгібітором глюкозо-6-фосфатази.

В іншому варіанті здійснення, сполуки формули (I), або їх фармацевтично прийнятні солі, вводяться в комбінації з сульфонілсечовиною, такою як гліпізид, глібенкламід та глімепірид.

В іншому варіанті здійснення, сполуки формули (I), або їх фармацевтично прийнятні солі, вводяться в комбінації з меглітинідом, таким як репаглінід, натеглінід та орміглітинід.

В іншому варіанті здійснення, сполуки формули (I), або їх фармацевтично прийнятні солі, вводяться в комбінації з інгібітором глюкозидази, таким як акарбоза або міглітол.

В іншому варіанті здійснення, сполуки формули (I), або їх фармацевтично прийнятні солі, вводяться в комбінації з інгібітором скваленсинтази, таким як TAK-475.

В іншому варіанті здійснення, сполуки формули (I), або їх фармацевтично прийнятні солі, вводяться в комбінації з інгібітором РТРВ1, таким як тродускемін, ертипротафіб, JTT-551 та кларамін.

Отримання сполук

Сполуки за винаходом можуть бути отримані у вигляді вільної кислоти або її фармацевтично прийнятної солі за способами, описаними нижче. В наведеному нижче описі таких процесів мається на увазі, що, де це доцільно, відповідні захисні групи будуть додані до різних реагентів і проміжних сполук, а потім видалені з них у спосіб, який буде зрозумілий фахівцю в галузі органічного синтезу. Традиційні процедури використання таких захисних груп, а також приклади відповідних захисних груп є описаними, наприклад, в Greene's Protective Groups in Organic Synthesis P.G.M Wutz та T.W. Greene, 4th Edition, John Wiley & Sons, Hoboken, 2006.

Загальні способи

Усі використані розчинники були аналітичного класу. Для реакцій зазвичай використовували комерційно доступні безводні розчинники. Вихідні матеріали були доступні з комерційних джерел або отримані відповідно до літературних процедур. Кімнатна температура означає 20-25 °С. Композиції суміші розчинників наведені у вигляді об'ємних відсотків або об'ємних співвідношень.

PX-MC:

Назва приладу: Agilent 1290 infinity II.

Спосіб А: Рухома фаза: А: 0,1 % HCOOH у воді: АСН (95:5), В: АСН; швидкість потоку: 1,5 мл/хв.; колонка: ZORBAX XDB C-18 (50×4,6 мм) 3,5 мкМ.

Спосіб В: Рухома фаза: А: 10 мМ NH₄HCO₃ у воді, В: АСН; швидкість потоку: 1,2 мл/хв.; колонка: XBridge C8 (50×4,6 мм), 3,5 мкМ.

Спосіб С: Рухома фаза: А: 0,1 % HCOOH у воді: АСН (95:5), В: АСН; швидкість потоку: 1,5 мл/хв.; колонка: ATLANTIS dC18 (50×4,6 мм), 5 мкМ.

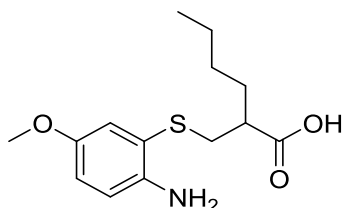
- Спосіб D: Рухома фаза: A: 10 мМ NH₄OAc у воді, B: ACN; швидкість потоку: 1,2 мл/хв.; колонка: Zorbax Extend C18 (50×4,6мм) 5 мкМ.
- Спосіб E: Рухома фаза: A: 0,1 % ТФО у воді; ACN (95:5), B: 0,1 % ТФО в ACN; швидкість потоку: 1,5 мл/хв.; Колонка: XBridge C8 (50×4,6 мм), 3,5 мкМ.
- 5 Спосіб F: Рухома фаза: A: 0,1 % ТФО у воді, B: 0,1 % ТФО в ACN; швидкість потоку: 0,8 мл/хв.; колонка: ZORBAX ECLIPSE PLUS C18 (50×2,1 мм), 1,8 мкМ.
- Спосіб G: Рухома фаза: A: 0,1 % ТФО у воді, B: 0,1 % ТФО в ACN; швидкість потоку: 0,8 мл/хв.; колонка: Acquity UPLC BEH C18 (2,1×50 мм), 1,7 мкМ.
- Спосіб H: Рухома фаза: A: 10 мМ NH₄OAc, B: 100 % ACN; швидкість потоку: 0,8 мл/хв.; 10 Колонка: Acquity UPLC BEH C18 (2,1×50) мм; 1,7 мкМ.
- Спосіб I: Рухома фаза: A: 0,1 % HCOOH у воді; ACN (95:5), B: ACN; швидкість потоку: 0,8 мл/хв.; Колонка: ZORBAX ECLIPSE PLUS C18 (2,1×50) мм, 1,8 мкМ.
- Спосіб J: Рухома фаза: A: 0,1 % ТФО у воді, B: ACN; Швидкість потоку: 1,0 мл/хв.; Колонка: Zorbax Extend C18 (50×4,6 мм), 5 мкМ.
- 15 **ВЕРХ:**
Назва приладу: waters Acquity I Class
Спосіб A: Рухома фаза: A: 0,1 % HCOOH у воді, B: 0,1 % HCOOH в ACN; Швидкість потоку: 0,8 мл/хв.; Колонка: Acquity UPLC HSS T3 (2,1×50) мм; 1,8 мкМ.
- ВЕРХ:**
- 20 Назва приладу: прилади Agilent 1260 Infinity II series, використовуючи % з УФ-детектором (maxplot).
Спосіб A: Рухома фаза: A: 10 мМ NH₄HCO₃ у воді, B: ACN; швидкість потоку: 1,0 мл/хв.; колонка: XBridge C8 (50×4,6 мм, 3,5 мкм).
- Спосіб B: Рухома фаза: A: 0,1 % ТФО у воді, B: 0,1 % ТФО в ACN; швидкість потоку: 2,0 мл/хв.; колонка: XBridge C8 (50×4,6 мм, 3,5 мкм).
- 25 Спосіб C: Рухома фаза: A: 10 мМ NH₄OAc в milli-q воді, B: ACN; швидкість потоку: 1,0 мл/хв.; колонка: Phenomenex Gemini C18 (150×4,6 мм, 3,0 мкм).
- Спосіб D: Рухома фаза: A: 0,1 % ТФО у воді, B: ACN; швидкість потоку: 1,0 мл/хв.; колонка: ATLANTIS dC18 (250×4,6 мм, 5,0 мкм).
- 30 Спосіб E: Рухома фаза: A: 0,1 % ТФО у воді, B: ACN, швидкість потоку: 2,0 мл/хв.; колонка: X-Bridge C8 (50×4,6 мм, 3,5 мкм).
- Хіральна SFC:**
Назва приладу: PIC SFC 10 (аналітична)
Співвідношення між CO₂ та співрозчинником знаходиться в діапазоні від 60:40 до 80:20
- 35 Спосіб A: Рухома фаза: 0,5 % ізопропіламіну в ІПС; швидкість потоку: 3 мл/хв.; колонка: YMC Amylose-SA (250×4,6 мм, 5 мкм).
- Спосіб B: Рухома фаза: 0,5 % ізопропіламіну в ІПС; швидкість потоку: 3 мл/хв.; колонка: Chiralpak AD-H (250×4,6 мм, 5 мкм).
- Спосіб C: Рухома фаза: 20 мМ аміаку в метанолі; швидкість потоку: 3 мл/хв.; колонка: YMC Целюлоза-SC (250×4,6 мм, 5 мкм).
- 40 Спосіб D: Рухома фаза: метанол; швидкість потоку: 3 мл/хв.; колонка: Lux A1 (250×4,6 мм, 5 мкм).
- Спосіб E: Рухома фаза: 0,5 % ізопропіламіну в метанолі; швидкість потоку: 5 мл/хв.; колонка: Lux C4.
- 45 Спосіб F: Рухома фаза: 0,5 % ізопропіламіну в метанолі; швидкість потоку: 3 мл/хв.; колонка: YMC Целюлоза-SC.
- Спосіб G: Рухома фаза: 0,5 % ізопропіламіну в метанолі; швидкість потоку: 3 мл/хв.; колонка: Lux A1.
- Спосіб H: Рухома фаза: 0,5 % ізопропіламіну в ІПС; швидкість потоку: 3 мл/хв.; колонка: Lux A1 (250×4,6 мм, 5 мкм).
- 50 Спосіб I: Рухома фаза: 0,5 % ізопропіламіну в метанолі; швидкість потоку: 3 мл/хв.; колонка: Chiral CCS (250×4,6 мм, 5 мкм).
- Спосіб J: Рухома фаза: 0,5 % ізопропіламіну в ІПС; швидкість потоку: 5 мл/хв.; колонка: YMC Целюлоза-SC AD-H (250×4,6 мм, 5 мкм).
- 55 Спосіб K: Рухома фаза: 0,5 % Ізопропіламіну в метанолі; швидкість потоку: 4 мл/хв.; колонка: (R, R)-Whelk-01 (250×4,6 мм, 5 мкм).
- Спосіб L: Рухома фаза: 0,5 % Ізопропіламіну в ІПС; швидкість потоку: 3 мл/хв.; колонка: Chiralcel OX-H (250×4,6 мм, 5 мкм).
- Спосіб M: Рухома фаза: 0,5 % Ізопропіламіну в ІПС; швидкість потоку: 5 мл/хв.; колонка: YMC Целюлоза-SC (250×4,6 мм, 5 мкм).
- 60

- Спосіб N: Рухома фаза: метанол, швидкість потоку: 5 мл/хв.; колонка: Chiralcel OX-H (250×4,6 мм, 5 мкм).
- Спосіб O: Рухома фаза: 0,1 % Ізопропіламіну в ІПС:метанол (1:1), швидкість потоку: 3 мл/хв.; колонка: Chiralpak AS-H (250×4,6 мм, 5 мкм).
- 5 Спосіб P: Рухома фаза: 0,5 % Ізопропіламіну в метанолі, швидкість потоку: 3 мл/хв.; колонка: Chiralpak AS-H (250×4,6 мм, 5 мкм).
- Спосіб Q: Рухома фаза: ІПС, швидкість потоку: 3 мл/хв.; колонка: Lux A1 (250×4,6 мм, 5 мкм).
- Спосіб R: Рухома фаза: 0,1 % Ізопропіламіну в ІПС:метанол (1:1), швидкість потоку: 3 мл/хв.; колонка: Lux A1 (250×4,6 мм, 5 мкм).
- 10 Спосіб S: Рухома фаза: 0,5 % Ізопропіламіну в метанолі, швидкість потоку: 3 мл/хв.; колонка: Chiralpak OX-H (250×4,6 мм, 5 мкм).
- Спосіб T: Рухома фаза: 0,5 % Ізопропіламіну в ІПС, швидкість потоку: 4 мл/хв.; колонка: YMC Целюлоза-SB (250×4,6 мм, 5 мкм).
- Преп-BEPX:
- 15 Назва приладу: Agilent 1290 Infinity II
- Спосіб A: Рухома фаза: A: 0,1 % ТФО у воді; Рухома фаза: B: 0,1 % ТФО в ACN; швидкість потоку: 2,0 мл/хв.; Колонка: X-Bridge C8 (50×4,6 мм, 3,5 мкм).
- Спосіб B: Рухома фаза: A: 10 mM NH₄OAc у воді; B: ACN; швидкість потоку: 35 мл/хв.; колонка: X select C18 (30×150 мм, 5 мкм).
- 20 Спосіб C: Рухома фаза: A: 10 mM NH₄HCO₃ у воді; B: ACN; швидкість потоку: 1,0 мл/хв.; колонка: XBridge C8 (50×4,6 мм, 3,5 мкм).
- Спосіб D: Рухома фаза: A: 0,1 % HCOOH у воді; B: ACN; швидкість потоку: 1,0 мл/хв.; колонка: X-select C18 (30×150 мм, 5 мкм).
- Хіральна препаративна SFC:
- 25 Назва приладу: PIC SFC 100 та PSC SFC 400
- Співвідношення між CO₂ та співрозчинником знаходиться в діапазоні від 60:40 та 80:20
- Спосіб A: Рухома фаза: 0,5 % ізопропіламіну в ІПС; швидкість потоку: 3 мл/хв.; колонка: YMC Amylose-SA (250×30 мм, 5 мкм).
- Спосіб B: Рухома фаза: 0,5 % ізопропіламіну в ІПС; швидкість потоку: 3 мл/хв.; колонка: Chiralpak AD-H (250×30 мм, 5 мкм).
- 30 Спосіб C: Рухома фаза: 20 mM аміаку в метанолі; швидкість потоку: 3 мл/хв.; колонка: YMC Целюлоза-SC (250×30 мм, 5 мкм).
- Спосіб D: Рухома фаза: метанол; швидкість потоку: 3 мл/хв.; колонка: Chiral CCS (250×30 мм, 5 мкм).
- 35 Спосіб E: Рухома фаза: метанол; швидкість потоку: 3 мл/хв.; колонка: Lux A1 (250×30 мм, 5 мкм).
- Спосіб F: Рухома фаза: 0,5 % ізопропіламіну в ІПС; швидкість потоку: 3 мл/хв.; колонка: Lux A1 (250 × 30 мм, 5 мкм).
- Спосіб G: Рухома фаза: 0,5 % ізопропіламіну в метанолі; швидкість потоку: 3 мл/хв.; колонка: Chiral CCS (250×30 мм, 5 мкм).
- 40 Спосіб H: Рухома фаза: 0,5 % ізопропіламіну в метанолі; швидкість потоку: 5 мл/хв.; колонка: Chiralcel OX-H (250×30 мм, 5 мкм).
- Скорочення
- ACN ацетонітрил
- 45 BOC трет-бутоксикарбоніл
- DABCO 1,4-діазабіцикло[2.2.2]октан
- ДХМ дихлорметан
- DMA диметилацетамід
- ДМФ диметилформамід
- 50 ІПС ізопропіловий спирт
- PX-МС рідинна хроматографія - мас-спектрометрія
- BEPX високоефективна рідинна хроматографія
- PE петролейний етер
- SFC надкритична флуїдна хроматографія
- 55 ТФО трифлуороцтова кислота
- ТГФ тетрагідрофуран
- ТШХ тонкошарова хроматографія
- УЕРХ ультраефективна рідинна хроматографія
- Далі винахід буде описано з допомогою наступних прикладів, які не обмежують винахід у жодному відношенні. Всі наведені документи та посилання є включеними у вигляді посилання.
- 60

Приклади

Проміжна сполука 1

2-(((2-Аміно-5-метоксифеніл)тіо)метил)гексанова кислота



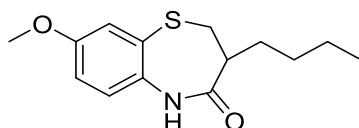
5

До перемішаного розчину 6-метоксибензо[d]тіазол-2-аміну (15,0 г, 0,08 моль) у воді (300 мл), КОН (74,7 г, 1,33 моль) додавали та реакційну суміш перемішували протягом 16 годин при 120 °С. Після завершення реакції (контролювали за РХ-МС), реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Потім по краплям додавали розчин 2-(бромметил) гексанової кислоти (20,0 г, 0,095 моль) в ТГФ (100 мл), та реакційну суміш перемішували протягом 48 годин при кімнатній температурі. Після витрати вихідного матеріалу (контролювали за РХ-МС), реакційну суміш концентрували, щоб видалити ТГФ. Реакційну суміш потім охолоджували до 0 °С та підкислювали концентрованою НСІ (рН ~2). Водний шар екстрагували ДХМ (2×200 мл), та об'єднаний органічний шар промивали водою (100 мл) та насиченим сольовим розчином (100 мл). Органічну частину сушили над безводним Na₂SO₄ та потім концентрували в вакуумі. Отриманий в результаті сирий матеріал спрямовували як такий на наступну стадію без будь-якої додаткової очистки. Вихід: 19,8 г (сира, коричнева смола).

РХ-МС: (Спосіб А) 284,2 (M⁺+H), Rt. 1,89 хв., 86,69 % (Max).

Проміжна сполука 2

3-Бутил-8-метокси-2,3-дигідро-1,5-бензотіазепін-4(5H)-он

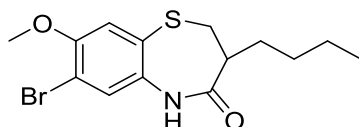


До перемішаного розчину 2-(((2-аміно-5-метоксифеніл)тіо)метил)гексанової кислоти (Проміжна сполука 1; 19,8 г, 0,069 моль) в EtOAc (200 мл) при 0 °С, по краплям додавали триетиламін (19,5 мл, 0,139 моль) та 1-пропанфосфоновий безводний розчин (50 % в EtOAc; 31,1 г, 0,09 моль), та реакційну суміш перемішували протягом 16 годин при кімнатній температурі. Після завершення реакції (контролювали за РХ-МС), реакційну суміш гасили водою (100 мл) та водний шар екстрагували EtOAc (2×200 мл). Об'єднаний органічний шар промивали насиченим сольовим розчином (100 мл), сушили над безводним Na₂SO₄ та концентрували в вакуумі. Отриманий в результаті сирий матеріал чистили, використовуючи колонкову хроматографію Isolera (елюент: 15 % EtOAc/PE; силікагель: 230-400 меш) з отриманням названої сполуки. Вихід: 64 % (12,0 г, коричнева рідина).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,09 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,09-7,01 (м, 1H), 6,971-6,94 (м, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,46 (кв, J=5,6 Гц, 1H), 2,88 (т, J=12,0 Гц, 1H), 1,69-1,67 (м, 1H), 1,23-1,11 (м, 6H), 0,79 (т, J=6,8 Гц, 3H). РХ-МС: (Спосіб А) 266,2 (M⁺+H), Rt. 2,31 хв., 98,96 % (Max).

Проміжна сполука 3

7-Бром-3-бутил-8-метокси-2,3-дигідро-1,5-бензотіазепін-4(5H)-он



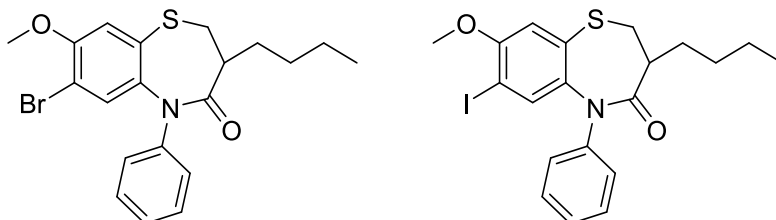
До перемішаного розчину 3-бутил-8-метокси-2,3-дигідро-1,5-бензотіазепін-4(5H)-ону (Проміжна сполука 2; 10 г, 0,03 моль) в ACN (50 мл) та ДХМ (50 мл) при 0 °С, додавали N-бром сукцинімід (8,04 г, 0,045 моль), та отриману в результаті реакційну суміш перемішували протягом 16 годин при кімнатній температурі. Після завершення реакції (контролювали за UPLC), реакційну суміш концентрували в вакуумі. Отриману в результаті сиру речовину гасили водою (100 мл), та водний шар екстрагували EtOAc (2× 200 мл). Об'єднаний органічний шар

промивали насиченим сольовим розчином (100 мл), сушили над безводним Na_2SO_4 та концентрували в вакуумі. Отриманий в результаті сирий матеріал чистили, використовуючи колонкову хроматографію Isolera (елюент: 10 % EtOAc/PE ; силікагель: 230-400 меш) з отриманням названої сполуки. Вихід: 70 % (9,16 г, коричнева смолоподібна тверда речовина).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9,63 (с, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,23 (с, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,48 (кв, $J=6,0$ Гц, 1H), 2,93 (т, $J=12,4$ Гц, 1H), 2,49-2,49 (м, 1H), 1,75-1,66 (м, 1H), 1,25-1,07 (м, 5H), 0,80 (т, $J=6,8$ Гц, 3H). РХ-МС: (Спосіб А) 344,1 (M^+), Rt. 2,53 хв., 97,48 % (Max).

Проміжна сполука 4

7-Бром-3-бутил-8-метокси-5-феніл-2,3-дигідро-1,5-бензотіазепін-4(5H)-он та 3-бутил-7-йод-8-метокси-5-феніл-2,3-дигідро-1,5-бензотіазепін-4(5H)-он

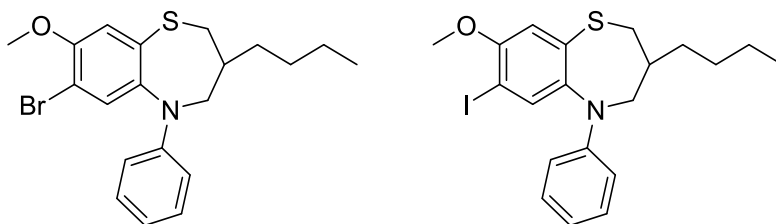


До перемішаного розчину 7-бром-3-бутил-8-метокси-2,3-дигідро-1,5-бензо-1,5-тіазепін-4(5H)-ону (Проміжна сполука 3; 5,5 г, 0,015 моль) в йодбензолі (55 мл), додавали купруму (I) йодид (0,304 г, 0,001 моль) та K_2CO_3 (4,41 г, 0,031 моль), та розчин продували азотом протягом 20 хвилин для дегазації. Три[2-(2-метоксиетоксі)етил]амін (1,0 г, 0,003 моль) потім додавали в атмосфері азоту, та отриману в результаті реакційну суміш нагрівали протягом 16 годин при 135 °C. Після завершення реакції (контролювали за УЕРХ), реакційну суміш фільтрували через целіт, та шар целіту промивали EtOAc (100 мл). Фільтрат промивали водою (50 мл) та насиченим сольовим розчином (50 мл) та сушили над безводним Na_2SO_4 . Органічну частину концентрували в вакуумі, та отриману в результаті сиру речовину чистили, використовуючи колонкову хроматографію Isolera (елюент: 6 % EtOAc/PE ; силікагель: 230-400 меш) з отриманням суміші названої сполуки. Вихід: 66 % (4,43 г, коричнева смола; загальний вихід).

РХ-МС: (Спосіб А) 420,0 (M^+), Rt. 3,09 хв., 49,30 % (Max) для 7-бром сполуки та 468,0 (M^++H), Rt. 3,15 хв., 47,54 % (Max) для 7-йод сполуки.

Проміжна сполука 5

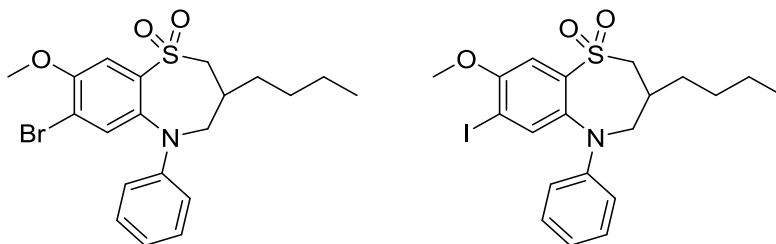
7-Бром-3-бутил-8-метокси-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін та 3-бутил-7-йод-8-метокси-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін



До перемішаного розчину суміші з 7-бром-3-бутил-8-метокси-5-феніл-2,3-дигідро-1,5-бензотіазепін-4(5H)-ону та 3-бутил-7-йод-8-метокси-5-феніл-2,3-дигідро-1,5-бензотіазепін-4(5H)-ону (Проміжна сполука 4; 7,0 г, 0,016 моль) в ТГФ (70 мл) при 0 °C по краплям додавали борану диметилсульфід (2М в ТГФ; 25 мл, 0,049 моль), та реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 16 годин при 65 °C. Після завершення реакції (контролювали за УЕРХ), реакційну суміш охолоджували до 0 °C, гасили метанолом (15 мл) та нагрівали протягом 2 годин при 65 °C. Отриману в результаті реакційну суміш потім охолоджували до кімнатної температури та концентрували в вакуумі. Отриманий залишок розбавляли водою (100 мл), та водний шар екстрагували ДХМ (2×200 мл). Об'єднаний органічний шар промивали водою (100 мл) та насиченим сольовим розчином (100 мл) та сушили над безводним Na_2SO_4 . Органічну частину концентрували в вакуумі, та отриманий в результаті сирий матеріал спрямовували як такий на наступну стадію без будь-якої додаткової очистки. Вихід: 7,2 г (сира речовина, біла смола). РХ-МС: (Спосіб А) 406,1 (M^+), Rt. 2,47 хв., 57,90 % (Max) для 7-бром сполуки, 454,1 (M^++H), Rt. 2,66 хв., 40,08 % (Max) для 7-йод сполуки.

Проміжна сполука 6

7-Бром-3-бутил-8-метокси-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін 1,1-діоксид та 3-бутил-7-йод-8-метокси-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін 1,1-діоксид



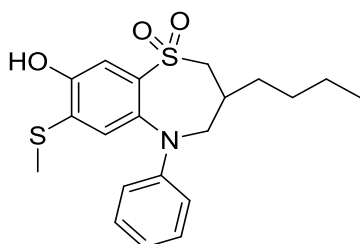
5

До перемішаного розчину суміші з 7-бром-3-бутил-8-метокси-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепіну та 3-бутил-7-йод-8-метокси-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепіну (Проміжна сполука 5; 7,2 г, 0,02 моль) в ТГФ (50 мл), та додавали воду (22 мл), оксон (54,45 г, 0,177 моль) при 0 °С. Отриману в результаті реакційну суміш перемішували протягом 16 годин при кімнатній температурі. Після завершення реакції (контролювали за УЕРХ), реакційну суміш фільтрували через ліжку Бюхнера, та фільтрат екстрагували EtOAc (2×200 мл). Об'єднаний органічний шар промивали водою (100 мл) та насиченим сольовим розчином (100 мл), сушили над безводним Na₂SO₄ та потім концентрували в вакуумі. Отриманий в результаті сирий матеріал чистили, використовуючи колонкову хроматографію Isolera (елюент: 7 % EtOAc/PE; силікагель: 230-400 меш) з отриманням суміші названої сполуки. Вихід: 90 % (7,0 г, майже біла смола, загальний вихід).

PX-МС: (Спосіб E) 438,0 (M⁺) для 7-бром сполуки та 486,0 (M⁺+H) для 7-йод сполуки, Rt. 2,75 хв., 92,14 % (Max).

Проміжна сполука 7

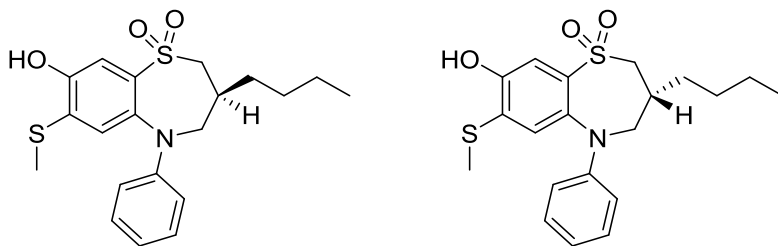
3-Бутил-8-гідрокси-7-(метилтіо)-5-феніл-2,3,4,5-тетра-1,5-гідробензотіазепін 1,1-діоксид



До перемішаного розчину суміші з 7-бром-3-бутил-8-метокси-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін 1,1-діоксиду та 3-бутил-7-йод-8-метокси-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін 1,1-діоксиду (Проміжна сполука 6; 3,0 г, 0,006 моль) в ДМФ (30 мл), натрію тіометоксид (2,39 г, 0,034 моль) додавали при кімнатній температурі, та реакційну суміш потім перемішували протягом 16 годин при 65 °С. Після завершення реакції (контролювали за ТШХ), реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та гасили водою (100 мл). Водний шар екстрагували EtOAc (2×200 мл). Об'єднаний органічний шар промивали насиченим сольовим розчином (100 мл), сушили над безводним Na₂SO₄ та концентрували в вакуумі. Отриманий в результаті сирий матеріал чистили, використовуючи колонкову хроматографію Isolera (елюент: 18 % EtOAc/PE; силікагель: 230-400 меш) з отриманням названої сполуки. Вихід: 93 % (2,5 г, майже біла тверда речовина). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,75 (с, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,15-7,11 (м, 2H), 6,99 (с, 1H), 6,65 (т, J=7,2 Гц, 1H), 6,52 (д, J=8,4 Гц, 2H), 4,19 (д, J=14,8 Гц, 1H), 3,37 (с, 1H), 3,25-3,18 (м, 1H), 3,07-3,01 (м, 1H), 2,34 (с, 3H), 3,00-2,22 (м, 1H), 1,39-1,28 (м, 6H), 0,91 (т, J=7,20 Гц, 3H). PX-МС: (Спосіб A) 392,2 (M⁺+H), Rt. 2,62 хв., 96,86 % (Max).

Проміжна сполука 8

(S)-3-бутил-8-гідрокси-7-(метилтіо)-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін 1,1-діоксид та (R)-3-бутил-8-гідрокси-7-(метилтіо)-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін 1,1-діоксид



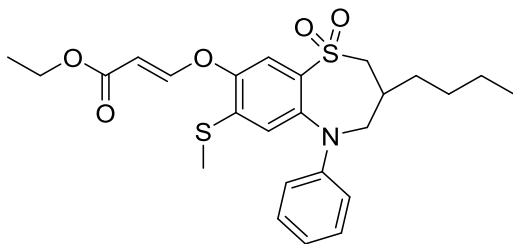
Два енантіомери рацемічного 3-бутил-8-гідрокси-7-(метилтіо)-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін 1,1-діоксиду (Проміжна сполука 7; 500 мг, 1,27 ммоль) розділяли з використанням хіральної препаративної SFC (Прилад: Ріс SFC 100); Рухома фаза: CO₂: метанол; Швидкість потоку: 4 мл/хв.; Колонка: YMC Amylose-C; Довжина хвилі: 280 нм; Час циклу: 5 хв.; Зворотний тиск: 100 бар. Матеріал концентрували в вакуумі при 40 °С. Перша фракція елюювання відповідала енантіомеру 1, та друга фракція елюювання відповідала енантіомеру 2. Абсолютна конфігурація двох енантіомерів не є відомою.

Енантіомер 1: Вихід: 45 % (500 мг, світло-коричнева тверда речовина). PX-МС: (Спосіб Е) 392,1 (M⁺+H), Rt. 3,048 хв., 97,00 % (Max). SFC: (Спосіб F) Rt. 1,77 хв., 96,55 % (Max).

Енантіомер 2: Вихід: 45 % (500 мг, світло-коричнева тверда речовина). PX-МС: (Спосіб Е) 392,1 (M⁺+H), Rt. 2,907 хв., 90,95 % (Max). SFC: (Спосіб F) Rt. 3,65 хв., 96,89 % (Max).

Проміжна сполука 9

Етил (Е)-3-((3-бутил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін-8-іл)оксі)акрилат

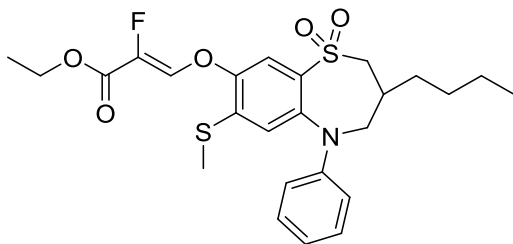


До перемішаного розчину 3-бутил-8-гідрокси-7-(метилтіо)-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін 1,1-діоксиду (Проміжна сполука 7, 0,2 г, 0,51 ммоль) в ТГФ (5 мл), DABCO (0,06 г, 0,05 ммоль) та етилпропіолат (0,075 г, 0,76 ммоль) додавали при 0 °С, та реакційну суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Після завершення реакції (контролювали за ТШХ), реакційну суміш виливали на кригу-холодну воду, та водний шар екстрагували EtOAc (3×15 мл). Об'єднаний органічний шар промивали насиченим сольовим розчином (20 мл), сушили над безводним Na₂SO₄ та концентрували в вакуумі. Отриману в результаті сиру речовину чистили, використовуючи колонкову хроматографію Isolera (елюент: 8-9 % EtOAc/PE; силікагель: 230-400 меш) з отриманням названої сполуки: Вихід: 90 % (0,23 г, безбарвна смола).

PX-МС: (Спосіб Е) 490,2 (M⁺+H), Rt. 2,75 хв., 90,08 % (Max).

Проміжна сполука 10

Етил (Z)-3-((3-бутил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилат



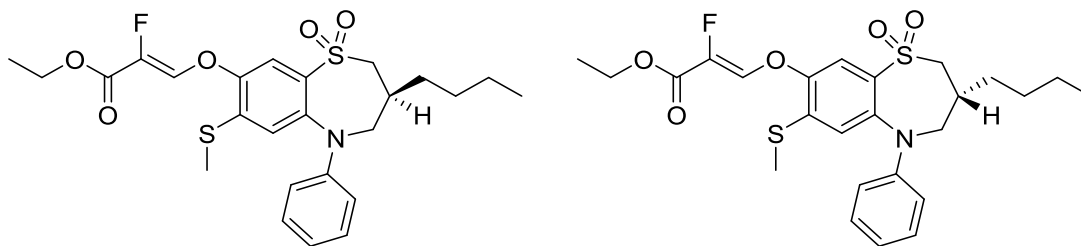
До перемішаного розчину 3-бутил-8-гідрокси-7-(метилтіо)-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін 1,1-діоксиду (проміжна сполука 7; 300 мг, 0,76 ммоль) в ДМФ (5 мл) при 0 °С, порціями додавали 60 % NaH (99 мг, 2,49 ммоль), та реакційну суміш перемішували протягом

15 хвилин. Потім додавали етил 3-бром-2,2-дифлуорпропаноат (374 мг, 1,72 ммоль), та реакційну суміш нагрівали протягом 16 годин при 60 °С. Після завершення реакції (контролювали за ТШХ), реакційну масу охолоджували до 0 °С, гасили розбавленою HCl (1,5 н., pH ~4) та розбавляли водою (15 мл). Водний шар екстрагували EtOAc (2×50 мл), об'єднаний органічний шар промивали насиченим сольовим розчином (20 мл) та сушили над безводним Na₂SO₄. Органічну частину концентрували в вакуумі отримуючи сиру речовину - названу сполуку, яку спрямовували як таку на наступну стадію без будь-якої додаткової очистки. Вихід: 0,17 г (сира, коричнева смоляниста тверда речовина).

PX-МС: (Спосіб А) 508,1 (M⁺+H), Rt. 2,95 хв., 39,38 % (Max).

Проміжна сполука 11

Етил (S)-(Z)-3-((3-бутил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилат та етил (R)-(Z)-3-((3-бутил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилат



До перемішаного розчину енантіомеру 1 3-бутил-8-гідрокси-7-(метилтіо)-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін 1,1-діоксиду (Проміжна сполука 8; 500 мг, 1,27 ммоль) в ДМФ (8 мл) при 0 °С, додавали порціями 60 % NaH (166 мг, 4,1 ммоль), та реакційну суміш перемішували протягом 15 хвилин. Потім додавали етил 3-бром-2,2-дифлуорпропаноат (0,41 мл, 3,19 ммоль), та реакційну суміш нагрівали протягом 3 годин при 70 °С. Після завершення реакції (контролювали за ТШХ), реакційну суміш охолоджували до 0 °С, гасили 1,5 н. HCl (pH ~4) та розбавляли водою (15 мл). Водний шар екстрагували EtOAc (2×25 мл). Об'єднаний органічний шар промивали водою (20 мл) та насиченим сольовим розчином (20 мл) та сушили над безводним Na₂SO₄. Органічну частину концентрували в вакуумі, та отриманий в результаті сирий матеріал чистили, використовуючи колонкову хроматографію Isolera (елюент: 7-15 % EtOAc/PE; силікагель: 230-400 меш) з отриманням названої сполуки.

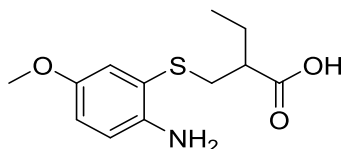
Енантіомер 2 названої сполуки отримували за такою самою процедурою, виходячи з 500 мг енантіомеру 2 проміжної сполуки 8. Абсолютна конфігурація двох енантіомерів не є відомою.

Енантіомер 1: Вихід: 650 мг (сиру речовину, біла тверда речовина). PX-МС: (Спосіб А) 508,2 (M⁺+H), Rt. 2,96 хв., 92,04 % (Max).

Енантіомер 2: Вихід: 92 % (600 мг, біла тверда речовина). PX-МС: (Спосіб Е) 508,2 (M⁺+H), Rt. 3,42 хв., 96,34 % (Max).

Проміжна сполука 12

2-(((2-аміно-5-метоксибеніл)тіо)метил)бутанова кислота

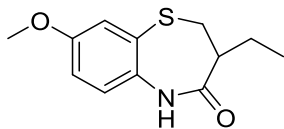


До розчину 6-метоксибензо[d]тіазол-2-аміну (13 г, 0,072 моль) у воді (260 мл), додавали КОН (64,7 г, 1,15 моль), та реакційну суміш нагрівали протягом 48 годин при 120 °С. Реакційну суміш потім охолоджували до 10 °С. По краплям додавали розчин 2-(бромметил)бутанової кислоти (10,4 г, 0,06 моль) в ТГФ (60 мл), та реакційну суміш нагрівали протягом 16 годин при 70 °С. Після завершення реакції (контролювали за ТШХ), реакційну суміш гасили, потім підкислювали використовуючи конц. HCl, та водний шар екстрагували ДХМ (2×150 мл). Об'єднаний органічний шар промивали крижаною водою (150 мл) та насиченим сольовим розчином (150 мл) та сушили над безводним Na₂SO₄. Органічний шар фільтрували, та отриманий в результаті розчин концентрували в вакуумі з отриманням названої сполуки. Вихід: 14,5 г (сира речовина, коричнева рідина).

PX-МС: (Спосіб Е) 256,2 (M⁺+H), Rt. 1,50 хв., 50,35 % (max).

Проміжна сполука 13

3-етил-8-метокси-2,3-дигідро-1,5-бензотіазепін-4(5H)-он



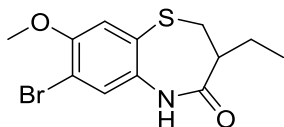
5

До розчину 2-(((2-аміно-5-метоксифеніл)тіо)метил)бутанової кислоти (Проміжна сполука 12; 14,9 г, 0,06 моль) в EtOAc (150 мл), додавали триетиламін (16,3 мл, 0,12 моль), та розчин охолоджували до 0 °С. Потім по краплям додавали 1-пропанфосфоновий безводний розчин (50 % в EtOAc; 26 г, 0,08 моль), та реакційну суміш перемішували протягом 16 годин при кімнатній температурі. Після завершення реакції (контролювали за ТШХ), реакційну суміш гасили крижаною водою (50 мл) та розбавляли EtOAc (100 мл). Органічну частину промивали крижаною водою (100 мл) та насиченим сольовим розчином (100 мл) та сушили над безводним Na₂SO₄. Органічну частину концентрували в вакуумі, та отриманий в результаті сирий матеріал чистили, використовуючи колонкову хроматографію Isolera (елюент: 18 % EtOAc/PE; силікагель: 230-400 меш) з отриманням названої сполуки. Вихід: 44 % (6,2 г, жовта тверда речовина).

PX-МС: (Спосіб А) 238,1 (M⁺+H), Rt. 1,96 хв., 87,42 % (max).

Проміжна сполука 14

7-бром-3-етил-8-метокси-2,3-дигідро-1,5-бензотіазепін-4(5H)-он



20

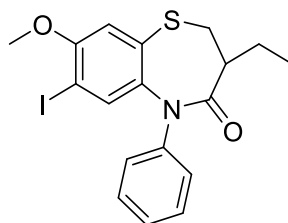
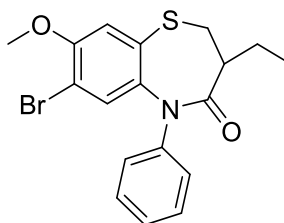
До розчину 3-етил-8-метокси-2,3-дигідро-1,5-бензотіазепін-4(5H)-ону (Проміжна сполука 13; 6,2 г, 0,03 моль) в ДХМ (30 мл) та ACN (30 мл) при 0 °С, порціями додавали N-бромсукцинімід (5,58 г, 0,03 моль), та реакційну суміш перемішували протягом 4 годин при кімнатній температурі. Після завершення реакції (контролювали за ТШХ), реакційну суміш концентрували в вакуумі, та отриманий залишок розчиняли в EtOAc (100 мл). Органічний шар промивали крижаною водою (70 мл) та насиченим сольовим розчином (100 мл) та сушили над безводним Na₂SO₄. Органічну частину фільтрували та концентрували в вакуумі. Отриманий в результаті сирий матеріал чистили, використовуючи колонкову хроматографію Isolera (елюент: 10 % EtOAc/PE; силікагель: 230-400 меш) з отриманням названої сполуки. Вихід: 34 % (2,8 г, світло-коричнева тверда речовина).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,66 (с, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,24 (с, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,53-3,48 (м, 1H), 2,97-2,91 (м, 1H), 2,39-2,33 (м, 1H), 1,72-1,65 (м, 1H), 1,32-1,27 (м, 1H), 0,78-0,73 (м, 3H).

PX-МС: (Спосіб Е) 315,9 (M⁺), Rt. 2,44 хв., 50,63 % (max).

Проміжна сполука 15:

7-бром-3-етил-8-метокси-5-феніл-2,3-дигідро-1,5-бензотіазепін-4(5H)-он та 3-етил-7-йод-8-метокси-5-феніл-2,3-дигідро-1,5-бензотіазепін-4(5H)-он



40

До дегазованого розчину 7-бром-3-етил-8-метокси-2,3-дигідро-1,5-бензотіазепін-4(5H)-ону (Проміжна сполука 14; 1,6 г, 5,05 ммоль) в йодбензолі (16 мл) додавали K₂CO₃ (1,4 г, 10,2 ммоль), три[2-(2-метоксиетоксі)етил]амін (0,32 г, 1,01 ммоль) та CuI (0,1 г, 0,5 ммоль), та реакційну суміш нагрівали протягом 16 годин при 135 °С. Після завершення реакції (контролювали за ТШХ), реакційну суміш концентрували в вакуумі, та отриманий залишок розбавляли EtOAc (50 мл). Органічний шар промивали водою (50 мл) та насиченим сольовим розчином (50 мл) та сушили над безводним Na₂SO₄. Органічну частину фільтрували,

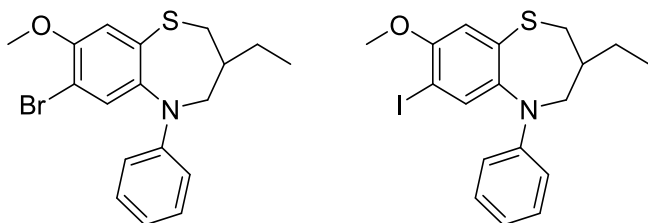
45

концентрували в вакуумі, та отриманий в результаті сирий матеріал чистили, використовуючи колонкову хроматографію Isolera (елюент: 10 % EtOAc/PE; силікагель: 230-400 меш) з отриманням названої сполуки. Вихід: 54 % (1,9 г, коричнева смолоподібна тверда речовина).

РХ-МС: (Спосіб А) 394,0 ($M^+ + 2$), Rt. 2,82 хв., 34,92 % (max) для 7-бром заміщеної сполуки, та 439,9 ($M^+ + H$), Rt. 2,88 хв., 31,38 % (max) для 7-йод заміщеної сполуки.

Проміжна сполука 16

7-бром-3-етил-8-метокси-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін та 3-етил-7-йод-8-метокси-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін



10

До розчину суміші з 7-бром-3-етил-8-метокси-5-феніл-2,3-дигідро-1,5-бензотіазепін-4(5H)-ону та 3-етил-7-йод-8-метокси-5-феніл-2,3-дигідро-1,5-бензотіазепін-4(5H)-ону (Проміжна сполука 15; 1,9 г, 4,84 ммоль) в ТГФ (20 мл) при 0 °С, додавали борану диметилсульфід (2М розчин в ТГФ, 7,2 мл, 14,5 ммоль), та реакційну суміш нагрівали протягом 16 годин при 75 °С. Після завершення реакції (контролювали за ТШХ), реакційну суміш охолоджували до 0 °С. Метанол (10 мл) потім додавали по краплям, та суміш нагрівали протягом 2 годин при 60 °С. Реакційну суміш потім охолоджували до кімнатної температури та концентрували в вакуумі. Отриманий залишок розподіляли між водою (30 мл) та EtOAc (30 мл), та водний шар екстрагували EtOAc (2×50 мл). Об'єднаний органічний шар промивали водою (50 мл) та насиченим сольовим розчином (50 мл) та сушили над безводним Na_2SO_4 . Органічну частину фільтрували та концентрували в вакуумі з отриманням названої сполуки. Вихід: 2,5 г (сиря, коричнева смола).

15

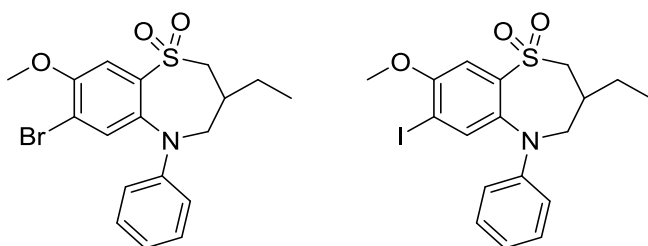
20

РХ-МС: (Спосіб А) 378,1 (M^+), Rt. 3,50 хв., 14,77 % (max) для 7-бром заміщеної сполуки та 426,1 ($M^+ + H$), Rt. 3,62 хв., 11,01 % (max) для 7-йод заміщеної сполуки.

25

Проміжна сполука 17

7-Бром-3-етил-8-метокси-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін 1,1-діоксид та 3-етил-7-йод-8-метокси-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін 1,1-діоксид



30

До розчину суміші з 7-бром-3-етил-8-метокси-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепіну та 3-етил-7-йод-8-метокси-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепіну (Проміжна сполука 16; 2,5 г, 6,60 ммоль) в суміші з ТГФ та води (8:2, 25 мл), додавали оксон (20,3 г, 66,0 ммоль), та реакційну суміш перемішували протягом 16 годин при кімнатній температурі. Після завершення реакції (контролювали за ТШХ), реакційну суміш екстрагували EtOAc (2×30 мл). Об'єднаний органічний шар промивали крижаною водою (50 мл) та насиченим сольовим розчином (50 мл). Органічну частину сушили над безводним Na_2SO_4 та концентрували в вакуумі. Отриманий в результаті сирий матеріал чистили, використовуючи колонкову хроматографію Isolera (елюент: 13 % EtOAc/PE; силікагель: 230-400 меш) з отриманням названої сполуки. Вихід: 55 % (1,5 г, коричнева смола).

35

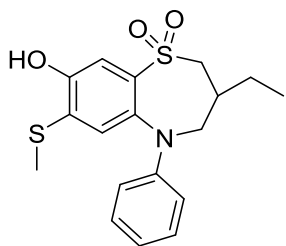
40

РХ-МС: (Спосіб А) 410,0 (M^+), Rt. 2,76 хв., 43,90 % (max) для 7-бром заміщеної сполуки та 457,9 ($M^+ + H$), Rt. 2,81 хв., 38,27 % (max) для 7-йод заміщеної сполуки.

Проміжна сполука 18

3-Етил-8-гідрокси-7-(метилтіо)-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін 1,1-діоксид

45

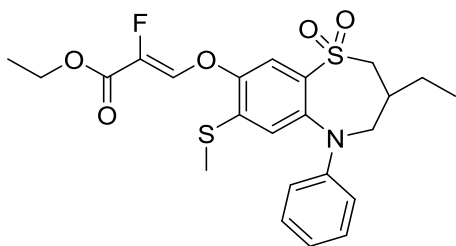


До розчину суміші з 7-бром-3-етил-8-метокси-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін 1,1-діоксиду та 3-етил-7-йод-8-метокси-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін 1,1-діоксиду (Проміжна сполука 17; 1,5 г, 3,6 ммоль) в ДМФ (15 мл), додавали натрію тіометоксид (1,3 г, 18,2 ммоль), та реакційну суміш перемішували протягом 12 годин при 80 °С. Після завершення реакції (контролювали за ТШХ), реакційну суміш гасили крижаною водою (30 мл), та водний шар екстрагували EtOAc (2×30 мл). Об'єднаний органічний шар промивали водою (30 мл) та насиченим сольовим розчином (30 мл) та сушили над безводним Na₂SO₄. Органічну частину концентрували в вакуумі, та отриманий в результаті сирий матеріал чистили, використовуючи колонкову хроматографію Isolera (елюент: 20 % EtOAc/PE; силікагель: 230-400 меш) з отриманням названої сполуки. Вихід: 68 % (0,9 г, майже біла тверда речовина).

РХ-МС: (Спосіб Е) 364,0 (M⁺+H), Rt. 2,67 хв., 78,14 % (max).

Проміжна сполука 19

Етил-(Z)-3-((3-етил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилат

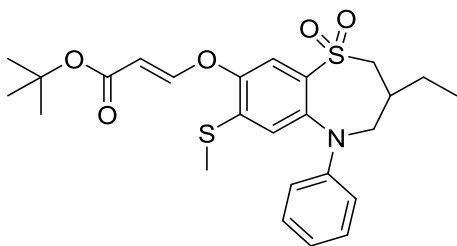


До перемішуваного розчину 3-етил-8-гідрокси-7-(метилтіо)-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін 1,1-діоксиду (Проміжна сполука 18; 0,3 г, 0,82 ммоль) в DMA (6 мл) при 0 °С, порціями додавали 60 % NaN (0,107 г, 2,68 ммоль), та реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин при 0 °С. Потім додавали розчин етил 3-бром-2,2-дифлуорпропаноату (0,26 мл, 2,06 ммоль) в DMA (1 мл), та реакційну суміш нагрівали протягом 3 годин при 65 °С. Після завершення реакції (контролювали за ТШХ), реакційну суміш охолоджували до 0 °С, гасили розбавленою HCl (1,5 н., pH ~4) та розбавляли водою (10 мл). Водний шар екстрагували EtOAc (2×15 мл). Об'єднаний органічний шар потім промивали насиченим сольовим розчином (10 мл) та сушили над безводним Na₂SO₄. Органічну частину концентрували в вакуумі, та отриману в результаті сиру речовину чистили, використовуючи колонкову хроматографію Isolera (елюент: 16 % EtOAc/PE; силікагель: 230-400 меш) з отриманням названої сполуки. Вихід: 33 % (0,13 г, біла тверда речовина).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,78-7,73 (м, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,22-7,16 (м, 3H), 6,74 (т, J=7,2 Гц, 1H), 6,65 (д, J=8,0 Гц, 2H), 4,28 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 3,53-3,49 (м, 2H), 3,30-3,24 (м, 2H), 2,43 (с, 3H), 2,25-2,23 (м, 1H), 1,49-1,39 (м, 2H), 1,37-1,26 (м, 3H), 1,01-0,97 (м, 3H). РХ-МС: (Спосіб Е) 480,0 (M⁺+H), Rt. 2,98 хв., 94,13 % (Max).

Проміжна сполука 20

трет-Бутил (Е)-3-((3-етил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін-8-іл)оксі)акрилат

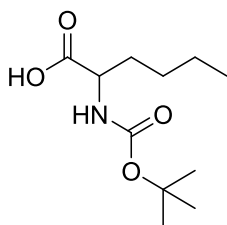


До перемішаного розчину 3-етил-8-гідрокси-7-(метилтіо)-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін 1,1-діоксиду (Проміжна сполука 18, 300 мг, 0,82 ммоль) в ТГФ (5 мл), DABCO (0,01 г, 0,08 ммоль) та трет-бутил пропіолату (0,16 г, 1,23 ммоль) додавали при кімнатній температурі, та реакційну суміш перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Після завершення реакції (контролювали за ТШХ), реакційну суміш розбавляли водою (20 мл), та водний шар екстрагували EtOAc (2×20 мл). Об'єднаний органічний шар промивали водою (2×10 мл), сушили над безводним Na₂SO₄ та концентрували в вакуумі. Отриману в результаті сирю речовину чистили, використовуючи колонкову хроматографію Isolera (елюент: 12 % EtOAc/PE; силікагель: 230-400 меш) з отриманням названої сполуки. Вихід: 89 % (0,36 г, біла тверда речовина).

PX-МС: (Спосіб E) 433,9 (M⁺-ⁱBu+H), Rt. 3,17 хв., 89,46 % (Max).

Проміжна сполука 21

2-((трет-Бутоксикарбоніл)аміно)гексанова кислота

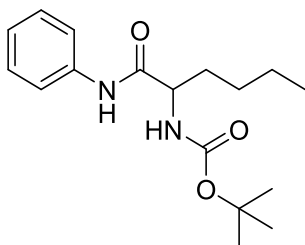


До розчину 2-аміногексанової кислоти (25 г, 0,19 моль) у воді (250 мл) та ТГФ (250 мл), NaHCO₃ (48 г, 0,57 моль) та додавали Вос-безводний (52,2 мл, 0,23 моль), та реакційну суміш перемішували протягом 16 годин при кімнатній температурі. Після завершення реакції (контролювали за ТШХ), реакційну суміш охолоджували, гасили та підкислювали використовуючи 1,5н. HCl. Реакційну суміш екстрагували EtOAc (2×150 мл). Об'єднаний органічний шар промивали крижаною водою (150 мл) та насиченим сольовим розчином (150 мл), сушили над безводним Na₂SO₄ та концентрували з отриманням названої сполуки. Вихід: 45,5 г (сиря речовина, біла тверда речовина).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 5,10-4,98 (м, 1H), 4,33-4,30 (м, 1H), 1,95-1,81 (м, 1H), 1,75-1,55 (м, 1H), 1,46 (с, 10H), 1,45-1,31 (м, 4H), 0,93 (т, J=7,2 Гц, 3H). PX-МС: (Спосіб E) 132,2 (M⁺-Woc+H), Rt. 2,36 хв., 99,98 % (max).

Проміжна сполука 22

трет-Бутил (1-оксо-1-(феніламіно)гексан-2-іл)карбамат



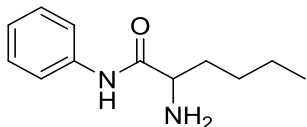
До перемішаного розчину 2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)гексанової кислоти (Проміжна сполука 21; 45,5 г, 0,196 моль) в ДМФ (150 мл), додавали триетиламін (54,83 мл, 0,39 моль), та реакційну суміш охолоджували до 0 °С. Додавали 1-пропанфосфоновий безводний розчин (50 % in EtOAc; 75,1 г, 0,23 моль) та анілін (18 г, 0,196 моль), та реакційну суміш перемішували протягом 16 годин при кімнатній температурі. Після завершення реакції (контролювали за ТШХ), реакційну суміш гасили крижаною водою (50 мл) та розбавляли EtOAc (200 мл). Водний шар

промивали крижаною водою (200 мл) та насиченим сольовим розчином (200 мл), та потім сушили над безводним Na_2SO_4 та фільтрували. Органічну частину концентрували в вакуумі з отриманням названої сполуки. Вихід: 82 % (49,7 г, біла тверда речовина).

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 9,93 (с, 1H), 7,60 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,30 (т, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,06-6,99 (м, 2H), 4,07-4,02 (м, 1H), 1,63-1,56 (м, 2H), 1,46-1,28 (м, 13H), 0,86 (т, $J=6,8$ Гц, 3H). РХ-МС: (Спосіб Е) 207,0 ($\text{M}^+ + \text{H}$), Rt. 2,69 хв., 91,20 % (max).

Проміжна сполука 23

2-Аміно-N-фенілгексанамід

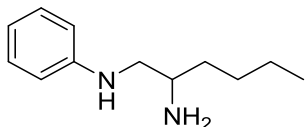


До розчину трет-бутил (1-оксо-1-(феніламіно)гексан-2-іл)карбамату (Проміжна сполука 22; 49,7 г, 0,162 моль) в 1,4-діоксані (500 мл) при 0 °С, додавали розчин HCl в 1,4-діоксані (4 М, 199 мл), та реакційну суміш перемішували протягом 16 годин при кімнатній температурі. Після завершення реакції (контролювали за ТШХ), реакційну суміш концентрували в вакуумі, та отриманий залишок гасили насиченим розчином NaHCO_3 . Водний шар екстрагували EtOAc (2×200 мл). Об'єднаний органічний шар промивали насиченим сольовим розчином (200 мл) та сушили над безводним Na_2SO_4 . Органічну частину фільтрували та концентрували в вакуумі з отриманням названої сполуки. Вихід: 95 % (32 г, безбарвна смола).

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 10,20-9,66 (м, 1H), 7,64 (дд, $J=4,8$, 2,4 Гц, 2H), 7,32-7,27 (м, 2H), 7,06-7,02 (м, 1H), 3,29-3,26 (м, 1H), 1,67-1,61 (м, 1H), 1,46-1,27 (м, 5H), 0,89-0,85 (м, 3H). РХ-МС: (Спосіб В) 207,2 ($\text{M}^+ + \text{H}$), Rt. 2,03 хв., 84,36 % (max).

Проміжна сполука 24

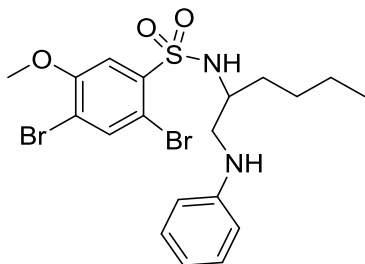
N1-Фенілгексан-1,2-діамін



До розчину 2-аміно-N-фенілгексанаміду (Проміжна сполука 23; 32 г, 0,15 моль) в ТГФ (320 мл) при 0 °С додавали борану диметилсульфід (2М розчин в ТГФ, 117 мл, 0,23 моль), та реакційну суміш нагрівали протягом 16 годин при 75 °С. Після завершення реакції (контролювали за ТШХ), реакційну суміш охолоджували до 0 °С, гасили метанолом (150 мл), та потім нагрівали протягом 2 годин при 60 °С. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та концентрували в вакуумі. Отриманий залишок розподіляли між водою (50 мл) та EtOAc (50 мл). Водний шар екстрагували EtOAc (2×250 мл). Об'єднаний органічний шар промивали водою (250 мл) та насиченим сольовим розчином (250 мл). Органічну частину сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували в вакуумі. Отриманий в результаті сирий матеріал чистили, використовуючи колонкову хроматографію Isolera (елюент: 10 % EtOAc/PE ; силікагель: 230-400 меш) з отриманням названої сполуки. Вихід: 93 % (28 г, жовта олія). РХ-МС: (Спосіб В) 193,3 ($\text{M}^+ + \text{H}$), Rt. 1,98 хв., 76,9 % (max).

Проміжна сполука 25

2,4-Дибром-5-метокси-N-(1-(феніламіно)гексан-2-іл)бензолсульфонамід

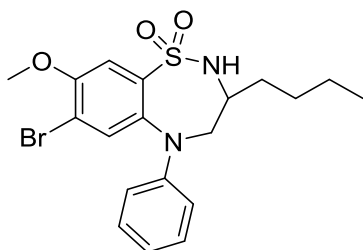


До розчину 2,4-дибром-5-метоксибензолсульфонілхлориду (3,2 г, 8,79 ммоль) в ТГФ (50 мл) при 0 °С додавали N1-фенілгексан-1,2-діамін (Проміжна сполука 24; 1,3 г, 6,76 ммоль) та

триетиламін (2,8 мл, 20,3 ммоль), та реакційну суміш перемішували протягом 4 годин при кімнатній температурі. Після завершення реакції (контролювали за ТШХ), реакційну суміш концентрували в вакуумі, та отриманий залишок розчиняли в EtOAc (60 мл). Органічний шар промивали водою (50 мл) та насиченим сольовим розчином (50 мл), сушили над безводним Na_2SO_4 та концентрували в вакуумі. Отриманий в результаті сирий матеріал чистили, використовуючи колонкову хроматографію Isolera (елюент: 18 % EtOAc/PE; силікагель: 230-400 меш) з отриманням названої сполуки. Вихід: 97 % (3,5 г, коричнева смола). РХ-МС: (Спосіб Е) 521,0 ($\text{M}^+ + \text{H}$), Rt. 3,14 хв., 93,57 % (max).

Проміжна сполука 26

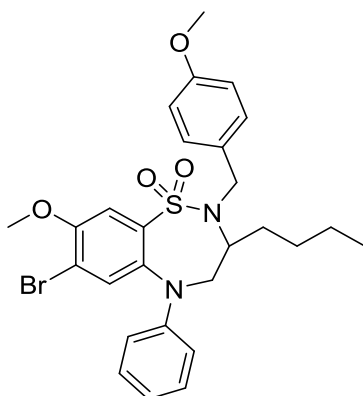
7-Бром-3-бутил-8-метокси-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін 1,1-діоксид



До розчину 2,4-дибром-5-метокси-N-(1-(феніламіно)гексан-2-іл)бензолсульфонамід (Проміжна сполука 25; 3,5 г, 6,72 ммоль) в ДМФ (30 мл), додавали K_2CO_3 (1,73 г, 12,5 ммоль) та порошок міді (0,42 г, 6,72 ммоль). Реакційну суміш дегазували протягом 5 хвилин в атмосфері N_2 , та реакційну суміш потім нагрівали протягом 16 годин при 115 °С. Після завершення реакції (контролювали за ТШХ), реакційну суміш гасили крижаною водою (25 мл), та водний шар екстрагували сумішшю 1:1 з EtOAc та PE (2×50 мл). Об'єднаний органічний шар промивали насиченим сольовим розчином (30 мл), сушили над безводним Na_2SO_4 та концентрували в вакуумі. Отриманий в результаті сирий матеріал чистили, використовуючи колонкову хроматографію Isolera (елюент: 25 % EtOAc/PE; силікагель: 230-400 меш) з отриманням названої сполуки. Вихід: 51 % (1,5 г, коричнева смола). РХ-МС: (Спосіб А) 439,0 ($\text{M}^+ + \text{H}$), Rt. 2,83 хв., 82,06 % (max).

Проміжна сполука 27

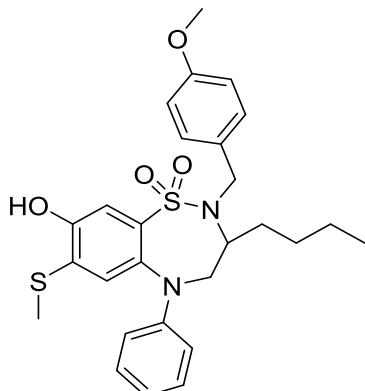
7-Бром-3-бутил-8-метокси-2-(4-метоксибензил)-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін 1,1-діоксид



До розчину 7-бром-3-бутил-8-метокси-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін 1,1-діоксиду (Проміжна сполука 26; 1,25 г, 2,84 ммоль) в N-метил-2-піролідону (15 мл), додавали Cs_2CO_3 (1,4 г, 4,27 ммоль), та реакційну суміш перемішували протягом 15 хвилин при кімнатній температурі. Потім додавали п-метоксибензилбромід (0,5 мл, 3,41 ммоль), та реакційну суміш перемішували протягом 16 годин при кімнатній температурі. Після завершення реакції (контролювали за ТШХ), реакційну суміш гасили крижаною водою (25 мл), та осаджену тверду речовину фільтрували. Отриманий в результаті сирий матеріал чистили, використовуючи колонкову хроматографію Isolera (елюент: 30 % EtOAc/PE; силікагель: 230-400 меш) з отриманням названої сполуки. Вихід: 90 % (1,4 г, біла тверда речовина).

РХ-МС: (Спосіб Е) 558,9 ($\text{M}^+ + \text{H}$), Rt. 3,36 хв., 90,75 % (max).

Проміжна сполука 28
3-Бутил-8-гідрокси-2-(4-метоксибензил)-7-(метилтіо)-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін 1,1-діоксид

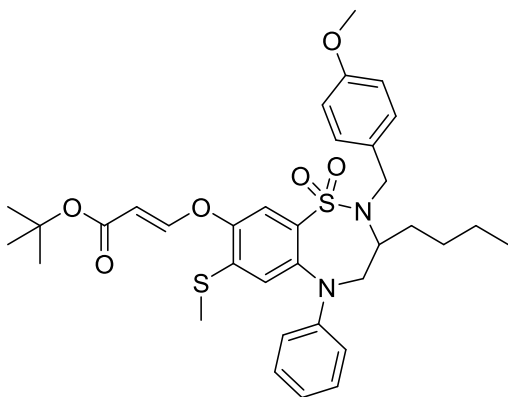


5

До перемішаного розчину 7-бром-3-бутил-8-метокси-2-(4-метоксибензил)-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін 1,1-діоксид (Проміжна сполука 27; 1,4 г, 2,57 ммоль) в ДМФ (10 мл), додавали натрію тіометоксид (0,9 г, 12,8 ммоль), та реакційну суміш нагрівали протягом 16 годин при 60 °С. Після завершення реакції (контролювали за ТШХ), реакційну суміш розбавляли EtOAc (30 мл), та органічний шар промивали водою (2×30 мл) та насиченим сольовим розчином (30 мл). Органічну частину сушили над безводним Na₂SO₄ та концентрували в вакуумі. Отриманий в результаті сирий матеріал чистили, використовуючи колонкову хроматографію Isolera (елюент: 16 % EtOAc/PE; силікагель: 230-400 меш) з отриманням названої сполуки. Вихід: 68 % (0,9 г, майже біла тверда речовина). РХ-МС: (Спосіб E) 513,0 (M⁺+H), Rt. 3,12 хв., 90,12 % (max).

Проміжна сполука 29
трет-Бутил (E)-3-((3-бутил-2-(4-метоксибензил)-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)акрилат

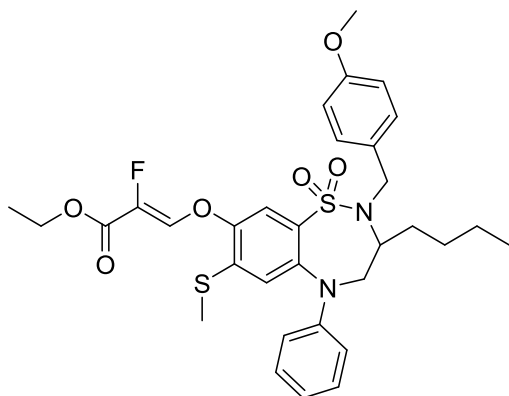
20



До перемішаного розчину 3-бутил-8-гідрокси-2-(4-метоксибензил)-7-(метилтіо)-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепіну 1,1-діоксиду (проміжна сполука 28; 0,2 г, 0,39 ммоль) в ТГФ (5 мл) при 0 °С додавали DABCO (0,005 г, 0,04 ммоль) та трет-бутилпропіолату (0,08 г, 0,58 ммоль), та реакційну суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Після завершення реакції (контролювали за ТШХ), реакційну суміш виливали на кригу-холодну воду (10 мл), та водний шар екстрагували EtOAc (2×15 мл). Об'єднаний органічний шар промивали насиченим сольовим розчином (10 мл), сушили над безводним Na₂SO₄ та концентрували в вакуумі. Отриманий в результаті сирий матеріал чистили, використовуючи колонкову хроматографію Isolera (елюент: 8-10 % EtOAc/PE; силікагель: 230-400 меш) з отриманням названої сполуки. Вихід: 80 % (0,2 г, біла смола).

РХ-МС: (Спосіб E) 583,0 (M⁺-tBu+H), Rt. 3,49 хв., 86,23 % (Max)

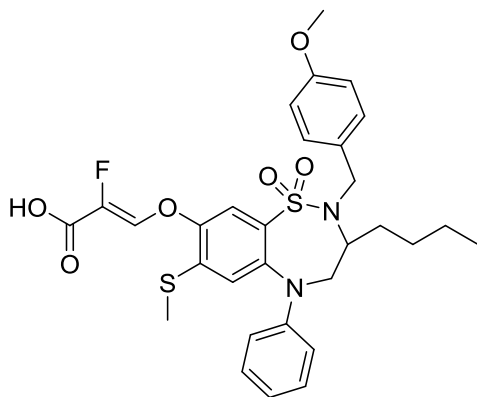
Проміжна сполука 30
Етил (Z)-3-((3-бутил-2-(4-метоксибензил)-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилат



До перемішаного розчину 3-бутил-8-гідрокси-2-(4-метоксибензил)-7-(метилтіо)-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепіну 1,1-діоксиду (проміжна сполука 28; 0,5 г, 0,97 ммоль) в DMA (5 мл) при 0 °С, порціями додавали 60 % NaH (0,127 г, 3,16 ммоль), та реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин при 0 °С. Потім додавали розчин етил 3-бром-2,2-дифлуорпропаноату (0,47 г, 2,18 ммоль) в DMA (2,5 мл), та реакційну суміш нагрівали протягом 3 годин при 70 °С. Після завершення реакції (контролювали за ТШХ), реакційну суміш охолоджували до 0 °С, та потім гасили розбавленою HCl (1,5 н., pH ~4) та розбавляли водою (10 мл). Водний шар екстрагували EtOAc (2×10 мл), та об'єднаний органічний шар промивали насиченим сольовим розчином (10 мл) та сушили над безводним Na₂SO₄. Органічну частину концентрували в вакуумі, та отриману в результаті сиру речовину чистили, використовуючи колонкову хроматографію Isolera (елюент: 15-20 % EtOAc/PE; силікагель: 230-400 меш) з отриманням названої сполуки. Вихід: 50 % (0,3 г, майже біла тверда речовина). РХ-МС: (Спосіб E) 629,2 (M⁺+H), Rt. 3,37 хв., 90,09 % (Max).

Проміжна сполука 31

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

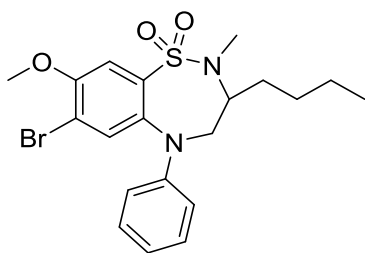


До перемішаного розчину етил (Z)-3-((3-бутил-2-(4-метоксибензил)-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилату (Проміжна сполука 30; 0,3 г, 0,48 ммоль) в суміші з 1,4-діоксану та води (4:1, 5 мл), додавали літію гідроксид (0,06 г, 1,43 ммоль), та реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Після завершення реакції (контролювали за ТШХ), реакційну суміш підкислювали розбавленою HCl (1,5 н., pH~4) та розбавляли крижаною водою (10 мл). Водний шар екстрагували EtOAc (2×15 мл), та об'єднаний органічний шар промивали водою (10 мл) та насиченим сольовим розчином (10 мл). Органічну частину сушили над безводним Na₂SO₄ та концентрували в вакуумі. Отриманий в результаті сирий матеріал чистили, використовуючи колонкову хроматографію Isolera (елюент: 100 % EtOAc; силікагель: 230-400 меш) з отриманням названої сполуки. Вихід: 77 % (0,22 г, коричнева тверда речовина). РХ-МС: (Спосіб E) 600,8 (M⁺+ H), Rt. 3,10 хв., 41,73 % (Max).

Проміжна сполука 32

7-Бром-3-бутил-8-метокси-2-метил-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін 1,1-

діоксид

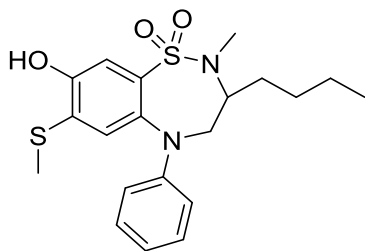


До перемішаного розчину 7-бром-3-бутил-8-метокси-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін 1,1-діоксиду (Проміжна сполука 26; 4,5 г, 10,24 ммоль) в N-метил-2-піролідоні (20 мл) додавали Cs_2CO_3 (6,7 г, 20,5 ммоль) та потім йодметан (3,2 мл, 51,2 ммоль), та реакційну суміш перемішували протягом 16 годин при кімнатній температурі. Після завершення реакції (контролювали за ТШХ), реакційну суміш гасили водою (25 мл), та водний шар екстрагували сумішшю з EtOAc та PE (30 %, 2×75 мл). Об'єднаний органічний шар промивали насиченим сольовим розчином (100 мл), сушили над безводним Na_2SO_4 та концентрували в вакуумі. Отриманий в результаті сирий матеріал спрямовували як такий на наступну стадію без будь-якої додаткової очистки. Вихід: 4,5 г (сира речовина, світло-коричнева тверда речовина).

PX-МС: (Спосіб E) 452,8 ($\text{M}^+ + \text{H}$), Rt. 3,19 хв., 95,26 % (max).

Проміжна сполука 33

3-Бутил-8-гідрокси-2-метил-7-(метилтіо)-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін 1,1-діоксид

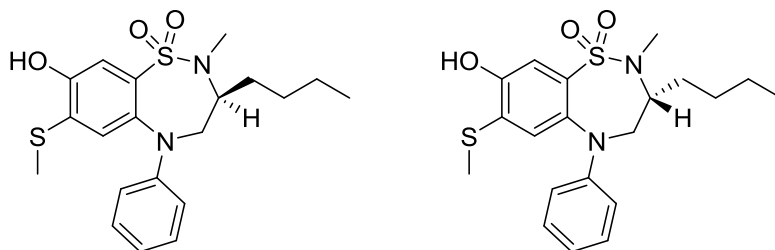


До розчину 7-бром-3-бутил-8-метокси-2-метил-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін 1,1-діоксиду (Проміжна сполука 32; 4,5 г, 9,92 ммоль) в ДМФ (50 мл), додавали натрію тіометоксиду (3,5 г, 49,6 ммоль), та реакційну суміш нагрівали протягом 16 годин при 80 °C. Після завершення реакції (контролювали за УЕРХ), реакційну суміш гасили крижаною водою (25 мл), та водний шар екстрагували EtOAc (4×50 мл). Об'єднаний органічний шар промивали водою (2×100 мл) та насиченим сольовим розчином (100 мл) та сушили над безводним Na_2SO_4 . Органічну частину концентрували в вакуумі, та отриманий в результаті сирий матеріал чистили, використовуючи колонкову хроматографію Isolera (елюент: 26 % EtOAc PE; силікагель: 230-400 меш) з отриманням названої сполуки. Вихід: 77 % (3,1 г, майже біла тверда речовина).

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 10,73 (с, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,12-7,16 (м, 2H), 6,99 (с, 1H), 6,67 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,54 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 4,06-3,89 (м, 2H), 3,21-3,09 (м, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,34 (с, 3H), 1,68-1,55 (м, 1H), 1,54-1,42 (м, 1H), 1,41-1,25 (м, 4H), 0,93-0,90 (м, 3H). PX-МС: (Спосіб A) 406,9 ($\text{M}^+ + \text{H}$), Rt. 2,65 хв., 92,05 % (max).

Проміжна сполука 34

(S)-3-Бутил-8-гідрокси-2-метил-7-(метилтіо)-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін 1,1-діоксид та (R)-3-бутил-8-гідрокси-2-метил-7-(метилтіо)-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін 1,1-діоксид

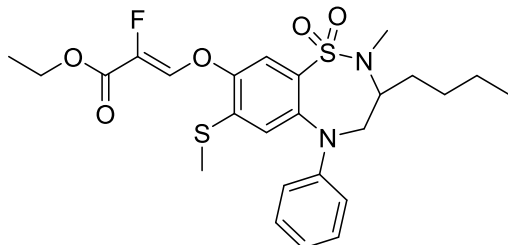


Два енантіомери рацемічного 3-бутил-8-гідрокси-2-метил-7-(метилтіо)-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін 1,1-діоксиду (Проміжна сполука 33; 10,0 г, 24,59 ммоль) розділяли з використанням приладу SFC (спосіб Е). Матеріал концентрували в вакуумі при 40 °С. Перша фракція елюювання відповідала енантіомеру 1, та друга фракція елюювання відповідала енантіомеру 2. Абсолютна конфігурація двох енантіомерів не є відомою.

Енантіомер 1: Вихід: 42 % (4,3 г, майже біла тверда речовина). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,69 (с, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,13 (т, J=10,8 Гц, 2H), 6,99 (с, 1H), 6,66 (т, J=9,6 Гц, 1H), 6,53 (д, J=10,8 Гц, 2H), 4,00-3,89 (м, 2H), 3,19-3,14 (м, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,34 (с, 3H), 1,68-1,55 (м, 1H), 1,55-1,45 (м, 1H), 1,40-1,25 (м, 4H), 0,95-0,85 (м, 3H). РХ-МС: (Спосіб А) 407,1 (M⁺+H), Rt. 2,56 хв., 98,41 % (Max). ВЕРХ: (Спосіб Е) Rt. 5,43 хв., 98,58 % (Max). Хіральна SFC: (спосіб D) Rt. 1,83 хв., 100 % (Max).

Енантіомер 2: Вихід: 34 % (4,2 г, майже біла тверда речовина). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,58 (с, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,13 (т, J=10,0 Гц, 2H), 6,98 (с, 1H), 6,66 (т, J=10,0 Гц, 1H), 6,53 (д, J=10,8 Гц, 2H), 4,10-3,80 (м, 2H), 3,25-3,05 (м, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,34 (с, 3H), 1,68-1,45 (м, 2H), 1,45-1,25 (м, 4H), 0,98-0,85 (м, 3H). РХ-МС: (Спосіб А) 407,2 (M⁺+H), Rt. 2,56 хв., 98,25 % (Max). ВЕРХ: (Спосіб Е) Rt. 5,43 хв., 97,49 % (Max). Хіральна SFC: (спосіб D) Rt. 3,06 хв., 99,76 % (Max).

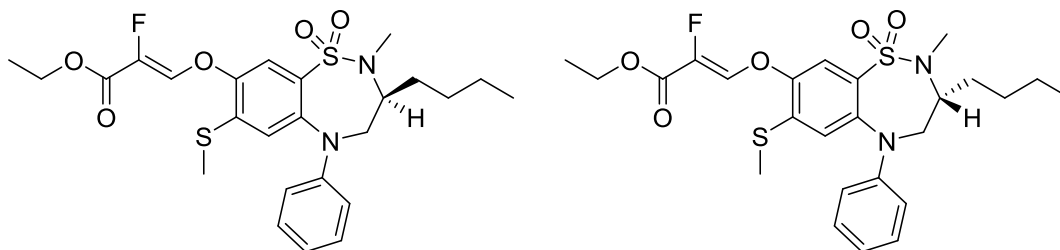
Проміжна сполука 35
Етил (Z)-3-((3-бутил-2-метил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилат



До перемішаного розчину 3-бутил-8-гідрокси-2-метил-7-(метилтіо)-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін 1,1-діоксиду (проміжна сполука 33; 0,5 г, 1,23 ммоль) в DMA (7,5 мл) при 0 °С, порціями додавали NaH (60 %, 0,16 г, 3,99 ммоль), та реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин при 0 °С. Потім додавали розчин етил 3-бром-2,2-дифлуорпропаноату (0,6 г, 2,78 ммоль) в DMA (2,5 мл), та реакційну суміш нагрівали протягом 3 годин при 70 °С. Після завершення реакції (контролювали за ТШХ), реакційну суміш охолоджували до 0 °С, гасили розбавленою HCl (1,5 N HCl, pH ~4) та розбавляли водою (10 мл). Водний шар екстрагували EtOAc (2×10 мл). Об'єднаний органічний шар промивали насиченим сольовим розчином (10 мл) та сушили над безводним Na₂SO₄. Органічну частину концентрували в вакуумі, та отриману в результаті сиру речовину чистили, використовуючи колонкову хроматографію Isolera (елюент: 15-20 % EtOAc/PE; силікагель: 230-400 меш) з отриманням названої сполуки. Вихід: 94 % (0,6 г, майже біла тверда речовина).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,83 (м, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,18 (т, J=7,6 Гц, 3H), 6,74 (т, J=10,0 Гц, 1H), 6,66 (д, J=10,8 Гц, 2H), 4,28 (кв, J=9,2 Гц, 2H), 4,09-4,02 (м, 1H), 3,87-3,82 (м, 1H), 3,34-3,31 (м, 1H), 2,49 (с, 3H), 2,41 (м, 3H), 1,62-1,53 (м, 2H), 1,51-1,49 (м, 3H), 1,35-1,24 (м, 4H), 0,93-0,91 (м, 3H). РХ-МС: (Спосіб Е) 523,1 (M⁺+H), Rt. 3,18 хв., 97,01 % (Max).

Проміжна сполука 36
Етил (S)-(Z)-3-((3-бутил-2-метил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилат та етил (R)-(Z)-3-((3-бутил-2-метил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилат



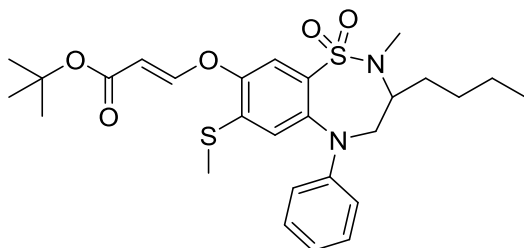
До перемішаного розчину енантіомеру 1 3-бутил-8-гідрокси-2-метил-7-(метилтіо)-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін 1,1-діоксиду (Проміжна сполука 34; 2,0 г, 4,91 ммоль) в DMA (20 мл) при 0 °С, додавали NaH (60 %; 640 мг, 15,98 ммоль), та реакційну суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Потім додавали етил 3-бром-2,2-дифлуорпропаноат (2,66 г, 12,29 ммоль) при 0 °С, та отриману в результаті реакційну суміш перемішували протягом 12 годин при 90 °С. Після завершення реакції (контролювали за ТШХ), реакційну суміш гасили розбавленою HCl (1,5 н., 20 мл), розбавляли водою (50 мл), та водний шар екстрагували EtOAc (2×100 мл). Об'єднаний органічний шар промивали водою (50 мл) та насиченим сольовим розчином (50 мл) та сушили над безводним Na₂SO₄. Органічну частину фільтрували, концентрували в вакуумі, та отриманий в результаті сирий матеріал чистили, використовуючи колонкову хроматографію Isolera (елюент: 15-20 % EtOAc/PE; силікагель: 230-400 меш), отримуючи енантіомер 1 названої сполуки.

Енантіомер 2 названої сполуки отримували за такою самою процедурою, виходячи з 2,0 г енантіомеру 2 проміжної сполуки 34. Абсолютна конфігурація двох енантіомерів не є відомою.

Енантіомер 1: Вихід: 76 % (1,95 г, майже біла тверда речовина). РХ-МС: (Спосіб Е) 523,0 (M⁺+H), Rt. 3,19 хв., 97,85 % (Max). ВЕРХ: (Спосіб В) Rt. 6,25 хв., 97,32 % (Max).

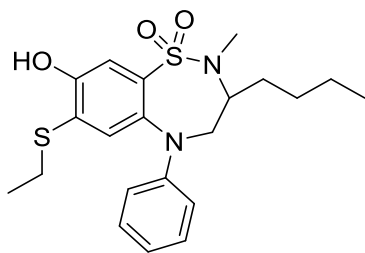
Енантіомер 2: Вихід: 59 % (1,51 г, майже біла тверда речовина). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,84 (д, J=18,8 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,20-7,16 (м, 3H), 6,77-6,65 (м, 3H), 4,31-4,25 (м, 2H), 4,08 (м, 1H), 3,95-3,70 (м, 1H), 3,30-3,15 (м, 1H), 2,51 (с, 3H), 2,42 (с, 3H), 1,70-1,50 (м, 2H), 1,50-1,32 (м, 7H), 0,95-0,85 (м, 3H). РХ-МС: (Спосіб Е) 523,0 (M⁺+H), Rt. 3,19 хв., 98,36 % (Max). ВЕРХ: (Спосіб В) Rt. 6,26 хв., 97,97 % (Max).

Проміжна сполука 37
трет-Бутил (Е)-3-((3-бутил-2-метил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)оксі)акрилат



До перемішаного розчину 3-бутил-8-гідрокси-2-метил-7-(метилтіо)-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін 1,1-діоксиду (проміжна сполука 33; 0,5 г, 1,23 ммоль) в ТГФ (7,5 мл) при 0 °С додавали DABCO (0,02 г, 0,12 ммоль) та трет-бутилпропіолат (0,23 г, 1,84 ммоль), та реакційну суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Після завершення реакції (контролювали за ТШХ), реакційну суміш виливали на кригу-холодну воду (15 мл), та водний шар екстрагували EtOAc (2 × 15 мл). Об'єднаний органічний шар промивали насиченим сольовим розчином (10 мл), сушили над безводним Na₂SO₄ та концентрували в вакуумі. Отриманий в результаті сирий матеріал чистили, використовуючи колонкову хроматографію Isolera (елюент: 8-10 % EtOAc/PE; силікагель: 230-400 меш) з отриманням названої сполуки. Вихід: 92 % (0,6 г, майже біла смола).

Проміжна сполука 38
3-Бутил-7-(етилтіо)-8-гідрокси-2-метил-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін 1,1-діоксид

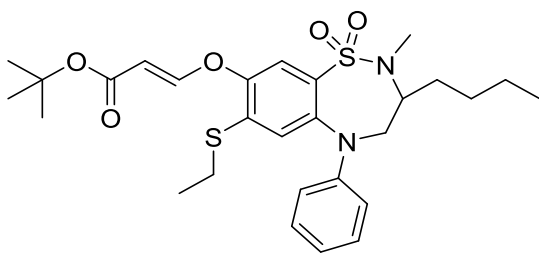


До розчину 7-бром-3-бутил-8-метокси-2-метил-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепіну 1,1-діоксиду (0,3 г, 0,66 ммоль) в N-метил-2-піролідоні (5 мл), додавали натрію етантіолат (0,27 г, 3,31 ммоль), та реакційну суміш перемішували протягом 12 годин при 100 °С. Після завершення реакції (контролювали за ТШХ), реакційну суміш гасили крижаною водою (25 мл), та водний шар екстрагували EtOAc (2×50 мл). Об'єднаний органічний шар промивали крижаною водою (50 мл) та насиченим сольовим розчином (50 мл) та сушили над безводним Na₂SO₄. Органічну частину концентрували в вакуумі, та отриманий в результаті сирий матеріал чистили, використовуючи колонкову хроматографію Isolera (елюент: 30 % EtOAc/PE; силікагель: 230-400 меш) з отриманням названої сполуки. Вихід: 69 % (0,2 г, майже біла тверда речовина).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,63 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,23-7,21 (м, 2H), 6,83 (т, J=7,6 Гц, 1H), 6,68-6,64 (м, 3H), 4,05-4,01 (м, 2H), 3,23-3,21 (м, 1H), 2,80 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 2,60 (с, 3H), 1,57-1,31 (м, 6H), 1,27 (т, J=7,20 Гц, 3H), 0,96 (т, J=7,20 Гц, 3H). PX-МС: (Спосіб E) 421,0 (M⁺+H), Rt. 3,04 хв., 95,23 % (max).

Проміжна сполука 39

трет-Бутил (E)-3-((3-бутил-7-(етилтіо)-2-метил-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)оксі)акрилат

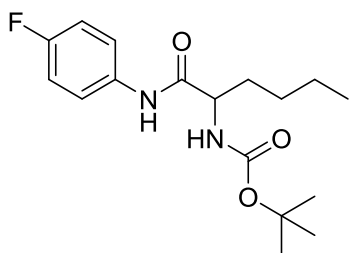


До перемішуваного розчину 3-бутил-7-(етилтіо)-8-гідрокси-2-метил-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін 1,1-діоксиду (Проміжна сполука 38; 0,15 г, 0,36 ммоль) в ТГФ (5 мл), додавали трет-бутил пропіолату (67 мг, 0,53 ммоль) та DABCO (20 мг, 0,18 ммоль), та реакційну суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Після завершення реакції (контролювали за ТШХ), реакційну суміш концентрували в вакуумі, та отриманий залишок розподіляли між водою (5 мл) та EtOAc (5 мл). Водний шар екстрагували EtOAc (2×5 мл), та об'єднаний органічний шар промивали насиченим сольовим розчином (5 мл), сушили над безводним Na₂SO₄ та концентрували в вакуумі. Отриманий в результаті сирий матеріал чистили, використовуючи колонкову хроматографію Isolera (елюент: 20 % EtOAc/PE; силікагель: 230-400 меш) з отриманням названої сполуки. Вихід: 70 % (140 мг, біла тверда речовина).

PX-МС: (Спосіб E) 490,9 (M⁺-^tBu+H), Rt. 3,43 хв., 98,33 % (Max).

Проміжна сполука 40

трет-Бутил (1-((4-флуорфеніл)аміно)-1-оксогексан-2-іл)карбамат

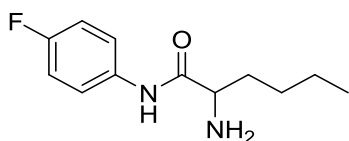


До перемішаного розчину 2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)гексанової кислоти (93,0 г, 402 ммоль) в ДМФ (930 мл) при 0 °С, додавали по краплям триетиламін (112 мл, 804 ммоль). Потім додавали 2,4,6-трипропіл-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфінан 2,4,6-триоксид (307 г, 483 ммоль), та реакційну суміш перемішували протягом 10 хвилин при 0 °С. Потім додавали по краплям 4-флуоранілін (44,7 г, 402 ммоль), та реакційну суміш перемішували протягом 16 годин при кімнатній температурі. Після завершення реакції (контролювали за ТШХ), реакційну суміш розбавляли крижаною водою (500 мл), та твердий продукт осаджували. Отриману тверду речовину фільтрували, промивали водою (2×100 мл) та сушили в вакуумі з отриманням названої сполуки. Отриману в результаті сиру речовину спрямовували як такий на наступну стадію без будь-якої додаткової очистки. Вихід: 69 % (90 г, світло-жовта тверда речовина).

РХ-МС: (Спосіб К) 225,2 (M⁺+H-Вос), Rt. 2,66 хв., 99,41 % (max).

Проміжна сполука 41

2-Аміно-N-(4-флуорфеніл)гексан амід

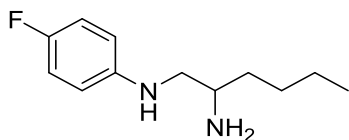


До перемішаного розчину трет-бутил (1-((4-флуорфеніл)аміно)-1-оксогексан-2-іл)карбамату (Проміжна сполука 40; 90 г, 277 ммоль) в 1,4-діоксані (900 мл), НСІ в діоксані (4М в 1, 4-діоксані, 360 мл, 1280 ммоль) додавали при 0 °С, та реакційну суміш перемішували протягом 16 годин при кімнатній температурі. Після завершення реакції (контролювали за ТШХ), реакційну суміш концентрували в вакуумі, та отриманий залишок підлужнювали 10 % розчином NaHCO₃ (400 мл). Водний шар екстрагували EtOAc (2×500 мл), та об'єднаний органічний шар промивали водою (2×100 мл) та сушили над безводним Na₂SO₄. Органічну частину концентрували в вакуумі, та отриману в результаті сиру речовину спрямовували як такий на наступну стадію без будь-якої додаткової очистки. Вихід: 91 % (60 г, світло-коричнева рідина).

РХ-МС: (Спосіб К) 225,1 (M⁺+H), Rt. 1,97 хв., 94,23 % (max).

Проміжна сполука 42

N1-(4-флуорфеніл)гексан-1,2-діамін

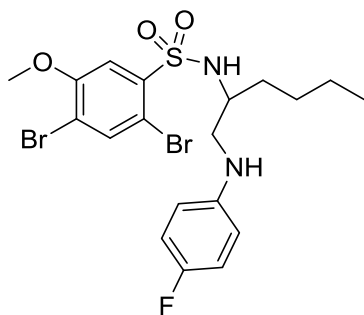


До перемішаного розчину 2-аміно-N-(4-флуорфеніл)гексанаміду (Проміжна сполука 41; 60 г, 268 ммоль) в ТГФ (300 мл), борану диметилсульфіду (1М в ТГФ, 401 мл, 401 ммоль) додавали при 0 °С, та реакційну суміш нагрівали протягом 24 годин при 75 °С. Після завершення реакції (контролювали за ТШХ), реакційну суміш гасили метанолом (200 мл) при 0 °С та реакційну суміш нагрівали протягом 2 годин при 75 °С. Реакційну суміш концентрували в вакуумі, та отриманий залишок розчиняли в ДХМ (500 мл). Органічний шар промивали водою (2×200 мл), сушили над безводним Na₂SO₄ та потім концентрували в вакуумі. Отриману в результаті сиру речовину чистили, використовуючи колонкову хроматографію Isolera (елюент: 5-20 % MeOH в ДХМ; силікагель: 230-400 меш) з отриманням названої сполуки. Вихід: 87 % (53 г, коричнева рідина).

РХ-МС: (Спосіб К) 211,2 (M⁺+H), Rt. 1,97 хв., 92,44 % (max).

Проміжна сполука 43

2,4-Дибром-N-(1-((4-флуорфеніл)аміно)гексан-2-іл)-5-метоксибензолсульфонамід

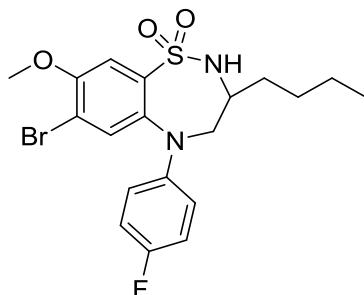


До перемішаного розчину N1-(4-флуорфеніл)гексан-1,2-діаміну (Проміжна сполука 42; 20 г, 95 ммоль) в ТГФ (200 мл) додавали 2,4-дибром-5-метоксибензолсульфонілхлорид (41,6 г, 114 ммоль) та триетиламін (39,8 мл, 285 ммоль) при 0 °С, та реакційну суміш перемішували протягом 16 годин при кімнатній температурі. Після завершення реакції (контролювали за ТШХ), реакційну суміш розбавляли EtOAc (400 мл). Органічний шар промивали водою (2×100 мл), та сушили над безводним Na₂SO₄. Органічну частину концентрували в вакуумі, та отриману в результаті сирчу речовину чистили, використовуючи колонкову хроматографію Isolera (елюент: 15 % EtOAc/PE; силікагель: 230-400 меш) з отриманням названої сполуки. Вихід: 86 % (45,5 г, коричнева тверда речовина).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,02-7,90 (м, 2H), 7,55 (с, 1H), 6,82 (м, 2H), 6,31-6,26 (м, 2H), 5,45-5,30 (м, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,30-3,15 (м, 1H), 3,05-2,82 (м, 2H), 1,60-1,40 (м, 1H), 1,40-1,30 (м, 1H), 1,30-1,20 (м, 1H), 1,15-0,98 (м, 3H), 0,73 (т, J=8,80 Гц, 3H). PX-МС: (Спосіб А) 538,9 (M⁺+H), Rt. 3,04 хв., 85,57 % (max).

Проміжна сполука 44

7-Бром-3-бутил-5-(4-флуорфеніл)-8-метокси-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін 1,1-діоксид

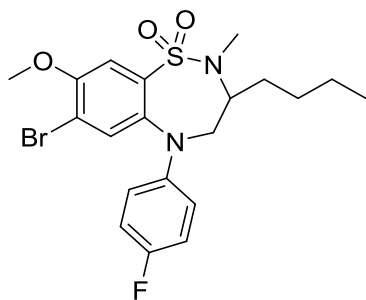


До перемішаного розчину 2,4-дибром-N-(1-((4-флуорфеніл)аміно)гексан-2-іл)-5-метоксибензолсульфонаміду (Проміжна сполука 43; 45 г, 84 ммоль) в ДМФ (450 мл), калію карбонат (23,11 г, 167 ммоль) та купруму йодид (1,59 г, 8,36 ммоль) додавали при кімнатній температурі. Реакційну суміш дегазували протягом 15 хвилин азотом. Потім додавали три[2-(2-метоксиетоксі)етил]амін (5,41 г, 16,72 ммоль) при кімнатній температурі, та реакційну суміш нагрівали протягом 16 годин при 130 °С. Після завершення реакції (контролювали за ТШХ), реакційну суміш фільтрували через шар целіту, та шар целіту промивали EtOAc (50 мл). Фільтрат частково концентрували в вакуумі. Отриманий залишок розбавляли EtOAc (400 мл), та органічний шар промивали водою (2×100 мл). Органічну частину сушили над безводним Na₂SO₄, та отриману в результаті сирчу речовину чистили, використовуючи колонкову хроматографію Isolera (елюент: 12 % EtOAc/PE; силікагель: 230-400 меш) з отриманням названої сполуки. Вихід: 55 % (22,0 г, біла тверда речовина).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,57 (с, 1H), 7,50-7,42 (д, J=6,6 Гц, 2H), 7,02 (т, J=9,0 Гц, 2H), 6,70-6,50 (м, 2H), 4,38-4,22 (м, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,33 (м, 1H), 2,95-2,80 (м, 1H), 1,65-1,15 (м, 6H), 0,89 (т, J=9,2 Гц, 3H). PX-МС: (Спосіб А) 455,0 (M⁺-H), Rt. 2,71 хв., 95,55 % (max).

Проміжна сполука 45

7-Бром-3-бутил-5-(4-флуорфеніл)-8-метокси-2-метил-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін 1,1-діоксид

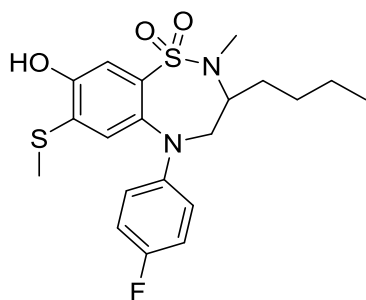


До перемішаного розчину 7-бром-3-бутил-5-(4-флуорфеніл)-8-метокси-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін 1,1-діоксиду (Проміжна сполука 44; 5,8 г, 12,68 ммоль) в N-метил-2-піролідону (24 мл), Cs₂CO₃ (8,26 г, 25,4 ммоль) додавали при 0 °С, та реакційну суміш перемішували протягом 15 хвилин. Потім по краплям додавали метилйодид (1,58 мл, 25,4 ммоль) при 0 °С, та реакційну суміш перемішували протягом 16 годин при кімнатній температурі. Після завершення реакції (контролювали за ТШХ), реакційну суміш розбавляли EtOAc (100 мл), та органічний шар промивали водою (50 мл). Органічну частину сушили над безводним Na₂SO₄ та концентрували в вакуумі. Отриману в результаті сиру речовину чистили, використовуючи колонкову хроматографію Isolera (елюент: 15 % EtOAc/PE; силікагель: 230-400 меш) з отриманням названої сполуки. Вихід: 75 % (5,1 г, біла тверда речовина).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,47 (с, 1H), 7,41 (с, 1H), 6,98-6,94 (м, 2H), 6,72-6,69 (м, 2H), 3,99-3,92 (м, 5H), 3,40-3,22 (м, 1H), 2,63 (с, 3H), 1,68-1,60 (м, 1H), 1,50-1,35 (м, 5H), 0,95 (т, J=7,2 Гц, 3H). PX-МС: (Спосіб А) 471,0 (M⁺+H), Rt. 2,89 хв., 88,26 % (max).

Проміжна сполука 46

3-Бутил-5-(4-флуорфеніл)-8-гідрокси-2-метил-7-(метилтіо)-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін 1,1-діоксид

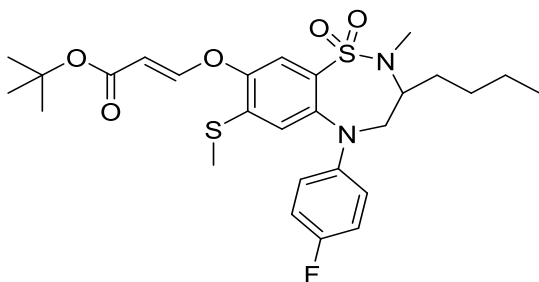


До перемішаного розчину 7-бром-3-бутил-5-(4-флуорфеніл)-8-метокси-2-метил-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін 1,1-діоксиду (Проміжна сполука 45; 2,0 г, 4,24 ммоль) в ДМФ (20 мл), натрію тіометоксид (1,48 г, 21,21 ммоль) додавали при кімнатній температурі, та реакційну суміш перемішували протягом 16 годин при 100 °С. Після завершення реакції (контролювали за ТШХ), реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та гасили водою (20 мл). Водний шар екстрагували EtOAc (2×30 мл). Об'єднаний органічний шар промивали насиченим сольовим розчином (10 мл) та сушили над безводним Na₂SO₄. Органічну частину концентрували в вакуумі, та отриманий в результаті сирий матеріал чистили, використовуючи колонкову хроматографію Isolera (елюент: 15-20 % EtOAc/PE; силікагель: 230-400 меш) з отриманням названої сполуки. Вихід: 81 % (1,6 г, світло-жовта тверда речовина).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,72 (с, 1H), 7,27 (с, 1H), 6,97 (т, J=11,2 Гц, 3H), 6,55-6,50 (м, 2H), 3,98-3,86 (м, 2H), 3,30-3,05 (м, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,34 (с, 3H), 1,70-1,45 (м, 2H), 1,40-1,25 (м, 4H), 1,00-0,80 (м, 3H). PX-МС: (Спосіб А) 425,2 (M⁺+H), Rt. 2,56 хв., 90,64 % (max).

Проміжна сполука 47

трет-Бутил (Е)-3-((3-бутил-5-(4-флуорфеніл)-2-метил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)оксі)акрилат

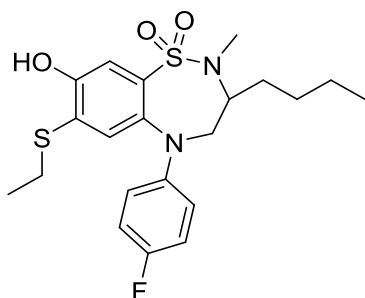


До перемішаного розчину 3-бутил-5-(4-флуорфеніл)-8-гідрокси-2-метил-7-(метилтіо)-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін 1,1-діоксиду (Проміжна сполука 46; 50 мг, 0,118 ммоль) в сухому ТГФ (2 мл), додавали трет-бутилпропіонат (22 мг, 0,18 ммоль) та DABCO (6,61 мг, 0,06 ммоль), та реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Після завершення реакції (контролювали за ТШХ), реакційну суміш концентрували в вакуумі, та отриманий залишок розподіляли між водою (5 мл) та EtOAc (5 мл). Водний шар екстрагували EtOAc (2×5 мл), та об'єднаний органічний шар промивали насиченим сольовим розчином (5 мл) та сушили над безводним Na₂SO₄. Органічну частину концентрували в вакуумі, та отриманий в результаті сирий матеріал чистили, використовуючи колонкову хроматографію Isolera (елюент: 9 % EtOAc/PE; силікагель: 230-400 меш) з отриманням названої сполуки. Вихід: 80 % (55 мг, безбарвна смола).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,62-7,59 (м, 2H), 7,01-6,97 (м, 2H), 6,88 (с, 1H), 6,81-6,78 (м, 2H), 5,55 (д, J=12,0 Гц, 1H), 3,97-3,93 (м, 2H), 3,55-3,30 (м, 1H), 2,67 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 1,70-1,60 (м, 2H), 1,50 (с, 9H), 1,45-1,35 (м, 4H), 1,00-0,90 (м, 3H). PX-МС: (Спосіб А) 495,0 (M⁺-Bu+H), Rt. 3,18 хв., 94,92 % (Max).

Проміжна сполука 48

3-Бутил-7-(етилтіо)-5-(4-флуорфеніл)-8-гідрокси-2-метил-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін 1,1-діоксид

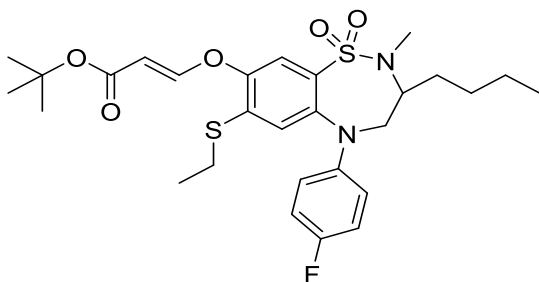


До перемішаного розчину 7-бром-3-бутил-5-(4-флуорфеніл)-8-метокси-2-метил-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін 1,1-діоксиду (Проміжна сполука 45; 1,0 г, 2,12 ммоль) в ДМФ (5мл), при кімнатній температурі додавали натрію етантіолат (0,89 г, 10,61 ммоль), та реакційну суміш перемішували протягом 16 годин при 100 °С. Після завершення реакції (контролювали за ТШХ), реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та гасили водою (10 мл). Водний шар екстрагували EtOAc (2×20 мл). Об'єднаний органічний шар промивали насиченим сольовим розчином (10 мл) та сушили над безводним Na₂SO₄. Органічну частину концентрували в вакуумі, та отриманий в результаті сирий матеріал чистили, використовуючи колонкову хроматографію Isolera (елюент: 15 % EtOAc/PE; силікагель: 230-400 меш) з отриманням названої сполуки. Вихід: 74 % (0,8 г, світло-жовта тверда речовина).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,66 (с, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,10-6,90 (м, 3H), 6,62-6,40 (м, 2H), 4,02-3,80 (м, 2H), 3,00-3,10 (м, 1H), 3,00-2,78 (м, 2H), 2,43 (с, 3H), 1,70-1,45 (м, 2H), 1,45-1,28 (м, 4H), 1,20 (т, J=9,60 Гц, 3H), 0,98-0,82 (м, 3H). PX-МС: (Спосіб К) 439,1 (M⁺+H), Rt. 3,07 хв., 85,59 % (max).

Проміжна сполука 49

трет-Бутил (Е)-3-((3-бутил-7-(етилтіо)-5-(4-флуорфеніл)-2-метил-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)оксі)акрилат

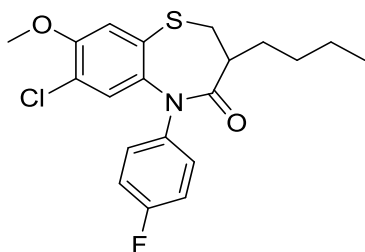


До перемішаного розчину 3-бутил-7-(етилтіо)-5-(4-флуорфеніл)-8-гідрокси-2-метил-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін 1,1-діоксиду (Проміжна сполука 48; 60 мг, 0,137 ммоль) в сухому ТГФ (1 мл), додавали трет-бутилпропіонат (26 мг, 0,20 ммоль) та DABCO (7,67 мг, 0,06 ммоль), та реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Після завершення реакції (контролювали за ТШХ), реакційну суміш концентрували в вакуумі, та отриманий залишок розподіляли між водою (5 мл) та EtOAc (5 мл). Водний шар екстрагували EtOAc (2×5 мл), та об'єднаний органічний шар промивали насиченим сольовим розчином (5 мл) та сушили над безводним Na₂SO₄. Органічну частину концентрували в вакуумі, та отриманий в результаті сирий матеріал чистили, використовуючи колонкову хроматографію Isolera (елюент: 20 % EtOAc/PE; силікагель: 230-400 меш) з отриманням названої сполуки. Вихід: 74 % (60 мг, безбарвна смола).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 7,74 (д, J=12,0 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,17 (с, 1H), 7,04 (т, J=8,4 Гц, 2H), 6,75-6,73 (м, 2H), 5,48 (д, J=12,3 Гц, 1H), 4,06-4,01 (м, 1H), 3,79 (м, 1H), 2,94-2,92 (м, 3H), 2,58 (с, 3H), 1,60-1,50 (м, 2H), 1,50-1,40 (м, 10H), 1,40-1,30 (м, 3H), 1,20-1,15 (м, 3H), 0,95-0,85 (м, 3H). PX-МС: (Спосіб А) 509,1 (M⁺-tBu+H), Rt. 3,17 хв., 94,65 % (Max).

Проміжна сполука 50

3-Бутил-7-хлор-5-(4-флуорфеніл)-8-метокси-2,3-дигідро-1,5-бензотіазепін-4(5H)-он

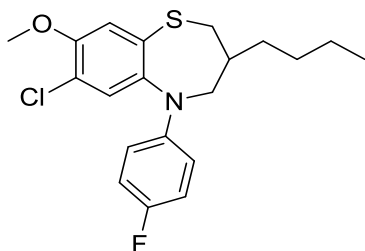


До перемішаного розчину 3-бутил-7-хлор-8-метокси-2,3-дигідро-1,5-бензотіазепін-4(5H)-ону (6 г, 20,01 ммоль) в 1-бром-4-флуорбензолі (88 г, 500 ммоль), додавали купруму (I) йодид (0,38 г, 2,00 ммоль) та K₂CO₃ (5,53 г, 40,0 ммоль), та розчин продували азотом протягом 20 хвилин для дегазації. Потім додавали три[2-(2-метоксиетоксі)етил]амін (1,30 г, 4,00 ммоль) в атмосфері азоту, та отриману в результаті реакційну суміш нагрівали протягом 40 год. при 135 °C. Після завершення реакції (контролювали за УЕРХ), реакційну суміш фільтрували через целіт, та шар целіту промивали EtOAc (100 мл). Фільтрат концентрували в вакуумі, та отриманий в результаті сирий матеріал чистили, використовуючи колонкову хроматографію Isolera (елюент: 15-20 % EtOAc/PE; силікагель: 230-400 меш) з отриманням названої сполуки. Вихід: 64 % (5,5 г, майже біла тверда речовина).

PX-МС: (Спосіб Е) 394,0 (M⁺+H), Rt. 3,19 хв., 91,57 %.

Проміжна сполука 51

3-Бутил-7-хлор-5-(4-флуорфеніл)-8-метокси-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін

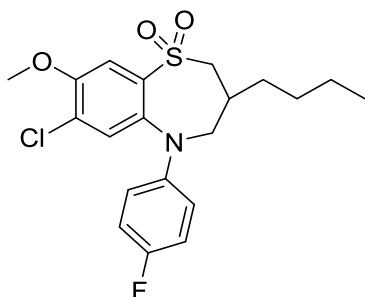


До перемішаного розчину 3-бутил-7-хлор-5-(4-флуорфеніл)-8-метокси-2,3-дигідро-1,5-бензотіазепін-4(5H)-ону (Проміжна сполука 50; 5,5 г, 13,96 ммоль) в ТГФ (60 мл) при 0 °С, по
 5 краплям додавали борану диметилсульфід (140 мл, 140 ммоль), та реакційну суміш кип'ятили зі
 зворотним холодильником протягом 40 годин при 75 °С. Після завершення реакції
 (контролювали за УЕРХ), реакційну суміш охолоджували до 0 °С та гасили метанолом (100 мл).
 Отриманий в результаті розчин нагрівали протягом 2 годин при 65 °С, потім охолоджували до
 кімнатної температури та концентрували в вакуумі. Отриманий в результаті сирий матеріал
 10 чистили, використовуючи колонкову хроматографію Isolera (елюент: 15-20 % EtOAc/PE;
 силікагель: 230-400 меш) з отриманням названої сполуки. Вихід: 77 % (4,5 г, безбарвна рідина).

PX-МС: (Спосіб А) 380,0 (M⁺) Rt. 3,61 хв., 90,76 % (Max).

Проміжна сполука 52

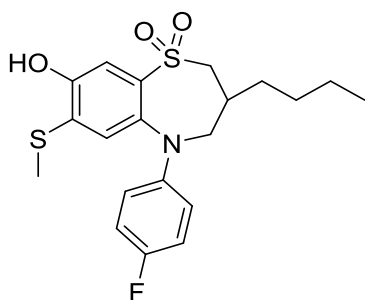
3-Бутил-7-хлор-5-(4-флуорфеніл)-8-метокси-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін 1,1-діоксид



До перемішаного розчину 3-бутил-7-хлор-5-(4-флуорфеніл)-8-метокси-2,3,4,5-тетрагідро-
 1,5-бензотіазепіну (Проміжна сполука 51; 4,5 г, 11,84 ммоль) в ТГФ (45 мл) та воді (10 мл),
 20 додавали оксон (36,4 г, 59,2 ммоль), та реакційну суміш перемішували протягом 24 годин при
 кімнатній температурі. Після завершення реакції (контролювали за ТШХ), реакційну суміш
 фільтрували через лійку Бюхнера, та фільтрат екстрагували EtOAc (2×200 мл). Об'єднаний
 органічний шар промивали водою (50 мл) та насиченим сольовим розчином (50 мл), сушили над
 безводним Na₂SO₄ та концентрували в вакуумі. Сиру речовину чистили, використовуючи
 25 колонкову хроматографію Isolera (елюент: 10-13 % EtOAc/PE; силікагель: 230-400 меш) з
 отриманням названої сполуки. Вихід: 84 % (4,1 г, безбарвна тверда речовина). PX-МС: (Спосіб
 А) 412,1 (M⁺+H), Rt. 2,83 хв., 96,78 % (Max).

Проміжна сполука 53

3-Бутил-5-(4-флуорфеніл)-8-гідрокси-7-(метилтіо)-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін 1,1-
 діоксид



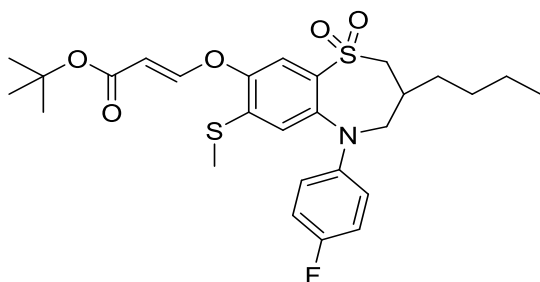
До перемішаного розчину 3-бутил-7-хлор-5-(4-флуорфеніл)-8-метокси-2,3,4,5-тетрагідро-
 1,5-бензотіазепін 1,1-діоксиду (Проміжна сполука 52; 1 г, 2,42 ммоль) в ДМФ (12 мл), при
 35 кімнатній температурі додавали натрію тіометоксид (0,85 г, 12,14 ммоль), та отриману в
 результаті суміш перемішували протягом ночі при 100 °С. Після завершення реакції
 (контролювали за ТШХ), реакційну суміш гасили водою (20 мл), та водний шар екстрагували
 EtOAc (2×20 мл). Об'єднаний органічний шар промивали насиченим сольовим розчином (50 мл),
 40 сушили над безводним Na₂SO₄ та концентрували в вакуумі. Отриманий в результаті сирий
 матеріал чистили, використовуючи колонкову хроматографію Isolera (елюент: 30-35 %
 EtOAc/PE; силікагель: 230-400 меш) з отриманням названої сполуки. Вихід: 30 % (0,300 г, майже
 біла тверда речовина).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,66 (с, 1H), 7,27 (с, 1H), 6,94-6,94 (м, 2H), 6,62-6,64 (м, 2H), 4,14-

4,16 (м, 1H), 3,41-3,42 (м, 1H), 2,96-2,96 (м, 1H), 2,50 (с, 1H), 2,40 (с, 3H), 1,37-1,37 (м, 4H), 1,29-1,30 (м, 4H), 0,95 (т, J=7,20 Гц, 3H). РХ-МС: (Спосіб А) 408,2 (M⁺-H), Rt. 2,54 хв., 98,39 % (Max).

Проміжна сполука 54

5 трет-Бутил (Е)-3-((3-бутил-5-(4-флуорфеніл)-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін-8-іл)оксі)акрилат

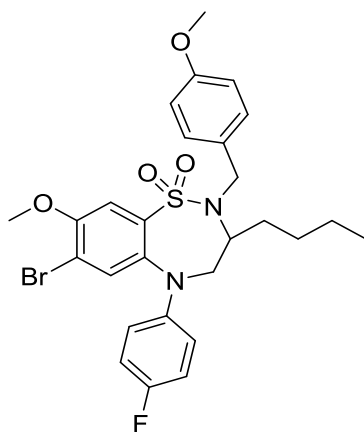


10 До перемішаного розчину 3-бутил-5-(4-флуорфеніл)-8-гідрокси-7-(метилтіо)-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін 1,1-діоксиду (Проміжна сполука 53; 50 мг, 0,12 ммоль) в сухому ТГФ (3 мл), додавали трет-бутилпропіонат (23 мг, 0,18 ммоль) та DABCO (6,85 мг, 0,06 ммоль), та реакційну суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Після завершення реакції (контролювали за ТШХ), реакційну суміш концентрували, та отриманий залишок розподіляли між водою (5 мл) та EtOAc (5 мл). Водний шар екстрагували EtOAc (2×5 мл), та об'єднаний органічний шар промивали насиченим сольовим розчином (5 мл) та сушили над безводним Na₂SO₄. Органічну частину концентрували в вакуумі, та отриманий в результаті сирий матеріал чистили, використовуючи колонкову хроматографію Isolera (елюент: 12 % EtOAc/PE; силікагель: 230-400 меш) з отриманням названої сполуки. Вихід: 95 % (65 мг, майже біла тверда речовина).

20 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO- d₆): δ 7,72 (д, J=12,0 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,17 (с, 1H), 7,04 (т, J=9,2 Гц, 2H), 6,71-6,67 (м, 2H), 5,46 (д, J=12,0 Гц, 1H), 4,22-4,19 (м, 1H), 3,51-3,48 (м, 1H), 3,33-3,24 (м, 1H), 3,18-3,13 (м, 1H), 2,40 (с, 3H), 2,30-2,20 (м, 1H), 1,46-1,43 (м, 9H), 1,39-1,34 (м, 3H), 1,31-1,28 (м, 3H), 0,9 (т, J=7,2 Гц, 3H). РХ-МС: (Спосіб А) 480,1 (M⁺-^tBu+H), Rt. 3,03 хв., 95,09 % (Max).

Проміжна сполука 55

25 7-Бром-3-бутил-5-(4-флуорфеніл)-8-метокси-2-(4-метоксибензил)-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін 1,1-діоксид



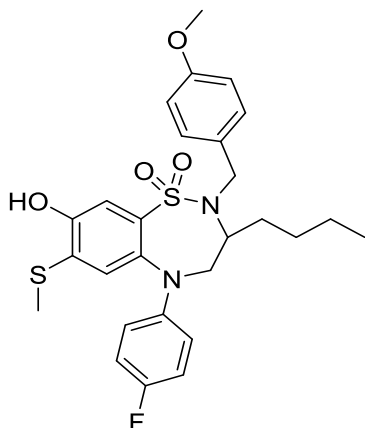
30 До перемішаного розчину 7-бром-3-бутил-5-(4-флуорфеніл)-8-метокси-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін 1,1-діоксиду (Проміжна сполука 44; 5 г, 10,93 ммоль) в N-метил-2-піролідоні (50 мл), додавали Cs₂CO₃ (7,12 г, 21,86 ммоль), та реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин при 0 °С. Потім додавали 1-(бромметил)-4-метоксибензол (3,30 г, 16,40 ммоль), та реакційну суміш перемішували протягом 16 годин при кімнатній температурі. Після завершення реакції (контролювали за ТШХ), реакційну суміш фільтрували через шар целіту та шар целіту промивали EtOAc (2×20 мл). Фільтрат концентрували в вакуумі та сиру речовину чистили, використовуючи колонкову хроматографію Isolera (елюент: 15-20 % EtOAc/PE; силікагель: 230-400 меш) з отриманням названої сполуки. Вихід: 73 % (6 г, майже біла тверда речовина).

РХ-МС: (Спосіб А) 578,1 (M⁺+H), Rt. 3,49 хв., 75,44 %.

Проміжна сполука 56

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

5

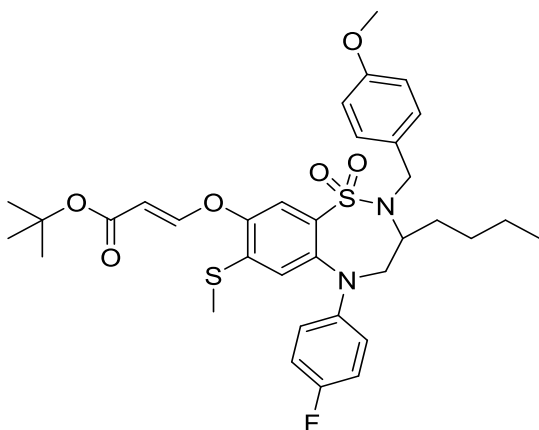


До перемішаного розчину 7-бром-3-бутил-5-(4-флуорфеніл)-8-метокси-2-(4-метоксибензил)-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін 1,1-діоксиду (Проміжна сполука 55; 1 г, 1,23 ммоль) в ДМФ (20 мл), при кімнатній температурі додавали натрію тіометоксид (0,43 г, 6,14 ммоль), та отриману в результаті суміш перемішували протягом 16 годин при 100 °С. Після завершення реакції (контролювали за ТШХ), реакційну суміш гасили водою (50 мл), та водний шар екстрагували EtOAc (2×50 мл). Об'єднаний органічний шар промивали насиченим сольовим розчином (50 мл), сушили над безводним Na₂SO₄ та концентрували в вакуумі. Отриманий в результаті сирий матеріал чистили, використовуючи колонкову хроматографію Isolera (елюент: 10-15 % EtOAc/PE; силікагель: 230-400 меш) з отриманням названої сполуки. Вихід: 66 % (500 г, майже біла тверда речовина).

РХ-МС: (Спосіб В) 529,1 (M⁺-H), Rt. 3,20 хв., 85,70 % (Max).

Проміжна сполука 57

трет-Бутил (Е)-3-((3-бутил-5-(4-флуорфеніл)-2-(4-метоксибензил)-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)оксі)акрилат



До перемішаного розчину 3-бутил-5-(4-флуорфеніл)-8-гідрокси-2-(4-метоксибензил)-7-(метилтіо)-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін 1,1-діоксиду (Проміжна сполука 56; 60 мг, 0,113 ммоль) в сухому ТГФ (2 мл), додавали трет-бутилпропіонат (21,40 мг, 0,17 ммоль) та DABCO (6,34 мг, 0,06 ммоль), та реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Після завершення реакції (контролювали за ТШХ), реакційну суміш концентрували в вакуумі, та отриманий залишок розподіляли між водою (5 мл) та EtOAc (5 мл). Водний шар екстрагували EtOAc (2×5 мл), та об'єднаний органічний шар промивали насиченим сольовим розчином (5 мл) та потім сушили над безводним Na₂SO₄. Органічну частину концентрували в вакуумі, та отриманий в результаті сирий матеріал чистили, використовуючи колонкову хроматографію Isolera (елюент: 20 % EtOAc/PE; силікагель: 230-400 меш) з отриманням

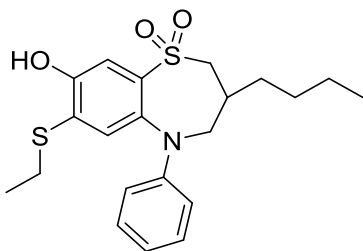
названої сполуки. Вихід: 81 % (60 мг, безбарвна смола).

РХ-МС: (Спосіб А) 601,1 ($M^+ - Bu + H$), Rt. 3,44 хв., 94,98 % (Max).

Проміжна сполука 58

3-Бутил-7-(етилтіо)-8-гідрокси-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін 1,1-діоксид

5



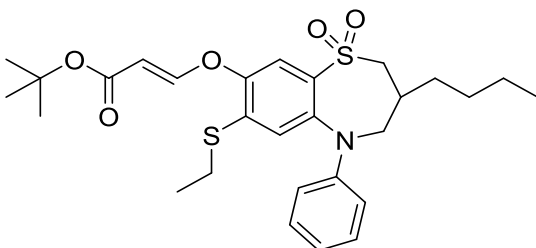
До розчину 3-бутил-7-хлор-8-метокси-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін 1,1-діоксиду (1 г, 2,54 ммоль) в ДМФ (25 мл), додавали натрію етантіолат (1,07 г, 12,69 ммоль), та реакційну суміш перемішували протягом 16 годин при 120 °С. Після завершення реакції (контролювали за ТШХ), реакційну суміш гасили крижаною водою (25 мл), та водний шар екстрагували EtOAc (2×50 мл). Об'єднаний органічний шар промивали крижаною водою (50 мл) та насиченим сольовим розчином (50 мл) та сушили над безводним Na_2SO_4 . Органічну частину концентрували в вакуумі, та отриманий в результаті сирий матеріал чистили, використовуючи колонкову хроматографію Isolera (елюент: 30 % EtOAc/PE; силікагель: 230-400 меш) з отриманням названої сполуки. Вихід: 52 % (0,56 г, майже біла тверда речовина).

РХ-МС: (Спосіб А) 406,1 ($M^+ + H$), Rt. 3,11 хв., 96,20 % (max).

Проміжна сполука 59

трет-Бутил

(Е)-3-((3-бутил-7-(етилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін-8-іл)оксі)акрилат



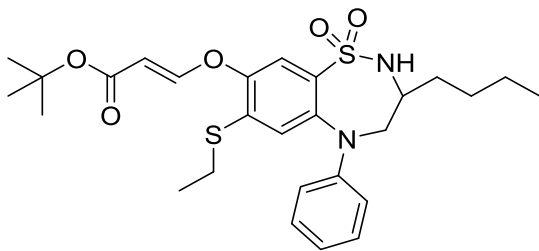
До перемішуваного розчину 3-бутил-7-(етилтіо)-8-гідрокси-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін 1,1-діоксиду (Проміжна сполука 58; 100 мг, 0,24 ммоль) в сухому ТГФ (4 мл), додавали трет-бутилпропіолат (46,7 мг, 0,37 ммоль) та DABCO (13,83 мг, 0,12 ммоль), та реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Після завершення реакції (контролювали за ТШХ), реакційну суміш концентрували в вакуумі, та отриманий залишок розподіляли між водою (5 мл) та EtOAc (5 мл). Водний шар екстрагували EtOAc (2×5 мл), та об'єднаний органічний шар промивали насиченим сольовим розчином (5 мл) та сушили над безводним Na_2SO_4 . Органічну частину концентрували в вакуумі, та отриманий в результаті сирий матеріал чистили, використовуючи колонкову хроматографію Isolera (елюент: 15-20 % EtOAc/PE; силікагель: 230-400 меш) з отриманням названої сполуки. Вихід: 55 % (72 мг, майже біла тверда речовина).

1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): δ 7,72 (д, $J=12,30$ Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,16-7,19 (м, 3H), 6,65-6,68 (м, 3H), 5,46 (д, $J=12,30$ Гц, 1H), 4,25 (м, 1H), 3,47 (с, 1H), 3,15 (с, 1H), 2,96 (д, $J=7,50$ Гц, 2H), 2,28 (м, 2H), 1,45 (с, 9H), 1,17-1,19 (м, 6H), 1,22-1,38 (м, 3H), 0,90 (т, $J=6,90$ Гц, 3H). РХ-МС: (Спосіб А) 476,1 ($M^+ - Bu$), Rt. 3,18 хв., 98,54 % (Max).

Проміжна сполука 60

трет-Бутил

(Е)-3-((3-бутил-7-(етилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)оксі)акрилат

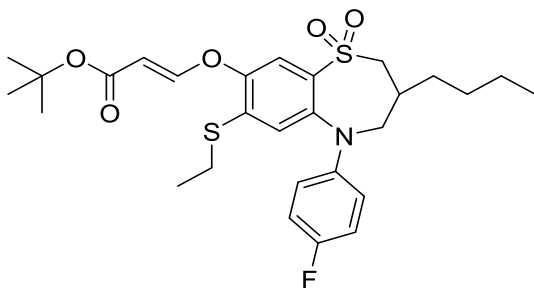


До перемішаного розчину 3-бутил-7-(етилтіо)-8-гідрокси-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін 1,1-діоксиду (50 мг, 0,12 ммоль) в ТГФ (5 мл), додавали трет-бутилпропіонат (16 мг, 0,12 ммоль) та DABCO (14 мг, 0,12 ммоль), та реакційну суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Після завершення реакції (контролювали за ТШХ), реакційну суміш концентрували в вакуумі, та отриманий залишок розподіляли між водою (5 мл) та EtOAc (5 мл). Водний шар екстрагували EtOAc (2×5 мл), та об'єднаний органічний шар промивали насиченим сольовим розчином (5 мл) та сушили над безводним Na₂SO₄. Органічну частину концентрували в вакуумі, та отриманий в результаті сирий матеріал чистили, використовуючи колонкову хроматографію Isolera (елюент: 20 % EtOAc/PE; силікагель: 230-400 меш) з отриманням названої сполуки. Вихід: 30 % (20 мг, майже біла тверда речовина).

PX-МС: (Спосіб E) 477,1 (M⁺-tBu+H), Rt. 3,23 хв., 99,30 % (Max).

Проміжна сполука 61

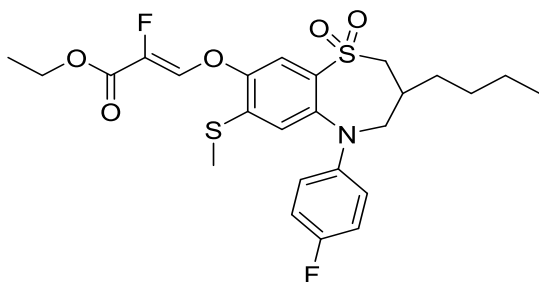
трет-Бутил (E)-3-((3-бутил-7-(етилтіо)-5-(4-флуорфеніл)-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін-8-іл)окси)акрилат



Названу сполуку отримували з 3-бутил-7-(етилтіо)-5-(4-флуорфеніл)-8-гідрокси-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін 1,1-діоксиду та трет-бутилпропіолату, за процедурою, подібною до тієї, що описується для Проміжної сполуки 60.

Проміжна сполука 62

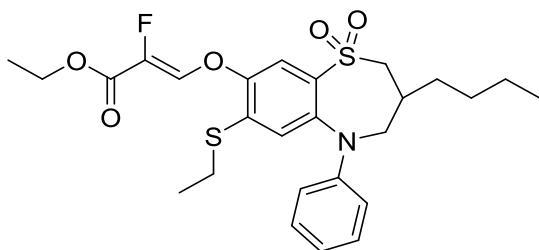
Етил (Z)-3-((3-бутил-5-(4-флуорфеніл)-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилат



Названу сполуку отримують з 3-бутил-5-(4-флуорфеніл)-8-гідрокси-7-(метилтіо)-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін 1,1-діоксиду (Проміжна сполука 53) та етил 3-бром-2,2-дифлуорпропаноату, за процедурою, подібною до тієї, що описується для Проміжної сполуки 10.

Проміжна сполука 63

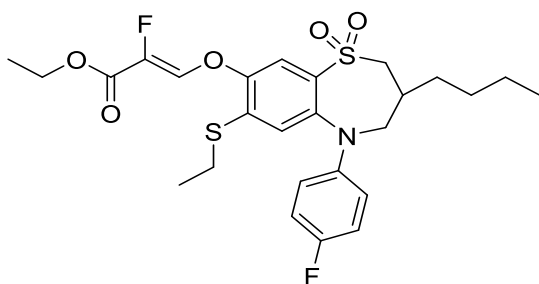
Етил (Z)-3-((3-бутил-7-(етилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилат



Названу сполуку отримують з 3-бутил-7-(етилтіо)-8-гідрокси-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін 1,1-діоксиду (Проміжна сполука 58) та етил 3-бром-2,2-дифлуорпропаноату, за процедурою, подібною до тієї, що описується для Проміжної сполуки 10.

Проміжна сполука 64

Етил (Z)-3-((3-бутил-7-(етилтіо)-5-(4-флуорфеніл)-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилат

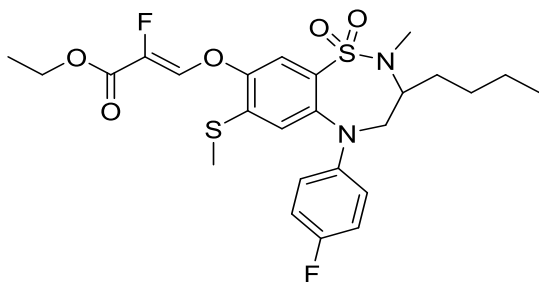


10

Названу сполуку отримують з 3-бутил-7-(етилтіо)-5-(4-флуорфеніл)-8-гідрокси-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін 1,1-діоксиду та етил 3-бром-2,2-дифлуорпропаноату, за процедурою, подібною до тієї, що описується для Проміжної сполуки 10.

Проміжна сполука 65

Етил (Z)-3-((3-бутил-7-(етилтіо)-5-(4-флуорфеніл)-2-метил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилат



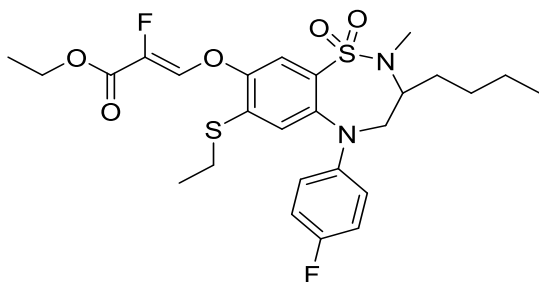
20

Названу сполуку отримують з 3-бутил-5-(4-флуорфеніл)-8-гідрокси-2-метил-7-(метилтіо)-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін 1,1-діоксиду (Проміжна сполука 46) та етил 3-бром-2,2-дифлуорпропаноату, за процедурою, подібною до тієї, що описується для Проміжної сполуки 10.

Проміжна сполука 66

Етил (Z)-3-((3-бутил-7-(етилтіо)-5-(4-флуорфеніл)-2-метил-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилат

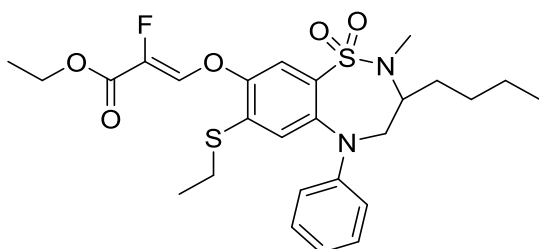
25



Названу сполуку отримують з 3-бутил-7-(етилтіо)-5-(4-флуорфеніл)-8-гідрокси-2-метил-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін 1,1-діоксиду (Проміжна сполука 48) та етил 3-бром-2,2-дифлуорпропаноату, за процедурою, подібною до тієї, що описується для Проміжної сполуки 10.

Проміжна сполука 67

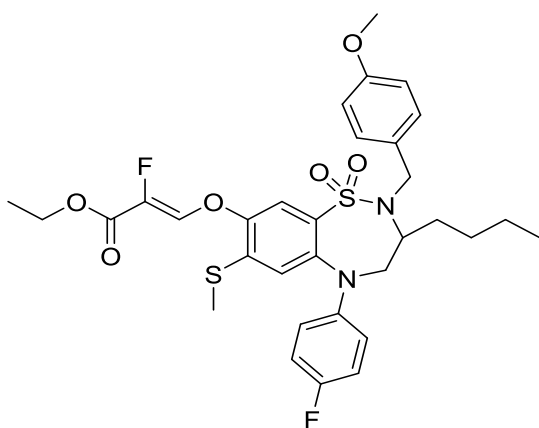
Етил (Z)-3-((3-бутил-7-(етилтіо)-2-метил-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилат



Названу сполуку отримують з 3-бутил-7-(етилтіо)-8-гідрокси-2-метил-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін 1,1-діоксиду (Проміжна сполука 38) та етил 3-бром-2,2-дифлуорпропаноату, за процедурою, подібною до тієї, що описується для Проміжної сполуки 10.

Проміжна сполука 68

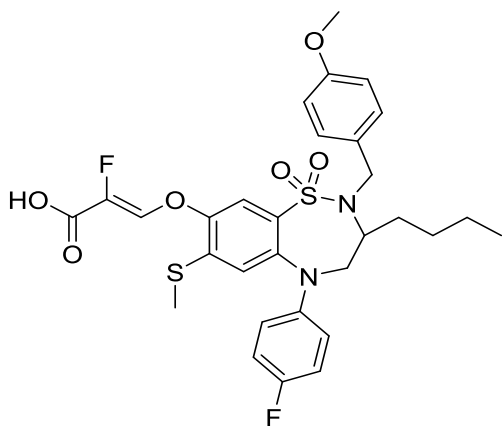
Етил (Z)-3-((3-бутил-5-(4-флуорфеніл)-2-(4-метоксибензил)-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилат



Названу сполуку отримують з 3-бутил-5-(4-флуорфеніл)-8-гідрокси-2-(4-метоксибензил)-7-(метилтіо)-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін 1,1-діоксиду (Проміжна сполука 56) та етил 3-бром-2,2-дифлуорпропаноату, за процедурою, подібною до тієї, що описується для Проміжної сполуки 10.

Проміжна сполука 69

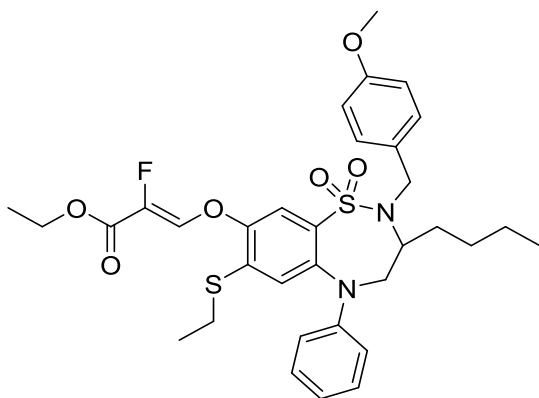
(Z)-3-((3-бутил-5-(4-флуорфеніл)-2-(4-метоксибензил)-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилової кислоти



Названу сполуку отримують з етил (Z)-3-((3-бутил-5-(4-флуорфеніл)-2-(4-метоксибензил)-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилату (Проміжна сполука 68), відповідно до процедури, як описується для Проміжної сполуки 31.

Проміжна сполука 70

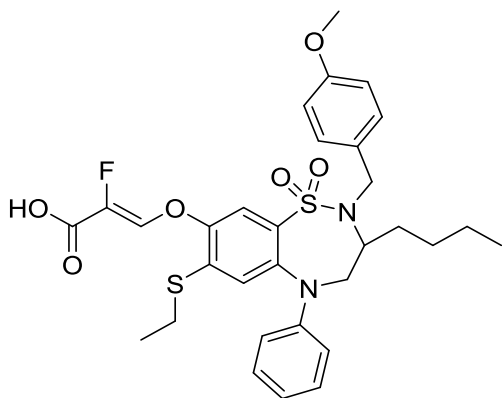
Етил (Z)-3-((3-бутил-7-(етилтіо)-2-(4-метоксибензил)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилат



Названу сполуку отримують з 3-бутил-7-(етилтіо)- 8-гідрокси-2-(4-метоксибензил)-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін 1,1-діоксиду та етил 3-бром-2,2-дифлуорпропаноату, за процедурою, подібною до тієї, що описується для Проміжної сполуки 10.

Проміжна сполука 71

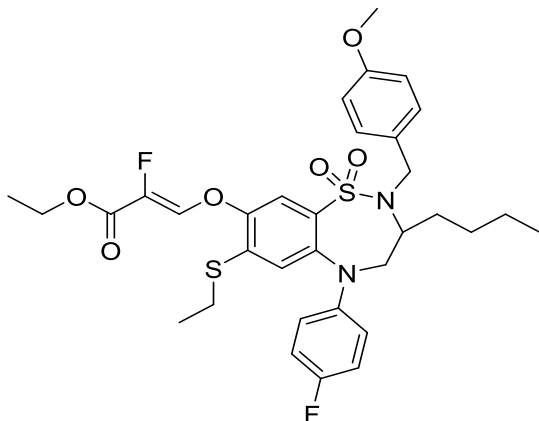
(Z)-3-((3-бутил-7-(етилтіо)-2-(4-метоксибензил)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилова кислота



Названу сполуку отримують з етил (Z)-3-((3-бутил-7-(етилтіо)-2-(4-метоксибензил)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилату (Проміжна сполука 70), відповідно до процедури, як описується для Проміжної сполуки 31.

Проміжна сполука 72

Етил (Z)-3-((3-бутил-7-(етилтіо)-5-(4-флуорфеніл)-2-(4-метоксибензил)-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилат



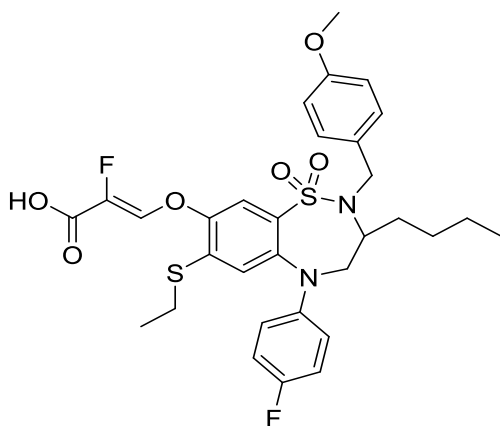
5

Названу сполуку отримують з 3-бутил-7-(етилтіо)-5-(4-флуорфеніл)-8-гідрокси-2-(4-метоксибензил)-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін 1,1-діоксиду та етил 3-бром-2,2-дифлуорпропаноату, за процедурою, подібною до тієї, що описується для Проміжної сполуки 10.

10

Проміжна сполука 73

(Z)-3-((3-бутил-7-(етилтіо)-5-(4-флуорфеніл)-2-(4-метоксибензил)-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракриловова кислота



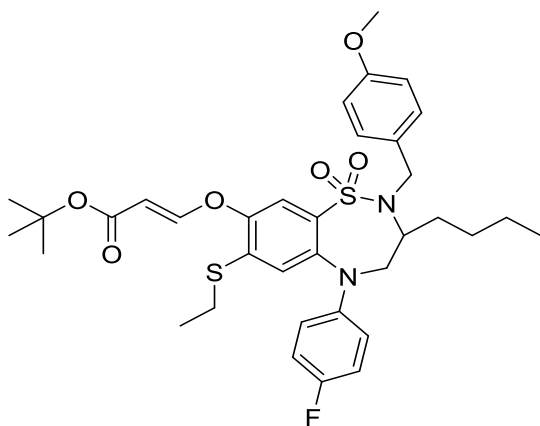
15

Названу сполуку отримують з етил (Z)-3-((3-бутил-7-(етилтіо)-5-(4-флуорфеніл)-2-(4-метоксибензил)-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилату (Проміжна сполука 72), відповідно до процедури, як описується для Проміжної сполуки 31.

20

Проміжна сполука 74

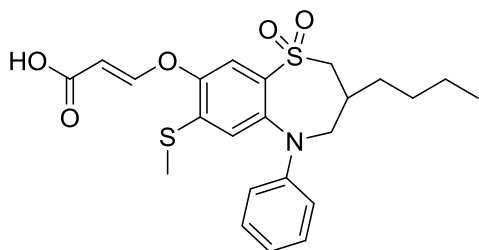
трет-Бутил (E)-3-((3-бутил-7-(етилтіо)-5-(4-флуорфеніл)-2-(4-метоксибензил)-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)акриловова кислота



Названу сполуку отримують з 3-бутил-7-(етилтіо)-5-(4-флуорфеніл)-8-гідрокси-2-(4-метоксибензил)-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадиазепін 1,1-діоксиду та трет-бутил пропіолату, за процедурою, подібною до тієї, що описується для Проміжної сполуки 57.

Приклад 1

(E)-3-((3-бутил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіадиазепін-8-іл)оксі)акрилова кислота

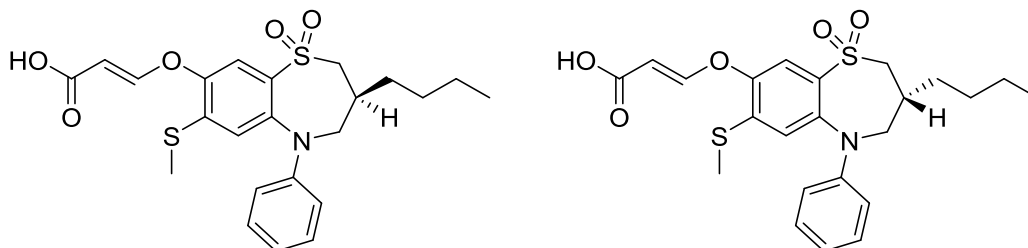


До перемішаного розчину етил (E)-3-((3-бутил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіадиазепін-8-іл)оксі)акрилату (Проміжна сполука 9; 0,23 г, 0,45 ммоль) в суміші з 1,4-діоксану та води (4 мл; 3:1), додавали літію гідроксид (97 мг, 2,29 ммоль), та отриману в результаті суміш перемішували протягом 12 годин при кімнатній температурі. Після завершення реакції (контролювали за ТШХ), реакційну суміш концентрували в вакуумі, та отриманий залишок підкислювали розбавленою HCl (1,5 н., 2 мл). Водну частину екстрагували EtOAc (2×15 мл), та об'єднаний органічний шар промивали водою (15 мл) та насиченим сольовим розчином (15 мл). Органічну частину сушили над безводним Na₂SO₄ та концентрували в вакуумі. Отриманий в результаті сирий матеріал чистили, використовуючи колонкову хроматографію Isolera (елюент: 2-3 % MeOH/ДХМ; силікагель: 230-400 меш) з отриманням названої сполуки. Вихід: 59 % (125 мг, майже біла тверда речовина).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,29 (с, 1H), 7,76 (д, J=12,0 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,18 (т, J=7,2 Гц, 2H), 6,73 (т, J=7,2 Гц, 1H), 6,65 (д, J=8,0 Гц, 2H), 5,52 (д, J=12,4 Гц, 1H), 4,26-4,22 (м, 1H), 3,49-3,46 (м, 1H), 3,32-3,27 (м, 1H), 3,15-3,08 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,27-2,26 (м, 1H), 1,40-1,23 (м, 6H), 0,98-0,88 (м, 3H). PX-МС: (Спосіб А) 462,2 (M⁺+H), Rt. 2,56 хв., 94,94 % (Max). ВЕРХ: (Спосіб В) Rt. 5,42 хв., 95,08 % (Max).

Приклади 2 та 3

(R)-(E)-3-((3-бутил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіадиазепін-8-іл)оксі)акрилова кислота та (S)-(E)-3-((3-бутил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіадиазепін-8-іл)оксі)акрилова кислота



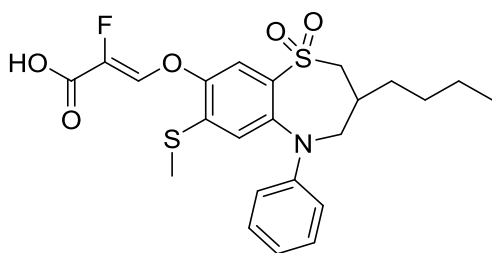
Два енантіомери рацемічної (Е)-3-((3-бутил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін-8-іл)окси)акрилової кислоти (Приклад 1; 0,12 г, 0,26 ммоль) розділяли з використанням хіральної препаративної SFC (спосіб А); рухома фаза: CO₂: 0,5 % ізопропіламіну в ІПС (70:30); Довжина хвилі: 280 нм; Час циклу: 5 хв.; Зворотний тиск: 100 бар. Матеріал концентрували в вакуумі при 40 °С. Перша фракція елювання відповідала енантіомеру 1, та друга фракція елювання відповідала енантіомеру 2. Абсолютна конфігурація двох енантіомерів не є відомою.

Енантіомер 1: Вихід: 10 % (15 мг, майже біла тверда речовина). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 12,36 (с, 1H), 7,74 (д, J=12,0 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,18 (т, J=7,2 Гц, 2H), 6,73 (т, J=7,2 Гц, 1H), 6,65 (д, J=8,4 Гц, 2H), 5,53 (д, J=12,4 Гц, 1H), 4,27-4,23 (м, 1H), 3,49-3,46 (м, 1H), 3,33-3,31 (м, 1H), 3,28-3,13 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,31-2,27 (м, 1H), 1,41-1,29 (м, 6H), 0,9 (т, J=7,2 Гц, 3H). РХ-МС: (Спосіб Е) 462,1 (M⁺+H), Rt. 2,45 хв., 97,2 % (Max). ВЕРХ: (Спосіб В) Rt. 5,42 хв., 97,78 % (Max). SFC: (Спосіб А) Rt. 2,79 хв., 98,25 %.

Енантіомер 2: Вихід: 12 % (23 мг, майже біла тверда речовина). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 12,29 (с, 1H), 7,75 (д, J=12,0 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,18 (т, J=7,2 Гц, 2H), 6,73 (т, J=7,2 Гц, 1H), 6,65 (д, J=8,4 Гц, 2H), 5,53 (д, J=12,0 Гц, 1H), 4,27-4,21 (м, 1H), 3,49-3,33 (м, 1H), 3,33-3,31 (м, 1H), 3,28-3,13 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,33-2,28 (м, 1H), 1,42-1,31 (м, 6H), 0,97-0,95 (м, 3H). РХ-МС: (Спосіб Е) 462,1 (M⁺+H), Rt. 2,45 хв., 96,57 % (Max). ВЕРХ: (Спосіб В) Rt. 5,42 хв., 97,12 % (Max). SFC: (Спосіб А) Rt. 4,51 хв., 99,75 %.

Приклад 4

(Z)-3-((3-бутил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилова кислота

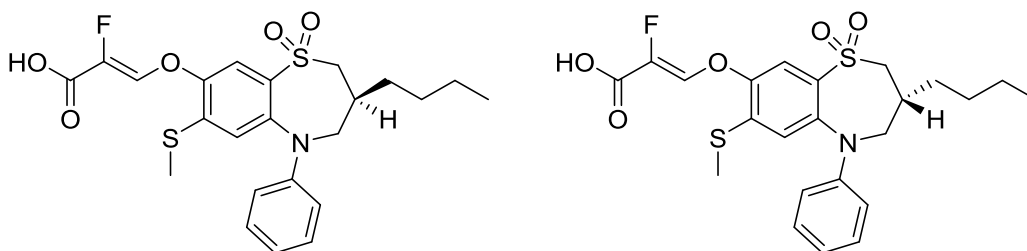


До перемішаного розчину етил (Z)-3-((3-бутил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилату (Проміжна сполука 10; 170 мг, 0,33 ммоль) в суміші з 1,4-діоксану та води (5 мл, 4:1), додавали літію гідроксид (28 мг, 0,66 ммоль), та реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Після завершення реакції (контролювали за ТШХ), реакційну суміш підкислювали розбавленою HCl (1,5 н., pH~4) та потім розбавляли водою (5 мл). Водний шар екстрагували EtOAc (2×20 мл), та об'єднаний органічний шар промивали водою (10 мл) та насиченим сольовим розчином (10 мл), сушили над безводним Na₂SO₄ та концентрували в вакуумі. Отриманий в результаті сирий матеріал чистили використовуючи преп.-ВЕРХ (спосіб D) з отриманням названої сполуки. Вихід: 43 % (70 мг, біла тверда речовина).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,58 (с, 1H), 7,50 (д, J=18,8 Гц, 1H), 7,19-7,16 (м, 3H), 6,72 (т, J=7,2 Гц, 1H), 6,63 (д, J=8,0 Гц, 2H), 4,24 (д, J=14,8 Гц, 1H), 3,51-3,46 (м, 1H), 3,28-3,24 (м, 1H), 3,12-3,09 (м, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,33-2,20 (м, 1H), 1,41-1,24 (м, 6H), 0,91 (т, J=7,20 Гц, 3H). РХ-МС: (Спосіб Е) 480,1 (M⁺+H), Rt. 2,51 хв., 96,23 % (Max). ВЕРХ: (Спосіб В) Rt. 5,54 хв., 94,04 % (Max)

Приклади 5 та 6

(S)-(Z)-3-((3-бутил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилова кислота та (R)-(Z)-3-((3-бутил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилова кислота



До перемішаного розчину енантіомеру 1 етил (Z)-3-((3-бутил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилату (Проміжна сполука 11; 650 мг, 1,28 ммоль) в суміші з 1,4-діоксану та води (10 мл, 4:1), додавали літію гідроксид (107 мг, 2,56 ммоль), та реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Після завершення реакції (контролювали за ТШХ), реакційну суміш підкислювали розбавленою HCl (1,5 н., pH~4) та потім розбавляли водою (5 мл). Водний шар екстрагували EtOAc (2×20 мл). Об'єднаний органічний шар промивали водою (10 мл) та насиченим сольовим розчином (10 мл), сушили над безводним Na₂SO₄ та концентрували в вакуумі. Отриманий в результаті сирий матеріал чистили, використовуючи колонкову хроматографію Isolera (елюент: 3-4 % MeOH/ДХМ; силікагель: 230-400 меш), отримуючи названу сполуку.

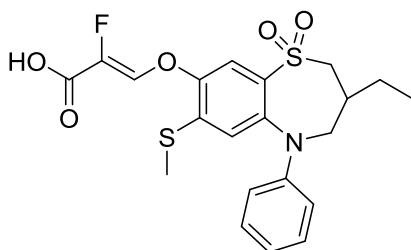
Енантіомер 2 названої сполуки отримували за такою самою процедурою, виходячи з 600 мг енантіомеру 2 проміжної сполуки 11. Абсолютна конфігурація двох енантіомерів не є відомою.

Енантіомер 1: Вихід: 36 % (224 мг, світло-коричнева тверда речовина), ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 13,60 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,64 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,20-7,16 (м, 3H), 6,73 (т, J=7,6 Гц, 1H), 6,64 (д, J=8,0 Гц, 2H), 4,25 (д, J=14,4 Гц, 1H), 3,51-3,47 (м, 1H), 3,30-3,26 (м, 1H), 3,13-3,07 (м, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,34-2,21 (м, 1H), 1,44-1,28 (м, 6H), 0,91 (т, J=7,20 Гц, 3H). PX-МС: (Спосіб E) 480,0 (M⁺+H), Rt. 2,93 хв., 99,97 % (Max). ВЕРХ: (Спосіб B) Rt. 5,54 хв., 97,21 % (Max). Хіральна ВЕРХ: (Спосіб E) Rt. 4,83 хв., 100 % (Max)

Енантіомер 2: Вихід: 51 % (290 мг, світло-коричнева тверда речовина), ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 13,76 (с, 1H), 7,62 (т, J=8,4 Гц, 2H), 7,20-7,16 (м, 3H), 6,73 (т, J=7,2 Гц, 1H), 6,64 (д, J=8,0 Гц, 2H), 4,25 (д, J=15,2 Гц, 1H), 3,51-3,46 (м, 1H), 3,33-3,27 (м, 1H), 3,13-3,07 (м, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,34-2,29 (м, 1H), 1,44-1,28 (м, 6H), 0,91 (т, J=7,20 Гц, 3H). PX-МС: (Спосіб E) 480,0 (M⁺+H), Rt. 2,93 хв., 96,76 % (Max). ВЕРХ: (Спосіб B) Rt. 5,54 хв., 98,69 % (Max). Хіральна ВЕРХ: (Спосіб E) Rt. 4,02 хв., 100 % (Max)

Приклад 7

(Z)-3-((3-етил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракриловова кислота

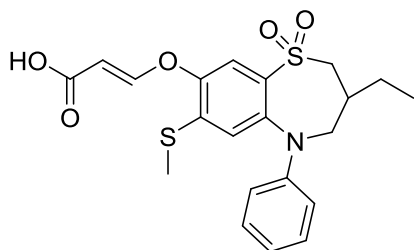


До перемішаного розчину етил-(Z)-3-((3-етил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилату (Проміжна сполука 19; 0,13 г, 0,27 ммоль) в суміші з 1,4-діоксану та води (4:1, 5 мл), додавали літію гідроксид (0,02 г, 0,54 ммоль), та реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Після завершення реакції (контролювали за ТШХ), реакційну суміш підкислювали розбавленою HCl (1,5 н., pH~4) та розбавляли крижаною водою (25 мл). Водний шар екстрагували EtOAc (2×20 мл), та об'єднаний органічний шар промивали водою (15 мл) та насиченим сольовим розчином (15 мл). Органічну частину сушили над безводним Na₂SO₄ та концентрували в вакуумі. Отриману в результаті сиру речовину чистили, використовуючи преп.-ВЕРХ (спосіб B) з отриманням названої сполуки. Вихід: 12 % (15 мг, майже біла тверда речовина).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,46 (с, 1H), 7,19-7,15 (м, 3H), 7,10-7,06 (м, 1H), 6,71 (т, J=7,2 Гц, 1H), 6,62 (д, J=8,4 Гц, 2H), 4,26-4,23 (м, 1H), 3,51-3,41 (м, 2H), 3,11-3,09 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,33-2,23 (м, 1H), 1,48-1,36 (м, 2H), 1,01-0,99 (м, 3H). PX-МС: (Спосіб D) 452,0 (M⁺+H), Rt. 2,11 хв., 99,01 % (Max). ВЕРХ: (Спосіб C) Rt. 4,50 хв., 97,92 % (Max).

Приклад 8

(E)-3-((3-етил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін-8-іл)окси)акриловова кислота

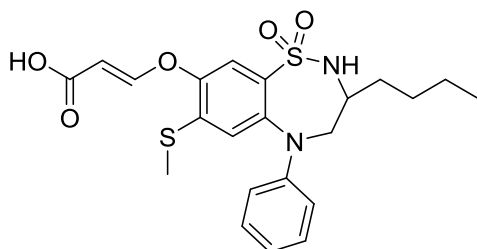


До перемішаного розчину трет-бутил (Е)-3-((3-етил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін-8-іл)оксі)акрилату (Проміжна сполука 20; 0,36 г, 0,73 ммоль) в ДХМ (10 мл) при 0 °С, додавали ТФО (2 мл), та реакційну суміш потім перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Після завершення реакції (контролювали за ТШХ), реакційну суміш виливали на кригу-холодну воду (15 мл), та водний шар екстрагували ДХМ (2×20 мл). Об'єднаний органічний шар промивали водою (10 мл) та насиченим сольовим розчином (10 мл) та сушили над безводним Na₂SO₄. Органічний шар концентрували в вакуумі та отриману в результаті сиру речовину чистили, використовуючи преп.-ВЕРХ (спосіб В) з отриманням названої сполуки. Вихід: 23 % (75 мг, біла тверда речовина).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,30 (с, 1H), 7,77 (д, J=12,4 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,23-7,16 (м, 3H), 6,73 (т, J=7,2 Гц, 1H), 6,66 (д, J=8,0 Гц, 2H), 5,53 (д, J=12,4 Гц, 1H), 4,28-4,24 (м, 1H), 3,51-3,48 (м, 1H), 3,39-3,33 (м, 1H), 3,15-3,09 (м, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,28-2,22 (м, 1H), 1,48-1,37 (м, 2H), 1,01-0,97 (м, 3H). РХ-МС: (Спосіб D) 434,1 (M⁺+H), Rt. 2,51 хв., 99,14 % (Max). ВЕРХ: (Спосіб В) Rt. 4,47 хв., 99,54 % (Max).

Приклад 9

(Е)-3-((3-бутил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)оксі)акрилова кислота

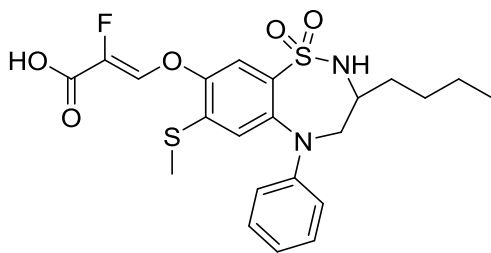


До перемішаного розчину трет-бутил (Е)-3-((3-бутил-2-(4-метоксибензил)-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)оксі)акрилату (Проміжна сполука 29; 0,2 г, 0,31 ммоль) в толуолі (5 мл) при 0 °С додавали трифеніламін (0,15 г, 0,62 ммоль) та ТФО (0,5 мл, 6,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 16 годин при кімнатній температурі. Після завершення реакції (контролювали за РХ-МС), реакційну суміш концентрували в вакуумі, та отриманий в результаті сирий матеріал чистили, використовуючи колонкову хроматографію Isolera (елюент: 30-50 % EtOAc/PE; силікагель: 230-400 меш) з отриманням названої сполуки. Вихід: 14 % (20 мг, майже біла тверда речовина).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,26 (с, 1H), 7,74 (д, J=12,40 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,39 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,20-7,16 (м, 3H), 6,75 (т, J=7,20 Гц, 1H), 6,67 (д, J=8,40 Гц, 2H), 5,46 (д, J=12,40 Гц, 1H), 4,39-4,35 (м, 1H), 3,51-3,49 (м, 1H), 2,95-2,91 (м, 1H), 2,40 (с, 3H), 1,61-1,58 (м, 2H), 1,48-1,39 (м, 2H), 1,36-1,29 (м, 2H), 0,95-0,92 (м, 3H). РХ-МС: (Спосіб E) 462,9 (M⁺+H), Rt. 2,76 хв., 94,28 % (Max). ВЕРХ: (Спосіб В) Rt. 5,24 хв., 94,22 % (Max)

Приклад 10

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

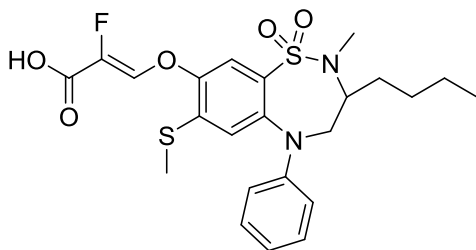


До перемішаного розчину (Z)-3-((3-бутил-2-(4-метоксибензил)-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилової кислоти (Проміжна сполука 31; 0,22 г, 0,37 ммоль) в толуолі (4 мл), при 0 °С додавали трифеніламін (0,18 г 0,73 ммоль) та ТФО (0,6 мл 7,3 ммоль), та отриману в результаті суміш перемішували протягом 16 годин при кімнатній температурі. Після завершення реакції (контролювали за ТШХ), реакційну суміш концентрували в вакуумі, та отриманий в результаті сирий матеріал чистили, використовуючи колонкову хроматографію Isolera (елюент: 30-50 % EtOAc/PE; силікагель: 230-400 меш) з отриманням названої сполуки. Отриманому сполуку повторно чистили, використовуючи преп.-ВЕРХ (спосіб А) з отриманням названої сполуки. Вихід: 14 % (25 мг, майже біла тверда речовина).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,65 (с, 1H), 7,60 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,39 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,20-7,16 (м, 3H), 6,74 (т, J=7,2 Гц, 1H), 6,66 (д, J=8,0 Гц, 2H), 4,38-4,35 (м, 1H), 3,45-3,33 (м, 1H), 2,95-2,92 (м, 1H), 2,42 (с, 3H), 1,61-1,58 (м, 2H), 1,48-1,42 (м, 2H), 1,41-1,31 (м, 2H), 0,95-0,92 (м, 3H). РХ-МС: (Спосіб Е) 481,1 (M⁺+H), Rt. 2,81 хв., 99,52 % (Max). ВЕРХ: (Спосіб В) Rt. 5,36 хв., 98,40 % (Max)

Приклад 11

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

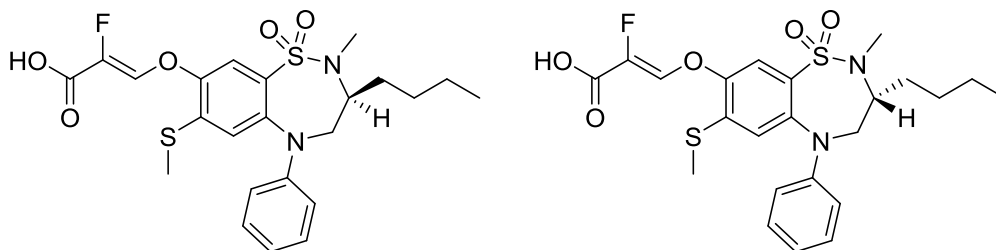


До перемішаного розчину етил (Z)-3-((3-бутил-2-метил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилату (Проміжна сполука 34; 0,6 г, 1,15 ммоль) в 1, 4-діоксані/ воді (4:1, 10 мл), додавали літію гідроксид (0,141 г, 3,44 ммоль), та реакційну суміш перемішували протягом 2 год. при к.т. Після завершення реакції (контролювали за ТШХ), реакційну суміш підкислювали розбавленою HCl (1,5 н., pH~4) та розбавляли крижаною водою (10 мл). Водний шар екстрагували EtOAc (2×15 мл), потім об'єднаний органічний шар промивали водою (10 мл) та насиченим сольовим розчином розчин (10 мл). Органічну частину сушили над безводним Na₂SO₄ та концентрували в вакуумі. Отриманий в результаті сирий матеріал чистили, використовуючи колонкову хроматографію Isolera (елюент: 1-5 % MeOH/ДХМ; силікагель: 230-400 меш). Вихід: 27 % (0,15 г, майже біла тверда речовина).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,73 (д, J=18,4 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,18 (т, J=8,4 Гц, 3H), 6,75 (т, J=7,2 Гц, 1H), 6,67 (д, J=8,4 Гц, 2H), 4,08-4,03 (м, 1H), 3,88-3,86 (м, 1H), 3,34-3,31 (м, 1H), 2,51 (с, 3H), 2,46 (м, 3H), 1,64-1,52 (м, 2H), 1,51-1,31 (м, 4H), 0,94-0,92 (м, 3H). РХ-МС: (Спосіб Е) 495,1 (M⁺+H), Rt. 2,88 хв., 98,16 % (Max). ВЕРХ: (Спосіб В) Rt. 6,85 хв., 96,53 % (Max).

Приклади 12 та 13

(S)-(Z)-3-((3-бутил-2-метил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилова кислота та (R)-(Z)-3-((3-бутил-2-метил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилова кислота



До перемішаного розчину енантиомеру 1 етил (Z)-3-((3-бутил-2-метил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилату (Проміжна сполука 36; 1,95 г, 3,73 ммоль) в суміші з 1,4-діоксану та води (3:1, 20 мл), при 0 °С додавали LiOH·H₂O (313 мг, 7,47 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Після завершення реакції (контролювали за ТШХ), реакційну суміш гасили розбавленою HCl (1,5 н., 20 мл), розбавляли водою (30 мл), та водний шар екстрагували EtOAc (2×50 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (20 мл) та насиченим сольовим розчином (20 мл) та сушили над безводним Na₂SO₄. Органічну частину фільтрували, концентрували в вакуумі, та отриманий в результаті сирий матеріал чистили, використовуючи колонкову хроматографію Isolera (елюент: 30-50 % EtOAc/PE; силікагель: 230-400 меш) отримуючи енантиомер 1 названої сполуки.

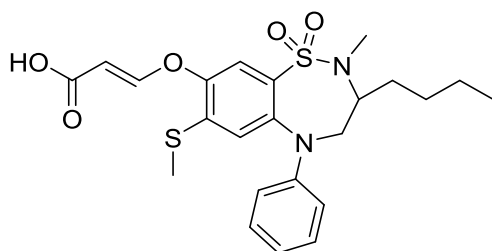
Енантиомер 2 названої сполуки отримували за такою самою процедурою, виходячи з 1,5 г енантиомеру 2 проміжної сполуки 36. Сиру речовину чистили шляхом розтирання з н-гексаном (2×10 мл) з отриманням названої сполуки. Абсолютна конфігурація двох енантиомерів не є відомою.

Енантиомер 1: Вихід: 93 % (1,72 г, біла тверда речовина). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 13,58 (шс, 1H), 7,76 (д, J=18,8 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,20-7,16 (м, 3H), 6,74 (т, J=7,2 Гц, 1H), 6,65 (д, J=8,4 Гц, 2H), 4,08-4,04 (м, 1H), 3,87-3,86 (м, 1H), 3,25 (шс, 1H), 2,52 (с, 3H), 2,42 (с, 3H), 1,64-1,61 (м, 1H), 1,53-1,50 (м, 1H), 1,37-1,30 (м, 4H), 0,92 (т, J=6,80 Гц, 3H). PX-МС: (Спосіб E) 495,0 (M⁺+H), Rt. 2,94 хв., 99,38 % (Max). ВЕРХ: (Спосіб B) Rt. 5,53 хв., 97,59 % (Max). Хіральна SFC: (Спосіб H) Rt. 1,83 хв., 99,93 % (Max).

Енантиомер 2: Вихід: 60 % (850 мг, біла тверда речовина). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 13,63 (шс, 1H), 7,77 (д, J=18,8 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,20-7,16 (м, 3H), 6,75 (т, J=7,2 Гц, 1H), 6,66 (д, J=8,0 Гц, 2H), 4,06-4,03 (м, 1H), 3,88-3,86 (м, 1H), 3,24 (шс, 1H), 2,53 (с, 3H), 2,46 (с, 3H), 1,66-1,61 (м, 1H), 1,53-1,51 (м, 1H), 1,39-1,31 (м, 4H), 0,92 (т, J=6,80 Гц, 3H). PX-МС: (Спосіб E) 495,0 (M⁺+H), Rt. 2,94 хв., 99,54 % (Max). ВЕРХ: (Спосіб B) Rt. 5,55 хв., 99,08 % (Max). Хіральна SFC: (Спосіб H) Rt. 2,76 хв., 100 % (Max).

Приклад 14

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



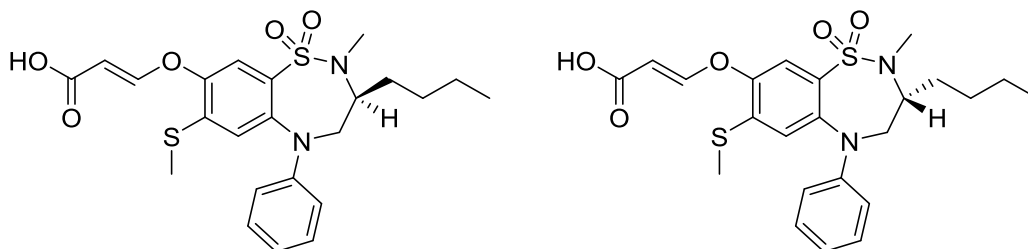
До перемішаного розчину трет-бутил (E)-3-((3-бутил-2-метил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)акрилату (Проміжна сполука 37; 0,6 г, 1,13 ммоль) в ДХМ (6 мл) при 0 °С, додавали ТФО (1,0 мл), та отриману в результаті суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Після завершення реакції (контролювали за ТШХ), реакційну суміш концентрували в вакуумі, та отриманий в результаті сирий матеріал чистили, використовуючи колонкову хроматографію Isolera (елюент: 2-3 % MeOH/ДХМ; силікагель: 230-400 меш). Отриманий залишок чистили використовуючи преп.-ВЕРХ (спосіб A) з отриманням названої сполуки. Вихід: 28 % (150 мг, майже біла тверда речовина).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,30 (с, 1H), 7,81 (д, J=12,4 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,20-7,17 (м, 3H), 6,75 (т, J=7,6 Гц, 1H), 6,68 (д, J=8,0 Гц, 2H), 5,54 (д, J=12,0 Гц, 1H), 4,09-4,05 (м, 1H), 3,87-

3,85 (м, 1H), 3,34-3,31 (м, 1H), 2,51 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 1,66-1,53 (м, 2H), 1,52-1,30 (м, 4H), 0,92 (т, J=6,80 Гц, 3H). PX-МС: (Спосіб Е) 476,9 (M⁺+H), Rt. 2,87 хв., 98,40 % (Max). ВЕРХ: (Спосіб В) Rt. 5,41 хв., 99,27 % (Max).

Приклади 15 та 16

- 5 (S)-(E)-3-((3-бутил-2-метил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)оксі)акрилова кислота та (R)-(E)-3-((3-бутил-2-метил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)оксі)акрилова кислота



10

Два енантіомери рацемічної (E)-3-((3-бутил-2-метил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)оксі)акрилової кислоти (Приклад 14; 120 мг, 0,25 ммоль) розділяли з використанням хіральної препаративної SFC (спосіб В). Матеріал концентрували в вакуумі при 40 °С. Перша фракція елювання відповідала енантіомеру 1, та друга фракція елювання відповідала енантіомеру 2. Абсолютна конфігурація двох енантіомерів не є відомою.

15

Енантіомер 1: Вихід: 14 % (20 мг, майже біла тверда речовина). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,76 (д, J=12,0 Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,21-7,17 (м, 3H), 6,75 (т, J=7,2 Гц, 1H), 6,68 (д, J=8,4 Гц, 2H), 5,55 (д, J=12,0 Гц, 1H), 4,08-4,04 (м, 1H), 3,86-3,85 (м, 1H), 3,34-3,31 (м, 1H), 2,51 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 1,64-1,53 (м, 2H), 1,52-1,30 (м, 4H), 0,95-0,92 (м, 3H). PX-МС: (Спосіб Е) 477,1 (M⁺+H), Rt. 2,85 хв., 99,84 % (Max). ВЕРХ: (Спосіб В) Rt. 5,48 хв., 98,34 % (Max). SFC: (Спосіб Н) Rt. 1,71 хв., 99,79 %.

20

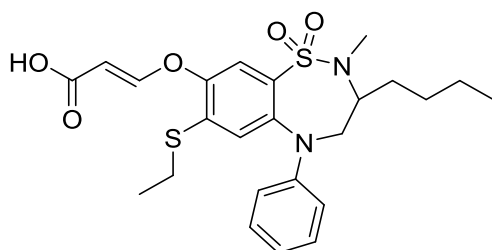
Енантіомер 2: Вихід: 14 % (20 мг, майже біла тверда речовина). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,75 (д, J=12,0 Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,21-7,17 (м, 3H), 6,75 (т, J=7,2 Гц, 1H), 6,68 (д, J=8,0 Гц, 2H), 5,55 (д, J=12,0 Гц, 1H), 4,08-4,05 (м, 1H), 3,87-3,86 (м, 1H), 3,34-3,31 (м, 1H), 2,51 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 1,64-1,53 (м, 2H), 1,52-1,30 (м, 4H), 0,95-0,92 (м, 3H). PX-МС: (Спосіб Е) 477,1 (M⁺+H), Rt. 2,85 хв., 99,88 % (Max). ВЕРХ: (Спосіб В) Rt. 5,48 хв., 99,0 % (Max). SFC: (спосіб Н) Rt. 3,47 хв., 99,41 %.

25

Приклад 17

30

(E)-3-((3-бутил-7-(етилтіо)-2-метил-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)оксі)акрилова кислота



35

До перемішаного розчину трет-бутил (E)-3-((3-бутил-7-(етилтіо)-2-метил-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)оксі)акрилату (Проміжна сполука 39; 0,14 г, 0,25 ммоль) в ДХМ (5 мл) при 0 °С, додавали ТФО (0,39 мл, 5,12 ммоль), та реакційну суміш перемішували протягом 16 годин при кімнатній температурі. Після завершення реакції (контролювали за ТШХ), реакційну суміш гасили холодною водою (5 мл), та водний шар екстрагували ДХМ (2×5 мл). Об'єднаний органічний шар промивали водою (5 мл) та насиченим сольовим розчином (5 мл) та сушили над безводним Na₂SO₄. Органічну частину фільтрували та концентрували в вакуумі. Отриманий в результаті сирий матеріал чистили з використанням преп.-ВЕРХ (Спосіб А). Отриману фракцію концентрували в вакуумі, розчиняли в етилацетаті (5 мл), та органічну частину промивали водою (2×5 мл) та насиченим сольовим розчином (5 мл). Органічну частину сушили над безводним Na₂SO₄ та концентрували в вакуумі з отриманням названої сполуки. Вихід: 45 % (60 мг, біла тверда речовина).

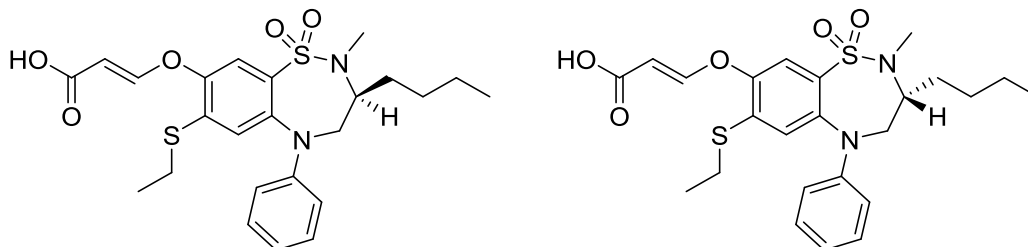
40

45

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 12,27 (с, 1H), 7,80 (д, J=12,4 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,23-7,18 (м, 3H), 6,77 (т, J=6,8 Гц, 1H), 6,69 (д, J=8,0 Гц, 2H), 5,53 (д, J=12,0 Гц, 1H), 4,09-4,05 (м, 1H), 3,90-3,80 (м, 1H), 2,98-2,93 (м, 2H), 2,51 (с, 3H), 2,50-2,90 (м, 1H), 1,70-1,50 (м, 2H), 1,40-1,25 (м, 4H), 1,20 (т, J=7,20 Гц, 3H), 0,95-0,85 (м, 3H). РХ-МС: (Спосіб Е) 490,9 (M⁺+H), Rt. 3,02 хв., 97,10 % (Max). ВЕРХ: (Спосіб Е) Rt. 5,66 хв., 95,37 % (Max).

Приклади 18 та 19

(S)-(E)-3-((3-бутил-7-(етилтіо)-2-метил-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)оксі)акрилова кислота та (R)-(E)-3-((3-бутил-7-(етилтіо)-2-метил-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)оксі)акрилова кислота



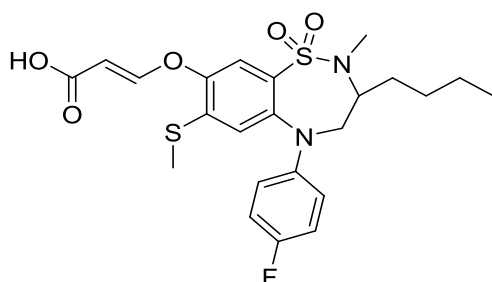
Два енантиомери рацемічного (E)-3-((3-бутил-7-(етилтіо)-2-метил-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)оксі)акрилової кислоти (Приклад 17; 50 мг, 0,102 ммоль) розділяли з використанням хіральної SFC (Спосіб S). Матеріал концентрували в вакуумі при 40 °С. Перша фракція елюювання відповідала енантиомеру 1, та друга фракція елюювання відповідала енантиомеру 2. Абсолютна конфігурація двох енантиомерів не є відомою.

Енантиомер 1: Вихід: 40 % (20 мг, біла тверда речовина). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 12,26 (с, 1H), 7,80 (д, J=12,0 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,23-7,17 (м, 3H), 6,76 (т, J=7,2 Гц, 1H), 6,69 (д, J=8,4 Гц, 2H), 5,52 (д, J=12,4 Гц, 1H), 4,09-4,05 (м, 1H), 3,90-3,75 (м, 1H), 2,98-2,92 (м, 2H), 2,51 (с, 3H), 2,50-2,40 (м, 1H), 1,75-1,50 (м, 2H), 1,40-1,32 (м, 4H), 1,20 (т, J=7,60 Гц, 3H), 0,9 (т, J=6,8 Гц, 3H). РХ-МС: (Спосіб А) 491,0 (M⁺+H), Rt. 2,71 хв., 99,40 % (Max). ВЕРХ: (Спосіб Е) Rt. 5,61 хв., 99,72 % (Max). Хіральна SFC: (Спосіб S) Rt. 2,99 хв., 98,37 % (Max).

Енантиомер 2: Вихід: 40 % (30 мг, біла тверда речовина). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 12,29 (с, 1H), 7,81 (д, J=12,0 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,24-7,17 (м, 3H), 6,76 (т, J=7,2 Гц, 1H), 6,69 (д, J=8,0 Гц, 2H), 5,53 (д, J=12,0 Гц, 1H), 4,07 (м, 1H), 3,92-3,80 (м, 1H), 3,42-3,38 (м, 1H), 2,98-2,93 (м, 2H), 2,51 (с, 3H), 1,75-1,48 (м, 2H), 1,48-1,30 (м, 4H), 1,20 (т, J=7,20 Гц, 3H), 0,9 (т, J=6,8 Гц, 3H). РХ-МС: (Спосіб А) 491,2 (M⁺+H), Rt. 2,71 хв., 98,99 % (Max). ВЕРХ: (Спосіб Е) Rt. 5,61 хв., 99,18 % (Max). Хіральна SFC: (Спосіб S) Rt. 3,73 хв., 98,28 % (Max).

Приклад 20

(E)-3-((3-бутил-5-(4-флуорфеніл)-2-метил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)оксі)акрилова кислота



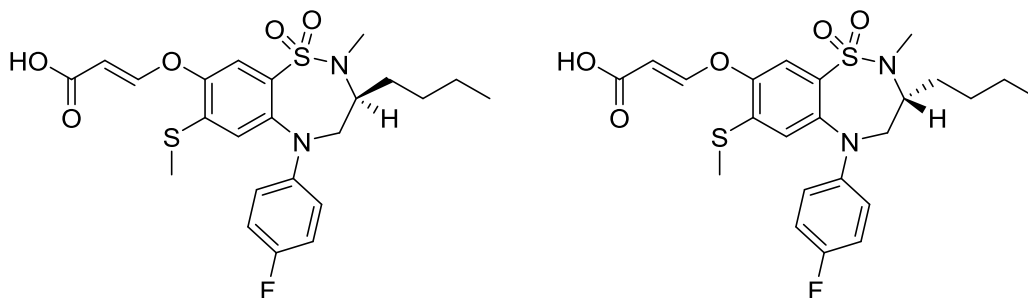
До перемішаного розчину трет-бутил (E)-3-((3-бутил-5-(4-флуорфеніл)-2-метил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)оксі)акрилату (Проміжна сполука 47; 40 мг, 0,07 ммоль) в ДХМ (2 мл) при 0 °С, додавали ТФО (0,16 мл, 2,18 ммоль), та реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Після завершення реакції (контролювали за ТШХ), реакційну суміш гасили холодною водою (5 мл), та водний шар екстрагували ДХМ (2×5 мл). Об'єднаний органічний шар промивали водою (5 мл) та насиченим сольовим розчином (5 мл) та сушили над безводним Na₂SO₄. Органічну частину фільтрували та концентрували в вакуумі. Отриманий в результаті сирий матеріал чистили, використовуючи колонкову хроматографію Isolera (елюент: 35-40 % EtOAc/PE; силікагель: 230-400 меш) з

отриманням названої сполуки. Вихід: 91 % (32 мг, майже біла тверда речовина).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 12,30 (с, 1H), 7,80 (д, $J=12,4$ Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,03 (т, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,72-6,69 (м, 2H), 5,53 (д, $J=12,4$ Гц, 1H), 4,05-4,01 (м, 1H), 3,83-3,82 (м, 1H), 3,30-3,25 (м, 1H), 2,51 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 1,70-1,45 (м, 2H), 1,45-1,20 (м, 4H), 0,91 (т, $J=6,80$ Гц, 3H). РХ-МС: (Спосіб А) 495,1 (M^++H), Rt. 2,50 хв., 93,89 % (Max). ВЕРХ: (Спосіб Е) Rt. 5,56 хв., 94,80 % (Max).

Приклади 21 та 22

(S)-(E)-3-((3-бутил-5-(4-флуорфеніл)-2-метил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)оксі)акрилова кислота та (R)-(E)-3-((3-бутил-5-(4-флуорфеніл)-2-метил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)оксі)акрилова кислота



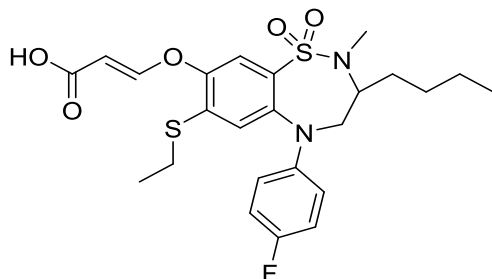
Два енантіомери рацемічного (E)-3-((3-бутил-5-(4-флуорфеніл)-2-метил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)оксі)акрилової кислоти (Приклад 20; 35 мг, 0,07 ммоль) розділяли з використанням хіральної SFC (спосіб S). Матеріал концентрували в вакуумі при 40 °С. Перша фракція елювання відповідала енантіомеру 1, та друга фракція елювання відповідала енантіомеру 2. Абсолютна конфігурація двох енантіомерів не є відомою.

Енантіомер 1: Вихід: 29 % (10 мг, майже біла тверда речовина). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 12,27 (с, 1H), 7,80 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,03 (т, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,73-6,70 (м, 2H), 5,53 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 4,10-3,98 (м, 1H), 3,90-3,75 (м, 1H), 3,30-3,25 (м, 1H), 2,53 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 1,68-1,45 (м, 2H), 1,42-1,30 (м, 4H), 0,91 (т, $J=6,80$ Гц, 3H). РХ-МС: (Спосіб А) 495,2 (M^++H), Rt. 2,46 хв., 93,75 % (Max). ВЕРХ: (Спосіб Е) Rt. 5,43 хв., 94,52 % (Max). Хіральна SFC: (Спосіб S) Rt. 2,29 хв., 98,89 % (Max).

Енантіомер 2: Вихід: 28 % (10 мг, майже біла тверда речовина). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 12,27 (с, 1H), 7,80 (д, $J=12,4$ Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,03 (т, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,80-6,50 (м, 2H), 5,53 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 4,10-3,95 (м, 1H), 3,90-3,75 (м, 1H), 3,35-3,30 (м, 1H), 2,58 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 1,78-1,45 (м, 2H), 1,42-1,30 (м, 4H), 0,95-0,88 (м, 3H). РХ-МС: (Спосіб А) 495,1 (M^++H), Rt. 2,472 хв., 97,27 % (Max). ВЕРХ: (Спосіб Е) Rt. 5,434 хв., 97,10 % (Max). Хіральна SFC: (Спосіб S) Rt. 4,79 хв., 97,64 % (Max).

Приклад 23

(E)-3-((3-бутил-7-(етилтіо)-5-(4-флуорфеніл)-2-метил-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)оксі)акрилова кислота



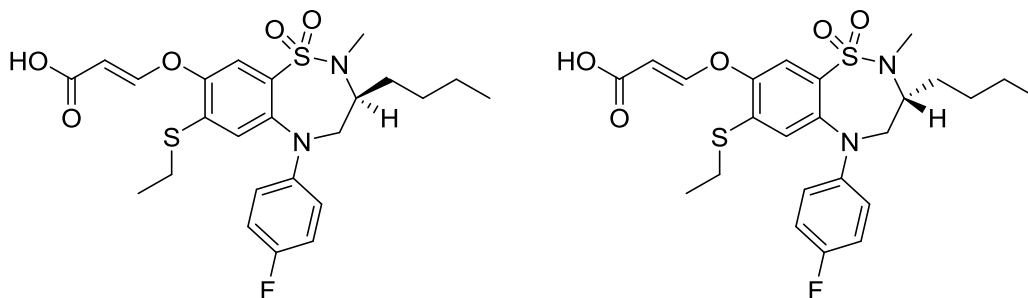
До перемішаного розчину трет-бутил (E)-3-((3-бутил-7-(етилтіо)-5-(4-флуорфеніл)-2-метил-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)оксі)акрилату (Проміжна сполука 49; 60 мг, 0,10 ммоль) в ДХМ (1,5 мл) при 0 °С, додавали ТФО (0,16 мл, 2,12 ммоль), та реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Після завершення реакції (контролювали за ТШХ), реакційну суміш гасили холодною водою (5 мл), та водний шар

екстрагували ДХМ (2×5 мл). Об'єднаний органічний шар промивали водою (5 мл) та насиченим сольовим розчином (5 мл) та сушили над безводним Na₂SO₄. Органічну частину фільтрували та концентрували в вакуумі. Отриманий в результаті сирий матеріал чистили, використовуючи колонкову хроматографію Isolera (елюент: 35-40 % EtOAc/PE; силікагель: 230-400 меш) з отриманням названої сполуки. Вихід: 37 % (20 мг, майже біла тверда речовина).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO- d₆): δ 12,27 (с, 1H), 7,79 (д, J=12,4 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,04 (т, J=8,8 Гц, 2H), 6,75-6,71 (м, 2H), 5,51 (д, J=12,0 Гц, 1H), 4,05-4,01 (м, 1H), 3,82-3,80 (м, 1H), 3,30 (м, 1H), 2,96-2,90 (м, 2H), 2,46 (с, 3H), 1,61-1,51 (м, 2H), 1,34-1,29 (м, 4H), 1,21 (м, 3H), 0,92-0,89 (м, 3H). РХ-МС: (Спосіб А) 509,2 (M⁺+H), Rt. 2,62 хв., 95,13 % (Max). ВЕРХ: (Спосіб Е) Rt. 5,62 хв., 96,69 % (Max).

Приклади 24 та 25

(S)-(E)-3-((3-бутил-7-(етилтіо)-5-(4-флуорфеніл)-2-метил-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)оксі)акрилова кислота та (R)-(E)-3-((3-бутил-7-(етилтіо)-5-(4-флуорфеніл)-2-метил-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)оксі)акрилова кислота



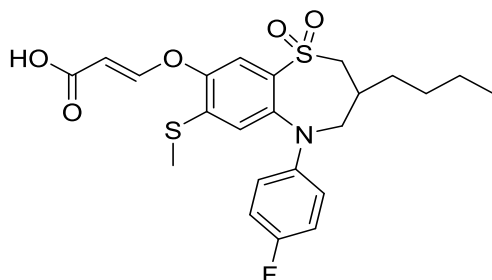
Два енантіомери рацемічної (E)-3-((3-бутил-7-(етилтіо)-5-(4-флуорфеніл)-2-метил-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)оксі)акрилової кислоти (Приклад 23; 35 мг, 0,078 ммоль) розділяли з використанням хіральної SFC (спосіб S). Матеріал концентрували в вакуумі при 40 °С. Перша фракція елювання відповідала енантіомеру 1, та друга фракція елювання відповідала енантіомеру 2. Абсолютна конфігурація двох енантіомерів не є відомою.

Енантіомер 1: Вихід: 40 % (14 мг, майже біла тверда речовина). δ 12,28 (с, 1H), 7,79 (д, J=12,0 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,04 (т, J=8,8 Гц, 2H), 6,73-6,70 (м, 2H), 5,52 (д, J=12,0 Гц, 1H), 4,05-4,01 (м, 1H), 3,90-3,72 (м, 1H), 3,45-3,38 (м, 1H), 2,94 (кв, J=6,40 Гц, 2H), 2,55 (с, 3H), 1,68-1,45 (м, 2H), 1,42-1,25 (м, 4H), 1,19 (т, J=7,60 Гц, 3H), 0,9 (т, J=6,8 Гц, 3H). РХ-МС: (Спосіб А) 509,1 (M⁺+H), Rt. 3,03 хв., 95,96 % (Max). ВЕРХ: (Спосіб Е) Rt. 5,75 хв., 97,05 % (Max). Хіральна SFC: (спосіб S) Rt. 2,75 хв., 100 % (Max).

Енантіомер 2: Вихід: 37 % (13 мг, майже біла тверда речовина). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO- d₆): δ 12,28 (с, 1H), 7,79 (д, J=12,0 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,04 (т, J=8,8 Гц, 2H), 6,74-6,70 (м, 2H), 5,52 (д, J=12,0 Гц, 1H), 4,1-4,0 (м, 1H), 3,88-3,72 (м, 1H), 3,45-3,35 (м, 1H), 2,94 (кв, J=6,8 Гц, 2H), 2,55 (с, 3H), 1,70-1,45 (м, 2H), 1,45-1,28 (м, 4H), 1,19 (т, J=7,20 Гц, 3H), 0,91 (т, J=6,40 Гц, 3H). РХ-МС: (Спосіб В) 508,9 (M⁺+H), Rt. 2,09 хв., 96,57 % (Max). ВЕРХ: (Спосіб Е) Rt. 5,76 хв., 94,92 % (Max). Хіральна SFC: (спосіб S) Rt. 3,42 хв., 97,83 % (Max).

Приклад 26

(E)-3-((3-бутил-5-(4-флуорфеніл)-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін-8-іл)оксі)акрилова кислота



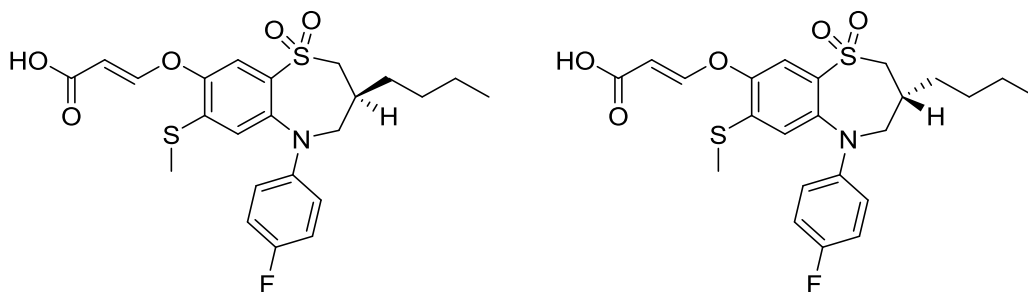
До перемішаного розчину трет-бутил (E)-3-((3-бутил-5-(4-флуорфеніл)-7-(метилтіо)-1,1-

діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін-8-іл)оксі)акрилату (Проміжна сполука 54; 65 мг, 0,12 ммоль) в ДХМ (3 мл) при 0 °С, додавали ТФО (1 мл, 12,98 ммоль), та реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Після завершення реакції (контролювали за ТШХ), реакційну суміш гасили холодною водою (5 мл), та водний шар екстрагували ДХМ (2×5 мл). Об'єднаний органічний шар промивали водою (5 мл) та насиченим сольовим розчином (5 мл) та сушили над безводним Na₂SO₄. Органічну частину фільтрували та концентрували в вакуумі. Отриманий в результаті сирий матеріал чистили, використовуючи колонкову хроматографію Isolera (елюент: 35-40 % EtOAc/PE; силікагель: 230-400 меш) з отриманням названої сполуки. Вихід: 69 % (42 мг, біла тверда речовина).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO- d₆): δ 12,28 (с, 1H), 7,76 (д, J=12,0 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,17 (с, 1H), 7,04 (т, J=8,8 Гц, 2H), 6,70-6,68 (м, 2H), 5,52 (д, J=12,4 Гц, 1H), 4,22-4,19 (м, 1H), 3,50-4,47 (м, 1H), 3,21-3,10 (м, 2H), 2,41 (с, 3H), 2,30-2,25 (м, 1H), 1,40-1,28 (м, 6H), 0,90 (т, J=7,20 Гц, 3H). PX-MS-Q-TOF: (Спосіб J) 480,1 (M⁺+H), Rt. 2,88 хв., 97,00 % (Max). ВЕРХ: (Спосіб E) Rt. 5,35 хв., 96,21 % (Max).

Приклади 27 та 28

(S)-(E)-3-((3-бутил-5-(4-флуорфеніл)-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін-8-іл)оксі)акрилова кислота та (R)-(E)-3-((3-бутил-5-(4-флуорфеніл)-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін-8-іл)оксі)акрилова кислота



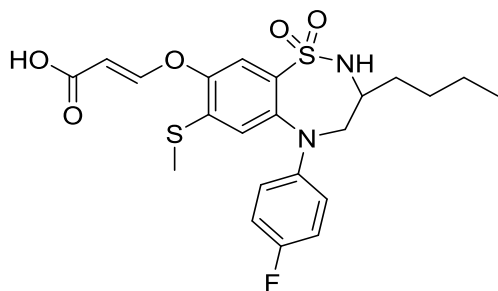
Два енантіомери рацемічного (E)-3-((3-бутил-5-(4-флуорфеніл)-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін-8-іл)оксі)акрилової кислоти (Приклад 26; 38 мг, 0,079 ммоль) розділяли з використанням хіральної SFC (спосіб T). Матеріал концентрували в вакуумі при 40 °С. Перша фракція елюювання відповідала енантіомеру 1, та друга фракція елюювання відповідала енантіомеру 2. Абсолютна конфігурація двох енантіомерів не є відомою.

Енантіомер 1: Вихід: 34 % (13 мг, біла тверда речовина). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,30 (с, 1H), 7,75 (д, J=12,4 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,17 (с, 1H), 7,03 (т, J=9,2 Гц, 2H), 6,69-6,66 (м, 2H), 5,52 (д, J=12,0 Гц, 1H), 4,21 (д, J=15,2 Гц, 1H), 3,51-3,47 (м, 1H), 3,34-3,28 (м, 1H), 3,20-3,05 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,30-2,18 (м, 1H), 1,50-1,20 (м, 6H), 0,90 (т, J=7,20 Гц, 3H). PX-MS: (Спосіб A) 480,1 (M⁺+H), Rt. 2,43 хв., 96,73 % (Max). ВЕРХ: (Спосіб E) Rt. 5,34 хв., 96,74 % (Max). Хіральна SFC: (спосіб T) Rt. 3,53 хв., 100 % (Max).

Енантіомер 2: Вихід: 32 % (12 мг, майже біла тверда речовина). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,23 (с, 1H), 7,75 (д, J=12,4 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,17 (с, 1H), 7,06-7,01 (м, 2H), 6,71-6,68 (м, 2H), 5,52 (д, J=12,0 Гц, 1H), 4,21 (д, J=14,4 Гц, 1H), 3,51-3,46 (м, 1H), 3,40-3,30 (м, 1H), 3,22-3,12 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,30-2,20 (м, 1H), 1,45-1,35 (м, 4H), 1,32-1,28 (м, 2H), 0,9 (т, J=8,4 Гц, 3H). PX-MS: (Спосіб A) 480,1 (M⁺+H), Rt. 2,43 хв., 97,29 % (Max). ВЕРХ: (Спосіб E) Rt. 5,34 хв., 97,07 % (Max). Хіральна SFC: (спосіб T) Rt. 5,07 хв., 99,37 % (Max).

Приклад 29

(E)-3-((3-Бутил-5-(4-флуорфеніл)-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)оксі)акрилова кислота

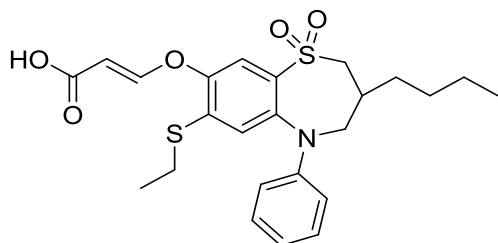


До перемішаного розчину трет-бутил (Е)-3-((3-бутил-5-(4-флуорфеніл)-2-(4-метоксибензил)-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)оксі)акрилату (Проміжна сполука 57; 60 мг, 0,09 ммоль) в толуолі (3 мл) при 0 °С, додавали трифеніламін (67,2 мг, 0,27 ммоль) та ТФО (0,11 мл, 1,46 ммоль), та реакційну суміш перемішували протягом 16 годин при кімнатній температурі. Після завершення реакції (контролювали за ТШХ), реакційну суміш гасили холодною водою (5 мл), та водний шар екстрагували етилацетатом (2×5 мл). Об'єднаний органічний шар промивали водою (5 мл) та насиченим сольовим розчином (5 мл) та сушили над безводним Na₂SO₄. Органічну частину фільтрували та концентрували в вакуумі. Отриманий в результаті сирий матеріал чистили з використанням преп.-ВЕРХ (Спосіб D) з отриманням названої сполуки. Вихід: 50 % (22 мг, майже біла тверда речовина).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d₆) δ 12,3 (с, 1H), 7,73 (д, J=12,0 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,41 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,03 (т, J=8,8 Гц, 2H), 6,72-6,69 (м, 2H), 5,41 (д, J=12,4 Гц, 1H), 4,31 (м, 1H), 3,27 (м, 1H), 2,50 (м, 1H), 2,33 (с, 3H), 1,57-1,56 (м, 1H), 1,43-1,32 (м, 3H), 1,29-1,24 (м, 2H), 0,91-0,88 (м, 3H). РХ-МС: (Спосіб А) 479,0 (M⁺-H), Rt. 2,80 хв., 95,41 % (Max). ВЕРХ: (Спосіб Е) Rt. 5,30 хв., 97,48 % (Max).

Приклад 30

(Е)-3-((3-Бутил-7-(етилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін-8-іл)оксі)акрилова кислота

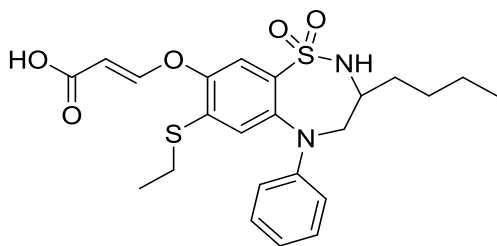


До перемішаного розчину трет-бутил (Е)-3-((3-бутил-7-(етилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін-8-іл)оксі)акрилату (Проміжна сполука 59; 72 мг, 0,135 ммоль) в ДХМ (5 мл) при 0 °С, додавали ТФО (1 мл, 12,98 ммоль), та реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Після завершення реакції (контролювали за ТШХ), реакційну суміш гасили холодною водою (5 мл), та водний шар екстрагували ДХМ (2×5 мл). Об'єднаний органічний шар промивали водою (5 мл) та насиченим сольовим розчином (5 мл) та сушили над безводним Na₂SO₄. Органічну частину фільтрували та концентрували в вакуумі. Отриманий в результаті сирий матеріал чистили, використовуючи колонкову хроматографію Isolera (елюент: 30-35 % EtOAc/PE; силікагель: 230-400 меш) з отриманням названої сполуки. Вихід: 46 % (30 мг, майже біла тверда речовина).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 12,26 (с, 1H), 7,75 (д, J=12,40 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,17-7,19 (м, 2H), 6,75 (т, J=7,20 Гц, 1H), 6,67 (д, J=8,00 Гц, 2H), 5,51 (д, J=12,40 Гц, 1H), 4,25 (м, 1H), 3,49 (м, 1H), 3,41 (м, 1H), 3,15 (м, 1H), 2,94-2,96 (м, 2H), 2,34-2,34 (м, 1H), 1,36-1,38 (м, 5H), 1,30-1,32 (м, 1H), 1,18-1,20 (м, 3H), 0,05-0,89 (м, 3H). РХ-МС: (Спосіб А) 476,1 (M⁺+H), Rt. 2,68 хв., 98,13 % (Max). ВЕРХ: (Спосіб В) Rt. 5,65 хв., 99,73 % (Max).

Приклад 31

(Е)-3-((3-Бутил-7-(етилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)оксі)акрилова кислота

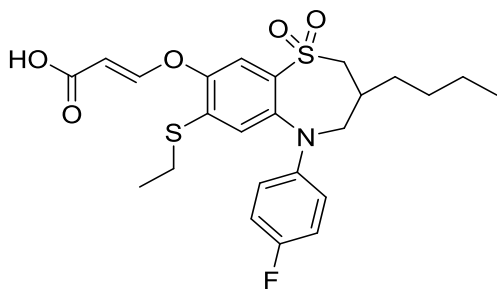


До перемішаного розчину трет-бутил (Е)-3-((3-бутил-7-(етилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадезепін-8-іл)оксі)акрилату (Проміжна сполука 60; 40 мг, 0,07 ммоль) в ДХМ (5 мл) при 0 °С, додавали ТФО (0,11 мл, 1,50 ммоль), та реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Після завершення реакції (контролювали за ТШХ), реакційну суміш гасили холодною водою (5 мл), та водний шар екстрагували ДХМ (2×5 мл). Об'єднаний органічний шар промивали водою (5 мл) та насиченим сольовим розчином (5 мл) та сушили над безводним Na₂SO₄. Органічну частину фільтрували та концентрували в вакуумі. Отриманий в результаті сирий матеріал чистили з використанням преп.-ВЕРХ (Спосіб А) з отриманням названої сполуки. Вихід: 56 % (10 мг, майже біла тверда речовина).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,28 (с, 1H), 7,74 (д, J=12,0 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,41 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,19 (т, J=8,4 Гц, 2H), 6,75 (т, J=7,2 Гц, 1H), 6,67 (д, J=8,4 Гц, 2H), 5,44 (д, J=12,4 Гц, 1H), 4,39-4,35 (м, 1H), 3,45-3,35 (м, 2H), 2,98-2,92 (м, 2H), 1,65-1,55 (м, 1H), 1,50-1,25 (м, 5H), 1,19 (т, J=7,20 Гц, 3H), 0,9 (т, J=7,6 Гц, 3H). РХ-МС: (Спосіб В) 474,9 (M⁺-H), Rt. 2,03 хв., 94,04 % (Max). ВЕРХ: (Спосіб Е) Rt. 5,36 хв., 95,06 % (Max).

Приклад 32

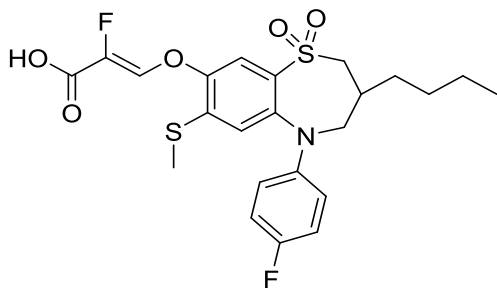
(Е)-3-((3-Бутил-7-(етилтіо)-5-(4-флуорфеніл)-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіадезепін-8-іл)оксі)акрилова кислота



Названу сполуку отримували з трет-бутил (Е)-3-((3-бутил-7-(етилтіо)-5-(4-флуорфеніл)-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіадезепін-8-іл)оксі)акрилату (Проміжна сполука 61), відповідно до процедури як описується в Прикладі 29.

Приклад 33

(Z)-3-((3-бутил-5-(4-флуорфеніл)-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіадезепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилова кислота

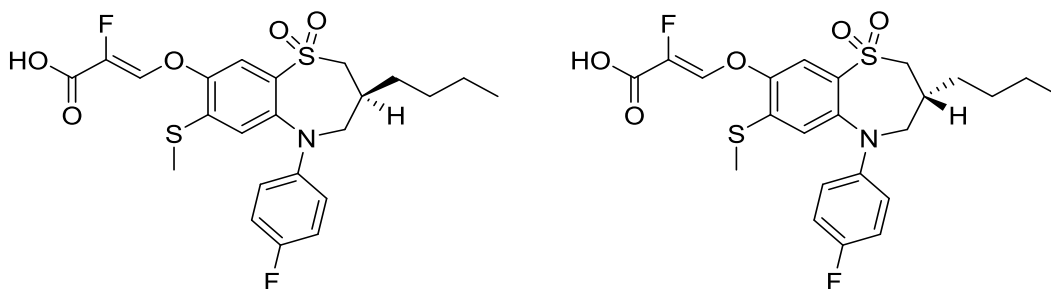


Названу сполуку отримують з етил (Z)-3-((3-бутил-5-(4-флуорфеніл)-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіадезепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилату (Проміжна сполука 62), відповідно до процедури як описується в Прикладі 4.

Приклади 34 та 35

(S)-(Z)-3-((3-бутил-5-(4-флуорфеніл)-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилова кислота та (R)-(Z)-3-((3-бутил-5-(4-флуорфеніл)-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилова кислота

5



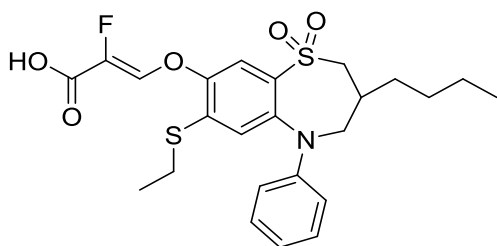
Два енантіомери рацемічної (Z)-3-((3-бутил-5-(4-флуорфеніл)-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилової кислоти (Приклад 33) розділяли з використанням хіральної SFC. Матеріал концентрували в вакуумі при 40 °С. Перша фракція елювання відповідала енантіомеру 1, та друга фракція елювання відповідала енантіомеру 2. Абсолютна конфігурація двох енантіомерів не є відомою.

10

Приклад 36

(Z)-3-((3-бутил-7-(етилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилова кислота

15



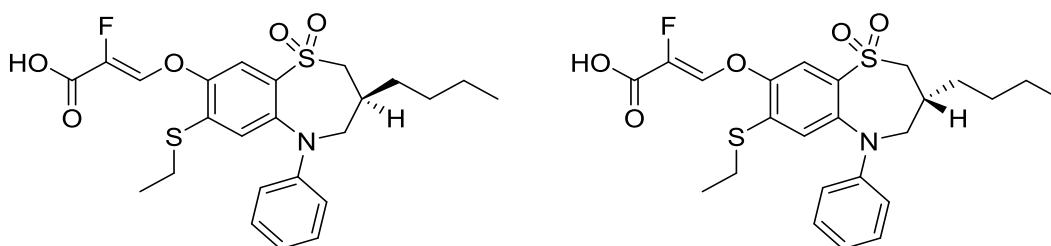
Названу сполуку отримують з етил (Z)-3-((3-бутил-7-(етилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилату (Проміжна сполука 63), відповідно до процедури як описується в Прикладі 4.

20

Приклади 37 та 38

(S)-(Z)-3-((3-бутил-7-(етилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилова кислота та (R)-(Z)-3-((3-бутил-7-(етилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилова кислота

25



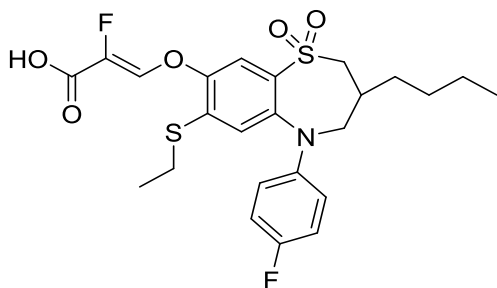
Два енантіомери рацемічної (Z)-3-((3-бутил-7-(етилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилової кислоти (Приклад 36) розділяли з використанням хіральної SFC. Матеріал концентрували в вакуумі при 40 °С. Перша фракція елювання відповідала енантіомеру 1, та друга фракція елювання відповідала енантіомеру 2. Абсолютна конфігурація двох енантіомерів не є відомою.

30

Приклад 39

(Z)-3-((3-бутил-7-(етилтіо)-5-(4-флуорфеніл)-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилова кислота

35



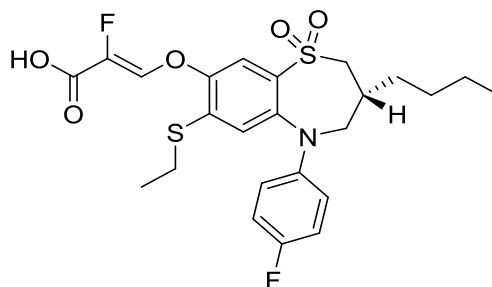
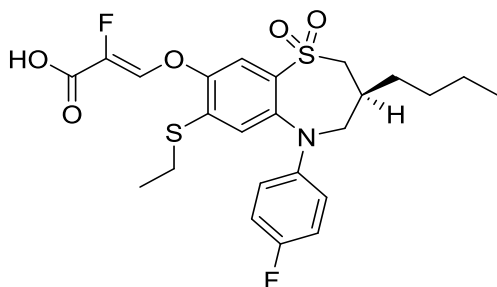
Названу сполуку отримують з етил (Z)-3-((3-бутил-7-(етилтіо)-5-(4-флуорфеніл)-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилату (Проміжна сполука 64),

5 відповідно до процедури як описується в Прикладі 4.

Приклади 40 та 41

(S)-(Z)-3-((3-бутил-7-(етилтіо)-5-(4-флуорфеніл)-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилова кислота та (R)-(Z)-3-((3-бутил-7-(етилтіо)-5-(4-флуорфеніл)-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилова

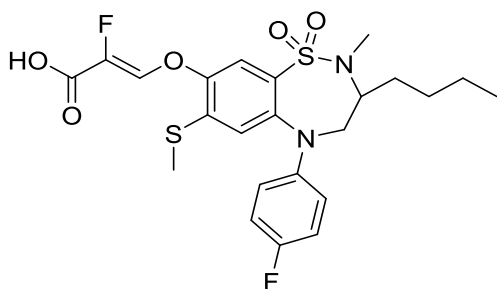
10 кислота



15 Два енантіомери рацемічної (Z)-3-((3-бутил-7-(етилтіо)-5-(4-флуорфеніл)-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилової кислоти (Приклад 39) розділяли з використанням хіральної SFC. Матеріал концентрували в вакуумі при 40 °C. Перша фракція елювання відповідала енантіомеру 1, та друга фракція елювання відповідала енантіомеру 2. Абсолютна конфігурація двох енантіомерів не є відомою.

Приклад 42

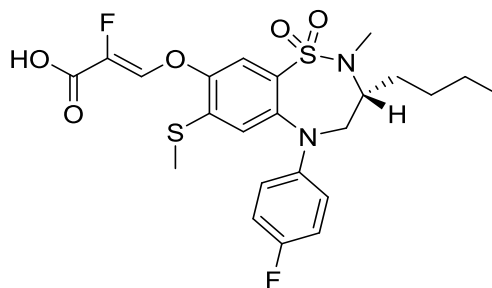
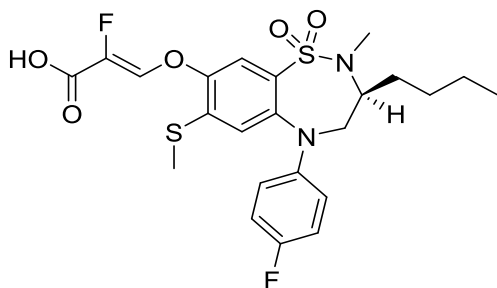
20 (Z)-3-((3-бутил-5-(4-флуорфеніл)-2-метил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилова кислота



25 Названу сполуку отримують з етил (Z)-3-((3-бутил-5-(4-флуорфеніл)-2-метил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилату (Проміжна сполука 65), відповідно до процедури як описується в Прикладі 4.

Приклади 43 та 44

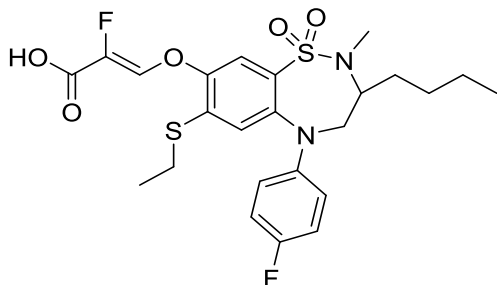
30 (S)-(Z)-3-((3-бутил-5-(4-флуорфеніл)-2-метил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилова кислота та (R)-(Z)-3-((3-бутил-5-(4-флуорфеніл)-2-метил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилова кислота



Два енантіомери рацемічної (Z)-3-((3-бутил-5-(4-флуорфеніл)-2-метил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилової кислоти (Приклад 42) розділяли з використанням хіральної SFC. Матеріал концентрували в вакуумі при 40 °С. Перша фракція елювання відповідала енантіомеру 1, та друга фракція елювання відповідала енантіомеру 2. Абсолютна конфігурація двох енантіомерів не є відомою.

Приклад 45

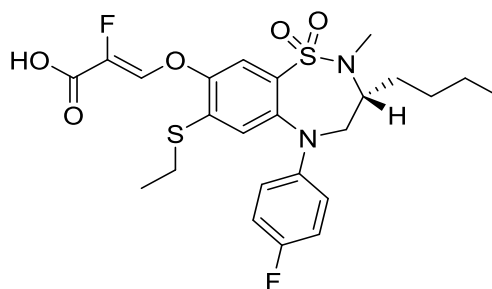
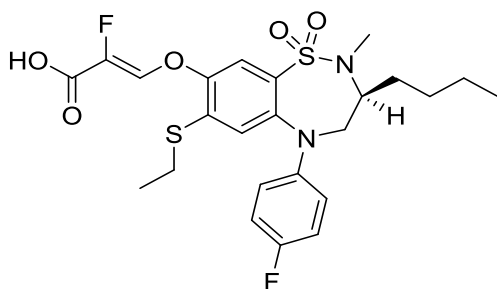
(Z)-3-((3-бутил-7-(етилтіо)-5-(4-флуорфеніл)-2-метил-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилова кислота



Названу сполуку отримують з етил (Z)-3-((3-бутил-7-(етилтіо)-5-(4-флуорфеніл)-2-метил-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилату (Проміжна сполука 66), відповідно до процедури як описується в Прикладі 4.

Приклади 46 та 47

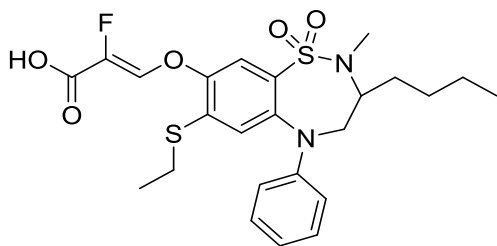
(S)-(Z)-3-((3-бутил-7-(етилтіо)-5-(4-флуорфеніл)-2-метил-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилова кислота та (R)-(Z)-3-((3-бутил-7-(етилтіо)-5-(4-флуорфеніл)-2-метил-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилова кислота



Два енантіомери рацемічної (Z)-3-((3-бутил-7-(етилтіо)-5-(4-флуорфеніл)-2-метил-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилової кислоти (Приклад 45) розділяли з використанням хіральної SFC. Матеріал концентрували в вакуумі при 40 °С. Перша фракція елювання відповідала енантіомеру 1, та друга фракція елювання відповідала енантіомеру 2. Абсолютна конфігурація двох енантіомерів не є відомою.

Приклад 48

(Z)-3-((3-бутил-7-(етилтіо)-2-метил-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилова кислота



Названу сполуку отримують з етил (Z)-3-((3-бутил-7-(етилтіо)-2-метил-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилату (Проміжна сполука 67),

5

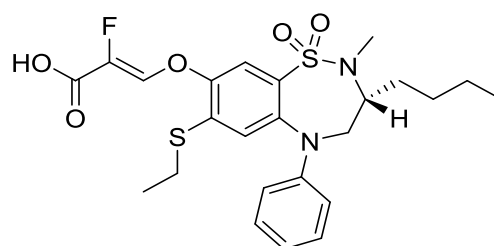
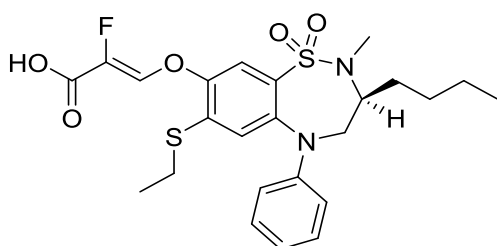
відповідно до процедури, як описується в Прикладі 4.

Приклади 49 та 50

(S)-(Z)-3-((3-бутил-7-(етилтіо)-2-метил-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилова кислота та (R)-(Z)-3-((3-бутил-7-(етилтіо)-2-метил-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилова

10

кислота



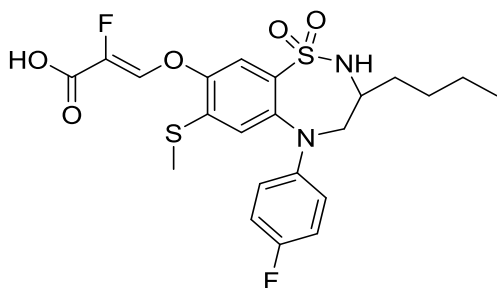
Два енантіомери рацемічної (Z)-3-((3-бутил-7-(етилтіо)-2-метил-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилової кислоти (Приклад 48) розділяли з використанням хіральної SFC. Матеріал концентрували в вакуумі при 40 °С. Перша фракція елювання відповідала енантіомеру 1, та друга фракція елювання відповідала енантіомеру 2. Абсолютна конфігурація двох енантіомерів не є відомою.

15

Приклад 51

(Z)-3-((3-бутил-5-(4-флуорфеніл)-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилова кислота

20



Названу сполуку отримують з (Z)-3-((3-бутил-5-(4-флуорфеніл)-2-(4-метоксибензил)-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилової кислоти (Проміжна сполука 69), відповідно до процедури як описується в Прикладі 10.

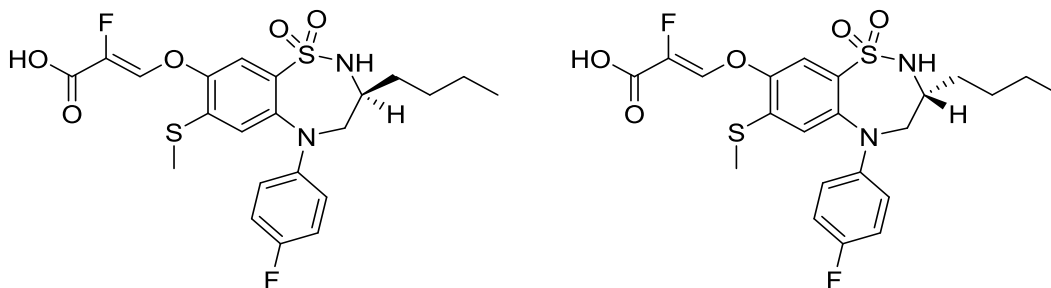
25

Приклади 52 та 53

(S)-(Z)-3-((3-бутил-5-(4-флуорфеніл)-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилова кислота та (R)-(Z)-3-((3-бутил-5-(4-флуорфеніл)-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилова

30

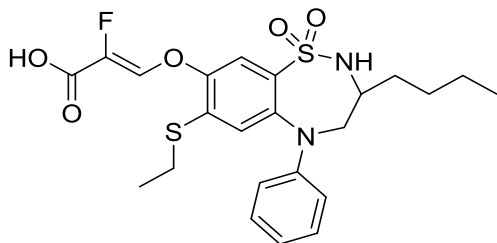
кислота



Два енантіомери рацемічної (Z)-3-((3-бутил-5-(4-флуорфеніл)-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилової кислоти (Приклад 51) розділяли з використанням хіральної SFC. Матеріал концентрували в вакуумі при 40 °С. Перша фракція елювання відповідала енантіомеру 1, та друга фракція елювання відповідала енантіомеру 2. Абсолютна конфігурація двох енантіомерів не є відомою.

Приклад 54

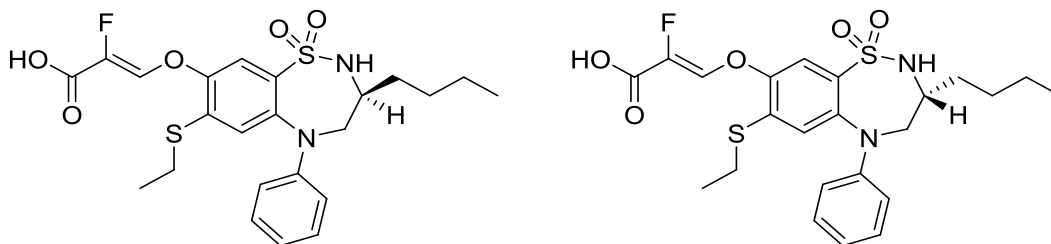
(Z)-3-((3-бутил-7-(етилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилова кислота



Названу сполуку отримують з (Z)-3-((3-бутил-7-(етилтіо)-2-(4-метоксибензил)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилової кислоти (Проміжна сполука 71), відповідно до процедури, як описується в Прикладі 10.

Приклади 55 та 56

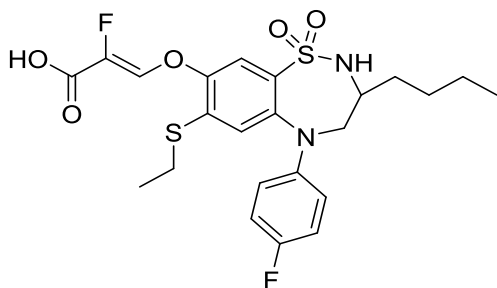
(S)-(Z)-3-((3-бутил-7-(етилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилова кислота та (R)-(Z)-3-((3-бутил-7-(етилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилова кислота



Два енантіомери рацемічної (Z)-3-((3-бутил-7-(етилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилової кислоти (Приклад 54) розділяли з використанням хіральної SFC. Матеріал концентрували в вакуумі при 40 °С. Перша фракція елювання відповідала енантіомеру 1, та друга фракція елювання відповідала енантіомеру 2. Абсолютна конфігурація двох енантіомерів не є відомою.

Приклад 57

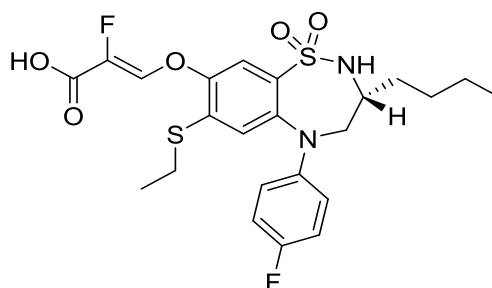
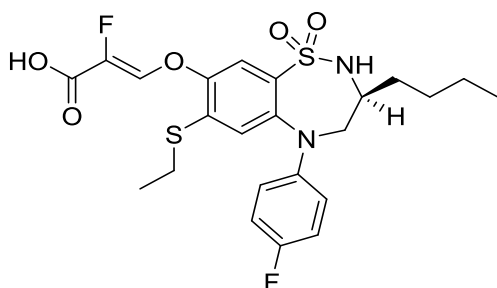
(Z)-3-((3-бутил-7-(етилтіо)-5-(4-флуорфеніл)-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилова кислота



Названу сполуку отримують з (Z)-3-((3-бутил-7-(етилтіо)-5-(4-флуорфеніл)-2-(4-метоксибензил)-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилової кислоти (Проміжна сполука 73), відповідно до процедури як описується в Прикладі 10.

Приклади 58 та 59

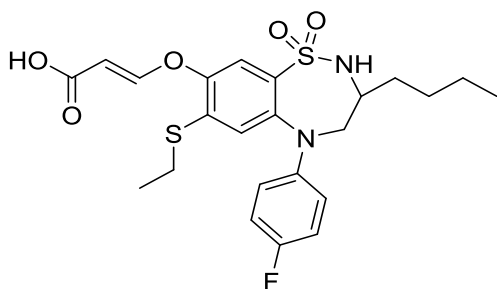
(S)-(Z)-3-((3-бутил-7-(етилтіо)-5-(4-флуорфеніл)-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилова кислота та (R)-(Z)-3-((3-бутил-7-(етилтіо)-5-(4-флуорфеніл)-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилова кислота



Два енантіомери рацемічної (Z)-3-((3-бутил-7-(етилтіо)-5-(4-флуорфеніл)-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилової кислоти (Приклад 57) розділяли з використанням хіральної SFC. Матеріал концентрували в вакуумі при 40 °С. Перша фракція елювання відповідала енантіомеру 1, та друга фракція елювання відповідала енантіомеру 2. Абсолютна конфігурація двох енантіомерів не є відомою.

Приклад 60

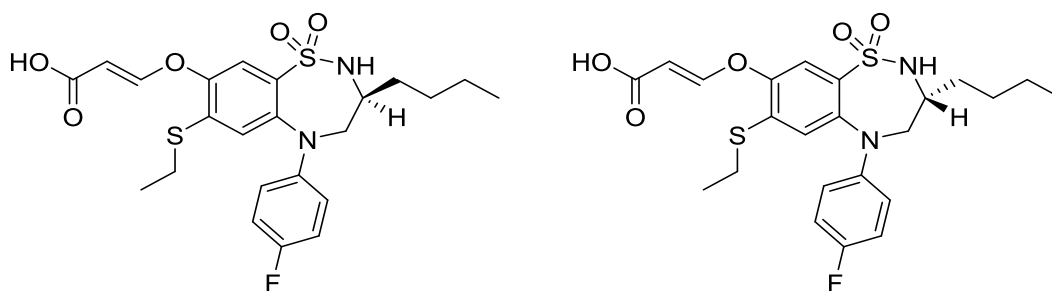
(E)-3-((3-бутил-7-(етилтіо)-5-(4-флуорфеніл)-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)оксі)акрилова кислота



Названу сполуку отримують з трет-бутил (E)-3-((3-бутил-7-(етилтіо)-5-(4-флуорфеніл)-2-(4-метоксибензил)-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)оксі)акрилової кислоти (Проміжна сполука 74), відповідно до процедури як описується в Прикладі 29.

Приклади 61 та 62

(S)-(E)-3-((3-бутил-7-(етилтіо)-5-(4-флуорфеніл)-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)оксі)акрилова кислота та (R)-(E)-3-((3-бутил-7-(етилтіо)-5-(4-флуорфеніл)-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)оксі)акрилова кислота



Два енантіомери рацемічної (Е)-3-((3-бутил-7-(етилтіо)-5-(4-флуорфеніл)-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)оксі)акрилової кислоти (Приклад 60) розділяли з використанням хіральної SFC. Матеріал концентрували в вакуумі при 40 °С. Перша фракція елювання відповідала енантіомеру 1, та друга фракція елювання відповідала енантіомеру 2. Абсолютна конфігурація двох енантіомерів не є відомою.

Біологічні аналізи

Протокол аналізу IBAT (h/m)

10000 клітин (людських або мишачих клітин із надлишковою експресією IBAT) висівали в 96-лунковий планшет (Corning CLS3809) у 200 мкл середовища MEM-альфа (Gibco 12571-063), доповненого 10 % FBS (Gibco 10438026), що містить пуроміцин (Gibco A1113803) (10 мкг/мл) та інкубували при 37 °С в 5 % CO₂ протягом 48 годин. Після інкубування середовище декантували з лунок, і клітини двічі промивали 300 мкл базального середовища MEM-альфа (без FBS). Після кожного разу декантування базального середовища MEM-альфа планшети постукували об паперовий рушник, щоб забезпечити максимальне видалення залишків середовища.

Розведення досліджуваного інгібітора (найвища досліджувана концентрація становить 10 мкМ, 3-кратне серійне розведення, 10 точок), отримані в ДМСО (Sigma D2650), додавали в інкубаційну суміш (підтримуючи 0,2 % кінцевої концентрації ДМСО), що містить 0,25 мкМ 3Н-таурохолевої кислоти (ARC ART-1368) та 5 мкМ холодної таурохолевої кислоти (Sigma T4009). Потім до лунок додавали 50 мкл інкубаційної суміші, що містить досліджувані інгібітори (у двох повторях), та планшети інкубували протягом 20 хвилин в інкубаторі з CO₂ при 37 °С. Після інкубування реакцію зупиняли, витримуючи планшети на суміші з крижаною водою протягом 2-3 хвилин, та потім інкубаційну суміш повністю відсмоктували з лунок. Лунки двічі промивали 250 мкл охолодженої неміченої 1 мМ таурохолевої кислоти, розчиненої в буферному (10 мМ) HEPES (Gibco 15630080) HBSS (Gibco 14175079) (pH 7,4). Планшети постукували об паперовий рушник після кожного промивання, щоб забезпечити максимальне видалення блокуючого буфера.

100 мкл MicroScint-20 (PerkinElmer 6013621) додавали до лунок та витримували протягом ночі при кімнатній температурі перед зчитуванням планшетів з використанням сцинтиляційного та люмінесцентного лічильника мікропланшетів TopCount NXT™ від PerkinElmer за протоколом дослідження 3Н (встановлено час зчитування на 120 секунд на лунку).

Протокол аналізу LBAT (h/m)

20000 клітин (людських або мишачих клітин із надмірною експресією LBAT) висівали в 96-лунковий планшет (Corning CLS3809) у 100 мкл середовища MEM-альфа (Gibco 12571-063), доповненого 10 % FBS (Gibco 10438026), що містить генетицин (Gibco 10131-027) (1 мг/мл) та інкубували при 37 °С в 5 % CO₂ протягом 24 годин. Після інкубування середовище декантували з лунок, та клітини двічі промивали 300 мкл базального середовища MEM-альфа (без FBS). Після кожного разу декантування базального середовища MEM-альфа планшети постукували об паперовий рушник, щоб забезпечити максимальне видалення залишків середовища.

Для LBAT людини інкубаційну суміш отримували шляхом додавання досліджуваних розведень інгібіторів (3-кратне серійне розведення в ДМСО (Sigma D2650), 10 точок) в MEM-альфа (без FBS), що містить 0,3 мкМ 3Н-таурохолевої кислоти (ARC ART-1368) та 7,5 мкМ холодної таурохолевої кислоти (Sigma T4009) (підтримуючи 0,2 % кінцеву концентрацію ДМСО). Для мишачої LBAT інкубаційну суміш отримували шляхом додавання досліджуваних розведень інгібіторів (3-кратне серійне розведення в ДМСО, 10 точок) в MEM-альфа (без FBS), що містить 0,3 мкМ 3Н-таурохолевої кислоти та 25 мкМ холодної таурохолевої кислоти, підтримуючи 0,2 % кінцеву концентрацію ДМСО).

Потім до лунок додавали 50 мкл інкубаційної суміші, що містить досліджувані інгібітори (у двох повторях), та планшети інкубували протягом 20 хвилин в інкубаторі з CO₂ при 37 °С. Після інкубування реакцію зупиняли, витримуючи планшети на суміші з крижаною водою протягом 2-3 хвилин, а потім інкубаційну суміш повністю аспірували з лунок. Лунки двічі промивали 250 мкл

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

100 мкл MicroScint-20 (PerkinElmer 6013621) додавали до лунок та витримували протягом ночі при кімнатній температурі перед тим, як зчитувати планшети з використанням сцинтиляційного та люмінесцентного лічильника мікропланшетів TopCount NXT™ від PerkinElmer за протоколом дослідження 3H (встановлено час зчитування на 120 секунд на лунку, з нормальною орієнтацією пластини).

Двоспрямований аналіз проникності (клітини Caco-2)

Клітини Caco-2 (Evotec) висівали зі щільністю 70 000 клітин/лунку в 24-лункові планшети Millicell® із вставними культурами клітин і витримували в інкубаторі (37 °C, 5 % CO₂, 95 % відн. вол.) протягом 21 дня зі зміною середовища в інші дні.

Вихідні розчини (10 mM) досліджуваних сполук, атенололу (маркер низької проникності), пропранололу (маркер високої проникності) та дигоксину (субстрат для шляху транспортування P-gr) отримували в диметилсульфоксиді (DMCO). Вихідний розчин проміжної сполуки (1 mM) отримували шляхом розбавлення 10 мкл 10 mM основного вихідного розчину 90 мкл чистого DMCO. Робочий вихідний розчин (10 мкМ) отримували шляхом розбавлення 50 мкл 1 mM в 4950 мкл буфера FaSSIF. Після додавання сполук до FaSSIF, зразки піддавали обробці ультразвуком протягом 2 годин, та центрифугували на 4000 об./хв. протягом 30 хвилин при 37 °C. 4 мл отриманого супернатанту безпосередньо використовували в аналізі. Кінцева концентрація DMCO в досліді з транспортування становила 1 %.

В день аналізу моношари Caco-2 двічі промивали транспортним буфером (HBSS, pH 7,4) та попередньо інкубували протягом 30 хвилин (37 °C, 5 % CO₂, 95 % відн. вол.) в інкубаторі. Електричний опір моношарів вимірювали з використанням системи Millicell® - ERS. Для аналізу були відібрані моношари зі значеннями трансепітеліального електричного опору (TEER) понад 350 Ом·см².

Аналіз проводили в абсорбційному (A2B) та секреторному (B2A) напрямках. Експерименти з транспортування ініціювали додаванням буфера для аналізу транспортування (буфер FaSSIF, отриманий в HBSS), що складається зі сполук, до донорського компартменту (апикальна камера A-B; базолатеральна камера B-A) в лунках з двома повторами (n=2) лунках. Буфер HBSS, що не містить лікарських засобів (pH 7,4), що містить 1 % бичачого сироваткового альбуміну (BSA), вводили в приймаючі (A-B-базолатеральний; B-A-апикальний) відсіки. Об'єм апикального та базолатерального відсіків становив 0,4 та 0,8 мл, відповідно. Після додавання дозованого розчину планшети інкубували в інкубаторі протягом 120 хвилин при 37 °C. Через 120 хвилин збирали зразки донора та приймача та співставляли матрицю (1:1, 30 мкл досліджуваного зразка + 30 мкл порожнього буфера) з протилежним буфером. Матрицю зразків для дозування (1:1, 30 мкл досліджуваного зразка + 30 мкл порожнього буфера) з протилежним буфером. Зразки обробляли шляхом додавання ацетонітрилу, що містить внутрішній стандарт (60 мкл досліджуваного зразка + 200 мкл ацетонітрилу, що містить внутрішній стандарт - толбутамід, 500 нг/мл). Зразки перемішували і центрифугували при 4000 об./хв. протягом 10 хвилин. Отриманий супернатант (100 мкл) розбавляли 100 мкл води та переносили у свіжі 96-лункові планшети. Концентрацію сполук у зразках аналізували за способом рідинної хроматографії тандемною з мас-спектрометрією (PX-MC/MC) з використанням біоаналітичного способу рівня відкриття, якщо це застосовується.

Середня уявна проникність (P_{app} , $\times 10^{-6}$ см/с) досліджуваних сполук, атенололу, пропранололу та дигоксину розраховується наступним чином:

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

де dq/dt = швидкість транспортування (швидкість транспортування сполуки в приймаючий відсік), C_0 = початкова концентрація в донорному відсіку, A = площа поверхні ефективною фільтрувальною мембраною.

Протокол аналізу на основі HepaRG

Кріоконсервовані флакони із диференційованими клітинами HepaRG (Biopredic International HPR116080) розморожують у середовищі для розморожування/посіву/загального призначення HepaRG (Biopredic International ADD670C), доповненому 200 mM глутамаксу (Gibco 35050061) згідно з протоколом, наданим Biopredic International. 70 000 клітин на лунку висівають у 96-лунковий планшет (Corning CLS3809) в 100 мкл середовища для розморожування/посіву/загального призначення, HepaRG, доповненому 200 mM глутамаксу та інкубували при 37 °C в 5 % CO₂ протягом 24 годин. Після інкубування середовище для посіву замінюють середовищем для підтримання/метаболізму HepaRG (Biopredic International

ADD620C) та інкубують протягом 6 днів із поповненням свіжого середовища для підтримання/метаболізму НераRG кожні 48 годин. Через 7 днів інкубування після посіву інкубаційне середовище декантують з лунок і клітини двічі промивають 250 мкл базального середовища William's E (Gibco 12551032). Після кожного разу декантування базального середовища William's E, чашки постукують об паперовий рушник, щоб забезпечити

максимальне видалення залишків середовища. Інкубаційну суміш готують шляхом додавання досліджуваних розведень інгібіторів (3-кратне серійне розведення в ДМСО (Sigma D2650)) у середовище Вільяма Е (базальне), що містить 0,3 мкМ 3Н-таурохолевої кислоти (ARC ART-1368) та 7,5 мкМ холодної таурохолевої кислоти (Sigma T4009) (підтримуючи 0,2 % кінцеву концентрацію ДМСО). Потім до лунок додають 50 мкл інкубаційної суміші, що містить досліджувані інгібітори (у двох повторах), та планшети інкубують протягом 30 хвилин в інкубаторі з 5 % CO₂ при 37 °С. Після інкубування реакцію зупиняють, витримуючи планшети на суміші з крижаною водою протягом 2-3 хвилин, а потім інкубаційну суміш повністю відсмоктують з лунок. Лунки двічі промивають 250 мкл охолодженої неміченої 1 мМ таурохолевої кислоти, розчиненої в буферному HEPES (Gibco 15630080) (10 мМ) HBSS (Gibco 14175079) (pH 7,4). Після кожного промивання планшети постукують об паперовий рушник, щоб забезпечити максимальне видалення блокуючого буфера.

100 мкл MicroScint-20 (PerkinElmer 6013621) додають до лунок і витримують протягом ночі при кімнатній температурі перед тим, як зчитувати планшети з допомогою сцинтиляційного та люмінесцентного лічильника мікропланшетів TopCount NXT™ від PerkinElmer за протоколом тесту 3Н (встановлено час зчитування на 120 секунд на лунку, з нормальною орієнтацією пластини).

Отримання розбавлень досліджуваної сполуки

Усі досліджувані сполуки надавали у формі порошку при кімнатній температурі. 10 мМ вихідні розчини досліджуваних сполук в ДМСО готували, розділяли на аліквоти та зберігали при -20 °С. З 10 мМ вихідного розчину досліджуваних сполук в ДМСО, отримували 3-кратне серійне розведення в ДМСО, щоб отримати загалом 10 розведень досліджуваних сполук. 0,5 мкл цього розведення в ДМСО додавали до 250 мкл базального середовища, що не містить FBS, що містить 3Н-таурохолеву кислоту та холодну таурохолеву кислоту, для приготування інкубаційної суміші.

Дослідження біодоступності

Використовували самців мишей (C57BL/6 або CD1) або щурів Вістар віком 8-9 тижнів. Для кожної досліджуваної сполуки використовували дві групи по 3 тварини в кожній. Одній групі вводили одноразову внутрішньовенну дозу 1 мг/кг (носії 100 % ДМСО) через хвостову вену, а іншій групі вводили разову пероральну дозу 10 мг/кг через зондову голку. Групу, якій вводили перорально дозу, голодували протягом ночі. Зразки крові відбирали через 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 та 24 години після внутрішньовенного введення та через 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 та 24 години після перорального введення. Зразки крові брали з підшкірної вени. Як антикоагулянт використовували 0,2 % ЕДТО. Зразки аналізували з допомогою біоаналітичного способу рівня відкриття, розробленого для оцінки досліджуваної сполуки в плазмі, використовуючи систему РХ-МС/МС.

Результати

Біологічні дані для сполук прикладів є наведеними в таблиці 8 нижче.

Таблиця 8

Приклад	hLBAT IC ₅₀ (нМ)	hIBAT IC ₅₀ (нМ)	Проникність (Caco-2)		Біодоступність (%)
			P _{app} A2B (x 10 ⁻⁶ см/с)	P _{app} B2A (x 10 ⁻⁶ см/с)	
1	9,9	10000	25,6	19,1	
2	469				
3	4,8		24	18,8	50 (C57BL/6)
4	1,9	1510	2,4	6,0	
5	28				
6	1,4	1440	2,7	5,5	26 (C57BL/6)
7	73	3333			
8	242				
9	8,2				
10	1,0	1139	0,5	1,9	
11	1,1	830			

Таблиця 8 (продовження)

Приклад	hLBAT IC ₅₀ (нМ)	hIBAT IC ₅₀ (нМ)	Проникність (Caco-2)		Біодоступність (%)
			P _{app} A2B (x 10 ⁻⁶ см/с)	P _{app} B2A (x 10 ⁻⁶ см/с)	
12	78				
13	0,6	568	3,1	9,6	61 (C57BL/6)
14	3,4				
15	2,2		14,1	13,0	50 (C57BL/6)
16	105				
17	2,3				
18	2,4	5278	15,0	9,7	
19	70	>10000			
20	4,5	1147			
21	3	644			
22	591	>10000			
23	1,0	3063	12,6	9,3	
24	0,34	265			
25	267				
26	8,7	>10000			
27	354	>10000			
28	1,9	>3333			
29	1,0	1669	7,3	17,2	
30	9,5	>10000			
31	3,4	>10000			
32	2,6	>10000	11,3	8,9	

Вплив селективних сполук LBAT на рівні жовчних кислот у сироватці крові мишей OATP KO

В дослідженнях використовували самців мишей OATP KO (Oatp1a/1b кластерні нокаутні миші, Taconic, США) віком від 8 до 9 тижнів. Після закінчення карантину та періоду акліматизації тварин рандомізували за масою тіла на дослідні групи (n=4 миші в кожній). В день експерименту відбирали вихідний зразок крові з подальшим пероральним введенням носія (0,5 % СМС, 0,1 % Tween 80) або сполуки прикладу 3, 6, 13 або 15 в зазначених дозах. Зразки крові потім збирали в різні моменти часу після дозування (вказано на кожному графіку). Крові давали можливість згорнутися, а сироватку збирали центрифугуванням при 3000 g, 4 °C протягом 15 хвилин і зберігали при -80 °C для подальшого аналізу. Загальну концентрацію жовчних кислот у кожному зразку сироватки визначали з допомогою набору CELL BIOLABS Total Bile Acids (STA631) відповідно до інструкцій виробника. Середнє значення ± SEM, n=4.

Результати є показаними на фігурах 1-4. Рівні жовчних кислот у сироватці крові перед введенням дози та під час лікування носієм коливалися від 1 до 5 мкмоль/л. Пероральне введення сполуки прикладу 13 підвищувало рівень жовчних кислот у сироватці в залежності від дози. Протягом однієї години після введення дози рівні жовчних кислот у сироватці крові зростали приблизно до 100 мкмоль/л у відповідь на 30 мг/кг сполуки прикладу 13. Сполуки з прикладів 3, 6 та 15 також підвищували рівні жовчних кислот у сироватці.

Модель PD: Оцінка досліджуваної сполуки щодо загальних рівнів жовчних кислот у самців мишей C57BL6.

Мишей C57BL/6N Тас віком 8-9 тижнів використовують для вивчення впливу модуляторів жовчних кислот на рівні жовчних кислот. Після завершення періоду карантину та акліматизації тварин рандомізують на основі маси тіла на х експериментальних груп: (i) контрольний носій та (ii) досліджувана сполука в мг/кг перорально один раз на день. Тварин обробляють досліджуваною сполукою протягом 7 днів. На 5-й день дослідження тварин окремо розміщують у свіжих клітках. На 7-й день фекалії збирають з кожної клітки, після чого відбирають кров у кожної тварини ретроорбітальним шляхом. Тварин піддають евтаназії, щоб зібрати печінку та кінцевий відділ клубової кишки від кожної тварини для подальшого аналізу. Масу тіла та споживання їжі вимірюють двічі на тиждень. Профілі ліпідів сироватки аналізують у зразках сироватки на 7-й день. Загальні жовчні кислоти в сироватці вимірюють у зразках сироватки на 7-й день. Фекальну екскрецію жовчі вимірюють у зразку фекалій на 7-й день. Печінкова експресія CYP7A1 та SHP кількісно визначають у зразках печінки на 7-й день. Тригліцериди печінки та

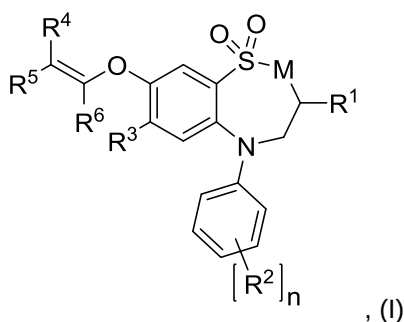
загальний холестерин аналізують у зразках печінки на 7-й день.

Модель жовчної кислоти в сечі: Оцінка досліджуваних сполук щодо рівня жовчної кислоти в сечі у самців мишей C57BL/6N.

Мишей C57BL/6N Тас віком 8-9 тижнів використовують для вивчення впливу модуляторів жовчних кислот на рівні жовчних кислот. Після завершення періоду карантину та акліматизації тварин рандомізують на основі маси тіла на х експериментальних груп: (i) контрольний носій та (ii) досліджувана сполука в мг/кг перорально один раз на день. Тварин обробляють досліджуваною сполукою протягом 7 днів. На 6-й день дослідження тварин переводять у метаболічну клітку. На 7-й день фекалії та сечу збирають з кожної метаболічної клітки, після чого відбирають кров у кожної тварини ретроорбітальним шляхом. Тварин піддають евтаназії, щоб зібрати нирки кожної тварини для подальшого аналізу. Масу тіла вимірюють двічі на тиждень. Загальний вміст жовчних кислот у сироватці крові вимірюють у зразках сироватки на 7-й день. Екскрецію жовчних кислот у фекаліях вимірюють у зразку фекалій на 7-й день. Екскрецію жовчних кислот із сечею вимірюють у зразку на 7-й день. Експресія нирками ASBT, OSTa, OSTab і MRP2 кількісно визначають в зразках на 7-й день.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (I):



де

M є вибраним з -CH₂- та -NR⁷-;

R¹ являє собою C₁₋₄алкіл;

R² є незалежно вибраним з групи, яка складається з гідрогену та галогену;

n являє собою ціле число 1;

R³ є вибраним з групи, яка складається з гідрогену та C₁₋₄алкілтію;

один з R⁴ та R⁵ являє собою карбоксил та інший з R⁴ та R⁵ є гідрогеном або флуором;

R⁶ є вибраним з групи, яка складається з гідрогену та C₁₋₄алкілу; та

R⁷ є вибраним з групи, яка складається з гідрогену та C₁₋₄алкілу;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

2. Сполука за п. 1, де R¹ являє собою C₂₋₄алкіл.

3. Сполука за п. 1 або 2, де R¹ являє собою н-бутил.

4. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-3, де R² являє собою гідроген.

5. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-4, де R³ являє собою метилтію або етилтію.

6. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-5, де R⁴ являє собою гідроген або флуор.

7. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-6, де R⁵ являє собою карбоксил.

8. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-7, де R⁶ являє собою гідроген.

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

(E)-3-((3-бутил-7-(метилтію)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін-8-іл)оксі)акрилової кислоти;

(R)-(E)-3-((3-бутил-7-(метилтію)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін-8-іл)оксі)акрилової кислоти;

(S)-(E)-3-((3-бутил-7-(метилтію)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін-8-іл)оксі)акрилової кислоти;

(Z)-3-((3-бутил-7-(метилтію)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилової кислоти;

(S)-(Z)-3-((3-бутил-7-(метилтію)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилової кислоти;

(R)-(Z)-3-((3-бутил-7-(метилтію)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін-8-

- [illegible]

- бензотіадіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилової кислоти;
 (Z)-3-((3-бутил-7-(етилтіо)-5-(4-флуорфеніл)-2-метил-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилової кислоти;
 (Z)-3-((3-бутил-7-(етилтіо)-2-метил-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилової кислоти;
 5 (Z)-3-((3-бутил-5-(4-флуорфеніл)-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилової кислоти;
 (Z)-3-((3-бутил-7-(етилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилової кислоти;
 10 (Z)-3-((3-бутил-7-(етилтіо)-5-(4-флуорфеніл)-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)-2-флуоракрилової кислоти; та
 (E)-3-((3-бутил-7-(етилтіо)-5-(4-флуорфеніл)-1,1-діоксидо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)акрилової кислоти;
 або її фармацевтично прийнятна сіль.
- 15 10. Фармацевтична композиція, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким одним з пп. 1-9 та один або більше фармацевтично прийнятних ексципієнтів.
11. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-9 для застосування як лікарського засобу.
12. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-9 для застосування в лікуванні серцево-судинного захворювання, гіперхолестеринемії; розладів метаболізму жирних кислот; цукрового діабету
- 20 типу 1 та типу 2; ускладнень від цукрового діабету, включаючи катаракту, мікро- та макросудинні захворювання, ретинопатію, нейропатію, нефропатію та уповільнене загоєння ран, ішемію тканин, діабетичну стопу, артеріосклероз, інфаркт міокарда, гострий коронарний синдром, нестабільну стенокардію, стабільну стенокардію, інсульт, оклюзійні захворювання периферичних артерій, кардіоміопатію, серцеву недостатність, порушення серцевого ритму та рестеноз судин; захворювань, пов'язаних з діабетом, таких як резистентність до інсуліну
- 25 (порушення гомеостазу глюкози), гіперглікемія, гіперінсулінемія, підвищені рівні жирних кислот або гліцерину в крові, ожиріння, дисліпідемія, гіперліпідемія, включаючи гіпертригліцеридемію, метаболічний синдром (синдром X), атеросклероз і гіпертонія.
13. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-9 для застосування в лікуванні захворювання або розладу шлунково-кишкового тракту, такого як закреп (включаючи хронічний закреп, функціональний закреп, хронічний ідіопатичний закреп (CIC), періодичний/спорадичний закреп, вторинний закреп внаслідок цукрового діабету, вторинний закреп внаслідок інсульту, вторинний
- 30 закреп внаслідок хронічної хвороби нирок, вторинний закреп внаслідок розсіяного склерозу, закреп внаслідок хвороби Паркінсона, закреп внаслідок системної склеродермії, закреп, спричинений ліками, синдром подразненого кишечника із закрепом (IBS-C), змішаний синдром подразненого кишечника (IBS-M), педіатричний функціональний закреп та закреп, спричинений опіоїдами; хвороба Крона; первинна мальабсорбція жовчних кислот; синдром подразненого кишечника (IBS); запальне захворювання кишечника (IBD); запалення клубової кишки; та рефлюксна хвороба та її ускладнення, такі як стравохід Барретта, жовчний рефлюкс-езофагіт і жовчний рефлюкс-гастрит.
- 40 14. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-9 для застосування в лікуванні захворювання або розладу печінки, такого як успадковане метаболічне порушення печінки; вроджені порушення синтезу жовчних кислот; вроджені аномалії жовчовивідних шляхів; атрезія жовчних шляхів; біліарна атрезія після Касаї; атрезія жовчовивідних шляхів після трансплантації печінки; неонатальний гепатит; неонатальний холестаза; спадкові форми холестазу; церебротендіальний ксантоматоз; вторинний дефект синтезу жовчних кислот (ЖК); синдром Зеллвегера; захворювання печінки, асоційоване з кістозним фіброзом; дефіцит альфа-1-антитрипсину; синдром Алагілля (ALGS); синдром Байлера; первинний дефект синтезу ЖК; прогресуючий сімейний внутрішньопечінковий холестаза (PFIC), включаючи PFIC-1, PFIC-2, PFIC-3 та
- 50 неуточнений PFIC, PFIC після біліарного відведення та PFIC після трансплантації печінки; доброякісний рецидивний внутрішньопечінковий холестаза (BRIC), включаючи BRIC1, BRIC2 та неуточнений BRIC, BRIC після відведення 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 при синдромі Дауна; медикаментозний холестаза; внутрішньопечінковий холестаза вагітності (жовтяниця під час вагітності); внутрішньопечінковий холестаза; позапечінковий холестаза; холестаза, пов'язаний з парентеральним харчуванням (PNAC); низький фосфоліпід-асоційований холестаза; лімфедемний холестазний синдром 1 (LSC1); первинний склерозуючий холангіт (PSC); імуноглобулін G4-асоційований холангіт; первинний біліарний холангіт; жовчнокам'яна хвороба (біліліті); біліарний літіаз; холедохолітіаз; жовчнокам'яний
- 60

панкреатит; хвороба Каролі; малігнізацію жовчних проток; злоякісне утворення, що викликає обструкцію жовчовивідного дерева; жовчні стриктури; СНІД-холангіопатія; ішемічна холангіопатія; свербіж внаслідок холестазу або жовтяниці; панкреатит; хронічні аутоімунні захворювання печінки, що призводять до прогресуючого холестазу; стеатоз печінки; 5 алкогольний гепатит; гостра жирова дистрофія печінки; ожиріння печінки вагітності; медикаментозний гепатит; порушення перевантаження залізом; вроджений дефект синтезу жовчних кислот типу 1 (BAS тип 1); медикаментозне ураження печінки (DILI); фіброз печінки; вроджений фіброз печінки; цироз печінки; гістіоцитоз клітин Лангерганса (LCH); неонатальний іхтіозний склерозуючий холангіт (NISCH); еритропоетична протопорфірія (EPP); ідіопатична 10 дуктопенія дорослого віку (IAD); ідіопатичний неонатальний гепатит (IHГ); несиндромальна недостатність міжчасточкових жовчних проток (NS PILBD); дитячий цироз печінки північноамериканських індіанців (NAIC); саркоїдоз печінки; амілоїдоз; некротичний ентероколіт; токсичність жовчних кислот у сироватці крові, включаючи порушення серцевого ритму (наприклад, фібриляція передсердь) на фоні аномального профілю жовчних кислот у сироватці 15 крові, кардіоміопатію, пов'язана з цирозом печінки ("холекардію"), та виснаження скелетних м'язів, пов'язане з холестатичним захворюванням печінки; полікістоз 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; та холестаза, спричинений пухлинами та новоутвореннями печінки, жовчних шляхів і 20 підшлункової залози.

15. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-9, для застосування в лікуванні абеталіпопротеїнемії, сімейної гіпобеталіпопротеїнемії (FHBL), хвороби затримки хіломікронів (CRD) та ситостеролемії; гіпервітамінозу та остеопетрозу; гіпертонії; гломерулярної гіперфільтрації; полікістозу нирок (PKD), включаючи аутосомно-домінантний полікістоз нирок (ADPKD) і 25 аутосомно-рецесивний полікістоз нирок (ARPKD); та свербіж при нирковій недостатності; або для застосування в захисті від ушкодження нирок, пов'язаного з печінкою або метаболічним захворюванням.

16. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-9 для застосування в попередженні серцево-судинного захворювання, гіперхолестеринемії; розладів метаболізму жирних кислот; цукрового діабету 30 типу 1 та типу 2; ускладнень від цукрового діабету, включаючи катаракту, мікро- та макросудинні захворювання, ретинопатію, нейропатію, нефропатію та уповільнене загоєння ран, ішемію тканин, діабетичну стопу, артеріосклероз, інфаркт міокарда, гострий коронарний синдром, нестабільну стенокардію, стабільну стенокардію, інсульт, оклюзійні захворювання периферичних артерій, кардіоміопатію, серцеву недостатність, порушення серцевого ритму та 35 рестеноз судин; захворювань, пов'язаних з діабетом, таких як резистентність до інсуліну (порушення гомеостазу глюкози), гіперглікемія, гіперінсулінемія, підвищені рівні жирних кислот або гліцерину в крові, ожиріння, дисліпідемія, гіперліпідемія, включаючи гіпертригліцеридемію, метаболічний синдром (синдром X), атеросклероз і гіпертонія.

17. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-9, для застосування в попередженні захворювання та 40 розладу шлунково-кишкового тракту, такого як закреп (включаючи хронічний закреп, функціональний закреп, хронічний ідіопатичний закреп (CIC), періодичний/спорадичний закреп, вторинний закреп внаслідок цукрового діабету, вторинний закреп внаслідок інсульту, вторинний закреп внаслідок хронічної хвороби нирок, вторинний закреп внаслідок розсіяного склерозу, 45 закреп внаслідок хвороби Паркінсона, закреп внаслідок системної склеродермії, закреп, спричинений ліками, синдром подразненого кишечника із закрепом (IBS-C), змішаний синдром подразненого кишечника (IBS-M), педіатричний функціональний закреп та закреп, спричинений опіоїдами; хвороба Крона; первинна мальабсорбція жовчних кислот; синдром подразненого кишечника (IBS); запальне захворювання кишечника (IBD); запалення клубової кишки; та рефлюксна хвороба та її ускладнення, такі як стравохід Барретта, жовчний рефлюкс-езофагіт і 50 жовчний рефлюкс-гастрит.

18. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-9 для застосування в попередженні захворювання або 55 розладу печінки, такого як успадковане метаболічне порушення печінки; вроджені порушення синтезу жовчних кислот; вроджені аномалії жовчовивідних шляхів; атрезія жовчних шляхів; біліарна атрезія після Касаї; атрезія жовчовивідних шляхів після трансплантації печінки; неонатальний гепатит; неонатальний холестаза; спадкові форми холестазу; церебротендіальний ксантоматоз; вторинний дефект синтезу ЖК; синдром Зеллвегера; захворювання печінки, асоційоване з кістозним фіброзом; дефіцит альфа-1-антитрипсину; синдром Алагілля (ALGS); синдром Байлера; первинний дефект синтезу ЖК; прогресуючий сімейний внутрішньопечінковий холестаза (PFIC), включаючи PFIC-1, PFIC-2, PFIC-3 та неуточнений PFIC, 60 PFIC після біліарного відведення та PFIC після трансплантації печінки; доброякісний

- рецидивний внутрішньопечінковий холестаз (BRIC), включаючи BRIC1, BRIC2 та неуточнений BRIC, BRIC після відведення 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; холестаз; холестаз при синдромі Дауна; медикаментозний холестаз; внутрішньопечінковий холестаз вагітності (жовтяниця під час вагітності); внутрішньопечінковий холестаз; позапечінковий холестаз; холестаз, пов'язаний з парентеральним харчуванням (PNAC); низький фосфоліпід-асоційований холестаз; лімфедемний холестази́йний синдром 1 (LSC1); первинний склерозуючий холангіт (PSC); імуноглобулін G4-асоційований холангіт; первинний біліарний холангіт; жовчнокам'яна хвороба (біліліти); біліарний літіаз; холедохолітіаз; жовчнокам'яний панкреатит; хвороба Каролі; малігнізацію жовчних проток; злоякісне утворення, що викликає обструкцію жовчовивідного дерева; жовчні стриктури; СНІД-холангіопатія; ішемічна холангіопатія; свербіж внаслідок холестазу або жовтяниці; панкреатит; хронічні аутоімунні захворювання печінки, що призводять до прогресуючого холестазу; стеатоз печінки; алкогольний гепатит; гостра жирова дистрофія печінки; ожиріння печінки вагітності; медикаментозний гепатит; порушення перевантаження залізом; вроджений дефект синтезу жовчних кислот типу 1 (BAS тип 1); медикаментозне ураження печінки (DILI); фіброз печінки; вроджений фіброз печінки; цироз печінки; гістіоцитоз клітин Лангерганса (LCH); неонатальний іхтіозний склерозуючий холангіт (NISCH); еритропоетична протопорфірія (EPP); ідіопатична дуктопенія дорослого віку (IAD); ідіопатичний неонатальний гепатит (IHG); несиндромальна недостатність міжчасточкових жовчних проток (NS PILBD); дитячий цироз печінки північноамериканських індіанців (NAIC); саркоїдоз печінки; амілоїдоз; некротичний ентероколіт; токсичність жовчних кислот у сироватці крові, включаючи порушення серцевого ритму (наприклад, фібриляція передсердь) на фоні аномального профілю жовчних кислот у сироватці крові, кардіоміопатію, пов'язана з цирозом печінки ("холекардію"), та виснаження скелетних м'язів, пов'язане з холестатичним захворюванням печінки; полікістоз 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; та холестаз, спричинений пухлинами та новоутвореннями печінки, жовчних шляхів і підшлункової залози.
19. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-9 для застосування в попередженні абеталіпопротеїнемії, сімейної гіпобеталіпопротеїнемії (FHBL), хвороби затримки хіломікронів (CRD) та ситостеролемії; гіпервітамінозу та остеопетрозу; гіпертонії; гломерулярної гіперфільтрації; полікістозу нирок (PKD), включаючи аутосомно-домінантний полікістоз нирок (ADPKD) і аутосомно-рецесивний полікістоз нирок (ARPKD); та свербіжу при нирковій недостатності; або для застосування в захисті від ушкодження нирок, пов'язаного з печінкою або метаболічним захворюванням.

Пр. 3

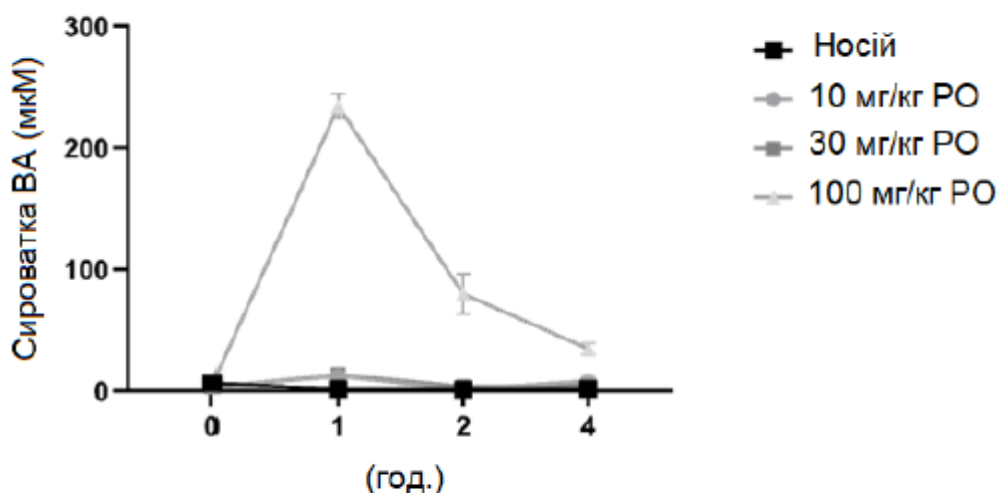
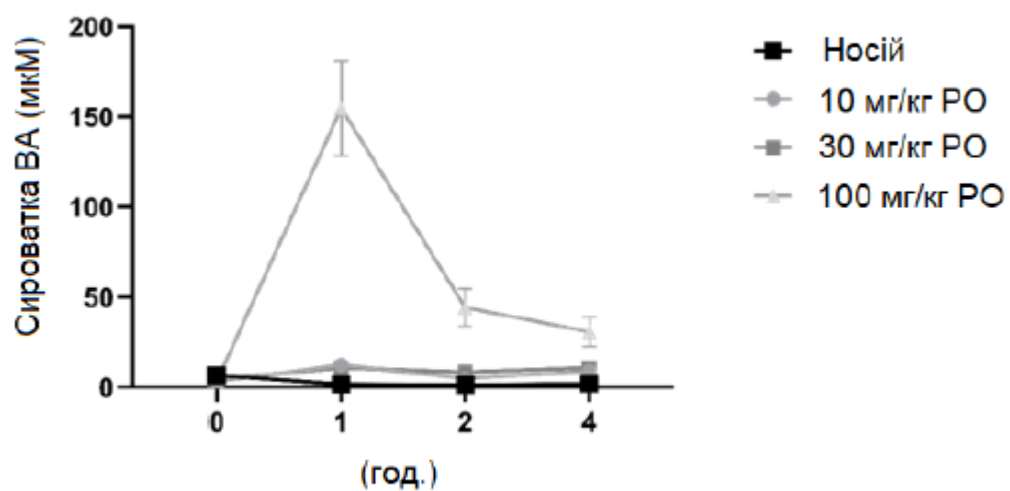


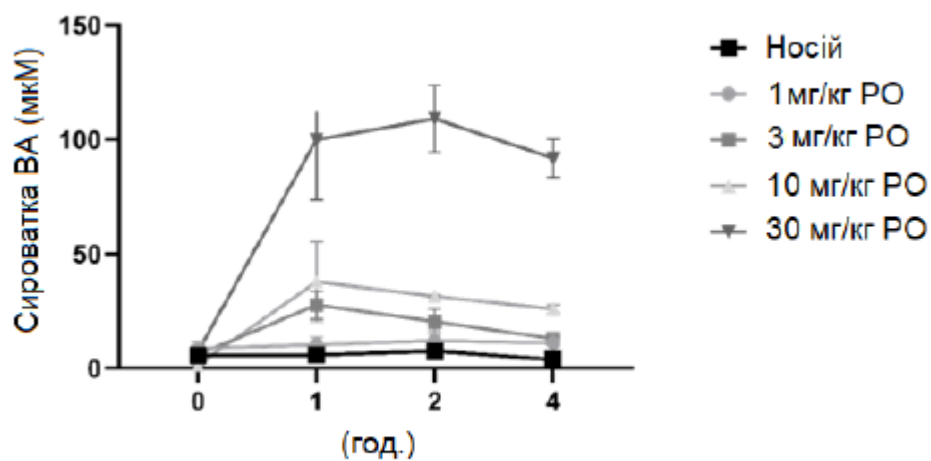
Fig. 1

Пр. 6



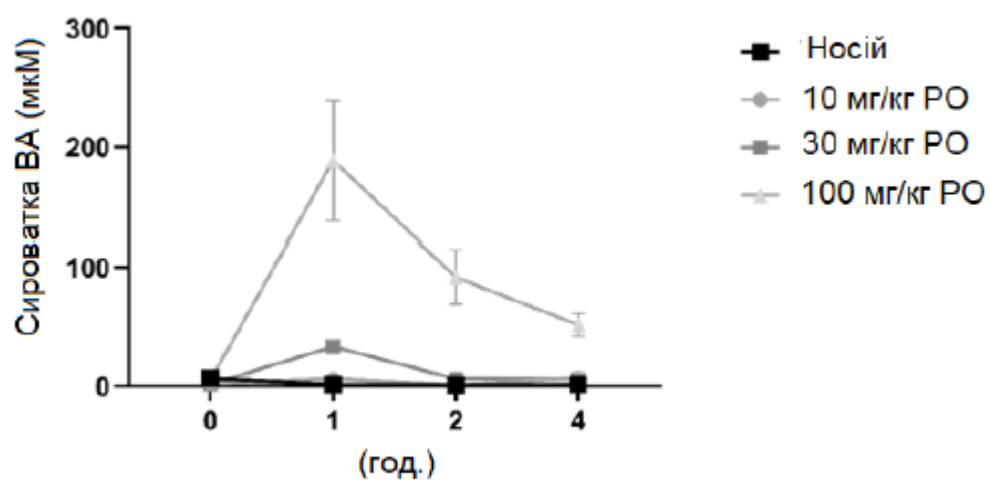
Фіг. 2

Пр. 13



Фіг. 3

Пр. 15



Фіг. 4