

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202393031 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.02.28

(22) Дата подачи заявки  
2022.06.03

(51) Int. Cl. C07D 281/10 (2006.01)  
C07D 285/36 (2006.01)  
A61P 1/16 (2006.01)  
A61K 31/554 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЯ БЕНЗОТИА(ДИ)АЗЕПИНА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ  
МОДУЛЯТОРОВ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ

(31) 202111024711  
(32) 2021.06.03  
(33) IN  
(86) PCT/EP2022/065165  
(87) WO 2022/253997 2022.12.08  
(71) Заявитель:  
АЛБИБРЕО АБ (SE)

(72) Изобретатель:  
Йиллберг Пер-Йёран, Старке  
Ингемар (SE), Кулкарни Сантош С.  
(IN)  
(74) Представитель:  
Билык А.В., Поликарпов А.В.,  
Соколова М.В., Путинцев А.И.,  
Черкас Д.А., Игнатьев А.В., Дмитриев  
А.В., Бельтюкова М.В. (RU)

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

202393031 A1

202393031 A1

## **СОЕДИНЕНИЯ БЕНЗОТИА(ДИ)АЗЕПИНА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ**

### **ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ**

В данной заявке испрашивается приоритет согласно заявке на патент Индии No. 202111024711, поданной 3 июня 2021 года, описание которой включено в данное описание ссылкой во всей ее полноте.

### **ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ**

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

### **ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ**

Желчные кислоты представляют собой физиологические детергенты, которые играют важную роль в кишечной абсорбции и транспорте липидов, питательных веществ и витаминов. Они также являются сигнальными молекулами, которые активируют ядерные рецепторы и сигнальные пути клеток, которые регулируют липидный, глюкозный и энергетический метаболизм. Желчные кислоты являются стероидными кислотами, которые синтезируются из холестерина в печени и хранятся в желчном пузыре в виде смешанных мицелл. Во время пищеварения двенадцатиперстная кишка инициирует выброс гормонов, которые вызывают сокращение желчного пузыря, тем самым высвобождая желчные кислоты в тонком кишечнике, где они обеспечивают всасывание жирорастворимых витаминов и холестерина. Когда желчные кислоты достигают подвздошной кишки, они реадсорбируются из кишечника и секретируются в кровь портальной вены для возвращения в печень через портальное венозное кровообращение. Таким образом, более 90% желчных кислот перерабатываются и возвращаются в печень. Эти желчные кислоты затем транспортируются через синусоидальную мембрану гепатоцитов и повторно секретируются через канальцевую мембрану в желчь. При первом прохождении 75-90%

желчных кислот поглощаются гепатоцитами, завершая один цикл энтерогепатической циркуляции. Фракция желчных кислот, которая не выводится печенью, попадает в системный кровоток, где свободные желчные кислоты фильтруются почечными клубочками, эффективно регенерируются в проксимальных канальцах и выводятся обратно в большой круг кровообращения. Интересно, что наибольшая часть желчных кислот, секретируемых через канальцевую мембрану в желчь, поступает из рециркулирующего пула, и менее 10% приходится на новый синтез в печени *de novo*. Небольшая часть желчных кислот, которая не реабсорбируется в подвздошной кишке, достигает толстой кишки. Внутри просвета кишечника первичные желчные кислоты превращаются во вторичные желчные кислоты под действием кишечных бактерий, главным образом, в результате реакций одинарного или двойного дегидроксилирования стероидного ядра. Желчные кислоты, которые не всасываются в кишечнике, затем выводятся с калом.

В целом, эффективная транспортная система помогает поддерживать постоянный пул желчных кислот, обеспечивая достаточно высокие уровни конъюгированных желчных кислот в тонком кишечнике, чтобы способствовать всасыванию липидов, а также снизить бактериальную нагрузку на тонкий кишечник. Эта система также минимизирует потерю желчных кислот с калом и мочой и защищает кишечные и гепатобилиарные компартменты, устраняя потенциально цитотоксические детергенты (согласно обзорам Kusters и Karpen (*Xenobiotica* 2008, vol. 38, p. 1043-1071); Chiang (*J. Lipid Res.* 2009, vol. 50, p. 1955-1966); и Dawson (*Handb. Exp. Pharmacol.* 2011, vol. 201, p. 169-203)).

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

Реабсорбция желчных кислот в подвздошной кишке может подавляться соединениями-ингибиторами апикального натрий-зависимого переносчика желчных кислот (ASBT). Сообщалось, что ингибирование реабсорбции желчных кислот полезно в лечении некоторых заболеваний, включая дислипидемию, диабет, ожирение, запоры, холестатические заболевания печени, неалкогольный стеатогепатит и другие заболевания печени. Ряд соединений-ингибиторов ASBT был раскрыт за последние десятилетия, см.,

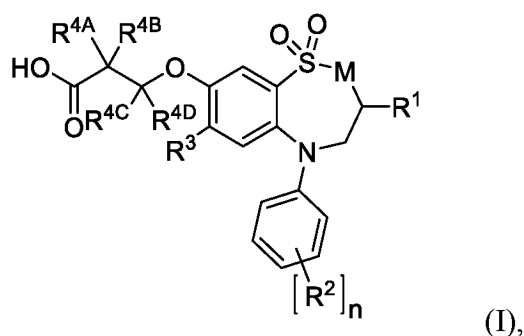
например, WO 93/16055, WO 94/18183, WO 94/18184, WO 96/05188, WO 96/08484, WO 96/16051, WO 97/33882, WO 98/03818, WO 98/07449, WO 98/40375, WO 99/35135, WO 99/64409, WO 99/64410, WO 00/47568, WO 00/61568, WO 00/38725, WO 00/38726, WO 00/38727, WO 00/38728, WO 00/38729, WO 01/66533, WO 01/68096, WO 02/32428, WO 02/50051, WO 03/020710, WO 03/022286, WO 03/022825, WO 03/022830, WO 03/061663, WO 03/091232, WO 03/106482, WO 2004/006899, WO 2004/076430, WO 2007/009655, WO 2007/009656, WO 2011/137135, WO 2019/234077, WO 2020/161216, WO 2020/161217, DE 19825804, EP 864582, EP 489423, EP 549967, EP 573848, EP 624593, EP 624594, EP 624595, EP 624596, EP 0864582, EP 1173205, EP 1535913 и EP 3210977.

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

### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

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

В первом аспекте изобретение относится к соединению формулы (I)



где

M выбран из -CH<sub>2</sub>- и -NR<sup>5</sup>-;

R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub>алкил;

R<sup>2</sup> независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксигруппы, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>галогеналкила, C<sub>1-4</sub>алкокси, C<sub>1-4</sub>галогеналкокси, циано, нитро, amino, N-(C<sub>1-4</sub>алкил)амино, N,N-ди(C<sub>1-4</sub>алкил)амино, C<sub>1-6</sub>алкилкарбониламино, C<sub>3-</sub>

6циклоалкилкарбониламино,  $N$ -( $C_{1-4}$ алкил)аминокарбонила,  $N,N$ -ди( $C_{1-4}$ алкил)аминокарбонила,  $C_{1-4}$ алкилоксикарбониламино,  $C_{3-6}$ циклоалкилоксикарбонил-амино,  $C_{1-4}$ алкилсульфонамидо и  $C_{3-6}$ циклоалкилсульфонамидо;

$n$  равен целому числу 1, 2 или 3;

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

$R^{4A}$  и  $R^{4B}$  каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксид,  $C_{1-4}$ алкила и  $C_{1-4}$ алкокси; или  $R^{4A}$  и  $R^{4B}$ , вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-5-членное насыщенное карбоциклическое кольцо;

$R^{4C}$  и  $R^{4D}$  каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода и  $C_{1-4}$ алкила; и

$R^5$  выбран из группы, состоящей из водорода и  $C_{1-4}$ алкила;

или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых воплощениях  $R^1$  представляет собой  $C_{2-4}$ алкил. В предпочтительном воплощении  $R^1$  представляет собой  $n$ -пропил. В другом предпочтительном воплощении  $R^1$  представляет собой  $n$ -бутил.

В некоторых воплощениях  $R^2$  выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора, брома, гидроксид, метокси, amino, метиламино и диметиламино. В предпочтительном воплощении  $n$  равен 1, т.е. фенильное кольцо замещено только одним заместителем  $R^2$ . В другом предпочтительном воплощении  $R^2$  находится в *para*-положении.

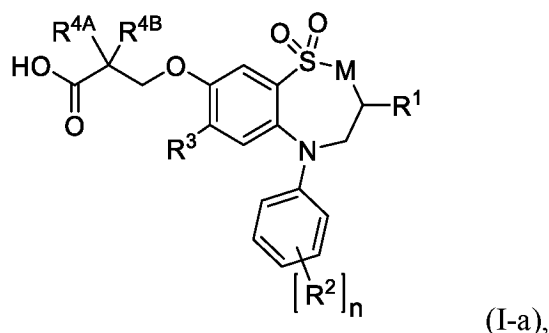
В некоторых воплощениях  $R^3$  выбран из группы, состоящей из фтора, хлора, брома, метила, циклопропила, метокси, этокси, метилтио, этилтио, amino, метиламино и диметиламино.

В некоторых воплощениях  $R^{4A}$  и  $R^{4B}$  каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксид,  $C_{1-4}$ алкила и  $C_{1-4}$ алкокси, или  $R^{4A}$  и  $R^{4B}$ , вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо. В некоторых воплощениях  $R^{4A}$  и  $R^{4B}$  каждый независимо представляет собой фтор, метил или метокси, или вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо.

В некоторых воплощениях  $R^{4C}$  и  $R^{4D}$  каждый независимо представляет собой водород или метил. В некоторых воплощениях  $R^{4C}$  и  $R^{4D}$  каждый независимо представляет собой водород.

В некоторых воплощениях  $R^5$  представляет собой водород. В некоторых воплощениях  $R^5$  представляет собой метил.

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



где

$M$  выбран из группы, состоящей из  $-CH_2-$ ,  $-NH-$  и  $-NCH_3-$ ;

$R^1$  представляет собой  $C_{2-4}$ алкил;

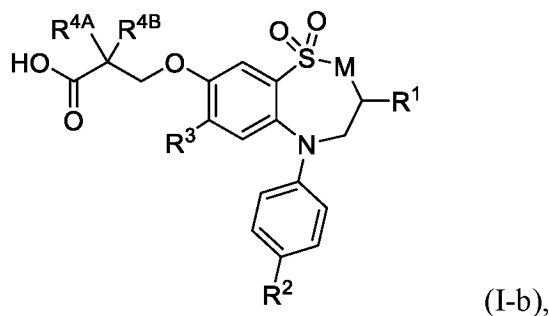
$R^2$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксигруппы,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ галогеналкила,  $C_{1-4}$ алкокси,  $C_{1-4}$ галогеналкокси, амина,  $N$ -( $C_{1-4}$ алкил)амино,  $N,N$ -ди( $C_{1-4}$ алкил)амино;

$n$  равен целому числу 1 или 2;

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

$R^{4A}$  и  $R^{4B}$  каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксигруппы,  $C_{1-4}$ алкила и  $C_{1-4}$ алкокси, или  $R^{4A}$  и  $R^{4B}$ , вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо; или его фармацевтически приемлемую соль.

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



где

$M$  выбран из группы, состоящей из  $-CH_2-$ ,  $-NH-$  и  $-N(CH_3)-$ ;

$R^1$  представляет собой  $C_{2-4}$ алкил, более предпочтительно *n*-пропил или *n*-бутил;

$R^2$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора, брома, гидроксид, метокси, амина, метиламина, диметиламина;

$R^3$  выбран из группы, состоящей из фтора, хлора, брома, метила, циклопропила, метокси, этокси, метилтио, этилтио, амина, метиламина и диметиламина;

$R^{4A}$  и  $R^{4B}$  каждый независимо представляет собой водород, фтор, метил, метокси или этокси, или вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо;

или его фармацевтически приемлемую соль.

Предпочтительные соединения по изобретению представляют собой соединения формулы (I-b), как определено выше, где M,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^{4A}$  и  $R^{4B}$  являются такими, как указано в Таблице 1 ниже, или их фармацевтически приемлемую соль:

**Таблица 1**

| M                | $R^1$                                           | $R^2$ | $R^3$                            | $R^{4A}$                           | $R^{4B}$        |
|------------------|-------------------------------------------------|-------|----------------------------------|------------------------------------|-----------------|
| CH <sub>2</sub>  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H     | SCH <sub>3</sub>                 | CH <sub>3</sub>                    | CH <sub>3</sub> |
| CH <sub>2</sub>  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H     | SCH <sub>3</sub>                 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - |                 |
| CH <sub>2</sub>  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H     | SCH <sub>3</sub>                 | F                                  | F               |
| CH <sub>2</sub>  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | F     | SCH <sub>3</sub>                 | CH <sub>3</sub>                    | CH <sub>3</sub> |
| CH <sub>2</sub>  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | F     | SCH <sub>3</sub>                 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - |                 |
| CH <sub>2</sub>  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | F     | SCH <sub>3</sub>                 | F                                  | F               |
| NH               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H     | SCH <sub>3</sub>                 | CH <sub>3</sub>                    | CH <sub>3</sub> |
| NH               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H     | SCH <sub>3</sub>                 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - |                 |
| NH               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H     | SCH <sub>3</sub>                 | F                                  | F               |
| NH               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | F     | SCH <sub>3</sub>                 | CH <sub>3</sub>                    | CH <sub>3</sub> |
| NH               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | F     | SCH <sub>3</sub>                 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - |                 |
| NH               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | F     | SCH <sub>3</sub>                 | F                                  | F               |
| NCH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H     | SCH <sub>3</sub>                 | CH <sub>3</sub>                    | CH <sub>3</sub> |
| NCH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H     | SCH <sub>3</sub>                 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - |                 |
| NCH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H     | SCH <sub>3</sub>                 | F                                  | F               |
| NCH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | F     | SCH <sub>3</sub>                 | CH <sub>3</sub>                    | CH <sub>3</sub> |
| NCH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | F     | SCH <sub>3</sub>                 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - |                 |
| NCH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | F     | SCH <sub>3</sub>                 | F                                  | F               |
| CH <sub>2</sub>  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H     | SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                    | CH <sub>3</sub> |

| M                | R <sup>1</sup>                                  | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>                   | R <sup>4A</sup>                    | R <sup>4B</sup> |
|------------------|-------------------------------------------------|----------------|----------------------------------|------------------------------------|-----------------|
| CH <sub>2</sub>  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H              | SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - |                 |
| CH <sub>2</sub>  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H              | SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | F                                  | F               |
| CH <sub>2</sub>  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | F              | SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                    | CH <sub>3</sub> |
| CH <sub>2</sub>  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | F              | SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - |                 |
| CH <sub>2</sub>  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | F              | SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | F                                  | F               |
| NH               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H              | SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                    | CH <sub>3</sub> |
| NH               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H              | SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - |                 |
| NH               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H              | SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | F                                  | F               |
| NH               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | F              | SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                    | CH <sub>3</sub> |
| NH               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | F              | SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - |                 |
| NH               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | F              | SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | F                                  | F               |
| NCH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H              | SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                    | CH <sub>3</sub> |
| NCH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H              | SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - |                 |
| NCH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H              | SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | F                                  | F               |
| NCH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | F              | SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                    | CH <sub>3</sub> |
| NCH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | F              | SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - |                 |
| NCH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | F              | SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | F                                  | F               |
| CH <sub>2</sub>  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H              | N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub>                    | CH <sub>3</sub> |
| CH <sub>2</sub>  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H              | N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - |                 |
| CH <sub>2</sub>  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H              | N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | F                                  | F               |
| CH <sub>2</sub>  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | F              | N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub>                    | CH <sub>3</sub> |
| CH <sub>2</sub>  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | F              | N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - |                 |
| CH <sub>2</sub>  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | F              | N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | F                                  | F               |
| NH               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H              | N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub>                    | CH <sub>3</sub> |
| NH               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H              | N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - |                 |
| NH               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H              | N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | F                                  | F               |
| NH               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | F              | N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub>                    | CH <sub>3</sub> |
| NH               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | F              | N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - |                 |
| NH               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | F              | N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | F                                  | F               |
| NCH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H              | N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub>                    | CH <sub>3</sub> |
| NCH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H              | N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - |                 |
| NCH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H              | N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | F                                  | F               |

| M                | R <sup>1</sup>                                                  | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>                   | R <sup>4A</sup>                    | R <sup>4B</sup> |
|------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------|----------------------------------|------------------------------------|-----------------|
| NCH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                 | F              | N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub>                    | CH <sub>3</sub> |
| NCH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                 | F              | N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - |                 |
| NCH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                 | F              | N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | F                                  | F               |
| CH <sub>2</sub>  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H              | SCH <sub>3</sub>                 | CH <sub>3</sub>                    | CH <sub>3</sub> |
| CH <sub>2</sub>  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H              | SCH <sub>3</sub>                 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - |                 |
| CH <sub>2</sub>  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H              | SCH <sub>3</sub>                 | F                                  | F               |
| CH <sub>2</sub>  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | F              | SCH <sub>3</sub>                 | CH <sub>3</sub>                    | CH <sub>3</sub> |
| CH <sub>2</sub>  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | F              | SCH <sub>3</sub>                 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - |                 |
| CH <sub>2</sub>  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | F              | SCH <sub>3</sub>                 | F                                  | F               |
| NH               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H              | SCH <sub>3</sub>                 | CH <sub>3</sub>                    | CH <sub>3</sub> |
| NH               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H              | SCH <sub>3</sub>                 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - |                 |
| NH               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H              | SCH <sub>3</sub>                 | F                                  | F               |
| NH               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | F              | SCH <sub>3</sub>                 | CH <sub>3</sub>                    | CH <sub>3</sub> |
| NH               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | F              | SCH <sub>3</sub>                 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - |                 |
| NH               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | F              | SCH <sub>3</sub>                 | F                                  | F               |
| NCH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H              | SCH <sub>3</sub>                 | CH <sub>3</sub>                    | CH <sub>3</sub> |
| NCH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H              | SCH <sub>3</sub>                 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - |                 |
| NCH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H              | SCH <sub>3</sub>                 | F                                  | F               |
| NCH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | F              | SCH <sub>3</sub>                 | CH <sub>3</sub>                    | CH <sub>3</sub> |
| NCH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | F              | SCH <sub>3</sub>                 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - |                 |
| NCH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | F              | SCH <sub>3</sub>                 | F                                  | F               |
| CH <sub>2</sub>  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H              | SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                    | CH <sub>3</sub> |
| CH <sub>2</sub>  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H              | SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - |                 |
| CH <sub>2</sub>  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H              | SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | F                                  | F               |
| CH <sub>2</sub>  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | F              | SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                    | CH <sub>3</sub> |
| CH <sub>2</sub>  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | F              | SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - |                 |
| CH <sub>2</sub>  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | F              | SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | F                                  | F               |
| NH               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H              | SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                    | CH <sub>3</sub> |
| NH               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H              | SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - |                 |
| NH               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H              | SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | F                                  | F               |
| NH               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | F              | SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                    | CH <sub>3</sub> |
| NH               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | F              | SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - |                 |

| M                | R <sup>1</sup>                                                  | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>                   | R <sup>4A</sup>                    | R <sup>4B</sup> |
|------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------|----------------------------------|------------------------------------|-----------------|
| NH               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | F              | SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | F                                  | F               |
| NCH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H              | SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                    | CH <sub>3</sub> |
| NCH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H              | SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - |                 |
| NCH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H              | SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | F                                  | F               |
| NCH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | F              | SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                    | CH <sub>3</sub> |
| NCH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | F              | SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - |                 |
| NCH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | F              | SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | F                                  | F               |
| CH <sub>2</sub>  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H              | N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub>                    | CH <sub>3</sub> |
| CH <sub>2</sub>  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H              | N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - |                 |
| CH <sub>2</sub>  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H              | N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | F                                  | F               |
| CH <sub>2</sub>  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | F              | N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub>                    | CH <sub>3</sub> |
| CH <sub>2</sub>  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | F              | N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - |                 |
| CH <sub>2</sub>  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | F              | N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | F                                  | F               |
| NH               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H              | N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub>                    | CH <sub>3</sub> |
| NH               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H              | N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - |                 |
| NH               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H              | N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | F                                  | F               |
| NH               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | F              | N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub>                    | CH <sub>3</sub> |
| NH               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | F              | N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - |                 |
| NH               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | F              | N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | F                                  | F               |
| NCH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H              | N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub>                    | CH <sub>3</sub> |
| NCH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H              | N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - |                 |
| NCH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H              | N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | F                                  | F               |
| NCH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | F              | N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub>                    | CH <sub>3</sub> |
| NCH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | F              | N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - |                 |
| NCH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | F              | N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | F                                  | F               |

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

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

(S)-3-((3-бутил-2-метил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин-8-ил)окси)-2,2-диметилпропановой кислоты;





(S)-3-((3-бутил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин-8-ил)окси)пропановой кислоты;

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

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

3-((3-бутил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин-8-ил)окси)-2-гидроксипропановой кислоты;

3-((3-этил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин-8-ил)окси)пропановой кислоты;

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

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

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

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

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

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

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

3-((3-бутил-7-(этилтио)-5-(4-фторфенил)-2-метил-1,1-диоксидо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепин-8-ил)окси)-2-гидроксипропановой кислоты;

или их фармацевтически приемлемой соли.

Используемый здесь термин «галоген» относится к фтору, хлору, бром и йоду.

Используемый здесь термин «C<sub>1-6</sub>алкил» относится к алкильной группе с прямой или разветвленной цепью, имеющей от 1 до 6 атомов углерода, и термин «C<sub>1-4</sub>алкил» относится к алкильной группе с прямой или разветвленной цепью, имеющей от 1 до 4 атомов углерода. Примеры C<sub>1-4</sub>алкила включают метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор-*бутил и *трет-*бутил.

Используемый здесь термин «С<sub>1-4</sub>галогеналкил» относится к С<sub>1-4</sub>алкильной группе с прямой или разветвленной цепью, как определено здесь, в которой один или более атомов водорода заменены галогеном. Примеры С<sub>1-4</sub>галогеналкила включают хлорметил, фторэтил и трифторметил.

Используемые здесь термины «С<sub>1-4</sub>алкокси» и «С<sub>1-4</sub>алкилтио» относятся к С<sub>1-4</sub>алкильной группе с прямой или разветвленной цепью, присоединенной к остальной части молекулы через атом кислорода или серы, соответственно.

Используемый здесь термин «С<sub>3-6</sub>циклоалкил» относится к моноциклическому насыщенному углеводородному кольцу, имеющему от 3 до 6 атомов углерода. Примеры С<sub>3-6</sub>циклоалкила включают циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

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

Термин «амино» относится к группе -NH<sub>2</sub>. Используемые здесь термины «N-(С<sub>1-4</sub>алкил)амино» и «N,N-ди(С<sub>1-4</sub>алкил)амино» относятся к аминогруппе, в которой один или оба атома водорода, соответственно, заменены на С<sub>1-4</sub>алкильную группу с прямой или разветвленной цепью. Примеры N-(С<sub>1-4</sub>алкил)амино включают метиламино, этиламино и *трет*-бутиламино, и примеры N,N-ди(С<sub>1-4</sub>алкил)амино включают диметиламино и диэтиламино.

Используемый здесь термин «N-(арил-С<sub>1-4</sub>алкил)амино» относится к аминогруппе, в которой атом водорода заменен на арил-С<sub>1-4</sub>алкильную группу. Примеры N-(арил-С<sub>1-4</sub>алкил)амино включают бензиламино и фенилэтиламино. Термин «С<sub>1-6</sub>алкилкарбониламино» относится к аминогруппе, в которой атом водорода заменен на С<sub>1-6</sub>алкилкарбонильную группу. Примеры С<sub>1-6</sub>алканоиламино включают ацетиламино и *трет*-бутилкарбониламино. Термин «С<sub>1-4</sub>алкилоксикарбониламино» относится к аминогруппе, в которой атом водорода заменен на С<sub>1-4</sub>алкилоксикарбонильную группу. Примером С<sub>1-4</sub>алкилоксикарбониламино является *трет*-бутоксикарбониламино. Термины «С<sub>1-4</sub>алкилсульфонамидо» и «С<sub>3-6</sub>циклоалкилсульфонамидо» относятся к аминогруппе, в которой атом водорода заменен на С<sub>1-4</sub>алкилсульфонильную или С<sub>3-6</sub>циклоалкилсульфонильную группу, соответственно.

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

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

Соединения 1,5-бензотиазепина и 1,2,5-бензотиадиазепина формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли являются ингибиторами апикального натрий-зависимого переносчика желчных кислот (ингибиторы ASBT), переносчика желчных кислот печени (ингибиторы LBAT) или как апикального натрий-зависимого переносчика желчных кислот, так и переносчика желчных кислот печени (двойные ингибиторы ASBT/LBAT). Следовательно, они полезны в лечении или предупреждении состояний, нарушений и заболеваний, при которых желательно ингибирование циркуляции желчных кислот, таких как сердечно-сосудистые заболевания, нарушения метаболизма жирных кислот и утилизации глюкозы, желудочно-кишечных заболеваний и заболеваний печени.

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

Заболевания и расстройства желудочно-кишечного тракта включают запор (включая хронический запор, функциональный запор, хронический идиопатический запор (CIC), периодический/спорадический запор, запор на фоне сахарного диабета, запор на фоне

инсульта, запор на фоне хронического заболевания почек, запор на фоне рассеянного склероза, запор на фоне болезни Паркинсона, запор на фоне системного склероза, запор, вызванный лекарствами, синдром раздраженного кишечника с запором (IBS-C), синдром раздраженного кишечника смешанный (IBS-M), детский функциональный запор и запор, вызванный опиоидами); болезнь Крона; первичную мальабсорбцию желчных кислот; синдром раздраженного кишечника (IBS); воспалительное заболевание кишечника (IBD); воспаление подвздошной кишки; и рефлюксную болезнь и ее осложнения, такие как пищевод Барретта, желчный рефлюксный эзофагит и желчный рефлюксный гастрит.

Заболевание печени, как определено здесь, представляет собой любое заболевание печени и связанных с ней органов, таких как поджелудочная железа, воротная вена, паренхима печени, внутрипеченочные желчные протоки, внепеченочные желчные протоки и желчный пузырь. В некоторых случаях заболевание печени представляет собой заболевание печени, зависимое от желчных кислот. Заболевания и нарушения печени включают, без ограничения, наследственное нарушение метаболизма печени; врожденные нарушения синтеза желчной кислоты; врожденные аномалии желчных протоков; атрезию желчевыводящих путей; билиарную атрезию после проведения операции по Касаи; посттрансплантационную атрезию желчных путей; неонатальный гепатит; неонатальный холестаз; наследственные формы холестаза; церебросухожильный ксантоматоз; вторичный дефект синтеза желчных кислот (BA); синдром Целльвегера; заболевание печени, связанное с муковисцидозом; дефицит альфа1-антитрипсина; синдром Алажиля (ALGS); синдром Байлера; первичный дефект синтеза желчной кислоты (BA); прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз (PFIC), включая PFIC-1, PFIC-2, PFIC-3 и неспецифический PFIC, PFIC после отведения желчи и посттрансплантационный PFIC; доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз (BRIC), включая BRIC1, BRIC2 и неспецифический BRIC, BRIC после трансплантации желчных путей и BRIC после трансплантации печени; аутоиммунный гепатит; первичный билиарный цирроз (PBC); фиброз печени; неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD); неалкогольный стеатогепатит (NASH); портальную гипертензию; холестаз; холестаз при синдроме Дауна; лекарственный холестаз; внутрипеченочный холестаз беременных (желтуха при беременности); внутрипеченочный холестаз; внепеченочный холестаз; холестаз, связанный с парентеральным питанием (PNAC); холестаз, связанный с низким уровнем фосфолипидов; синдром холестаза с лимфедемами 1 (LSC1); первичный склерозирующий холангит (PSC); холангит, связанный с иммуноглобулином G4; первичный билиарный холангит; желчекаменную болезнь (желчные камни); желчный литиаз; холедохолитиаз;

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

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

Транспорт желчных кислот в организме человека контролируется действием членов семейства белков-переносчиков растворенных веществ SLC10, в частности, полипептида, переносящего  $\text{Na}^+$ -таурохолат (NTCP, также называемого переносчиком желчных кислот печени (LBAT); символ гена *SLC10A1*), который экспрессируется в синусоидальной мембране гепатоцитов, и апикального натрий-зависимого переносчика желчных кислот (ASBT, также называемого переносчиком желчных кислот подвздошной кишки (IBAT), ISBT, ABAT или NTCP2; символ гена *SLC10A2*), который экспрессируется в апикальной мембране энтероцитов подвздошной кишки, клетках проксимальных почечных канальцев, билиарном эпителии, больших холангиоцитах и эпителиальных клетках желчного пузыря. В печени желчные кислоты эффективно извлекаются из портальной крови переносчиком желчных кислот печени (LBAT) и повторно секретируются через канальцевую мембрану с помощью насоса экспорта солей желчных кислот (BSEP; символ гена *ABCB11*). Реабсорбция желчных кислот в подвздошной кишке осуществляется апикальным натрий-зависимым переносчиком желчных кислот (ASBT), где его обычно называют переносчиком желчных кислот в подвздошной кишке (IBAT). Как LBAT, так и ASBT действуют как электрогенные котранспортеры растворенного натрия, которые переносят два или более иона  $\text{Na}^+$  на молекулу растворенного вещества.

Ксенобиотики и эндобиотики, включая желчные кислоты, поглощаются печенью из портальной крови и секретируются в желчь различными транспортными белками с индивидуальной специфичностью к субстрату. Конъюгированные с глицином и таурином желчные кислоты существуют в анионной форме и не могут проникать через мембраны путем диффузии и, таким образом, полностью зависят от мембранных транспортных белков для входа или выхода из гепатоцита (Kosters and Karpen, *Xenobiotica* 2008, vol. 38, p. 1043-1071). ASBT и LBAT предпочитают конъюгированные с глицином и таурином соли желчных кислот по сравнению с их неконъюгированными аналогами и демонстрируют более высокое сродство к солям дигидрокси-желчных кислот, чем к солям тригидрокси-желчных кислот. Субстратов, не являющихся желчными кислотами, для ASBT пока не обнаружено, однако также было обнаружено, что LBAT переносит различные стероидные сульфаты, гормоны и ксенобиотики.

LBAT не так подробно охарактеризован как ASBT, с точки зрения требований к ингибированию лекарственными средствами. Dong et al. идентифицировали одобренные FDA лекарственные средства, которые ингибируют LBAT человека, и сравнили требования к ингибированию LBAT и ASBT. Был проведен ряд исследований ингибирования LBAT с использованием лекарственных средств, одобренных FDA, в сочетании с разработкой

итеративной вычислительной модели. Скрининговые исследования позволили идентифицировать 27 лекарственных средств в качестве новых ингибиторов LBAT, включая ирбесартан ( $K_i$  равно 11,9 мкМ) и эзетимиб ( $K_i$  равно 25,0 мкМ). Общая особенность фармакофора указывает на то, что два гидрофоба и один акцептор водородной связи важны для ингибирования LBAT. Из 72 лекарственных средств, проверенных *in vitro*, в общей сложности 31 лекарственное средство ингибировало LBAT, в то время как 51 лекарственное средство (то есть более половины) ингибировало ASBT. Следовательно, несмотря на перекрытие ингибиторов, ASBT неожиданно оказался более перmissiveм к ингибированию лекарственного средства, чем LBAT, и это может быть связано с тем, что LBAT обладает меньшим количеством фармакофорных свойств (Dong et al., Mol. Pharm. 2013, vol. 10, p. 1008–1019).

Vaz et al. описывают идентификацию дефицита LBAT как новую врожденную ошибку метаболизма с относительно мягким клиническим фенотипом. Идентификация дефицита LBAT подтверждает, что этот переносчик является основной системой импорта конъюгированных солей желчных кислот в печень, но также указывает на то, что вспомогательные переносчики способны поддерживать энтерогепатический цикл в его отсутствие (Vaz et al., Hepatology 2015, vol. 61, p. 260-267). Эти данные подтверждают гипотезу о том, что ингибирование LBAT является безопасным механизмом действия, поскольку гепатоциты все еще имеют возможность поглощать необходимое количество желчных кислот.

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

рециркуляции у гомозиготных носителей. Поскольку LBAT также переносит неконъюгированные желчные кислоты, увеличение количества неконъюгированных желчных кислот в этом исследовании не было неожиданным (Liu et al., Scientific Reports 2017, 7: 9214, p. 1-7).

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

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

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

Соединения, обладающие высокой активностью ингибирования ASBT, особенно подходят для лечения заболеваний печени, вызывающих холестаз, таких как прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз (PFIC), синдром Алажиля, атрезия желчных путей и неалкогольный стеатогепатит (NASH).

Атрезия желчевыводящих путей представляет собой редкое заболевание печени у детей, которое включает частичную или полную закупорку (или даже отсутствие) крупных

желчных протоков. Эта блокировка или отсутствие вызывает холестаз, который приводит к накоплению желчных кислот, которые повреждают печень. В некоторых воплощениях накопление желчных кислот происходит во внепеченочных желчных протоках. В некоторых воплощениях накопление желчных кислот происходит во внутрипеченочных желчных протоках. Современный стандарт лечения представляет собой процедуру Касаи, являющуюся операцией по удалению закупоренных желчных протоков и прямому соединению части тонкой кишки с печенью. В настоящее время нет одобренных лекарственных препаратов для лечения этого расстройства.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Специалистам в данной области техники понятно, что положение аминокислоты в последовательности референсного белка, которое соответствует конкретному положению аминокислоты в SEQ ID NO: 1 или 3, может быть определено путем выравнивания последовательности референсного белка с SEQ ID NO: 1 или 3 (например, с помощью программного обеспечения, такого как ClustalW2). Изменения в этих остатках (называемые здесь «мутациями») могут включать одиночные или множественные аминокислотные

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

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

|             |             |             |             |             |             |
|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| MSTERDSETT  | FDEDSQPNDE  | VVPYSDDETE  | DELDDQGS AV | EPEQNRVNRE  | AENREPF RK  |
| ECTWQVKAND  | RKYHEQPHFM  | NTKFLCIKES  | KYANNAIKTY  | KYNAFTFIPM  | NLFEQFKRAA  |
| NLYFLALLIL  | QAVPQISTLA  | WYTTLVPLLV  | VLGVTAIKDL  | VDDVARHKMD  | KEINNRTCEV  |
| IKDGRFKVAK  | WKEIQVG DVI | RLKKND FVPA | DILLLSSE P  | NSLCYVETAE  | LDGETNLKFK  |
| MSLEITDQYL  | QREDTLATFD  | GFIECEEPNN  | RLDKFTGTLF  | WRNTSFPLDA  | DKILLRGCVI  |
| RNTDFCHGLV  | IFAGADTKIM  | KNSGKTRFKR  | TKIDYLMNYM  | VYTIFVVLIL  | LSAGLAIGHA  |
| YWEAQVGNSS  | WYLYDGEDDT  | PSYRGFLIFW  | GYIIVLNTMV  | PISLYVSVEV  | IRLGQSHFIN  |
| WDLQMYAEK   | DTPAKARTTT  | LNEQLGQIHY  | IFSDKTGTLT  | QNIMTFKKCC  | INGQIYGDHR  |
| DASQHNHNKI  | EQVDFSWNTY  | ADGKLAFYDH  | YLIEQIQSGK  | EPEVRQFFFL  | LAVCHTVMVD  |
| RTDGQLNYQA  | ASPDEGALVN  | AARNFGFAFL  | ARTQNTITIS  | ELGTERTYNV  | LAILDFNSDR  |
| KRMSIIVRTP  | EGNIKLYCKG  | ADTVIYERLH  | RMNPTKQETQ  | DALDIFANET  | LRTCXLCYKE  |
| IEEKEFTAWN  | KKFMAASVAS  | TNRDEALDKV  | YEEIEKDLIL  | LGATAIEDKL  | QDGV PETISK |
| LAKADIKI WV | LTGDKKETAE  | NIGFACELLT  | EDTTICYGED  | INSL LHARME | NQRNRGGVYA  |
| KFAPPVQESF  | FPPGGNRALI  | ITGSWLNEIL  | LEKKT KRNKI | LKLKFP RTEE | ERRMRTQSKR  |
| RLEAKKEQRQ  | KNFVDLACEC  | SAVICCRVTP  | KQKAMVVDLV  | KRYKKAITLA  | IGDGANDVNM  |
| IKTAHIGVGI  | SGQEGMQAVM  | SSDYSFAQFR  | YLQRLLLVHG  | RWSYIRMCKF  | LR YFFYKNFA |
| FTLVHFWYSF  | FNGYSAQTAY  | EDWFITLYNV  | LYTSLPVLLM  | GLLDQDVSDK  | LSLRFPGLYI  |
| VGQRDLLFNY  | KRFFVSL LHG | VLTS MILFFI | PLGAYLQTVG  | QDGEAPSDYQ  | SFAVTIASAL  |
| VITVNFQIGL  | DTSYWTFVNA  | FSIFGSIALY  | FGIMFDFHSA  | GIHVLFP SAF | QFTGTASNAL  |
| RQPYIWL TII | LAVAVCLLPV  | VAIRFLSMTI  | WPSESDKI QK | HRKRLKAE EQ | WQRRQQVFR R |
| GVSTRRSAYA  | FSHQRGYADL  | ISSGRSIRKK  | RSPLDAIVAD  | GTA EYRRTGD | S           |

Каноническая последовательность ДНК для ATP8B1 (SEQ ID NO: 2)

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

**Таблица 2. Примерные мутации АТР8В1**

|                                                               |
|---------------------------------------------------------------|
| Аминокислотное положение 3 (например, ТЗК) <sup>27</sup>      |
| Аминокислотное положение 23 (например, Р23L) <sup>5</sup>     |
| Аминокислотное положение 45 (например, N45Т) <sup>5,8,9</sup> |

|                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Аминокислотное положение 46 (например, R46X) <sup>A,25</sup>                                               |
| Аминокислотное положение 62 (например, C62R) <sup>28</sup>                                                 |
| Аминокислотное положение 63 (например, T63T) <sup>41</sup>                                                 |
| Аминокислотное положение 70 (например, D70N) <sup>1,6</sup>                                                |
| Аминокислотное положение 71 (например, R71H) <sup>43</sup>                                                 |
| Аминокислотное положение 78 (например, H78Q) <sup>19</sup>                                                 |
| Аминокислотное положение 82 (например, T82T) <sup>41</sup>                                                 |
| Аминокислотное положение 92 (например, Y92Y) <sup>41</sup>                                                 |
| Аминокислотное положение 93 (например, A93A) <sup>6</sup>                                                  |
| Аминокислотное положение 96 (например, A96G) <sup>27</sup>                                                 |
| Аминокислотное положение 114 (например, E114Q) <sup>8</sup>                                                |
| Аминокислотное положение 127 (например, L127P <sup>6</sup> , L127V <sup>36</sup> )                         |
| Аминокислотное положение 177 (например, T177T) <sup>6</sup>                                                |
| Аминокислотное положение 179 (например, E179X) <sup>29</sup>                                               |
| Δ Аминокислотные положения 185-282 <sup>44</sup>                                                           |
| Аминокислотное положение 197 (например, G197Lfs*10) <sup>22</sup>                                          |
| Аминокислотное положение 201 (например, R201S <sup>27</sup> , R201H <sup>35</sup> )                        |
| Аминокислотное положение 203 (например, K203E <sup>5,8</sup> , K203R <sup>9</sup> , K203fs <sup>25</sup> ) |
| Аминокислотное положение 205 (например, N205fs <sup>6</sup> , N205Kfs*2 <sup>35</sup> )                    |
| Аминокислотное положение 209 (например, P209T) <sup>4</sup>                                                |
| Аминокислотное положение 217 (например, S217N) <sup>43</sup>                                               |
| Аминокислотное положение 232 (например, D232D) <sup>30</sup>                                               |
| Аминокислотное положение 233 (например, G233R) <sup>38</sup>                                               |
| Аминокислотное положение 243 (например, L243fs*28) <sup>33</sup>                                           |
| Аминокислотное положение 265 (например, C265R) <sup>25</sup>                                               |
| Аминокислотное положение 271 (например, R271X <sup>13</sup> , R271R <sup>30</sup> )                        |
| Аминокислотное положение 288 (например, L288S) <sup>6</sup>                                                |
| Аминокислотное положение 294 (например, L294S) <sup>43</sup>                                               |
| Аминокислотное положение 296 (например, R296C) <sup>11</sup>                                               |
| Аминокислотное положение 305 (например, F305I) <sup>28</sup>                                               |
| Аминокислотное положение 306 (например, C306R) <sup>23</sup>                                               |
| Аминокислотное положение 307 (например, H307L) <sup>35</sup>                                               |
| Аминокислотное положение 308 (например, G308V <sup>1</sup> , G308D <sup>6</sup> , G308S <sup>35</sup> )    |

|                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Аминокислотное положение 314 (например, G314S) <sup>13</sup>                          |
| Аминокислотное положение 320 (например, M320Vfs*13) <sup>11</sup>                     |
| Аминокислотное положение 337 (например, M337R) <sup>18</sup>                          |
| Аминокислотное положение 338 (например, N338K) <sup>18</sup>                          |
| Аминокислотное положение 340 (например, M340V) <sup>18</sup>                          |
| Аминокислотное положение 344 (например, I344F) <sup>6,20</sup>                        |
| Аминокислотное положение 349 (например, I349T) <sup>41</sup>                          |
| Аминокислотное положение 358 (например, G358R) <sup>28</sup>                          |
| Аминокислотное положение 367 (например, G367G) <sup>41</sup>                          |
| Аминокислотное положение 368 (например, N368D) <sup>41</sup>                          |
| Аминокислотное положение 393 (например, I393V) <sup>27</sup>                          |
| Аминокислотное положение 403 (например, S403Y) <sup>6</sup>                           |
| Аминокислотное положение 407 (например, S407N) <sup>40</sup>                          |
| Аминокислотное положение 412 (например, R412P) <sup>6</sup>                           |
| Аминокислотное положение 415 (например, Q415R) <sup>27</sup>                          |
| Аминокислотное положение 422 (например, D422H) <sup>35</sup>                          |
| Аминокислотное положение 429 (например, E429A) <sup>6</sup>                           |
| Аминокислотное положение 446 (например, G446R) <sup>4,11</sup>                        |
| Аминокислотное положение 453 (например, S453Y) <sup>6</sup>                           |
| Аминокислотное положение 454 (например, D454G) <sup>6</sup>                           |
| Аминокислотное положение 455 (например, K455N) <sup>43</sup>                          |
| Аминокислотное положение 456 (например, T456M <sup>3,6</sup> , T456K <sup>35</sup> )  |
| Аминокислотное положение 457 (например, G457G <sup>6</sup> , G457fs*6 <sup>33</sup> ) |
| Аминокислотное положение 469 (например, C469G) <sup>41</sup>                          |
| Аминокислотное положение 478 (например, H478H) <sup>41</sup>                          |
| Аминокислотное положение 500 (например, Y500H) <sup>6</sup>                           |
| Аминокислотное положение 525 (например, R525X) <sup>4</sup>                           |
| Δ Аминокислотное положение 529 <sup>6</sup>                                           |
| Аминокислотное положение 535 (например, H535L <sup>6</sup> , H535N <sup>41</sup> )    |
| Аминокислотное положение 553 (например, P553P) <sup>43</sup>                          |
| Аминокислотное положение 554 (например, D554N <sup>1,6</sup> , D554A <sup>35</sup> )  |
| Δ Аминокислотные положения 556-628 <sup>44</sup>                                      |
| Δ Аминокислотные положения 559-563 <sup>35</sup>                                      |

|                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------|
| Аминокислотное положение 570 (например, L570L) <sup>41</sup>                             |
| Аминокислотное положение 577 (например, I577V) <sup>19</sup>                             |
| Аминокислотное положение 581 (например, E581K) <sup>35</sup>                             |
| Аминокислотные положения 554 и 581 (например, D554A+E581K) <sup>35</sup>                 |
| Аминокислотное положение 585 (например, E585X) <sup>21</sup>                             |
| Аминокислотное положение 600 (например, R600W <sup>2,4</sup> , R600Q <sup>6</sup> )      |
| Аминокислотное положение 602 (например, R602X) <sup>3,6</sup>                            |
| Аминокислотное положение 628 (например, R628W) <sup>6</sup>                              |
| Аминокислотное положение 631 (например, R631Q) <sup>28</sup>                             |
| Δ Аминокислотные положения 645-699 <sup>4</sup>                                          |
| Аминокислотное положение 661 (например, I661T) <sup>1,4,6</sup>                          |
| Аминокислотное положение 665 (например, E665X) <sup>4,6</sup>                            |
| Аминокислотное положение 672 (например, K672fs <sup>6</sup> , K672Vfs*1 <sup>35</sup> )  |
| Аминокислотное положение 674 (например, M674T) <sup>19</sup>                             |
| Аминокислотные положения 78 и 674 (например, H78Q/M674T) <sup>19</sup>                   |
| Аминокислотное положение 684 (например, D684D) <sup>41</sup>                             |
| Аминокислотное положение 688 (например, D688G) <sup>6</sup>                              |
| Аминокислотное положение 694 (например, I694T <sup>6</sup> , I694N <sup>17</sup> )       |
| Аминокислотное положение 695 (например, E695K) <sup>27</sup>                             |
| Аминокислотное положение 709 (например, K709fs <sup>6</sup> , K709Qfs*41 <sup>13</sup> ) |
| Аминокислотное положение 717 (например, T717N) <sup>4</sup>                              |
| Аминокислотное положение 733 (например, G733R) <sup>6</sup>                              |
| Аминокислотное положение 757 (например, Y757X) <sup>4</sup>                              |
| Аминокислотное положение 749 (например, L749P) <sup>21</sup>                             |
| Аминокислотное положение 792 (например, P792fs) <sup>6</sup>                             |
| Δ Аминокислотные положения 795-797 <sup>6</sup>                                          |
| Аминокислотное положение 809 (например, I809L) <sup>27</sup>                             |
| Аминокислотное положение 814 (например, K814N) <sup>28</sup>                             |
| Аминокислотное положение 833 (например, R833Q <sup>27</sup> , R833W <sup>41</sup> )      |
| Аминокислотное положение 835 (например, K835Rfs*36) <sup>35</sup>                        |
| Аминокислотное положение 845 (например, K845fs) <sup>25</sup>                            |
| Аминокислотное положение 849 (например, R849Q) <sup>24</sup>                             |
| Аминокислотное положение 853 (например, F853S, F853fs) <sup>6</sup>                      |

|                                                                                                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Аминокислотное положение 867 (например, R867C <sup>1</sup> , R867fs <sup>6</sup> , R867H <sup>23</sup> ) |
| Аминокислотное положение 885 (например, K885T) <sup>41</sup>                                             |
| Аминокислотное положение 888 (например, T888T) <sup>41</sup>                                             |
| Аминокислотное положение 892 (например, G892R) <sup>6</sup>                                              |
| Аминокислотное положение 912 (например, G912R) <sup>35</sup>                                             |
| Аминокислотное положение 921 (например, S921S) <sup>41</sup>                                             |
| Аминокислотное положение 924 (например, Y924C) <sup>28</sup>                                             |
| Аминокислотное положение 930 (например, R930X <sup>6</sup> , R930Q <sup>28</sup> )                       |
| Аминокислотное положение 941 (например, R941X) <sup>35</sup>                                             |
| Аминокислотное положение 946 (например, R946T) <sup>41</sup>                                             |
| Аминокислотное положение 952 (например, R952Q <sup>5,9,15</sup> , R952X <sup>6</sup> )                   |
| Аминокислотное положение 958 (например, N958fs) <sup>6</sup>                                             |
| Аминокислотное положение 960 (например, A960A) <sup>41</sup>                                             |
| Δ Аминокислотное положение 971 <sup>43</sup>                                                             |
| Аминокислотное положение 976 (например, A976E <sup>41</sup> , A976A <sup>43</sup> )                      |
| Аминокислотное положение 981 (например, E981K) <sup>20</sup>                                             |
| Аминокислотное положение 994 (например, S994R) <sup>4</sup>                                              |
| Аминокислотное положение 1011 (например, L1011fs*18) <sup>33</sup>                                       |
| Аминокислотное положение 1012 (например, S1012I) <sup>10</sup>                                           |
| Аминокислотное положение 1014 (например, R1014X) <sup>6,11</sup>                                         |
| Аминокислотное положение 1015 (например, F1015L) <sup>27</sup>                                           |
| Аминокислотное положение 1023 (например, Q1023fs) <sup>6</sup>                                           |
| Аминокислотное положение 1040 (например, G1040R) <sup>1,6</sup>                                          |
| Аминокислотное положение 1044 (например, S0144L) <sup>34</sup>                                           |
| Аминокислотное положение 1047 (например, L1047fs) <sup>6</sup>                                           |
| Аминокислотное положение 1050 (например, I1050K) <sup>31</sup>                                           |
| Аминокислотное положение 1052 (например, L1052R) <sup>28</sup>                                           |
| Аминокислотное положение 1095 (например, W1095X) <sup>11</sup>                                           |
| Аминокислотное положение 1098 (например, V1098X) <sup>35</sup>                                           |
| Аминокислотное положение 1131 (например, Q1131X) <sup>44</sup>                                           |
| Аминокислотное положение 1142 (например, A1142Tfs*35) <sup>43</sup>                                      |
| Аминокислотное положение 1144 (например, Y1144Y) <sup>43</sup>                                           |
| Аминокислотное положение 1150 (например, I1150T) <sup>41</sup>                                           |

|                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Аминокислотное положение 1152 (например, A1152T) <sup>30</sup>                        |
| Аминокислотное положение 1159 (например, P1159P) <sup>25,43</sup>                     |
| Аминокислотное положение 1164 (например, R1164X) <sup>6</sup>                         |
| Аминокислотное положение 1193 (например, R1193fs*39) <sup>33</sup>                    |
| Аминокислотное положение 1197 (например, V1197L) <sup>41</sup>                        |
| Аминокислотное положение 1208 (например, A1208fs) <sup>6</sup>                        |
| Аминокислотное положение 1209 (например, Y1209Lfs*28) <sup>4</sup>                    |
| Аминокислотное положение 1211 (например, F1211L) <sup>27</sup>                        |
| Аминокислотное положение 1219 (например, D1219H <sup>5</sup> , D1219G <sup>27</sup> ) |
| Аминокислотное положение 1223 (например, S1223S) <sup>41</sup>                        |
| Аминокислотное положение 1233 (например, P1233P) <sup>41</sup>                        |
| Аминокислотное положение 1241 (например, G1241fs) <sup>6</sup>                        |
| Аминокислотное положение 1248 (например, T1248T) <sup>43</sup>                        |
| Мутация сайта сплайсинга IVS3+1_+3delGTG <sup>6</sup>                                 |
| Мутация сайта сплайсинга IVS3-2A>G <sup>6</sup>                                       |
| IVS6+5T>G <sup>17,25</sup>                                                            |
| Мутация сайта сплайсинга IVS8+1G>T <sup>6</sup>                                       |
| IVS9-G>A <sup>26</sup>                                                                |
| IVS12+1G>A <sup>25</sup>                                                              |
| Мутация сайта сплайсинга IVS17-1G>A <sup>6</sup>                                      |
| Мутация сайта сплайсинга IVS18+2T>C <sup>6</sup>                                      |
| Мутация сайта сплайсинга IVS20-4CT>AA                                                 |
| Мутация сайта сплайсинга IVS21+5G>A <sup>6</sup>                                      |
| Мутация сайта сплайсинга IVS23-3C>A <sup>6</sup>                                      |
| Мутация сайта сплайсинга IVS26+2T>A <sup>6</sup>                                      |
| g.24774-42062del <sup>4</sup>                                                         |
| c.-4C>G <sup>41</sup>                                                                 |
| c.145C>T <sup>12</sup>                                                                |
| c.181-72G>A <sup>9</sup>                                                              |
| c.182-5T>A <sup>41</sup>                                                              |
| c.182-72G>A <sup>41</sup>                                                             |
| c.246A>G <sup>9</sup>                                                                 |
| c.239G>A <sup>39</sup>                                                                |

|                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------|
| c.279+1_279+3delGTG <sup>46</sup>                                         |
| c.280-2A>G <sup>46</sup>                                                  |
| c.625_62715delinsACAGTAAT <sup>46</sup>                                   |
| c.554+122C>T <sup>9</sup>                                                 |
| c.555-3T>C <sup>27</sup>                                                  |
| c.625+5 G>T <sup>4</sup>                                                  |
| Аминокислотное положение 209 (например, Р209Т) и с.625+5 G>T <sup>4</sup> |
| c.628-30G>A <sup>41</sup>                                                 |
| c.628-31C>T <sup>41</sup>                                                 |
| c.698+1G>T <sup>46</sup>                                                  |
| c.698+20C>T <sup>41</sup>                                                 |
| c.782-1G>A <sup>46</sup>                                                  |
| c.782-34G>A <sup>41</sup>                                                 |
| Δ795-797 <sup>14</sup>                                                    |
| c.782 -1G>A <sup>4</sup>                                                  |
| c.852A>C <sup>27</sup>                                                    |
| c.941-1G>A <sup>46</sup>                                                  |
| c.1014C>T <sup>9</sup>                                                    |
| c.1029+35G>A <sup>9</sup>                                                 |
| c.1221-8C.G <sup>41</sup>                                                 |
| 1226delA <sup>16</sup>                                                    |
| c.1429+1G>A <sup>46</sup>                                                 |
| c.1429+2T>G <sup>13</sup>                                                 |
| c.1429+49G>A <sup>41</sup>                                                |
| c.1430-42A>G <sup>41</sup>                                                |
| c.1493T>C <sup>12</sup>                                                   |
| c.1587_1589delCTT <sup>46</sup>                                           |
| c.1630+2T>G <sup>27</sup>                                                 |
| c.1631-10T>A <sup>41</sup>                                                |
| c.1637-37T>C <sup>41</sup>                                                |
| 1660 G>A <sup>14</sup>                                                    |
| 1798 C>T <sup>14</sup>                                                    |
| 1799 G>A <sup>14</sup>                                                    |

|                                                        |
|--------------------------------------------------------|
| c.1819-39_41delAA <sup>9</sup>                         |
| c.1819+1G>A <sup>31</sup>                              |
| c.1820-27G>A <sup>41</sup>                             |
| c.1918+8C>T <sup>27</sup>                              |
| c.1933-1G>AK46                                         |
| c.2097+2T>C <sup>32</sup>                              |
| c.2097+60T>G <sup>41</sup>                             |
| c.2097+89T>C <sup>41</sup>                             |
| c.2097+97T>G <sup>41</sup>                             |
| c.2210-114T>C <sup>9</sup>                             |
| 2210delA <sup>16</sup>                                 |
| c.2210-45_50dupATAAAA <sup>9</sup>                     |
| c.2285+29C.T <sup>41</sup>                             |
| c.2285+32A>G <sup>41</sup>                             |
| c.2286-4_2286-3delinsAA <sup>46</sup>                  |
| c.2418+5G>A <sup>46</sup>                              |
| c.2707+3G>C <sup>27</sup>                              |
| c.2707+9T>G <sup>41</sup>                              |
| c.2707+43A>G <sup>41</sup>                             |
| c.2709-59T>C <sup>41</sup>                             |
| c.2931+9A>G <sup>41</sup>                              |
| c.2931+59T>A <sup>41</sup>                             |
| c.2932-3C>A <sup>46</sup>                              |
| c.2932+59T>A <sup>9</sup>                              |
| c.2937A>C <sup>27</sup>                                |
| c.3016-9C>A <sup>31</sup>                              |
| c.3033-3034del <sup>19</sup>                           |
| 3122delTCCTA/<br>insACATCGATGTTGATGTTAGG <sup>45</sup> |
| 3318 G>A <sup>14</sup>                                 |
| c.3400+2T>A <sup>46</sup>                              |
| c.3401-175C>T <sup>9</sup>                             |
| c.3401-167C>T <sup>9</sup>                             |

|                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------|
| c.3401-108C>T <sup>9</sup>                                                         |
| c.3531+8G>T <sup>9,15</sup>                                                        |
| c.3532-15C>T <sup>9</sup>                                                          |
| Δ Phe ex 15 <sup>4</sup>                                                           |
| Ex1_Ex13del <sup>6</sup>                                                           |
| Ex2_Ex6del <sup>33</sup>                                                           |
| Ex12_Ex14del <sup>27</sup>                                                         |
| Skipped Exon 24 <sup>45</sup>                                                      |
| del5'UTR-ex18 <sup>11</sup>                                                        |
| c.*11C>T <sup>41</sup>                                                             |
| c.*1101 + 366G > A <sup>7</sup>                                                    |
| g.92918del565 <sup>31</sup>                                                        |
| GC, предшествующий экзону 16 (например, в результате делеции 4 п.о.) <sup>42</sup> |
| Сдвиг рамки считывания с 5' конца экзона 16 <sup>42</sup>                          |
| 5' делеция 1,4 тыс. п.о. <sup>46</sup>                                             |

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

|                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------|
| Аминокислотное положение 23 (например, P23L) <sup>5</sup>         |
| Аминокислотное положение 78 (например, H78Q) <sup>19</sup>        |
| Аминокислотное положение 93 (например, A93A) <sup>6</sup>         |
| Аминокислотное положение 96 (например, A96G) <sup>27</sup>        |
| Аминокислотное положение 127 (например, L127P) <sup>6</sup>       |
| Аминокислотное положение 197 (например, G197Lfs*10) <sup>22</sup> |
| Аминокислотное положение 205 (например, N205fs) <sup>6</sup>      |
| Аминокислотное положение 209 (например, P209T) <sup>4</sup>       |
| Аминокислотное положение 233 (например, G233R) <sup>38</sup>      |
| Аминокислотное положение 243 (например, L243fs*28) <sup>33</sup>  |
| Аминокислотное положение 288 (например, L288S) <sup>6</sup>       |
| Аминокислотное положение 296 (например, R296C) <sup>11</sup>      |
| Аминокислотное положение 308 (например, G308V <sup>1,6</sup> )    |
| Аминокислотное положение 320 (например, M320Vfs*13) <sup>11</sup> |
| Аминокислотное положение 403 (например, S403Y) <sup>6</sup>       |
| Аминокислотное положение 407 (например, S407N) <sup>40</sup>      |
| Аминокислотное положение 412 (например, R412P) <sup>6</sup>       |

|                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Аминокислотное положение 415 (например, Q415R) <sup>27</sup>                          |
| Аминокислотное положение 429 (например, E429A) <sup>6</sup>                           |
| Аминокислотное положение 446 (например, G446R) <sup>4</sup>                           |
| Аминокислотное положение 456 (например, T456M) <sup>3,6</sup>                         |
| Аминокислотное положение 457 (например, G457G <sup>6</sup> , G457fs*6 <sup>33</sup> ) |
| Аминокислотное положение 500 (например, Y500H) <sup>6</sup>                           |
| Аминокислотное положение 525 (например, R525X) <sup>4</sup>                           |
| Δ Аминокислотное положение 529 <sup>6</sup>                                           |
| Аминокислотное положение 535 (например, H535L) <sup>6</sup>                           |
| Аминокислотное положение 554 (например, D554N) <sup>1,6</sup>                         |
| Аминокислотное положение 577 (например, I577V) <sup>19</sup>                          |
| Аминокислотное положение 585 (например, E585X) <sup>21</sup>                          |
| Аминокислотное положение 600 (например, R600W) <sup>4</sup>                           |
| Аминокислотное положение 602 (например, R602X) <sup>3,6</sup>                         |
| Аминокислотное положение 661 (например, I661T) <sup>4,6</sup>                         |
| Аминокислотное положение 665 (например, E665X) <sup>4,6</sup>                         |
| Δ Аминокислотные положения 645-699 <sup>4</sup>                                       |
| Аминокислотное положение 672 (например, K672fs) <sup>6</sup>                          |
| Аминокислотное положение 674 (например, M674T) <sup>19</sup>                          |
| Аминокислотные положения 78 и 674 (например, H78Q/M674T) <sup>19</sup>                |
| Аминокислотное положение 688 (например, D688G) <sup>6</sup>                           |
| Аминокислотное положение 694 (например, I694N) <sup>17</sup>                          |
| Аминокислотное положение 695 (например, E695K) <sup>27</sup>                          |
| Аминокислотное положение 709 (например, K709fs) <sup>6</sup>                          |
| Аминокислотное положение 717 (например, T717N) <sup>4</sup>                           |
| Аминокислотное положение 733 (например, G733R) <sup>6</sup>                           |
| Аминокислотное положение 749 (например, L749P) <sup>21</sup>                          |
| Аминокислотное положение 757 (например, Y757X) <sup>4</sup>                           |
| Аминокислотное положение 792 (например, P792fs) <sup>6</sup>                          |
| Аминокислотное положение 809 (например, I809L) <sup>27</sup>                          |
| Аминокислотное положение 853 (например, F853S, F853fs) <sup>6</sup>                   |
| Аминокислотное положение 867 (например, R867fs) <sup>6</sup>                          |
| Аминокислотное положение 892 (например, G892R) <sup>6</sup>                           |

|                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Аминокислотное положение 930 (например, R930X <sup>6</sup> , R952Q <sup>15</sup> )    |
| Аминокислотное положение 952 (например, R952X) <sup>6</sup>                           |
| Аминокислотное положение 958 (например, N958fs) <sup>6</sup>                          |
| Аминокислотное положение 981 (например, E981K) <sup>20</sup>                          |
| Аминокислотное положение 994 (например, S994R) <sup>4</sup>                           |
| Аминокислотное положение 1014 (например, R1014X) <sup>6,11</sup>                      |
| Аминокислотное положение 1015 (например, F1015L) <sup>27</sup>                        |
| Аминокислотное положение 1023 (например, Q1023fs) <sup>6</sup>                        |
| Аминокислотное положение 1040 (например, G1040R) <sup>1,6</sup>                       |
| Аминокислотное положение 1047 (например, L1047fs) <sup>6</sup>                        |
| Аминокислотное положение 1095 (например, W1095X) <sup>11</sup>                        |
| Аминокислотное положение 1208 (например, A1208fs) <sup>6</sup>                        |
| Аминокислотное положение 1209 (например, Y1209Lfs*28) <sup>4</sup>                    |
| Аминокислотное положение 1211 (например, F1211L) <sup>27</sup>                        |
| Аминокислотное положение 1219 (например, D1219H <sup>5</sup> , D1219G <sup>27</sup> ) |
| Мутация сайта сплайсинга IVS3+1_+3delGTG <sup>6</sup>                                 |
| Мутация сайта сплайсинга IVS3-2A>G <sup>6</sup>                                       |
| IVS6+5T>G <sup>17</sup>                                                               |
| Мутация сайта сплайсинга IVS8+1G>T <sup>6</sup>                                       |
| IVS9-G>A <sup>26</sup>                                                                |
| Мутация сайта сплайсинга IVS17-1G>A <sup>6</sup>                                      |
| Мутация сайта сплайсинга IVS18+2T>C <sup>6</sup>                                      |
| Мутация сайта сплайсинга IVS21+5G>A <sup>6</sup>                                      |
| g.24774-42062del <sup>4</sup>                                                         |
| c.145C>T <sup>12</sup>                                                                |
| c.239G>A <sup>39</sup>                                                                |
| c.625+5 G>T <sup>4</sup>                                                              |
| Аминокислотное положение 209 (например, P209T) и c.625+5 G>T <sup>4</sup>             |
| c.782 -1G>A <sup>4</sup>                                                              |
| c.1493T>C <sup>12</sup>                                                               |
| c.1630+2T>G <sup>27</sup>                                                             |
| 1660 G>A <sup>14</sup>                                                                |
| c.2707+3G>C <sup>27</sup>                                                             |

|                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------|
| c.2097+2T>C <sup>32</sup>                                                          |
| c.3033-3034del <sup>19</sup>                                                       |
| 3318 G>A <sup>14</sup>                                                             |
| c.3158+8G>T <sup>15</sup>                                                          |
| Δ Phe ex 15 <sup>4</sup>                                                           |
| Ex1_Ex13del <sup>6</sup>                                                           |
| Ex2_Ex6del <sup>33</sup>                                                           |
| Ex12_Ex14del <sup>27</sup>                                                         |
| del5'UTR-ex18 <sup>11</sup>                                                        |
| c.*1101 + 366G > A <sup>7</sup>                                                    |
| GC, предшествующий экзону 16 (например, в результате делеции 4 п.о.) <sup>42</sup> |
| Сдвиг рамки считывания с 5' конца экзона 16 <sup>42</sup>                          |

<sup>A</sup> Мутация в «X» обозначает ранний стоп-кодон

*Список литературы для Таблиц 2 и 3*

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

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

<sup>3</sup> Alvarez et al., Hum Mol Genet. 2004, vol. 13(20), p. 2451-2460.

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

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

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

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

<sup>8</sup> Dixon et al., Scientific Reports 2017, vol. 7, 11823.

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

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

<sup>11</sup> Giovannoni et al., PLoS One. 2015, vol. 10(12): e0145021.

<sup>12</sup> Li et al., Hepatology International 2017, vol. 11, No. 1, Supp. Supplement 1, pp. S180.

Abstract Number: OP284.

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

<sup>14</sup> 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.

- <sup>15</sup> 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
- <sup>16</sup> Mizuochi et al., Clin Chim Acta. 2012, vol. 413(15-16), p. 1301-1304.
- <sup>17</sup> 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
- <sup>18</sup> McKay et al., Version 2. F1000Res. 2013; 2: 32. DOI: 10.12688/f1000research.2-32.v2
- <sup>19</sup> Hasegawa et al., Orphanet J Rare Dis. 2014, vol. 9:89.
- <sup>20</sup> Stone et al., J Biol Chem. 2012, vol. 287(49), p. 41139-51.
- <sup>21</sup> Kang et al., J Pathol Transl Med. 2019 May 16. doi: 10.4132/jptm.2019.05.03. [Epub ahead of print]
- <sup>22</sup> Sharma et al., BMC Gastroenterol. 2018, vol. 18(1), p. 107.
- <sup>23</sup> Uegaki et al., Intern Med. 2008, vol. 47(7), p. 599-602.
- <sup>24</sup> Goldschmidt et al., Hepatol Res. 2016, vol. 46(4), p. 306-311.
- <sup>25</sup> Liu et al., J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010, vol. 50(2), p. 179-183.
- <sup>26</sup> Jung et al., J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2007, vol. 44(4), p. 453-458.
- <sup>27</sup> Bounford. University of Birmingham. Dissertation Abstracts International, (2016) Vol. 75, No. 1C. Order No.: AAI10588329. ProQuest Dissertations & Theses.
- <sup>28</sup> Stolz et al., Aliment Pharmacol Ther. 2019, vol. 49(9), p. 1195-1204.
- <sup>29</sup> 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
- <sup>30</sup> Blackmore et al., J Clin Exp Hepatol. 2013, vol. 3(2), p. 159-161.
- <sup>31</sup> Matte et al., J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010, vol. 51(4), p. 488-493.
- <sup>32</sup> Squires et al., J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017, vol. 64(3), p. 425-430.
- <sup>33</sup> Hayshi et al., EBioMedicine. 2018, vol. 27, p. 187-199.
- <sup>34</sup> Nagasaka et al., J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2007, vol. 45(1), p. 96-105.
- <sup>35</sup> Wang et al., PLoS One. 2016; vol. 11(4): e0153114.
- <sup>36</sup> Narchi et al., Saudi J Gastroenterol. 2017, vol. 23(5), p. 303-305.
- <sup>37</sup> 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.

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

<sup>39</sup> Pauli-Magnus et al., *J Hepatol.* 2005, vol. 43(2), p. 342-357.

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

<sup>41</sup> van der Woerd et al., *PLoS One.* 2013, vol. 8(11): e80553.

<sup>42</sup> Copeland et al., *J Gastroenterol Hepatol.* 2013, vol. 28(3), p. 560-564.

<sup>43</sup> Dröge et al., *J Hepatol.* 2017, vol. 67(6), p. 1253-1264.

<sup>44</sup> Chen et al., *Journal of Pediatrics* 2002, vol. 140(1), p. 119-124.

<sup>45</sup> Jirsa et al., *Hepatol Res.* 2004, vol. 30(1), p. 1-3.

<sup>46</sup> van der Woerd et al., *Hepatology* 2015, vol. 61(4), p. 1382-1391.

В некоторых воплощениях мутация в ATP8B1 выбрана из L127P, G308V, T456M, D554N, F529del, I661T, E665X, R930X, R952X, R1014X и G1040R.

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

|            |            |             |            |            |            |
|------------|------------|-------------|------------|------------|------------|
| MSDSVILRSI | KKFGEENDGF | ESDKSYNNNDK | KSRLQDEKKG | DGVRVGFFQL | FRSSSTDIW  |
| LMFVGSLCAF | LHGIAQPGVL | LIFGTMTDVF  | IDYDVELQEL | QIPGKACVNN | TIVWTNSSLN |
| QNMTNGTRCG | LLNIESEMIK | FASYIAGIAV  | AVLITGYIQI | CFWVIAAARQ | IQKMRKFYFR |
| RIMRMEIGWF | DCNSVGELNT | RFSDDINKIN  | DAIADQMALF | IQRMTSTICG | FLLGFFRGWK |
| LTLVIISVSP | LIGIGAATIG | LSVSKFTDYE  | LKAYAKAGVV | ADEVISSMRT | VAAFGGEKRE |
| VERYEKNLVF | AQRWGIRKGI | VMGFFTGFVW  | CLIFLCYALA | FWYGSTLVLD | EGEYTPGTLV |
| QIFLSVIVGA | LNLGNASPCL | EAFATGRAAA  | TSIFETIDRK | PIIDCMSEDG | YKLDRIKGEI |
| EFHNVTFHYP | SRPEVKILND | LNVMIKPGEM  | TALVGPSGAG | KSTALQLIQR | FYDPCEGMVT |
| VDGHDIRSLN | IQWLRDQIGI | VEQEPVLFST  | TIAENIRYGR | EDATMEDIVQ | AAKEANAYNF |
| IMDLPQQFDT | LVGEGGGQMS | GGQKQ RVAIA | RALIRNPKIL | LLDMATSALD | NESEAMVQEV |
| LSKIQHGHTI | ISVAHRLSTV | RAADTIIGFE  | HGTAVERGTH | EELLERKGVY | FTLVTLQSQG |
| NQALNEEDIK | DATEDDMLAR | TFSRGSYQDS  | LRASIRQRSK | SQLSYLVHEP | PLAVVDHKST |
| YEEDRKDKDI | PVQEEVEPAP | VRRILKFSAP  | EWPYMLVGSV | GAAVNGTVTP | LYAFLFSQIL |
| GTFSIPDKEE | QRSQINGVCL | LFVAMGCVSL  | FTQFLQGYAF | AKSGELLTKR | LRKFGFRAML |
| GQDIAWFDDL | RNSPGALTTR | LATDASQVQG  | AAGSQIGMIV | NSFTNVTVAM | IIAFSFSWKL |
| SLVILCFFPF | LALSGATQTR | MLTGFASRDK  | QALEMVGQIT | NEALSNIRTV | AGIGKERRFI |
| EALETELEKP | FKTAIQKANI | YGFCFAFAQC  | IMFIANSASY | RYGGYLISNE | GLHFSYVFRV |
| ISAVVLSATA | LGRAFSYTPS | YAKAKISAAR  | FFQLLDRQPP | ISVYNTAGEK | WDNFQGKIDF |
| VDCKFTYPSR | PDSQVLNGLS | VSISPGQTLA  | FVGSSGCGKS | TSIQLLERFY | DPDQGKVMID |
| GHDSKKVNVQ | FLRSNIGIVS | QEPVLFACSI  | MDNIKYGDNT | KEIPMERVIA | AAKQAQLHDF |

VMSLPEKYET NVGSQGSQLS RGEKQRIAIA RAIVRDPKIL LLDEATSALD TESEKTVQVA  
 LDKAREGRTC IVIAHRLSTI QNADIIAVMA QGVVIEKGTH EELMAQKGAY YKLVTGSPIS

**Каноническая последовательность ДНК ABCB11 (SEQ ID NO: 4)**

ATG TCT GAC TCA GTA ATT CTT CGA AGT ATA AAG AAA TTT GGA GAG GAG AAT GAT  
 GGT TTT GAG TCA GAT AAA TCA TAT AAT AAT GAT AAG AAA TCA AGG TTA CAA GAT  
 GAG AAG AAA GGT GAT GGC GTT AGA GTT GGC TTC TTT CAA TTG TTT CGG TTT TCT  
 TCA TCA ACT GAC ATT TGG CTG ATG TTT GTG GGA AGT TTG TGT GCA TTT CTC CAT  
 GGA ATA GCC CAG CCA GGC GTG CTA CTC ATT TTT GGC ACA ATG ACA GAT GTT TTT  
 ATT GAC TAC GAC GTT GAG TTA CAA GAA CTC CAG ATT 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 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 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  
 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 GCC TAC TAC AAA CTA GTC  
 ACC ACT GGA TCC CCC ATC AGT TGA

**Таблица 4. Примерные мутации ABCB11**

|                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------|
| Аминокислотное положение 1 (например, M1V) <sup>9</sup>                          |
| Аминокислотное положение 4 (например, S4X) <sup>A,64</sup>                       |
| Аминокислотное положение 8 (например, R8X) <sup>88</sup>                         |
| Аминокислотное положение 19 (например, G19R) <sup>56</sup>                       |
| Аминокислотное положение 24 (например, K24X) <sup>35</sup>                       |
| Аминокислотное положение 25 (например, S25X) <sup>5,14</sup>                     |
| Аминокислотное положение 26 (например, Y26Ifs*7) <sup>38</sup>                   |
| Аминокислотное положение 36 (например, D36D) <sup>27</sup>                       |
| Аминокислотное положение 38 (например, K38Rfs*24) <sup>73</sup>                  |
| Аминокислотное положение 43 (например, V43I) <sup>57</sup>                       |
| Аминокислотное положение 49 (например, Q49X) <sup>73</sup>                       |
| Аминокислотное положение 50 (например, L50S, L50W) <sup>57</sup>                 |
| Аминокислотное положение 52 (например, R52W <sup>26</sup> , R52R <sup>28</sup> ) |
| Аминокислотное положение 56 (например, S56L) <sup>58</sup>                       |
| Аминокислотное положение 58 (например, D58N) <sup>62</sup>                       |
| Аминокислотное положение 62 (например, M62K) <sup>9</sup>                        |
| Аминокислотное положение 66 (например, S66N) <sup>17</sup>                       |
| Аминокислотное положение 68 (например, C68Y) <sup>41</sup>                       |
| Аминокислотное положение 50 (например, L50S) <sup>5,7</sup>                      |
| Аминокислотное положение 71 (например, L71H) <sup>73</sup>                       |
| Аминокислотное положение 74 (например, I74R) <sup>71</sup>                       |
| Аминокислотное положение 77 (например, P77A) <sup>73</sup>                       |
| Аминокислотное положение 87 (например, T87R) <sup>67</sup>                       |
| Аминокислотное положение 90 (например, F90F) <sup>7,27</sup>                     |
| Аминокислотное положение 93 (например, Y93S <sup>13</sup> , Y93X <sup>88</sup> ) |
| Аминокислотное положение 96 (например, E96X) <sup>88</sup>                       |
| Аминокислотное положение 97 (например, L97X) <sup>39</sup>                       |
| Аминокислотное положение 101 (например, Q101Dfs*8) <sup>9</sup>                  |
| Аминокислотное положение 107 (например, C107R) <sup>36</sup>                     |

|                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Аминокислотное положение 112 (например, I112T) <sup>9</sup>                                               |
| Аминокислотное положение 114 (например, W114R) <sup>2,9</sup>                                             |
| Аминокислотное положение 123 (например M123T) <sup>67</sup>                                               |
| Аминокислотное положение 127 (например, T127Hfs*6) <sup>5</sup>                                           |
| Аминокислотное положение 129 (например, C129Y) <sup>25</sup>                                              |
| Аминокислотное положение 130 (например, G130G) <sup>77</sup>                                              |
| Аминокислотное положение 134 (например, I134I) <sup>28</sup>                                              |
| Аминокислотное положение 135 (например, E135K <sup>7,13</sup> , E135L <sup>17</sup> )                     |
| Аминокислотное положение 137 (например, E137K) <sup>7</sup>                                               |
| Аминокислотное положение 157 (например, Y157C) <sup>5</sup>                                               |
| Аминокислотное положение 161 (например, C161X) <sup>39</sup>                                              |
| Аминокислотное положение 164 (например, V164Gfs*7 <sup>30</sup> , V164I <sup>85</sup> )                   |
| Аминокислотное положение 167 (например, A167S <sup>4</sup> , A167V <sup>7</sup> , A167T <sup>9,17</sup> ) |
| Аминокислотное положение 181 (например, R181I) <sup>35</sup>                                              |
| Аминокислотное положение 182 (например, I182K) <sup>9</sup>                                               |
| Аминокислотное положение 183 (например, M183V <sup>8</sup> , M183T <sup>9</sup> )                         |
| Аминокислотное положение 185 (например, M185I) <sup>73</sup>                                              |
| Аминокислотное положение 186 (например, E186G) <sup>2,7,22</sup>                                          |
| Аминокислотное положение 188 (например, G188W) <sup>73</sup>                                              |
| Аминокислотное положение 194 (например, S194P) <sup>7</sup>                                               |
| Аминокислотное положение 198 (например, L198P) <sup>7</sup>                                               |
| Аминокислотное положение 199 (например, N199Ifs*15X) <sup>88</sup>                                        |
| Аминокислотное положение 206 (например, I206V) <sup>28</sup>                                              |
| Аминокислотное положение 212 (например, A212T) <sup>73</sup>                                              |
| Аминокислотное положение 217 (например, M217R) <sup>88</sup>                                              |
| Аминокислотное положение 225 (например, T225P) <sup>57</sup>                                              |
| Аминокислотное положение 226 (например, S226L) <sup>9</sup>                                               |
| Аминокислотное положение 232 (например, L232Cfs*9) <sup>9</sup>                                           |
| Аминокислотное положение 233 (например, L233S) <sup>86</sup>                                              |
| Аминокислотное положение 238 (например, G238V) <sup>2,7</sup>                                             |
| Аминокислотное положение 242 (например, T242I) <sup>5,7</sup>                                             |
| Аминокислотное положение 245 (например, I245Tfs*26) <sup>57</sup>                                         |
| Аминокислотное положение 256 (например, A256G) <sup>9</sup>                                               |

|                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Аминокислотное положение 260 (например, G260D) <sup>7</sup>                                                 |
| Аминокислотное положение 269 (например, Y269Y) <sup>27</sup>                                                |
| Аминокислотное положение 277 (например, A277E) <sup>77</sup>                                                |
| Аминокислотное положение 283 (например, E283D) <sup>73</sup>                                                |
| Аминокислотные положения 212 и 283 (например, A212T+E283D) <sup>73</sup>                                    |
| Аминокислотное положение 284 (например, V284L <sup>7,39</sup> , V284A <sup>7</sup> , V284D <sup>23</sup> )  |
| Аминокислотное положение 297 (например, E297G <sup>1,2,5,7</sup> , E297K <sup>7</sup> )                     |
| Аминокислотное положение 299 (например, R299K) <sup>28</sup>                                                |
| Аминокислотное положение 303 (например, R303K <sup>8</sup> , R303M <sup>63</sup> R303fsX321 <sup>83</sup> ) |
| Аминокислотное положение 304 (например, Y304X) <sup>26</sup>                                                |
| Аминокислотное положение 312 (например, Q312H) <sup>7</sup>                                                 |
| Аминокислотное положение 313 (например, R313S) <sup>5,7</sup>                                               |
| Аминокислотное положение 314 (например, W314X) <sup>57</sup>                                                |
| Аминокислотное положение 318 (например, K318Rfs*26) <sup>29</sup>                                           |
| Аминокислотное положение 319 (например, G319G) <sup>7</sup>                                                 |
| Аминокислотное положение 327 (например, G327E) <sup>5,7</sup>                                               |
| Аминокислотное положение 330 (например, W330X) <sup>24</sup>                                                |
| Аминокислотное положение 336 (например, C336S) <sup>2,7</sup>                                               |
| Аминокислотное положение 337 (например, Y337H) <sup>21,27</sup>                                             |
| Аминокислотное положение 342 (например, W342G) <sup>50</sup>                                                |
| Аминокислотное положение 354 (например, R354X) <sup>9</sup>                                                 |
| Аминокислотное положение 361 (например, Q361X <sup>57</sup> , Q361R <sup>74</sup> )                         |
| Аминокислотное положение 366 (например, V366V <sup>28</sup> , V366D <sup>57</sup> )                         |
| Аминокислотное положение 368 (например, V368Rfs*27) <sup>5</sup>                                            |
| Аминокислотное положение 374 (например, G374S) <sup>3</sup>                                                 |
| Аминокислотное положение 380 (например, L380Wfs*18) <sup>5</sup>                                            |
| Аминокислотное положение 382 (например, A382G) <sup>88</sup>                                                |
| Δ Аминокислотные положения 382-388 <sup>5</sup>                                                             |
| Δ Аминокислотные положения 383-389 <sup>57</sup>                                                            |
| Аминокислотное положение 387 (например, R387H) <sup>9</sup>                                                 |
| Аминокислотное положение 390 (например, A390P) <sup>5,7</sup>                                               |
| Аминокислотное положение 395 (например, E395E) <sup>28</sup>                                                |
| Аминокислотное положение 404 (например, D404G) <sup>9</sup>                                                 |

|                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Аминокислотное положение 410 (например, G410D) <sup>5,7</sup>                         |
| Аминокислотное положение 413 (например, L413W) <sup>5,7</sup>                         |
| Аминокислотное положение 415 (например, R415X) <sup>42</sup>                          |
| Аминокислотное положение 416 (например, I416I) <sup>27</sup>                          |
| Аминокислотное положение 420 (например, I420T) <sup>9</sup>                           |
| Аминокислотное положение 423 (например, H423R) <sup>13</sup>                          |
| Аминокислотное положение 432 (например, R432T) <sup>1,2,7</sup>                       |
| Аминокислотное положение 436 (например, K436N) <sup>40</sup>                          |
| Аминокислотное положение 440 (например, D440E) <sup>88</sup>                          |
| Аминокислотное положение 444 (например, V444A) <sup>2</sup>                           |
| Аминокислотное положение 454 (например, V454X) <sup>49</sup>                          |
| Аминокислотное положение 455 (например, G455E) <sup>9</sup>                           |
| Аминокислотное положение 457 (например, S457Vfs*23) <sup>88</sup>                     |
| Аминокислотное положение 461 (например, K461E) <sup>2,7</sup>                         |
| Аминокислотное положение 462 (например, S462R) <sup>88</sup>                          |
| Аминокислотное положение 463 (например, T463I) <sup>5,7</sup>                         |
| Аминокислотное положение 466 (например, Q466K) <sup>5,7</sup>                         |
| Аминокислотное положение 470 (например, R470Q <sup>5,7</sup> , R470X <sup>9</sup> )   |
| Аминокислотное положение 471 (например, Y472X) <sup>5</sup>                           |
| Аминокислотное положение 472 (например, Y472C <sup>5,27</sup> , Y472X <sup>14</sup> ) |
| Аминокислотное положение 473 (например, D473Q <sup>35</sup> , D473V <sup>88</sup> )   |
| Аминокислотное положение 475 (например, C475X) <sup>29</sup>                          |
| Аминокислотное положение 481 (например, V481E) <sup>5,7</sup>                         |
| Аминокислотное положение 482 (например, D482G) <sup>2,5,7</sup>                       |
| Аминокислотное положение 484 (например, H484Rfs*5) <sup>9</sup>                       |
| Аминокислотное положение 487 (например, R487H <sup>2</sup> , R487P <sup>5</sup> )     |
| Аминокислотное положение 490 (например, N490D) <sup>5,7</sup>                         |
| Аминокислотное положение 493 (например, W493X) <sup>8</sup>                           |
| Аминокислотное положение 496 (например, D496V) <sup>88</sup>                          |
| Аминокислотное положение 498 (например, I498T) <sup>2,7</sup>                         |
| Аминокислотное положение 499 (например, G499E) <sup>73</sup>                          |
| Аминокислотное положение 501 (например, V501G) <sup>68</sup>                          |
| Аминокислотное положение 504 (например, E504K) <sup>79</sup>                          |

|                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Аминокислотное положение 510 (например, T510T) <sup>7</sup>                                                  |
| Аминокислотное положение 512 (например, I512T) <sup>5,7</sup>                                                |
| Аминокислотное положение 515 (например, N515T <sup>5,7</sup> , N515D <sup>64</sup> )                         |
| Аминокислотное положение 516 (например, I516M) <sup>17</sup>                                                 |
| Аминокислотное положение 517 (например, R517H) <sup>5,7</sup>                                                |
| Аминокислотное положение 520 (например, R520X) <sup>5</sup>                                                  |
| Аминокислотное положение 523 (например, A523G) <sup>13</sup>                                                 |
| Аминокислотное положение 528 (например, I528Sfs*21 <sup>5</sup> , I528X <sup>9</sup> , I528T <sup>73</sup> ) |
| Аминокислотное положение 535 (например, A535A <sup>7</sup> , A535X <sup>89</sup> )                           |
| Аминокислотное положение 540 (например, F540L) <sup>46</sup>                                                 |
| Аминокислотное положение 541 (например, I541L <sup>5,7</sup> , I541T <sup>5,17</sup> )                       |
| Аминокислотное положение 546 (например, Q546K <sup>39</sup> , Q546H <sup>73</sup> )                          |
| Аминокислотное положение 548 (например, F548Y) <sup>5,7</sup>                                                |
| Аминокислотное положение 549 (например, D549V) <sup>9</sup>                                                  |
| Аминокислотное положение 554 (например, E554K) <sup>21</sup>                                                 |
| Аминокислотное положение 556 (например, G556R) <sup>67</sup>                                                 |
| Аминокислотное положение 558 (например, Q558H) <sup>23</sup>                                                 |
| Аминокислотное положение 559 (например, M559T) <sup>57</sup>                                                 |
| Аминокислотное положение 562 (например, G562D <sup>5,7</sup> , G562S <sup>73</sup> )                         |
| Аминокислотное положение 570 (например, A570T <sup>2,5,7</sup> , A570V <sup>26</sup> )                       |
| Аминокислотное положение 575 (например, R575X <sup>2,5</sup> , R575Q <sup>21</sup> )                         |
| Аминокислотное положение 580 (например, L580P) <sup>57</sup>                                                 |
| Аминокислотное положение 586 (например, T586I) <sup>7</sup>                                                  |
| Аминокислотное положение 587 (например, S587X) <sup>73</sup>                                                 |
| Аминокислотное положение 588 (например, A588V <sup>5,7</sup> , A588P <sup>73</sup> )                         |
| Аминокислотное положение 591 (например, N591S) <sup>2,7</sup>                                                |
| Аминокислотное положение 593 (например, S593R) <sup>2,7</sup>                                                |
| Аминокислотное положение 597 (например, V597V <sup>9</sup> , V597L <sup>13</sup> )                           |
| Аминокислотное положение 603 (например, K603K) <sup>55</sup>                                                 |
| Аминокислотное положение 609 (например, H609Hfs*46) <sup>26</sup>                                            |
| Аминокислотное положение 610 (например, I610Gfs*45 <sup>9</sup> , I610T <sup>57</sup> ) <sup>9</sup>         |
| Аминокислотное положение 615 (например, H615R) <sup>26</sup>                                                 |
| Аминокислотное положение 616 (например, R616G <sup>28</sup> , R616H <sup>73</sup> )                          |

|                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Аминокислотное положение 619 (например, T619A) <sup>28</sup>                                               |
| Аминокислотное положение 623 (например, A623A) <sup>28</sup>                                               |
| Аминокислотное положение 625 (например, T625Nfs*5) <sup>26</sup>                                           |
| Аминокислотное положение 627 (например, I627T) <sup>7</sup>                                                |
| Аминокислотное положение 628 (например, G628Wfs*3) <sup>70</sup>                                           |
| Аминокислотное положение 636 (например, E636G) <sup>2</sup>                                                |
| Аминокислотное положение 648 (например, G648Vfs*6 <sup>5</sup> , G648V <sup>50</sup> )                     |
| Аминокислотное положение 655 (например, T655I) <sup>7</sup>                                                |
| Аминокислотное положение 669 (например, I669V) <sup>26</sup>                                               |
| Аминокислотное положение 676 (например, D676Y) <sup>11</sup>                                               |
| Аминокислотное положение 677 (например, M677V) <sup>7,13</sup>                                             |
| Аминокислотное положение 679 (например, A679V) <sup>58</sup>                                               |
| Аминокислотное положение 685 (например, G685W) <sup>60</sup>                                               |
| Аминокислотное положение 696 (например, R696W <sup>27</sup> , R696Q <sup>58</sup> )                        |
| Аминокислотное положение 698 (например, R698H <sup>7,9</sup> , R698K <sup>61</sup> , R698C <sup>88</sup> ) |
| Аминокислотное положение 699 (например, S699P) <sup>9</sup>                                                |
| Аминокислотное положение 701 (например, S701P) <sup>58</sup>                                               |
| Аминокислотное положение 702 (например, Q702X) <sup>89</sup>                                               |
| Аминокислотное положение 709 (например, E709K) <sup>7</sup>                                                |
| Аминокислотное положение 710 (например, P710P) <sup>7</sup>                                                |
| Аминокислотное положение 712 (например, L712L) <sup>28</sup>                                               |
| Аминокислотное положение 721 (например, Y721C) <sup>88</sup>                                               |
| Аминокислотное положение 729 (например, D724N) <sup>39</sup>                                               |
| Аминокислотное положение 731 (например, P731S) <sup>23</sup>                                               |
| Аминокислотное положение 740 (например, P740Qfs*6) <sup>73</sup>                                           |
| Аминокислотное положение 758 (например, G758R) <sup>5</sup>                                                |
| Аминокислотное положение 766 (например, G766R) <sup>5,24</sup>                                             |
| Аминокислотное положение 772 (например, Y772X) <sup>5</sup>                                                |
| Аминокислотное положение 804 (например, A804A) <sup>7</sup>                                                |
| Аминокислотное положение 806 (например, G806D <sup>44</sup> , G806G <sup>55</sup> )                        |
| Аминокислотное положение 809 (например, S809F) <sup>81</sup>                                               |
| Аминокислотное положение 817 (например, G817G) <sup>88</sup>                                               |
| Аминокислотное положение 818 (например, Y818F) <sup>7</sup>                                                |

|                                                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Аминокислотное положение 824 (например, G824E) <sup>42</sup>                                                         |
| Аминокислотное положение 825 (например, G825G) <sup>73</sup>                                                         |
| Аминокислотное положение 830 (например, R830Gfs*28) <sup>73</sup>                                                    |
| Аминокислотное положение 832 (например, R832C <sup>7,26</sup> , R832H <sup>41</sup> )                                |
| Аминокислотное положение 842 (например, D842G) <sup>2</sup>                                                          |
| Аминокислотное положение 848 (например, D848N) <sup>73</sup>                                                         |
| Аминокислотное положение 855 (например, G855R) <sup>11</sup>                                                         |
| Аминокислотное положение 859 (например, T859R) <sup>5,7</sup>                                                        |
| Аминокислотное положение 865 (например, A865V) <sup>27</sup>                                                         |
| Аминокислотное положение 866 (например, S866A) <sup>57</sup>                                                         |
| Аминокислотное положение 868 (например, V868D) <sup>73</sup>                                                         |
| Аминокислотное положение 869 (например, Q869P) <sup>73</sup>                                                         |
| Аминокислотное положение 875 (например, Q875X) <sup>73</sup>                                                         |
| Аминокислотное положение 877 (например, G877R) <sup>56</sup>                                                         |
| Аминокислотное положение 879 (например, I879R) <sup>88</sup>                                                         |
| Аминокислотное положение 893 (например, A893V) <sup>57</sup>                                                         |
| Аминокислотное положение 901 (например, S901R <sup>17</sup> , S901I <sup>73</sup> )                                  |
| Аминокислотное положение 903 (например, V903G) <sup>57</sup>                                                         |
| Δ Аминокислотное положение 919 <sup>12</sup>                                                                         |
| Аминокислотное положение 923 (например, T923P) <sup>2,7</sup>                                                        |
| Аминокислотное положение 926 (например, A926P) <sup>2,7</sup>                                                        |
| Аминокислотное положение 928 (например, R928X <sup>15</sup> , R928Q <sup>40</sup> )                                  |
| Аминокислотное положение 930 (например, K930X <sup>5</sup> , K930Efs*79 <sup>5,10</sup> , K930Efs*49 <sup>26</sup> ) |
| Аминокислотное положение 931 (например, Q931P) <sup>27</sup>                                                         |
| Аминокислотное положение 945 (например, S945N) <sup>57</sup>                                                         |
| Аминокислотное положение 948 (например, R948C) <sup>5,7,26</sup>                                                     |
| Аминокислотное положение 958 (например, R958Q) <sup>28</sup>                                                         |
| Аминокислотное положение 969 (например, K969K) <sup>88</sup>                                                         |
| Δ Аминокислотные положения 969-972 <sup>5</sup>                                                                      |
| Аминокислотное положение 973 (например, T973I) <sup>57</sup>                                                         |
| Аминокислотное положение 976 (например, Q976R <sup>58</sup> , Q976X <sup>88</sup> )                                  |
| Аминокислотное положение 979 (например, N979D) <sup>5,7</sup>                                                        |
| Аминокислотное положение 981 (например, Y981Y) <sup>28</sup>                                                         |

|                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Аминокислотное положение 982 (например, G982R) <sup>2,5,7</sup>                                                       |
| Аминокислотные положения 444 и 982 (например, V444A+G982R) <sup>38</sup>                                              |
| Аминокислотное положение 995 (например, A995A) <sup>28</sup>                                                          |
| Аминокислотное положение 1001 (например, R1001R) <sup>9</sup>                                                         |
| Аминокислотное положение 1003 (например, G1003R) <sup>24</sup>                                                        |
| Аминокислотное положение 1004 (например, G1004D) <sup>2,7</sup>                                                       |
| Аминокислотное положение 1027 (например, S1027R) <sup>26</sup>                                                        |
| Аминокислотное положение 1028 (например, A1028A <sup>7,10,88</sup> , A1028E <sup>88</sup> )                           |
| Аминокислотное положение 1029 (например, T1029K) <sup>5</sup>                                                         |
| Аминокислотное положение 1032 (например, G1032R) <sup>12</sup>                                                        |
| Аминокислотное положение 1041 (например, Y1041X) <sup>9</sup>                                                         |
| Аминокислотное положение 1044 (например, A1044P) <sup>88</sup>                                                        |
| Аминокислотное положение 1050 (например, R1050C) <sup>2,7,57</sup>                                                    |
| Аминокислотное положение 1053 (например, Q1053X) <sup>57</sup>                                                        |
| Аминокислотное положение 1055 (например, L1055P) <sup>36</sup>                                                        |
| Аминокислотное положение 1057 (например, R1057X <sup>2</sup> , R1057Q <sup>58</sup> )                                 |
| Аминокислотное положение 1058 (например, Q1058Hfs*38 <sup>9</sup> , Q1058fs*38 <sup>17</sup> , Q1058X <sup>73</sup> ) |
| Аминокислотное положение 1061 (например, I1061Vfs*34) <sup>9</sup>                                                    |
| Аминокислотное положение 1083 (например, C1083Y) <sup>47</sup>                                                        |
| Аминокислотное положение 1086 (например, T1086T) <sup>28</sup>                                                        |
| Аминокислотное положение 1090 (например, R1090X) <sup>2,5</sup>                                                       |
| Аминокислотное положение 1099 (например, L1099Lfs*38) <sup>26</sup>                                                   |
| Аминокислотное положение 1100 (например, S1100Qfs*38) <sup>13</sup>                                                   |
| Аминокислотное положение 1110 (например, A1110E) <sup>5,7</sup>                                                       |
| Аминокислотное положение 1112 (например, V1112F) <sup>70</sup>                                                        |
| Аминокислотное положение 1116 (например, G1116R <sup>7</sup> , G1116F <sup>9,17</sup> , G1116E <sup>36</sup> )        |
| Аминокислотное положение 1120 (например, S1120N) <sup>88</sup>                                                        |
| Аминокислотное положение 1128 (например, R1128H <sup>2,7</sup> , R1128C <sup>5,7,13</sup> )                           |
| Аминокислотное положение 1131 (например, D1131V) <sup>27</sup>                                                        |
| Аминокислотное положение 1144 (например, S1144R) <sup>7</sup>                                                         |
| Аминокислотное положение 1147 (например, V1147X) <sup>5</sup>                                                         |
| Аминокислотное положение 1153 (например, R1153C <sup>2,5,7</sup> , R1153H <sup>5</sup> )                              |

|                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------|
| Аминокислотное положение 1154 (например, S1154P) <sup>5,7</sup>                          |
| Аминокислотное положение 1162 (например, E1162X) <sup>39</sup>                           |
| Δ Аминокислотное положение 1165 <sup>88</sup>                                            |
| Аминокислотное положение 1164 (например, V1164Gfs*7)                                     |
| Аминокислотное положение 1173 (например, N1173D) <sup>57</sup>                           |
| Аминокислотное положение 1175 (например, K1175T) <sup>58</sup>                           |
| Аминокислотное положение 1186 (например, E1186K) <sup>7</sup>                            |
| Аминокислотное положение 1192 (например, A1192Efs*50) <sup>9</sup>                       |
| Аминокислотное положение 1196 (например, Q1196X) <sup>88</sup>                           |
| Аминокислотное положение 1197 (например, L1197G) <sup>7</sup>                            |
| Аминокислотное положение 1198 (например, H1198R) <sup>27</sup>                           |
| Аминокислотное положение 1204 (например, L1204P) <sup>88</sup>                           |
| Аминокислотное положение 1208 (например Y1208C) <sup>73</sup>                            |
| Аминокислотное положение 1210 (например, T1210P <sup>5,7</sup> , T1210F <sup>57</sup> )  |
| Аминокислотное положение 1211 (например, N1211D) <sup>7</sup>                            |
| Аминокислотное положение 1212 (например, V1212F) <sup>36</sup>                           |
| Аминокислотное положение 1215 (например, Q1215X) <sup>5</sup>                            |
| Аминокислотное положение 1221 (например, R1221K) <sup>53</sup>                           |
| Аминокислотное положение 1223 (например, E1223D) <sup>7</sup>                            |
| Аминокислотное положение 1226 (например, R1226P) <sup>73</sup>                           |
| Аминокислотное положение 1228 (например, A1228V) <sup>7</sup>                            |
| Аминокислотное положение 1231 (например, R1231W <sup>5,7</sup> , R1231Q <sup>5,7</sup> ) |
| Аминокислотное положение 1232 (например, A1232D) <sup>17</sup>                           |
| Аминокислотное положение 1235 (например, R1235X) <sup>5,12</sup>                         |
| Аминокислотное положение 1242 (например, L1242I) <sup>5,7</sup>                          |
| Аминокислотное положение 1243 (например, D1243G) <sup>67</sup>                           |
| Аминокислотное положение 1249 (например, L1249X) <sup>73</sup>                           |
| Аминокислотное положение 1256 (например, T1256fs*1296) <sup>83</sup>                     |
| Аминокислотное положение 1268 (например, R1268Q) <sup>2,7</sup>                          |
| Аминокислотное положение 1276 (например, R1276H) <sup>30</sup>                           |
| Аминокислотное положение 1283 (например, A1283A <sup>28</sup> , A1283V <sup>88</sup> )   |
| Аминокислотное положение 1292 (например, G1292V) <sup>73</sup>                           |
| Аминокислотное положение 1298 (например, G1298R) <sup>5</sup>                            |

|                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------|
| Аминокислотное положение 1302 (например, E1302X) <sup>5</sup>         |
| Аминокислотное положение 1311 (например, Y1311X) <sup>57</sup>        |
| Аминокислотное положение 1316 (например, T1316Lfs*64) <sup>15</sup>   |
| Аминокислотное положение 1321 (например, S1321N) <sup>57</sup>        |
| Интрон 4 ((+3)A>C) <sup>1</sup>                                       |
| IVS4-74A>T <sup>89</sup>                                              |
| Мутация сайта сплайсинга 3' Интрон 5 с.3901G>A <sup>5</sup>           |
| Мутация сайта сплайсинга 5; Интрон 7 с.6111G>A <sup>5</sup>           |
| Мутация сайта сплайсинга IVS7+1G>A <sup>14</sup>                      |
| IVS7+5G>A <sup>40</sup>                                               |
| IVS8+1G>C <sup>76</sup>                                               |
| Мутация сайта сплайсинга 5' Интрон 9 с.9081delG <sup>5</sup>          |
| Мутация сайта сплайсинга 5' Интрон 9 с.9081G>T <sup>5</sup>           |
| Мутация сайта сплайсинга 5' Интрон 9 с.9081G>A <sup>5</sup>           |
| Мутация сайта сплайсинга IVS9+1G>T <sup>14</sup>                      |
| Мутация сайта сплайсинга 3' Интрон 13 с.143513_1435-8del <sup>5</sup> |
| Мутация сайта сплайсинга IVS13del-13 <sup>-8</sup> <sup>14</sup>      |
| Мутация сайта сплайсинга 3' Интрон 16 с.20128T>G <sup>5</sup>         |
| Мутация сайта сплайсинга IVS16-8T>G <sup>14</sup>                     |
| Мутация сайта сплайсинга 5' Интрон 18 с.21781G>T <sup>5</sup>         |
| Мутация сайта сплайсинга 5' Интрон 18 с.21781G>A <sup>5</sup>         |
| Мутация сайта сплайсинга 5' Интрон 18 с.21781G>C <sup>5</sup>         |
| Мутация сайта сплайсинга 3' Интрон 18 с.21792A>G <sup>5</sup>         |
| Мутация сайта сплайсинга IVS18+1G>A <sup>14</sup>                     |
| Мутация сайта сплайсинга 5' Интрон 19 с.2343+1G>T <sup>5</sup>        |
| Мутация сайта сплайсинга 5' Интрон 19 с.2343+2T>C <sup>5</sup>        |
| Мутация сайта сплайсинга IVS19+2T>C <sup>14</sup>                     |
| Мутация сайта сплайсинга IVS19+1G>A <sup>22</sup>                     |
| Мутация сайта сплайсинга 3' Интрон 21 с.26112A>T <sup>5</sup>         |
| IVS22+3A>G <sup>89</sup>                                              |
| IVS 23-8 G-A <sup>36</sup>                                            |
| IVS24+5G>A <sup>51</sup>                                              |
| Мутация сайта сплайсинга 5' Интрон 24 с.32131delG <sup>5</sup>        |

|                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------|
| IVS35-6C>G <sup>89</sup>                                             |
| Предполагаемая мутация сплайсинга 1198-1G>C <sup>17</sup>            |
| Предполагаемая мутация сплайсинга 1810-3C>G <sup>17</sup>            |
| Предполагаемая мутация сплайсинга 2178+1G>A <sup>17</sup>            |
| Предполагаемая мутация сплайсинга 2344-1G>T <sup>17</sup>            |
| Предполагаемая мутация сплайсинга с.2611-2A>T <sup>39</sup>          |
| Предполагаемая мутация сплайсинга 3213+1_3213+2delinsA <sup>17</sup> |
| с.-24C>A <sup>44,78</sup>                                            |
| с.76 13 G>T <sup>9</sup>                                             |
| с.77-19T>A <sup>52</sup>                                             |
| с.90_93delGAAA <sup>18</sup>                                         |
| с.124G>A <sup>69</sup>                                               |
| с.150 +3 A>C <sup>10</sup>                                           |
| 174C>T <sup>54</sup>                                                 |
| с.245T>C <sup>87</sup>                                               |
| с.249_250insT <sup>18</sup>                                          |
| 270T>C <sup>54</sup>                                                 |
| 402C>T <sup>54</sup>                                                 |
| 585G>C <sup>54</sup>                                                 |
| с.611+1G>A <sup>70</sup>                                             |
| с.611+4A>G <sup>36</sup>                                             |
| с.612-15_-6del10bp <sup>55</sup>                                     |
| с.625A>C <sup>31</sup>                                               |
| с.627+5G>T <sup>31</sup>                                             |
| с.625A>C/ с.627+5G>T <sup>31</sup>                                   |
| 696G>T <sup>54</sup>                                                 |
| с. 784+1G>C <sup>49</sup>                                            |
| 807T>C <sup>54</sup>                                                 |
| с.886C>T <sup>31</sup>                                               |
| с.890A>G <sup>59</sup>                                               |
| с.908+1G>A <sup>57</sup>                                             |
| с.908+5G>A <sup>55</sup>                                             |
| с.908delG <sup>59</sup>                                              |

|                                 |
|---------------------------------|
| c.909-15A>G <sup>66</sup>       |
| 957A>G <sup>54</sup>            |
| c.1084-2A>G <sup>57</sup>       |
| 1145 1bp deletion <sup>90</sup> |
| 1281C>T <sup>54,57</sup>        |
| c.1309-165C > T <sup>19</sup>   |
| c.1434 + 174G > A <sup>19</sup> |
| c.1434 + 70C > T <sup>19</sup>  |
| c.1530C>A <sup>57</sup>         |
| c.1587-1589delCTT <sup>31</sup> |
| c.1621A>C <sup>33,59</sup>      |
| c.1638+32T>C <sup>66</sup>      |
| c.1638+80C>T <sup>66</sup>      |
| 1671C>T <sup>54</sup>           |
| 1791G>T <sup>54</sup>           |
| 1939delA <sup>14</sup>          |
| c.2075+3A>G <sup>53</sup>       |
| c.2081T>A <sup>31</sup>         |
| c.2093G>A <sup>65</sup>         |
| 2098delA <sup>16</sup>          |
| c.2138-8T>G <sup>67</sup>       |
| 2142A>G <sup>54</sup>           |
| c.2178+1G>T <sup>36,39</sup>    |
| c.2179-17C>A <sup>66</sup>      |
| c.2344-157T>G <sup>66</sup>     |
| c.2344-17T>C <sup>66</sup>      |
| c.2417G>A <sup>78</sup>         |
| c.2541delG <sup>87</sup>        |
| c.2620C>T <sup>32,33</sup>      |
| c.2815-8A>G <sup>55</sup>       |
| c.3003A>G <sup>37</sup>         |
| c.3084A>G <sup>48,54</sup>      |
| c.3213 +4 A>G <sup>9,37</sup>   |

|                                 |
|---------------------------------|
| c.3213 +5 G>A <sup>9</sup>      |
| c.3268C>T <sup>75</sup>         |
| 3285A>G <sup>54</sup>           |
| c.3382C>T <sup>75</sup>         |
| 3435A>G <sup>54</sup>           |
| c.3491delT <sup>72</sup>        |
| c.3589C>T <sup>57</sup>         |
| c.3765(+1 +5)del5 <sup>42</sup> |
| c.3766-34A>G <sup>66</sup>      |
| c.3767-3768insC <sup>6</sup>    |
| c.3770delA <sup>67</sup>        |
| c.3826C>T <sup>72</sup>         |
| c.3846C>T <sup>57</sup>         |
| c.3929delG <sup>67</sup>        |
| c.*236A>G <sup>66</sup>         |
| 1145delC <sup>8</sup>           |
| Ex13_Ex17del <sup>82</sup>      |

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

|                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------|
| Аминокислотное положение 1 (например, M1V) <sup>9</sup>         |
| Аминокислотное положение 4 (например, S4X) <sup>64</sup>        |
| Аминокислотное положение 19 (например, G19R) <sup>56</sup>      |
| Аминокислотное положение 25 (например, S25X) <sup>14</sup>      |
| Аминокислотное положение 26 (например, Y26Ifs*7) <sup>38</sup>  |
| Аминокислотное положение 50 (например, L50S) <sup>7,57</sup>    |
| Аминокислотное положение 52 (например, R52W) <sup>26</sup>      |
| Аминокислотное положение 58 (например, D58N) <sup>62</sup>      |
| Аминокислотное положение 62 (например, M62K) <sup>9</sup>       |
| Аминокислотное положение 66 (например, S66N) <sup>17</sup>      |
| Аминокислотное положение 68 (например, C68Y) <sup>41</sup>      |
| Аминокислотное положение 93 (например, Y93S) <sup>13</sup>      |
| Аминокислотное положение 101 (например, Q101Dfs*8) <sup>9</sup> |
| Аминокислотное положение 107 (например, C107R) <sup>36</sup>    |

|                                                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Аминокислотное положение 112 (например, I112T) <sup>9</sup>                                                   |
| Аминокислотное положение 114 (например, W114R) <sup>2,9</sup>                                                 |
| Аминокислотное положение 129 (например, C129Y) <sup>25</sup>                                                  |
| Аминокислотное положение 135 (например, E135K <sup>13</sup> , E135L <sup>17</sup> )                           |
| Аминокислотное положение 167 (например, A167V <sup>7</sup> , A167T <sup>9,17</sup> )                          |
| Аминокислотное положение 182 (например, I182K) <sup>9</sup>                                                   |
| Аминокислотное положение 183 (например, M183V <sup>8</sup> , M183T <sup>9</sup> )                             |
| Аминокислотное положение 225 (например, T225P) <sup>57</sup>                                                  |
| Аминокислотное положение 226 (например, S226L) <sup>9</sup>                                                   |
| Аминокислотное положение 232 (например, L232Cfs*9) <sup>9</sup>                                               |
| Аминокислотное положение 233 (например, L233S) <sup>86</sup>                                                  |
| Аминокислотное положение 238 (например, G238V) <sup>2,7</sup>                                                 |
| Аминокислотное положение 242 (например, T242I) <sup>7</sup>                                                   |
| Аминокислотное положение 245 (например, I245Tfs*26) <sup>57</sup>                                             |
| Аминокислотное положение 256 (например, A256G) <sup>9</sup>                                                   |
| Аминокислотное положение 260 (например, G260D) <sup>57</sup>                                                  |
| Аминокислотное положение 284 (например, V284L) <sup>7</sup>                                                   |
| Аминокислотное положение 297 (например, E297G) <sup>2,7</sup>                                                 |
| Аминокислотное положение 303 (например, R303K <sup>8</sup> , R303M <sup>63</sup> , R303fsX321 <sup>83</sup> ) |
| Аминокислотное положение 304 (например, Y304X) <sup>26</sup>                                                  |
| Аминокислотное положение 312 (например, Q312H) <sup>7</sup>                                                   |
| Аминокислотное положение 313 (например, R313S) <sup>7</sup>                                                   |
| Аминокислотное положение 314 (например, W314X) <sup>57</sup>                                                  |
| Аминокислотное положение 318 (например, K318Rfs*26) <sup>29</sup>                                             |
| Аминокислотное положение 327 (например, G327E) <sup>7</sup>                                                   |
| Аминокислотное положение 330 (например, V330X) <sup>24</sup>                                                  |
| Аминокислотное положение 336 (например, C336S) <sup>2,7</sup>                                                 |
| Аминокислотное положение 337 (например, Y337H) <sup>21</sup>                                                  |
| Аминокислотное положение 342 (например, W342G) <sup>50</sup>                                                  |
| Аминокислотное положение 354 (например, R354X) <sup>9</sup>                                                   |
| Аминокислотное положение 361 (например, Q361X) <sup>57</sup>                                                  |
| Аминокислотное положение 366 (например, V366D) <sup>57</sup>                                                  |
| Аминокислотное положение 386 (например, G386X) <sup>34</sup>                                                  |

|                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Δ Аминокислотные положения 383-389 <sup>57</sup>                                    |
| Аминокислотное положение 387 (например, R387H) <sup>9</sup>                         |
| Аминокислотное положение 390 (например, A390P) <sup>7</sup>                         |
| Аминокислотное положение 410 (например, G410D) <sup>7</sup>                         |
| Аминокислотное положение 413 (например, L413W) <sup>7</sup>                         |
| Аминокислотное положение 415 (например, R415X) <sup>42</sup>                        |
| Аминокислотное положение 420 (например, I420T) <sup>9</sup>                         |
| Аминокислотное положение 454 (например, V454X) <sup>49</sup>                        |
| Аминокислотное положение 455 (например, G455E) <sup>9</sup>                         |
| Аминокислотное положение 461 (например, K461E) <sup>2,7</sup>                       |
| Аминокислотное положение 463 (например, T463I) <sup>7</sup>                         |
| Аминокислотное положение 466 (например, Q466K) <sup>7</sup>                         |
| Аминокислотное положение 470 (например, R470Q <sup>7</sup> , R470X <sup>9</sup> )   |
| Аминокислотное положение 472 (например, Y472X <sup>14</sup> , Y472C <sup>27</sup> ) |
| Аминокислотное положение 475 (например, C475X) <sup>29</sup>                        |
| Аминокислотное положение 481 (например, V481E) <sup>7</sup>                         |
| Аминокислотное положение 482 (например, D482G) <sup>2,7</sup>                       |
| Аминокислотное положение 484 (например, H484Rfs*5) <sup>9</sup>                     |
| Аминокислотное положение 487 (например, R487H <sup>2</sup> , R487P <sup>84</sup> )  |
| Аминокислотное положение 490 (например, N490D) <sup>7</sup>                         |
| Аминокислотное положение 493 (например, W493X) <sup>8</sup>                         |
| Аминокислотное положение 498 (например, I498T) <sup>7</sup>                         |
| Аминокислотное положение 501 (например, V501G) <sup>68</sup>                        |
| Аминокислотное положение 512 (например, I512T) <sup>7</sup>                         |
| Аминокислотное положение 515 (например, N515T <sup>7</sup> , N515D <sup>64</sup> )  |
| Аминокислотное положение 516 (например, I516M) <sup>17</sup>                        |
| Аминокислотное положение 517 (например, R517H) <sup>7</sup>                         |
| Аминокислотное положение 520 (например, R520X) <sup>57</sup>                        |
| Аминокислотное положение 523 (например, A523G) <sup>13</sup>                        |
| Аминокислотное положение 528 (например, I528X) <sup>9</sup>                         |
| Аминокислотное положение 540 (например, F540L) <sup>46</sup>                        |
| Аминокислотное положение 541 (например, I541L <sup>7</sup> , I541T <sup>17</sup> )  |
| Аминокислотное положение 548 (например, F548Y) <sup>7</sup>                         |

|                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Аминокислотное положение 549 (например, D549V) <sup>9</sup>                           |
| Аминокислотное положение 554 (например, E554K) <sup>21</sup>                          |
| Аминокислотное положение 559 (например, M559T) <sup>57</sup>                          |
| Аминокислотное положение 562 (например, G562D) <sup>7</sup>                           |
| Аминокислотное положение 570 (например, A570T <sup>7</sup> , A570V <sup>26</sup> )    |
| Аминокислотное положение 575 (например, R575X <sup>2</sup> , R575Q <sup>21</sup> )    |
| Аминокислотное положение 588 (например, A588V) <sup>7</sup>                           |
| Аминокислотное положение 591 (например, N591S) <sup>9,17</sup>                        |
| Аминокислотное положение 593 (например, S593R) <sup>2,7</sup>                         |
| Аминокислотное положение 597 (например, V597V <sup>9</sup> , V597L <sup>13</sup> )    |
| Аминокислотные положения 591 и 597 (например, N591S+V597V) <sup>9</sup>               |
| Аминокислотное положение 603 (например, K603K) <sup>55</sup>                          |
| Аминокислотное положение 609 (например, H609Hfs*46) <sup>26</sup>                     |
| Аминокислотное положение 610 (например, I610Gfs*45) <sup>9</sup>                      |
| Аминокислотное положение 615 (например, H615R) <sup>26</sup>                          |
| Аминокислотное положение 625 (например, T625Nfs*5) <sup>26</sup>                      |
| Аминокислотное положение 627 (например, I627T) <sup>7</sup>                           |
| Аминокислотное положение 636 (например, E636G) <sup>2</sup>                           |
| Аминокислотное положение 669 (например, I669V) <sup>26</sup>                          |
| Аминокислотное положение 698 (например, R609H) <sup>9</sup>                           |
| Аминокислотные положения 112 и 698 (например, I112T+R698H) <sup>9</sup>               |
| Аминокислотное положение 699 (например, S699P) <sup>9</sup>                           |
| Аминокислотное положение 766 (например, G766R) <sup>24</sup>                          |
| Аминокислотное положение 806 (например, G806G) <sup>55</sup>                          |
| Аминокислотное положение 824 (например, G824E) <sup>42</sup>                          |
| Аминокислотное положение 832 (например, R832C <sup>7,26</sup> , R832H <sup>41</sup> ) |
| Аминокислотное положение 842 (например, D842G) <sup>2</sup>                           |
| Аминокислотное положение 859 (например, T859R) <sup>7</sup>                           |
| Аминокислотное положение 865 (например, A865V) <sup>45</sup>                          |
| Аминокислотное положение 877 (например, G877R) <sup>56</sup>                          |
| Аминокислотное положение 893 (например, A893V) <sup>57</sup>                          |
| Аминокислотное положение 901 (например, S901R) <sup>17</sup>                          |
| Аминокислотное положение 903 (например, V903G) <sup>57</sup>                          |

|                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Δ Аминокислотное положение 919 <sup>12</sup>                                                                   |
| Аминокислотное положение 928 (например, R928X) <sup>15,21</sup>                                                |
| Аминокислотное положение 930 (например, K930Efs*79 <sup>10</sup> , K930Efs*49 <sup>26</sup> )                  |
| Аминокислотное положение 948 (например, R948C) <sup>7,26</sup>                                                 |
| Аминокислотное положение 979 (например, N979D) <sup>7</sup>                                                    |
| Аминокислотное положение 982 (например, G982R) <sup>2,7</sup>                                                  |
| Аминокислотные положения 444 и 982 (например, V444A+G982R) <sup>38</sup>                                       |
| Аминокислотное положение 1001 (например, R1001R) <sup>9</sup>                                                  |
| Аминокислотное положение 1003 (например, G1003R) <sup>24</sup>                                                 |
| Аминокислотное положение 1004 (например, G1004D) <sup>2,7</sup>                                                |
| Аминокислотное положение 1027 (например, S1027R) <sup>26</sup>                                                 |
| Аминокислотное положение 1028 (например, A1028A) <sup>10</sup>                                                 |
| Аминокислотное положение 1032 (например, G1032R) <sup>12</sup>                                                 |
| Аминокислотное положение 1041 (например, Y1041X) <sup>9</sup>                                                  |
| Аминокислотное положение 1050 (например, R1050C) <sup>57</sup>                                                 |
| Аминокислотное положение 1053 (например, Q1053X) <sup>57</sup>                                                 |
| Аминокислотное положение 1055 (например, L1055P) <sup>36</sup>                                                 |
| Аминокислотное положение 1057 (например, R1057X) <sup>2</sup>                                                  |
| Аминокислотное положение 1058 (например, Q1058Hfs*38 <sup>9</sup> , Q1058fs*38 <sup>17</sup> )                 |
| Аминокислотное положение 1061 (например, I1061Vfs*34) <sup>9</sup>                                             |
| Аминокислотное положение 1083 (например, C1083Y) <sup>47</sup>                                                 |
| Аминокислотное положение 1090 (например, R1090X) <sup>2</sup>                                                  |
| Аминокислотное положение 1099 (например, L1099Lfs*38) <sup>26</sup>                                            |
| Аминокислотное положение 1100 (например, S1100Qfs*38) <sup>13</sup>                                            |
| Аминокислотное положение 1110 (например, A1110E) <sup>7</sup>                                                  |
| Аминокислотное положение 1116 (например, G1116R <sup>7</sup> , G1116F <sup>9,17</sup> , G1116E <sup>36</sup> ) |
| Аминокислотное положение 1128 (например, R1128C) <sup>7,13</sup>                                               |
| Аминокислотное положение 1131 (например, D1131V) <sup>27</sup>                                                 |
| Аминокислотное положение 1144 (например, S1144R) <sup>7</sup>                                                  |
| Аминокислотное положение 1153 (например, R1153C <sup>2,7</sup> , R1153H <sup>7,26</sup> )                      |
| Аминокислотное положение 1154 (например, S1154P) <sup>7</sup>                                                  |
| Аминокислотное положение 1173 (например, N1173D) <sup>57</sup>                                                 |
| Аминокислотное положение 1192 (например, A1192Efs*50) <sup>9</sup>                                             |

|                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Аминокислотное положение 1198 (например, H1198R) <sup>27</sup>                        |
| Аминокислотное положение 1210 (например, T1210P <sup>7</sup> , T1210F <sup>57</sup> ) |
| Аминокислотное положение 1211 (например, N1211D) <sup>7</sup>                         |
| Аминокислотное положение 1212 (например, V1212F) <sup>36</sup>                        |
| Аминокислотное положение 1231 (например, R1231W <sup>7</sup> , R1223Q <sup>7</sup> )  |
| Аминокислотное положение 1232 (например, A1232D) <sup>17</sup>                        |
| Аминокислотное положение 1235 (например, R1235X) <sup>12</sup>                        |
| Аминокислотное положение 1242 (например, L1242I) <sup>7</sup>                         |
| Аминокислотное положение 1256 (например, T1256fs*1296) <sup>83</sup>                  |
| Аминокислотное положение 1268 (например, R1268Q) <sup>2,7</sup>                       |
| Аминокислотное положение 1302 (например E1302X) <sup>57</sup>                         |
| Аминокислотное положение 1311 (например, Y1311X) <sup>57</sup>                        |
| Аминокислотное положение 1316 (например, T1316Lfs*64) <sup>15</sup>                   |
| Интрон 4 ((+3)A>C) <sup>1</sup>                                                       |
| Мутация сайта сплайсинга IVS7+1G>A <sup>14</sup>                                      |
| IVS8+1G>C <sup>76</sup>                                                               |
| Мутация сайта сплайсинга IVS9+1G>T <sup>14</sup>                                      |
| Мутация сайта сплайсинга IVS13del-13 <sup>-8</sup> <sup>14</sup>                      |
| Мутация сайта сплайсинга IVS16-8T>G <sup>14</sup>                                     |
| Мутация сайта сплайсинга IVS18+1G>A <sup>14</sup>                                     |
| Мутация сайта сплайсинга IVS19+2T>C <sup>14</sup>                                     |
| IVS 23-8 G-A <sup>36</sup>                                                            |
| IVS24+5G>A <sup>51</sup>                                                              |
| Предполагаемая мутация сплайсинга 1198-1G>C <sup>17</sup>                             |
| Предполагаемая мутация сплайсинга 1810-3C>G <sup>17</sup>                             |
| Предполагаемая мутация сплайсинга 2178+1G>A <sup>17</sup>                             |
| Предполагаемая мутация сплайсинга 2344-1G>T <sup>17</sup>                             |
| Предполагаемая мутация сплайсинга 3213+1_3213+2delinsA <sup>17</sup>                  |
| с.-24C>A <sup>78</sup>                                                                |
| с.76 13 G>T <sup>9</sup>                                                              |
| с.77-19T>A <sup>52</sup>                                                              |
| с.90_93delGAAA <sup>18</sup>                                                          |
| с.124G>A <sup>69</sup>                                                                |

|                                    |
|------------------------------------|
| c.150 +3 A>C <sup>10</sup>         |
| c.249_250insT <sup>18</sup>        |
| c.611+1G>A <sup>84</sup>           |
| c.611+4A>G <sup>36</sup>           |
| c.612-15_-6del10bp <sup>55</sup>   |
| c.625A>C <sup>31</sup>             |
| c.627+5G>T <sup>31</sup>           |
| c.625A>C/ c.627+5G>T <sup>31</sup> |
| c.886C>T <sup>31</sup>             |
| c.890A>G <sup>59</sup>             |
| c.908+1G>A <sup>57</sup>           |
| c.908+5G>A <sup>55</sup>           |
| c.908delG <sup>59</sup>            |
| 1273 1bp deletion <sup>91</sup>    |
| c.1084-2A>G <sup>57</sup>          |
| c.1445A>G <sup>59</sup>            |
| c.1587-1589delCTT <sup>31</sup>    |
| c.1621A>C <sup>59</sup>            |
| 1939delA <sup>14</sup>             |
| c.2081T>A <sup>31</sup>            |
| 2098delA <sup>16</sup>             |
| c.2343+1 G>T <sup>80</sup>         |
| c.2178+1G>T <sup>36</sup>          |
| c.2417G>A <sup>78</sup>            |
| c.2620C>T <sup>32</sup>            |
| c.2815-8A>G <sup>55</sup>          |
| c.3003A>G <sup>37</sup>            |
| c.3213 +4 A>G <sup>9,37</sup>      |
| c.3213 +5 G>A <sup>9</sup>         |
| c.3268C>T <sup>75</sup>            |
| c.3382C>T <sup>75</sup>            |
| c.3765(+1 +5)del5 <sup>42</sup>    |
| c.3767-3768insC <sup>6</sup>       |

|                            |
|----------------------------|
| 1145delC <sup>8</sup>      |
| Ex13_Ex17del <sup>82</sup> |

<sup>A</sup> Мутация в «X» обозначает ранний стоп-кодон

*Список литературы для Таблиц 4 и 5*

- <sup>1</sup> Noe et al., J Hepatol. 2005, vol. 43(3), p. 536-543.
- <sup>2</sup> Lam et al., Am J Physiol Cell Physiol. 2007, vol. 293(5), p. C1709-16.
- <sup>3</sup> Stindt et al., Liver Int. 2013, vol. 33(10), p. 1527-1735.
- <sup>4</sup> Gao et al., Shandong Yiyao 2012, vol. 52(10), p. 14-16.
- <sup>5</sup> Strautnieks et al., Gastroenterology. 2008, vol. 134(4), p. 1203-1214.
- <sup>6</sup> Kagawa et al., Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2008, vol. 294(1), p. G58-67.
- <sup>7</sup> Byrne et al., Hepatology. 2009, vol. 49(2), p. 553-567.
- <sup>8</sup> Chen et al., J Pediatr. 2008, vol. 153(6), p. 825-832.
- <sup>9</sup> Davit-Spraul et al., Hepatology 2010, vol. 51(5), p. 1645-1655.
- <sup>10</sup> Dröge et al., Sci Rep. 2016, vol. 6: 24827.
- <sup>11</sup> Lang et al., Pharmacogenet Genomics. 2007, vol. 17(1), p. 47-60.
- <sup>12</sup> Ellinger et al., World J Gastroenterol. 2017, vol. 23(29), p. :5295-5303.
- <sup>13</sup> Vitale et al., J Gastroenterol. 2018, vol. 53(8), p. 945-958.
- <sup>14</sup> Knisely et al., Hepatology. 2006, vol. 44(2), p. 478-86.
- <sup>15</sup> Ellis et al., Hepatology. 2018, vol. 67(4), p. 1531-1545.
- <sup>16</sup> Lam et al., J Hepatol. 2006, vol. 44(1), p. 240-242.
- <sup>17</sup> Varma et al., Hepatology 2015, vol. 62(1), p. 198-206.
- <sup>18</sup> Treepongkaruna et al., World J Gastroenterol. 2009, vol. 15(34), p. 4339-4342.
- <sup>19</sup> Zarenezhad et al., Hepatitis Monthly: 2017, vol. 17(2); e43500.
- <sup>20</sup> Hayashi et al., Hepatol Res. 2016, vol. 46(2), p. 192-200.
- <sup>21</sup> Guorui et al., Linchuang Erke Zazhi 2013, vol. 31(10), 905-909.
- <sup>22</sup> van Mil et al., Gastroenterology. 2004, vol. 127(2), p. 379-384.
- <sup>23</sup> Anzivino et al., Dig Liver Dis. 2013, vol. 45(3), p. 226-232.
- <sup>24</sup> Park et al., World J Gastroenterol. 2016, vol. 22(20), p. 4901-4907.
- <sup>25</sup> Imagawa et al., J Hum Genet. 2018, vol. 63(5), p. 569-577.
- <sup>26</sup> Giovannoni et al., PLoS One. 2015, vol. 10(12): e0145021.
- <sup>27</sup> Hu et al., Mol Med Rep. 2014, vol. 10(3), p. 1264–1274.
- <sup>28</sup> Lang et al., Drug Metab Dispos. 2006, vol. 34(9), p. 1582-1599.
- <sup>29</sup> Masahata et al., Transplant Proc. 2016, vol. 48(9), p. 3156-3162.
- <sup>30</sup> Holz et al., Hepatol Commun. 2018, vol. 2(2), p. 152-154.

- <sup>31</sup> Li et al., *Hepatology International* 2017, vol. 11, No. 1, Supp. Supplement 1, pp. S180. Abstract Number: OP284.
- <sup>32</sup> Francalanci et al., *Laboratory Investigation* 2011, vol. 91, Supp. SUPPL. 1, pp. 360A. Abstract Number: 1526.
- <sup>33</sup> Francalanci et al., *Digestive and Liver Disease* 2010, vol. 42, Supp. SUPPL. 1, pp. S16. Abstract Number: T.N.5.
- <sup>34</sup> Shah et al., *J Pediatr Genet.* 2017, vol. 6(2), p. 126-127.
- <sup>35</sup> Gao et al., *Hepatitis Monthly* 2017, vol. 17(10), e55087/1-e55087/6.
- <sup>36</sup> Evason et al., *Am J Surg Pathol.* 2011, vol. 35(5), p. 687-696.
- <sup>37</sup> Davit-Spraul et al., *Mol Genet Metab.* 2014, vol. 113(3), p. 225-229.
- <sup>38</sup> Maggiore et al., *J Hepatol.* 2010, vol. 53(5), p. 981-6.
- <sup>39</sup> McKay et al., *Version 2. F1000Res.* 2013; 2: 32. DOI: 10.12688/f1000research.2-32.v2
- <sup>40</sup> Liu et al., *Pediatr Int.* 2013, vol. 55(2), p. 138-144.
- <sup>41</sup> Waisbourd-Zinman et al., *Ann Hepatol.* 2017, vol. 16(3), p. 465-468.
- <sup>42</sup> 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
- <sup>43</sup> Qiu et al., *Hepatology* 2017, vol. 65(5), p. 1655-1669.
- <sup>44</sup> Imagawa et al., *Sci Rep.* 2017, 7:41806.
- <sup>45</sup> Kang et al., *J Pathol Transl Med.* 2019 May 16. doi: 10.4132/jptm.2019.05.03. [Epub ahead of print]
- <sup>46</sup> Takahashi et al., *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2007, vol. 19(11), p. 942-6.
- <sup>47</sup> Shimizu et al., *Am J Transplant.* 2011, vol. 11(2), p. 394-398.
- <sup>48</sup> Krawczyk et al., *Ann Hepatol.* 2012, vol. 11(5), p. 710-744.
- <sup>49</sup> Sharma et al., *BMC Gastroenterol.* 2018, vol. 18(1), p. 107.
- <sup>50</sup> 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.
- <sup>51</sup> Jung et al., *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007, vol. 44(4), p. 453-458.
- <sup>52</sup> 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
- <sup>53</sup> Sohn et al., *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2019, vol. 22(2), p. 201-206.

- <sup>54</sup> Ho et al., *Pharmacogenet Genomics*. 2010, vol. 20(1), p. 45-57.
- <sup>55</sup> Wang et al., *Hepatol Res*. 2018, vol. 48(7), p. 574-584.
- <sup>56</sup> Shaprio et al., *J Hum Genet*. 2010, vol. 55(5), p. 308-313.
- <sup>57</sup> Bounford. University of Birmingham. *Dissertation Abstracts International*, (2016) Vol. 75, No. 1C. Order No.: AAI10588329. ProQuest Dissertations & Theses.
- <sup>58</sup> Stolz et al., *Aliment Pharmacol Ther*. 2019, vol. 49(9), p. 1195-1204.
- <sup>59</sup> Jankowska et al., *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014, vol. 58(1), p. 92-95.
- <sup>60</sup> Kim. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2016, vol. 62, Suppl. SUPPL. 1, pp. 620. Abstract Number: H-P-045. Meeting Info: 49th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, ESPGHAN 2016. Athens, Greece. 25 May 2016-28 May 2016.
- <sup>61</sup> 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.
- <sup>62</sup> Li et al., *Hepatology International* 2017, vol. 11, No. 1, Suppl. Supplement 1, pp. S362. Abstract Number: PP0347. Meeting Info: 26th Annual Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver, APASL 2017. Shanghai, China. 15 Feb 2017-19 Feb 2017.
- <sup>63</sup> Rumbo et al., *Transplantation* 2018, vol. 102, No. 7, Suppl. Supplement 1, pp. S848. Abstract Number: P.752. Meeting Info: 27th International Congress of The Transplantation Society, TTS 2018. Madrid, Spain. 30 Jun 2018-05 Jul 2018.
- <sup>64</sup> Lee et al., *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2017, vol. 20(2), p. 114-123.
- <sup>65</sup> Sherif et al., *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2013, vol. 33, No. 8, pp. 1266-1270.
- <sup>66</sup> Blackmore et al., *J Clin Exp Hepatol*. 2013, vol. 3(2), p. 159-161.
- <sup>67</sup> Matte et al., *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010, vol. 51(4), p. 488-493.
- <sup>68</sup> Lin et al., *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2018, vol. 20(9), p. 758-764.
- <sup>69</sup> Harmanci et al., *Experimental and 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.
- <sup>70</sup> Herbst et al., *Mol Cell Probes*. 2015, vol. 29(5), p. 291-298.
- <sup>71</sup> Moghadamrad et al., *Hepatology*. 2013, vol. 57(6), p. 2539-2541.
- <sup>72</sup> 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 für Allgemein- und Viszeralchirurgie. Hamburg, Germany. 21 Sep 2016-24 Sep 2016.

<sup>73</sup> Wang et al., PLoS One. 2016; vol. 11(4): e0153114.

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

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

<sup>76</sup> 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.

<sup>77</sup> Beauséjour et al., Can J Gastroenterol. 2011, vol. 25(6), p. 311-314.

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

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

<sup>80</sup> Tibesar et al., Case Rep Pediatr. 2014, vol. 2014: 185923.

<sup>81</sup> Ng et al., Journal of Pediatric Gastroenterology and 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 and Nutrition, ESPGHAN 2018. Geneva, Switzerland. 09 May 2018-12 May 2018.

<sup>82</sup> Wong et al., Clin Chem. 2008, vol. 54(7), p. 1141-1148.

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

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

<sup>85</sup> 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.

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

<sup>87</sup> 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.

<sup>88</sup> Dröge et al., J Hepatol. 2017, vol. 67(6), p. 1253-1264.

<sup>89</sup> Liu et al., *Liver International* 2010, vol. 30(6), p. 809-815.

<sup>90</sup> Chen et al., *Journal of Pediatrics* 2002, vol. 140(1), p. 119-124.

<sup>91</sup> патент США No. 9295677

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

Предложены способы лечения PFIC (например PFIC-1 и PFIC-2) у субъекта, которые включают выполнение анализа образца, полученного от субъекта, чтобы определить, есть ли у субъекта мутация, ассоциированная с PFIC (например, мутация ATP8B1, ABCB11, ABCB4, TJP2, NR1H4 или Myo5b), и введение (например, специфическое или селективное введение) терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, у которого определена мутация, ассоциированная с PFIC. В некоторых воплощениях мутация представляет собой мутацию ATP8B1 или ABCB11. Например, мутация, представленная в любой из Таблиц 1-4. В некоторых воплощениях мутация в ATP8B1 выбрана из L127P, G308V, T456M, D554N, F529del, I661T, E665X, R930X, R952X, R1014X и G1040R. В некоторых воплощениях мутация в ABCB11 выбрана из A167T, G238V, V284L, E297G, R470Q, R470X, D482G, R487H, A570T, N591S, A865V, G982R, R1153C и R1268Q.

Также предложены способы лечения PFIC (например PFIC-1 и PFIC-2) у субъекта, нуждающегося в этом, включающие: (а) обнаружение мутации, ассоциированной с PFIC (например, мутация ATP8B1, ABCB11, ABCB4, TJP2, NR1H4 или Myo5b) у субъекта; и (б) введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых воплощениях способы лечения PFIC могут включать введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, имеющему мутацию, ассоциированную с PFIC (например, мутацию ATP8B1, ABCB11, ABCB4, TJP2, NR1H4 или Myo5b). В некоторых воплощениях мутация представляет собой мутацию ATP8B1 или ABCB11. Например, мутация, представленная в любой из Таблиц 1-4. В некоторых воплощениях мутация в ATP8B1 выбрана из L127P, G308V, T456M, D554N, F529del, I661T, E665X, R930X, R952X, R1014X и G1040R. В некоторых воплощениях мутация в ABCB11 выбрана из A167T, G238V, V284L, E297G, R470Q, R470X, D482G, R487H, A570T, N591S, A865V, G982R, R1153C и R1268Q.

В некоторых воплощениях субъект определен как имеющий мутацию, ассоциированную с PFIC, у субъекта или в образце биопсии из субъекта с помощью любых признанных в данной области тестов, включая секвенирование следующего поколения

(NGS). В некоторых воплощениях субъект определен как имеющий мутацию, ассоциированную с PFIC, с использованием одобренного регулирующим органом, например одобренного FDA, теста или анализа для идентификации мутации, ассоциированной с PFIC, у субъекта или образца биопсии из субъекта, либо путем выполнения любого из неограничивающих примеров анализов, описанных здесь. Дополнительные методы диагностики PFIC описаны в Gunaydin, M. et al., *Hepat Med.* 2018, vol. 10, p. 95-104, полностью включенном в данное описание ссылкой.

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

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

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

NASH представляет собой распространенное и серьезное хроническое заболевание печени, которое имеет сходство с алкогольной болезнью печени, но встречается у людей,

которые пьют мало или совсем не употребляют алкоголь. У пациентов с NASH накопление жира в печени, известное как неалкогольная жировая болезнь печени (NAFLD) или стеатоз, и другие факторы, такие как высокий уровень холестерина LDL и инсулинорезистентность, вызывают хроническое воспаление в печени и могут привести к прогрессирующему рубцеванию ткани, известному как фиброз, и циррозу, за которыми в конечном итоге следует печеночная недостаточность и смерть. Было обнаружено, что у пациентов с NASH общие концентрации сывороточных желчных кислот значительно выше, чем у здоровых субъектов в условиях голодания (увеличение NASH в 2,2–2,4 раза) и во всех временных точках после приема пищи (увеличение NASH в 1,7–2,2 раза). Они вызваны повышенным содержанием первичных и вторичных желчных кислот, конъюгированных с таурином и глицином. Пациенты с NASH демонстрировали более высокую вариабельность профиля желчных кислот натощак и после приема пищи. Эти результаты показывают, что пациенты с NASH имеют более высокое воздействие желчных кислот натощак и после приема пищи, включая более гидрофобные и цитотоксические вторичные виды. Повышенное воздействие желчных кислот может быть связано с повреждением печени и патогенезом NAFLD и NASH (Ferslew et al., *Dig Dis Sci.* 2015, vol. 60, p. 3318–3328). Следовательно, вероятно, что ингибирование ASBT и/или LBAT будет полезным для лечения NASH.

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

Существует множество подходов, используемых для оценки наличия у субъекта NAFLD и, в случае наличия, степени тяжести заболевания, включая дифференциацию NAFLD на NAFL или NASH. В некоторых воплощениях степень тяжести NAFLD можно оценить с помощью NAS. В некоторых воплощениях обработку NAFLD можно оценить с

помощью NAS. В некоторых воплощениях NAS может быть определен, как описано в Kleiner et al., *Hepatology*. 2005, 41(6):1313-1321, которая полностью включена в данное описание ссылкой. См., например, Таблицу 6, где представлена упрощенная схема NAS, адаптированная Kleiner.

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

| Признак                   | Степень                                        | Балл |
|---------------------------|------------------------------------------------|------|
| Стеатоз                   | <5%                                            | 0    |
|                           | 5-33%                                          | 1    |
|                           | >33-66%                                        | 2    |
|                           | >66%                                           | 3    |
| Лобулярное воспаление     | Без очагов                                     | 0    |
|                           | <2 очагов/200х                                 | 1    |
|                           | 2-4 очага/200х                                 | 2    |
|                           | >4 очагов/200х                                 | 3    |
| Баллонирующая дегенерация | Нет                                            | 0    |
|                           | Незначительно                                  | 1    |
|                           | Много клеток/Выраженное баллонирование         | 2    |
| Фиброз                    | Нет                                            | 0    |
|                           | Перисинусоидальный или перипортальный          | 1    |
|                           | Перисинусоидальный и портальный/перипортальный | 2    |
|                           | Мостовидный фиброз                             | 3    |
|                           | Цирроз                                         | 4    |

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

воплощениях NAS после введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли составляет 7 или меньше. В некоторых воплощениях NAS в течение периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли составляет 5 или меньше, 4 или меньше, 3 или меньше или 2 или меньше. В некоторых воплощениях NAS в течение периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли составляет 7 или меньше. В некоторых воплощениях NAS в течение периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли составляет 5 или меньше, 4 или меньше, 3 или меньше или 2 или меньше. В некоторых воплощениях NAS после периода введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли составляет 7 или меньше. В некоторых воплощениях NAS после периода введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли составляет 5 или меньше, 4 или меньше, 3 или меньше или 2 или меньше.

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

В некоторых воплощениях способы оценки NASH включают магнитно-резонансную томографию либо с помощью спектроскопии, либо с помощью протонной плотности жировой фракции (MRI-PDFF) для количественной оценки стеатоза, транзиентной эластографии (FIBROSCAN®), градиента венозного давления в печени (HPVG), измерения эластичности печени с помощью MRE для диагностики значительного фиброза и/или цирроза печени и оценки гистологических особенностей биопсии печени. В некоторых воплощениях магнитно-резонансную томографию используют для обнаружения одного или более из стеатогепатита (NASH-MRI), фиброза печени (Fibro-MRI) и стеатоза. См., например, публикации заявок США № 2016/146715 и 2005/0215882, каждая из которых полностью включена в данное описание ссылкой.

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

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

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

45%, от примерно 45% до примерно 65% или более чем примерно 65% стеатоза печени. В некоторых воплощениях изобретения субъект со стеатозом печени от более чем примерно 5% до примерно 33% имеет стеатоз печени 1 стадии, субъект со стеатозом печени от примерно 33% до примерно 66% имеет стеатоз печени 2 стадии, и субъект со стеатозом печени более чем примерно 66% стеатоза печени имеет стеатоз печени 3 стадии.

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

В некоторых воплощениях наличие воспаления печени определяют одним или более методами, выбранными из группы, состоящей из биомаркеров, указывающих на воспаление печени, и образца(ов) биопсии печени из субъекта. В некоторых воплощениях степень тяжести воспаления печени определяют по образцу(ам) биопсии печени из субъекта. Например, воспаление печени в образце биопсии печени можно оценить, как описано в Kleiner et al., *Hepatology* 2005, vol. 41(6), p. 1313-1321 и Brunt et al., *Am J Gastroenterol* 1999, vol. 94, p. 2467-2474, каждый из которых полностью включен в данное описание ссылкой. В некоторых воплощениях степень тяжести воспаления печени определяют до введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых воплощениях степень тяжести воспаления печени определяют в течение периода времени или после периода введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых воплощениях изобретения снижение тяжести воспаления печени в течение периода времени или после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли по сравнению с тем, что было до введения

соединения формулы (I) или ее фармацевтически приемлемой соли, указывает на лечение NASH. Например, уменьшение тяжести воспаления печени от примерно 1% до примерно 50%, от примерно 25% до примерно 75% или от примерно 50% до примерно 100% указывает на лечение NASH. В некоторых воплощениях снижение тяжести воспаления печени примерно на 5%, примерно 10%, примерно 15%, примерно 20%, примерно 25%, примерно 30%, примерно 35%, примерно 40%, примерно 45%, примерно 50%, примерно 55%, примерно 60%, примерно 65%, примерно 70%, примерно 75%, примерно 80%, примерно 85%, примерно 90% или примерно 95% указывает на лечение NASH.

В некоторых воплощениях лечение NASH включает лечение фиброза и/или цирроза, например, уменьшение тяжести фиброза, отсутствие дальнейшего прогрессирования фиброза и/или цирроза печени или замедление прогрессирования фиброза и/или цирроза. В некоторых воплощениях наличие фиброза и/или цирроза определяют одним или несколькими способами, выбранными из группы, состоящей из транзIENTной эластографии (например, FIBROSCAN®), неинвазивных маркеров фиброза печени и гистологических характеристик биопсии печени. В некоторых воплощениях степень тяжести (например, стадию) фиброза определяют одним или более способами, выбранными из группы, состоящей из транзIENTной эластографии (например, FIBROSCAN®), системы оценок фиброза, биомаркеров фиброза печени (например, неинвазивные биомаркеры) и градиента печеночного венозного давления (HVPG). Неограничивающие примеры систем оценок фиброза включают систему оценок фиброза NAFLD (см., например, Angulo et al., *Hepatology* 2007, vol. 45 (4), p. 846-54), систему оценок фиброза в Brunt et al., *Am. J. Gastroenterol.* 1999, vol. 94, p. 2467-2474, систему оценок фиброза в Kleiner et al., *Hepatology* 2005, vol. 41(6), p. 1313-1321, и систему оценок фиброза ISHAK (см. Ishak et al., *J. Hepatol.* 1995, vol. 22, p. 696-699), содержание каждого из которых полностью включено в данное описание ссылкой.

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

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

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

печени, воспаление, фиброз печени и/или цирроз печени, или системами их оценок. Уровень биомаркера можно определить, например, путем измерения, количественной оценки и мониторинга уровня экспрессии гена или мРНК, кодирующей биомаркер и/или пептид или белок биомаркера. Неограничивающие примеры биомаркеров, указывающих на одно или более из поражения печени, воспаления, фиброза печени и/или цирроза печени и/или системы их оценок, включают индекс соотношения аспартатаминотрансферазы (AST) и тромбоцитов (APRI); соотношение аспартатаминотрансферазы (AST) и аланинаминотрансферазы (ALT) (AAR); оценку в баллах FIB-4, которая основана на уровнях APRI, аланинаминотрансферазы (ALT) и возрасте субъекта (см., например, McPherson et al., Gut 2010, vol. 59(9), p. 1265-9, которая полностью включена в данное описание ссылкой); гиалуроновую кислоту; провоспалительные цитокины; панель биомаркеров, состоящую из  $\alpha$ 2-макроглобулина, гаптоглобина, аполипопротеина A1, билирубина, гамма-глутамилтранспептидазы (GGT) во взаимосвязи с возрастом и полом субъекта для измерения фиброза и некровоспалительной активности в печени (например, FIBROTEST®, FIBROSURE®), панель биомаркеров, состоящую из билирубина, гамма-глутамилтранспептидазы, гиалуроновой кислоты,  $\alpha$ 2-макроглобулина во взаимосвязи с возрастом и полом субъекта (например, HEPASCOPE®; см., например, Adams et al., Clin. Chem. 2005, vol. 51(10), p. 1867-1873), и панель биомаркеров, состоящую из тканевого ингибитора металлопротеиназы-1, гиалуроновой кислоты и  $\alpha$ 2-макроглобулина (например, FIBROSPECT®); панель биомаркеров, состоящую из тканевого ингибитора металлопротеиназы 1 (TIMP-1), аминоконцевого пропептида проколлагена III типа (PIINP) и гиалуроновой кислоты (HA) (например, оценки генерализованного фиброза печени (ELF), см., например, Lichtinghagen R, et al., J Hepatol. 2013 Aug;59(2):236-42, который полностью включен в данное описание ссылкой). В некоторых воплощениях наличие фиброза определяют по одному или более показателям FIB-4, панели биомаркеров, состоящей из  $\alpha$ 2-макроглобулина, гаптоглобина, аполипопротеина A1, билирубина, гамма-глутамилтранспептидазы (GGT) во взаимосвязи с возрастом и полом субъекта для измерения фиброза и некровоспалительной активности в печени (например, FIBROTEST®, FIBROSURE®), панели биомаркеров, состоящей из билирубина, гамма-глутамилтранспептидазы, гиалуроновой кислоты,  $\alpha$ 2-макроглобулина во взаимосвязи с возрастом и полом субъекта (например, HEPASCOPE®; см., например, Adams et al., Clin. Chem. 2005, vol. 51(10), p. 1867-1873), и панели биомаркеров, состоящей из тканевого ингибитора металлопротеиназы-1, гиалуроновой кислоты и  $\alpha$ 2-макроглобулина (например, FIBROSPECT®); и панели биомаркеров, состоящей из тканевого ингибитора

металлопротеиназ 1 (TIMP-1), аминоконцевого пропептида проколлагена III типа (PIINP) и гиалуроновой кислоты (HA) (например, оценка генерализованного фиброза печени (ELF)). В некоторых воплощениях уровень аспартатаминотрансферазы (AST) не увеличивается. В некоторых воплощениях уровень аспартатаминотрансферазы (AST) снижается. В некоторых воплощениях уровень аланинаминотрансферазы (ALT) не увеличивается. В некоторых воплощениях уровень аланинаминотрансферазы (ALT) снижается. В некоторых воплощениях «уровень» фермента относится к концентрации фермента, например, в крови. Например, уровень AST или ALT может быть выражен в единицах/л.

В некоторых воплощениях степень тяжести фиброза определяют одним или более из оценки FIB-4, панели биомаркеров, состоящей из  $\alpha$ 2-макроглобулина, гаптоглобина, аполипопротеина A1, билирубина, гамма-глутамилтранспептидазы (GGT) во взаимосвязи с возрастом и полом субъекта для измерения фиброза и некровоспалительной активности в печени (например, FIBROTEST®, FIBROSURE®), панели биомаркеров, состоящей из билирубина, гамма-глутамилтрансферазы, гиалуроновой кислоты,  $\alpha$ 2-макроглобулина во взаимосвязи с возрастом и полом субъекта (например, HEPAScore®; см., например, Adams et al., Clin. Chem. 2005, vol. 51(10), p. 1867-1873, который полностью включен в данное описание ссылкой), и панели биомаркеров, состоящей из тканевого ингибитора металлопротеиназы-1, гиалуроновой кислоты и  $\alpha$ 2-макроглобулина (например, FIBROSPECT®); и панели биомаркеров, состоящей из тканевого ингибитора металлопротеиназ 1 (TIMP-1), аминоконцевого пропептида проколлагена III типа (PIINP) и гиалуроновой кислоты (HA) (например, оценка генерализованного фиброза печени (ELF)).

В некоторых воплощениях воспаление печени определяют по уровню биомаркеров воспаления печени, например, провоспалительных цитокинов. Неограничивающие примеры биомаркеров, указывающих на воспаление печени, включают интерлейкин(IL)-6, интерлейкин(IL)-1 $\beta$ , фактор некроза опухоли (TNF)- $\alpha$ , трансформирующий фактор роста (TGF)- $\beta$ , хемотаксический белок моноцитов (MCP)-1, С-реактивный белок (CRP), PAI-1 и изоформы коллагена, такие как Colla1, Colla2 и Col4a1 (см., например, Neuman, et al., Can. J. Gastroenterol. Hepatol. 2014, vol. 28(11), p. 607-618 и патент США № 9872844, каждый из которых полностью включен в данное описание ссылкой). Воспаление печени также можно оценить по изменению инфильтрации макрофагами, например, по изменению уровня экспрессии CD68. В некоторых воплощениях воспаление печени может быть определено путем измерения или мониторинга сывороточных уровней или циркулирующих уровней

одного или более из интерлейкина(IL)-6, интерлейкина(IL)-1 $\beta$ , фактора некроза опухоли (TNF)- $\alpha$ , трансформирующего фактора роста (TGF)- $\beta$ , хемотаксического белка моноцитов (MCP)-1 и С-реактивного белка (CRP).

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

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

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

кислоты могут вызывать повреждение гепатоцитов (см., например, Perez MJ, Briz O. *World J. Gastroenterol.* 2009, vol. 15(14), p. 1677-1689), вероятно, вызывая или увеличивая прогрессирование фиброза (например, цирроза) и увеличивая риск гепатоцеллюлярной карциномы (см., например, Sorrentino P et al., *Dig. Dis. Sci.* 2005, vol. 50(6), p. 1130-1135 и Satapathy SK and Sanyal AJ. *Semin. Liver Dis.* 2015, vol. 35(3), p. 221-235, каждый из которых полностью включен в данное описание ссылкой). В некоторых воплощениях лечение NASH включает лечение зуда. В некоторых воплощениях лечение NASH с сопутствующим холестазом включает лечение зуда. В некоторых воплощениях у субъекта с NASH с сопутствующим холестазом наблюдается зуд.

Типичные биомаркеры NASH представлены в Таблице 7.

#### **Таблица 7. Типичные биомаркеры NASH**

##### **Биомаркеры фиброза печени**

Индекс соотношения аспартатаминотрансферазы (AST) и тромбоцитов (APRI)

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

Балл FIB-4<sup>1</sup>

Гиалуриновая кислота

Провоспалительные цитокины

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

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

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

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

##### **Биомаркеры воспаления печени<sup>4,5</sup>**

Интерлейкин-(IL)6

Интерлейкин-(IL)1 $\beta$

Фактор некроза опухоли (TNF)- $\alpha$

Трансформирующий фактор роста (TGF)- $\beta$

Хемотаксический белок моноцитов (MCP)-1

С-реактивный белок (CRP)

PAI-1

Изоформы коллагена (например, Col1a1, Col1a2 и Col4a1)

Изменение инфильтрации макрофагов (например, изменение уровня экспрессии CD68)

#### *Список литературы для Таблицы 7*

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

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

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

<sup>4</sup> Neuman, et al. Can J Gastroenterol Hepatol. 2014, vol. 28(11), p. 607–618.

<sup>5</sup> патент США No. 9872844

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

Некоторые соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли могут выделяться с мочой. В некоторых воплощениях доля соединения, которая выводится с мочой, составляет более чем примерно 0,2%, например более чем примерно 0,4%, например более чем примерно 0,6%, например более чем примерно 0,8%, например более чем примерно 1,0%, например более чем примерно 2%, например более чем примерно 3%, например более чем примерно 5%, например более чем примерно 7,5%, например более чем примерно 10%, например более чем примерно 15%, например более чем примерно 20%, например более чем примерно 30% или, например, более чем примерно 50%.

После абсорбции из кишечника некоторые соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли могут циркулировать через энтерогепатическую циркуляцию. В некоторых воплощениях доля соединения, которая циркулирует через

энтерогепатическую циркуляцию, составляет более чем примерно 0,1%, например более чем примерно 0,2%, например более чем примерно 0,3%, например более чем примерно 0,5%, например более чем примерно 1,0%, например более чем примерно 1,5%, например более чем примерно 2%, например более чем примерно 3%, например более чем примерно 5%, например более чем примерно 7%, например более чем примерно 10%, например более чем примерно 15%, например более чем примерно 20%, например более чем примерно 30% или, например, более чем примерно 50%.

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

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

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

Некоторые соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли могут быть субстратом для соответствующих переносчиков в почках.

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

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

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

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

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

сольватированные формы, которые обладают активностью ингибирования ASBT и/или LBAT.

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

Примеры подходящих наполнителей включают, без ограничения, дигидрат фосфата дикальция, сульфат кальция, лактозу (например, моногидрат лактозы), сахарозу, маннит, сорбит, целлюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, сухой крахмал, гидролизованный крахмал и прежелатинизированный крахмал.

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

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

Примеры подходящих скользящих веществ и смазывающих веществ включают, без ограничения, тальк, стеарат магния, стеарат кальция, стеариновую кислоту, глицерилбегенат, коллоидный диоксид кремния, водный диоксид кремния, синтетический силикат магния, тонкодисперсный оксид кремния, крахмал, лаурилсульфат натрия, борную

кислоту, оксид магния, воски (такие как карнаубский воск), гидрогенизированное масло, полиэтиленгликоль, бензоат натрия, полиэтиленгликоль и минеральное масло.

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

Примеры подходящих агентов покрытия включают, без ограничения, полимеры на основе целлюлозы (такие как этилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза (или гипромеллоза), гидроксипропилцеллюлоза, фталат ацетата целлюлозы, сукцинат ацетата целлюлозы, сукцинат ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы и фталат гидроксипропилметилцеллюлозы), полимеры на основе винила (например, поливиниловый спирт) и полимеры на основе акриловой кислоты и ее производных (например, сополимеры акриловой кислоты и метакриловой кислоты, сополимеры метакриловой кислоты, сополимеры метилметакрилата, сополимеры аминоалкилметакрилата, сополимеры полиакриловой кислоты/полиметакриловой кислоты).

Примеры подходящих пластификаторов включают, без ограничения, триэтилцитрат, глицерилтриацетат, трибутилцитрат, диэтилфталат, ацетилтрибутилцитрат, дибутилфталат, дибутилсебацинат и полиэтиленгликоль.

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

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

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

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

В другом аспекте изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для применения в качестве лекарственного средства. Изобретение также относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в качестве лекарственного средства.

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

#### *Комбинированная терапия*

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

известные активные агенты, которые полезны в лечении любого из вышеупомянутых состояний, расстройств и заболеваний.

В одном воплощении соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли вводят в комбинации с другим ингибитором ASBT. Подходящие ингибиторы ASBT описаны в WO 93/16055, WO 94/18183, WO 94/18184, WO 96/05188, WO 96/08484, WO 96/16051, WO 97/33882, WO 98/03818, WO 98/07449, WO 98/40375, WO 99/35135, WO 99/64409, WO 99/64410, WO 00/47568, WO 00/61568, WO 00/38725, WO 00/38726, WO 00/38727, WO 00/38728, WO 00/38729, WO 01/66533, WO 01/68096, WO 02/32428, WO 02/50051, WO 03/020710, WO 03/022286, WO 03/022825, WO 03/022830, WO 03/061663, WO 03/091232, WO 03/106482, WO 2004/006899, WO 2004/076430, WO 2007/009655, WO 2007/009656, WO 2011/137135, WO 2019/234077, WO 2020/161216, WO 2020/161217, DE 19825804, EP 864582, EP 489423, EP 549967, EP 573848, EP 624593, EP 624594, EP 624595, EP 624596, EP 0864582, EP 1173205, EP 1535913 и EP 3210977, все из которых полностью включены в данное описание ссылкой. Конкретные примеры подходящих ингибиторов ASBT включают 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(*N*-{(R)-1'-фенил-1'-[*N'*-(карбоксиметил)карбамоил]метил}карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин (элобиксибат) и 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(*N*-{(R)- $\alpha$ -[*N*-((S)-1-карбоксипропил)карбамоил]-4-гидроксibenзил}карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепин (одевиксибат).

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

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

В другом воплощении соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли вводят в комбинации с ингибитором HMG CoA редуктазы, таким как флувастатин, ловастатин, правастатин, симвастатин, аторвастатин, питавастатин, церивастатин, мевастатин, розувастатин, бервастатин или далвастатин или их фармацевтически приемлемая соль.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

В другом воплощении соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли вводят в комбинации с ингибитором SGLT1, ингибитором SGLT2 или двойным ингибитором SGLT1 и SGLT2. Примерами таких соединений являются дапаглифлозин, сотаглифлозин, канаглифлозин, эмпаглифлозин, LK066 и SGL5213.

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

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

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

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

В другом воплощении соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли вводят в комбинации с антагонистом каннабиноидного рецептора 1 (CB1), таким как IM102.

В другом воплощении соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли вводят в комбинации с Klotho $\beta$  (KLB) и активатором рецептора фактора роста фибробластов (FGFR), таким как МК-3655 (ранее известный как NGM-313).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

В другом воплощении соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли вводят в комбинации с ингибитором фактора транскрипции белка, связывающегося с регуляторным элементом стерола (SREBP), таким как CAT-2003 и MDV-4463.

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

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

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

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

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

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

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

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

#### *Получение соединений*

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены в виде свободной кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли способами, описанными ниже. В последующем описании таких способов понятно, что, где это уместно, подходящие защитные группы будут добавлены и впоследствии удалены из различных реагентов и промежуточных продуктов способом, который будет легко понятен специалистам в области органического синтеза. Обычные методики использования таких защитных групп, а также примеры подходящих защитных групп описаны, например, в руководстве *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* P.G.M Wutz and T.W. Greene, 4th Edition, John Wiley & Sons, Hoboken, 2006.

#### *Общие способы*

Все использованные растворители были аналитической чистоты. Для реакций обычно использовали коммерчески доступные безводные растворители. Исходные материалы были доступны из коммерческих источников или были получены в соответствии с описанными в литературе методиками. 1,1-Диоксид 3-бутил-8-гидрокси-7-(метилтио)-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепина и 1,1-диоксид 3-этил-8-гидрокси-7-(метилтио)-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепина могут быть получены как описано в WO 2021/110883 (Промежуточные соединения 7 и 18, соответственно).

Комнатная температура относится к 20-25°C. Составы смеси растворителей даны в объемных процентах или объемных соотношениях.

### **ЖХ-МС:**

**Название прибора:** Agilent 1290 infinity II.

**Метод А:** Подвижная фаза: А: 0,1% HCOOH в воде: ACN (95:5), В: ACN; скорость потока: 1,5 мл/мин; колонка: ZORBAX XDB C-18 (50x4,6 мм), 3,5 мкм.

**Метод В:** Подвижная фаза: А: 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в воде, В: ACN; скорость потока: 1,2 мл/мин; колонка: XBridge C8 (50x4,6 мм), 3,5 мкм.

**Метод С:** Подвижная фаза: А: 0,1% HCOOH в воде: ACN (95:5), В: ACN; скорость потока: 1,5 мл/мин; колонка: ATLANTIS dC18 (50x4,6 мм), 5 мкм.

**Метод D:** Подвижная фаза: А: 10 mM NH<sub>4</sub>OAc в воде, В: ACN; скорость потока: 1,2 мл/мин; колонка: Zorbax Extend C18 (50x4,6 мм), 5 мкм.

**Метод Е:** Подвижная фаза: А: 0,1% TFA в воде: ACN (95:5), В: 0,1% TFA в ACN; скорость потока: 1,5 мл/мин; колонка: XBridge C8 (50x4,6 мм), 3,5 мкм.

**Метод F:** Подвижная фаза: А: 0,1% TFA в воде, В: 0,1% TFA в ACN; скорость потока: 0,8 мл/мин; колонка: ZORBAX ECLIPSE PLUS C18 (50x2,1 мм), 1,8 мкм.

**Метод G:** Подвижная фаза: А: 0,1% TFA в воде, В: 0,1% TFA в ACN; скорость потока: 0,8 мл/мин; колонка: Acquity UPLC BEH C18 (2,1x50 мм), 1,7 мкм.

**Метод H:** Подвижная фаза: А: 10 mM NH<sub>4</sub>OAc, В: 100% ACN; скорость потока: 0,8 мл/мин; колонка: Acquity UPLC BEH C18 (2,1x50 мм); 1,7 мкм.

**Метод I:** Подвижная фаза: А: 0,1% HCOOH в воде: ACN (95:5), В: ACN; скорость потока: 0,8 мл/мин; колонка: ZORBAX ECLIPSE PLUS C18 (2,1x50 мм), 1,8 мкм.

**Метод J:** Подвижная фаза: А: 0,1% TFA в воде, В: ACN; скорость потока: 1,0 мл/мин; колонка: Zorbax Extend C18 (50x4,6 мм), 5 мкм.

**Метод K:** Подвижная фаза: А: 0,1% TFA в воде, В: 0,1% TFA в ACN; скорость потока: 1,5 мл/мин; колонка: XBridge C8 (50x4,6 мм), 3,5 мкм.

### **УЭЖХ:**

**Название прибора:** waters Acquity I Class

**Метод А:** Подвижная фаза: А: 0,1% HCOOH в воде, В: 0,1% HCOOH в ACN; скорость потока: 0,8 мл/мин; колонка: Acquity UPLC HSS T3 (2,1x50 мм); 1,8 мкм.

**Название прибора:** Shimadzu Nexera X2 LC / 2020 MSD

**Метод В:** Подвижная фаза: А: 0,1% HCOOH в воде, В: ACN; скорость потока: 0,8 мл/мин; колонка: Acquity UPLC BEH C18 (2,1x50) мм; 1,7 мкм.

### **ВЭЖХ:**

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

**Метод А:** Подвижная фаза: А: 10 мМ  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  в воде, В: ACN; скорость потока: 1,0 мл/мин; колонка: XBridge C8 (50x4,6 мм, 3,5 мкм).

**Метод В:** Подвижная фаза: А: 0,1% TFA в воде, В: 0,1% TFA в ACN; скорость потока: 2,0 мл/мин; колонка: XBridge C8 (50x4,6 мм, 3,5 мкм).

**Метод С:** Подвижная фаза: А: 10 мМ  $\text{NH}_4\text{OAc}$  в воде Milli-q, В: ACN; скорость потока: 1,0 мл/мин; колонка: Phenomenex Gemini C18 (150x4,6 мм, 3,0 мкм).

**Метод D:** Подвижная фаза: А: 0,1% TFA в воде, В: ACN; скорость потока: 1,0 мл/мин; колонка: ATLANTIS dC18 (250x4,6 мм, 5,0 мкм).

**Метод Е:** Подвижная фаза: А: 0,1% TFA в воде, В: ACN, скорость потока: 2,0 мл/мин; колонка: X-Bridge C8 (50x4,6 мм, 3,5 мкм).

### **Хиральная СФХ:**

**Название прибора:** PIC SFC 10 (аналитический)

Соотношение между  $\text{CO}_2$  и сорастворителем находится в диапазоне между 60:40 и 80:20

**Метод А:** Подвижная фаза: 0,5% изопропиламин в IPA; скорость потока: 3 мл/мин; колонка: YMC Amylose-SA (250x4,6 мм, 5 мкм).

**Метод В:** Подвижная фаза: 0,5% изопропиламин в IPA; скорость потока: 3 мл/мин; колонка: Chiralpak AD-H (250x4,6 мм, 5 мкм).

**Метод С:** Подвижная фаза: 20 мМ аммиак в метаноле; скорость потока: 3 мл/мин; колонка: YMC Cellulose-SC (250x4,6 мм, 5 мкм).

**Метод D:** Подвижная фаза: метанол; скорость потока: 3 мл/мин; колонка: Lux A1 (250x4,6 мм, 5 мкм).

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

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

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

**Метод H:** Подвижная фаза: 0,5% изопропиламин в IPA; скорость потока: 3 мл/мин; колонка: Lux A1 (250x4,6 мм, 5 мкм).

**Метод I:** Подвижная фаза: 0,5% изопропиламин в метаноле; скорость потока: 3 мл/мин; колонка: Chiral CCS (250x4,6 мм, 5 мкм).

**Метод J:** Подвижная фаза: 0,5% изопропиламин в IPA; скорость потока: 5 мл/мин; колонка: YMC Cellulose-SC AD-H (250x4,6 мм, 5 мкм).

**Метод K:** Подвижная фаза: 0,5% изопропиламин в метаноле; скорость потока: 4 мл/мин; колонка: (R,R)-Whelk-01 (250x4,6 мм, 5 мкм).

**Метод L:** Подвижная фаза: 0,5% изопропиламин в IPA; скорость потока: 3 мл/мин; колонка: Chiralcel OX-H (250x4,6 мм, 5 мкм).

**Метод M:** Подвижная фаза: 0,5% изопропиламин в IPA; скорость потока: 5 мл/мин; колонка: YMC Cellulose-SC (250x4,6 мм, 5 мкм).

**Метод N:** Подвижная фаза: метанол, скорость потока: 5 мл/мин; колонка: Chiralcel OX-H (250x4,6 мм, 5 мкм).

**Метод O:** Подвижная фаза: 0,1% изопропиламин в IPA:метанол (1:1), скорость потока: 3 мл/мин; колонка: Chiralpak AS-H (250x4,6 мм, 5 мкм).

**Метод P:** Подвижная фаза: 0,5% изопропиламин в метаноле, скорость потока: 3 мл/мин; колонка: Chiralpak AS-H (250x4,6 мм, 5 мкм).

**Метод Q:** Подвижная фаза: IPA, скорость потока: 3 мл/мин; колонка: Lux A1 (250x4,6 мм, 5 мкм).

**Метод R:** Подвижная фаза: 0,1% изопропиламин в смеси IPA:метанол (1:1), скорость потока: 3 мл/мин; колонка: Lux A1 (250x4,6 мм, 5 мкм).

**Метод S:** Подвижная фаза: 0,5% изопропиламин в метаноле, скорость потока: 3 мл/мин; колонка: Chiralpak OX-H (250x4,6 мм, 5 мкм).

**Метод T:** Подвижная фаза: 0,5% изопропиламин в IPA, скорость потока: 4 мл/мин; колонка: YMC Cellulose-SB (250x4,6 мм, 5 мкм).

**Метод U:** Подвижная фаза: 0,5% изопропиламин в IPA, скорость потока: 3 мл/мин; колонка: Chiralpak AS-H (250x4,6 мм, 5 мкм).

### **Преп. ВЭЖХ:**

**Название прибора:** Agilent 1290 Infinity II

**Метод A:** Подвижная фаза: A: 0,1% TFA в воде; подвижная фаза; B: 0,1% TFA в ACN; скорость потока: 2,0 мл/мин; колонка: X-Bridge C8 (50x4,6 мм, 3,5 мкм).

**Метод B:** Подвижная фаза: A: 10 mM NH<sub>4</sub>OAc в воде; B: ACN; скорость потока: 35 мл/мин; колонка: X select C18 (30x150 мм, 5 мкм).

**Метод C:** Подвижная фаза: A: 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в воде; B: ACN; скорость потока: 1,0 мл/мин; колонка: XBridge C8 (50x4,6 мм, 3,5 мкм).

**Метод D:** Подвижная фаза: A: 0,1% HCOOH в воде; B: ACN; скорость потока: 1,0 мл/мин; колонка: X-select C18 (30x150 мм, 5 мкм).

**Хиральная препаративная СФХ:****Название прибора:** PIC SFC 100 и PSC SFC 400

Соотношение между CO<sub>2</sub> и соразтворителем находится в диапазоне между 60:40 и 80:20

**Метод А:** Подвижная фаза: 0,5% изопропиламин в IPA; скорость потока: 3 мл/мин; колонка: YMC Amylose-SA (250x30 мм, 5 мкм).

**Метод В:** Подвижная фаза: 0,5% изопропиламин в IPA; скорость потока: 3 мл/мин; колонка: Chiralpak AD-H (250x30 мм, 5 мкм).

**Метод С:** Подвижная фаза: 20 mM аммиак в метаноле; скорость потока: 3 мл/мин; колонка: YMC Cellulose-SC (250x30 мм, 5 мкм).

**Метод D:** Подвижная фаза: метанол; скорость потока: 3 мл/мин; колонка: Chiral CCS (250x30 мм, 5 мкм).

**Метод Е:** Подвижная фаза: метанол; скорость потока: 3 мл/мин; колонка: Lux A1 (250x30 мм, 5 мкм).

**Метод F:** Подвижная фаза: 0,5% изопропиламин в IPA; скорость потока: 3 мл/мин; колонка: Lux A1 (250x30 мм, 5 мкм).

**Метод G:** Подвижная фаза: 0,5% изопропиламин в метаноле; скорость потока: 3 мл/мин; колонка: Chiral CCS (250x30 мм, 5 мкм).

**Метод H:** Подвижная фаза: 0,5% изопропиламин в метаноле; скорость потока: 4 мл/мин; колонка: (R,R)-Whelk-01 (250x30 мм, 5 мкм).

**Метод I:** Подвижная фаза: 0,5% изопропиламин в IPA; скорость потока: 5 мл/мин; колонка: YMC Cellulose-SC (250x30 мм, 5 мкм).

**Метод J:** Подвижная фаза: 0,5% изопропиламин в IPA; скорость потока: 3 мл/мин; колонка: Chiralcel OX-H (250x30 мм, 5 мкм).

**Метод K:** Подвижная фаза: 0,5% изопропиламин в метаноле; скорость потока: 5 мл/мин; колонка: YMC Cellulose-SC (250x30 мм, 5 мкм).

**Метод L:** Подвижная фаза: метанол; скорость потока: 5 мл/мин; колонка: Chiralcel OX-H (250x30 мм, 5 мкм).

*Сокращения*

|      |                                        |
|------|----------------------------------------|
| ACN  | ацетонитрил                            |
| BOC  | <i>трет</i> -бутоксикарбонил           |
| DBAD | ди- <i>трет</i> -бутилазодикарбоксилат |
| DCM  | дихлорметан                            |
| DMF  | диметилформамид                        |

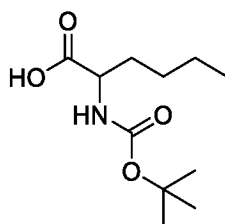
|       |                                               |
|-------|-----------------------------------------------|
| ВЭЖХ  | высокоэффективная жидкостная хроматография    |
| IPA   | изопропиловый спирт                           |
| ЖХ-МС | жидкостная хроматография - масс-спектрометрия |
| NMP   | <i>N</i> -метил-2-пирролидон                  |
| PE    | петролейный эфир                              |
| СФХ   | сверхкритическая флюидная хроматография       |
| TFA   | трифторуксусная кислота                       |
| THF   | тетрагидрофуран                               |
| ТСХ   | тонкослойная хроматография                    |
| УЭЖХ  | ультраэффективная жидкостная хроматография    |

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

#### ПРИМЕРЫ

##### Промежуточное соединение 1

##### 2-((*трет*-Бутоксикарбонил)амино)гексановая кислота

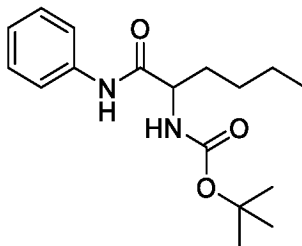


К раствору 2-аминогексановой кислоты (25 г, 0,19 моль) в воде (250 мл) и THF (250 мл) добавляли  $\text{NaHCO}_3$  (48 г, 0,57 моль) и Вос-ангидрид (52,2 мл, 0,23 моль) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. После завершения взаимодействия (контролируется посредством ТСХ) реакционную смесь охлаждали, гасили и подкисляли с использованием 1,5 н.  $\text{HCl}$ . Реакционную смесь экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (2x150 мл). Объединенный органический слой промывали охлажденной на льду водой (150 мл) и рассолом (150 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 45,5 г (неочищенное, белое твердое вещество).

**$^1\text{H}$  ЯМР** (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  5.10-4.98 (m, 1H), 4.33-4.30 (m, 1H), 1.95-1.81 (m, 1H), 1.75-1.55 (m, 1H), 1.46 (s, 10H), 1.45-1.31 (m, 4H), 0.93 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H). **ЖХ-МС:** (Метод E) 132,2 ( $\text{M}^+$ -Вос+H), Rt: 2,36 мин, 99,98% (макс.).

##### Промежуточное соединение 2

##### *трет*-Бутил-(1-оксо-1-(фениламино)гексан-2-ил)карбамат

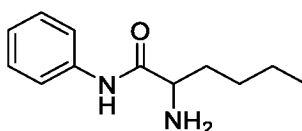


К перемешиваемому раствору 2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)гексановой кислоты (Промежуточное соединение 1; 45,5 г, 0,196 моль) в DMF (150 мл) добавляли триэтиламин (54,83 мл, 0,39 моль) и реакционную смесь охлаждали до 0°C. Добавляли раствор 1-пропанфосфонового ангидрида (50% в EtOAc; 75,1 г, 0,23 моль) и анилин (18 г, 0,196 моль) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. После завершения взаимодействия (контролируется посредством ТСХ) реакционную смесь гасили охлажденной на льду водой (50 мл) и разбавляли EtOAc (200 мл). Водный слой промывали охлажденной на льду водой (200 мл) и рассолом (200 мл) и затем сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и отфильтровывали. Органическую часть концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 82% (49,7 г, белое твердое вещество).

**<sup>1</sup>H ЯМР** (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9.93 (s, 1H), 7.60 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 7.30 (t, *J*=8,0 Гц, 2H), 7.06-6.99 (m, 2H), 4.07-4.02 (m, 1H), 1.63-1.56 (m, 2H), 1.46-1.28 (m, 13H), 0.86 (t, *J*=6,8 Гц, 3H). **ЖХ-МС:** (Метод Е) 207,0 (M<sup>+</sup>-Вос+Н), Rt: 2,69 мин, 91,20% (макс.).

### Промежуточное соединение 3

#### 2-Амино-N-фенилгексанамид

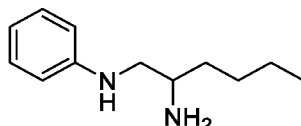


К раствору *трет*-бутил-(1-оксо-1-(фениламино)гексан-2-ил)карбамата (Промежуточное соединение 2; 49,7 г, 0,162 моль) в 1,4-диоксане (500 мл) при 0°C добавляли раствор HCl в 1,4-диоксане (4 М, 199 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. После завершения взаимодействия (контролируется посредством ТСХ) реакционную смесь концентрировали в вакууме и полученный остаток гасили насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Водный слой экстрагировали EtOAc (2x200 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом (200 мл) и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Органическую часть фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 95% (32 г, бесцветная смола).

**<sup>1</sup>H ЯМР** (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10.20-9.66 (m, 1H), 7.64 (dd, *J*=4,8, 2,4 Гц, 2H), 7.32-7.27 (m, 2H), 7.06-7.02 (m, 1H), 3.29-3.26 (m, 1H), 1.67-1.61 (m, 1H), 1.46-1.27 (m, 5H), 0.89-0.85 (m, 3H). **ЖХ-МС:** (Метод В) 207,2 (*M*<sup>+</sup>+H), Rt: 2,03 мин, 84,36% (макс.).

#### Промежуточное соединение 4

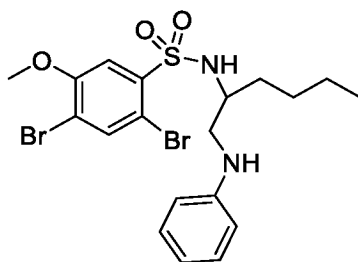
##### N1-Фенилгексан-1,2-диамин



К раствору 2-амино-N-фенилгексанамида (Промежуточное соединение 3; 32 г, 0,15 моль) в THF (320 мл) при 0°C добавляли диметилсульфид боран (2М раствор в THF, 117 мл, 0,23 моль) и реакцию смесь нагревали в течение 16 часов при 75°C. После завершения взаимодействия (контролируется посредством ТСХ) реакцию смесь охлаждали до 0°C, гасили метанолом (150 мл) и затем нагревали в течение 2 часов при 60°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Полученный остаток распределяли между водой (50 мл) и EtOAc (50 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (2x250 мл). Объединенный органический слой промывали водой (250 мл) и рассолом (250 мл). Органическую часть сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии Isolera (элюент: 10% EtOAc/PE; силикагель: 230-400 меш) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 93% (28 г, желтое масло). **ЖХ-МС:** (Метод В) 193,3 (*M*<sup>+</sup>+H), Rt: 1,98 мин, 76,9% (макс.).

#### Промежуточное соединение 5

##### 2,4-Дибром-5-метокси-N-(1-(фениламино)гексан-2-ил)бензолсульфонамид

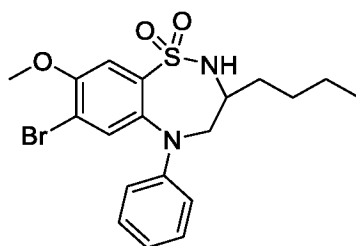


К раствору 2,4-дибром-5-метоксибензолсульфонилхлорида (3,2 г, 8,79 ммоль) в THF (50 мл) при 0°C добавляли N1-фенилгексан-1,2-диамин (Промежуточное соединение 4; 1,3 г, 6,76 ммоль) и триэтиламин (2,8 мл, 20,3 ммоль) и реакцию смесь перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре. После завершения взаимодействия (контролируется посредством ТСХ) реакцию смесь концентрировали в вакууме и полученный остаток растворяли в EtOAc (60 мл). Органический слой промывали водой (50

мл) и рассолом (50 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии Isolera (элюент: 18%  $\text{EtOAc}/\text{PE}$ ; силикагель: 230-400 меш) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 97% (3,5 г, коричневая смола). **ЖХ-МС:** (Метод E) 521,0 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ), Rt: 3,14 мин, 93,57% (макс.).

#### Промежуточное соединение 6

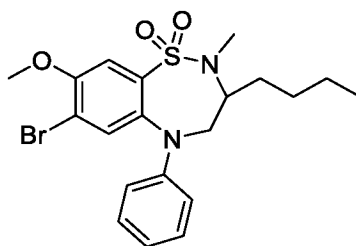
**1,1-Диоксид**      **7-бром-3-бутил-8-метокси-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадизепина**



К раствору 2,4-дибром-5-метокси-N-(1-(фениламино)гексан-2-ил)-бензолсульфонамида (Промежуточное соединение 5; 3,5 г, 6,72 ммоль) в DMF (30 мл) добавляли  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,73 г, 12,5 ммоль) и порошок меди (0,42 г, 6,72 ммоль). Реакционную смесь дегазировали в течение 5 минут в атмосфере  $\text{N}_2$  и реакционную смесь затем нагревали в течение 16 часов при  $115^\circ\text{C}$ . После завершения взаимодействия (контролируется посредством ТСХ) реакционную смесь гасили охлажденной на льду водой (25 мл) и водный слой экстрагировали смесью 1:1  $\text{EtOAc}$  и  $\text{PE}$  (2x50 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом (30 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии Isolera (элюент: 25%  $\text{EtOAc}/\text{PE}$ ; силикагель: 230-400 меш) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 51% (1,5 г, коричневая смола). **ЖХ-МС:** (Метод A) 439,0 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ), Rt: 2,83 мин, 82,06% (макс.).

#### Промежуточное соединение 7

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

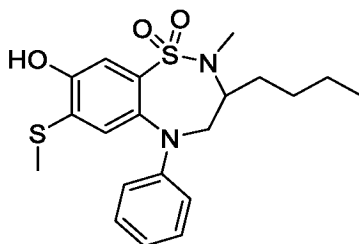


К перемешиваемому раствору 1,1-диоксида 7-бром-3-бутил-8-метокси-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazеина (Промежуточное соединение 6; 4,5 г, 10,24 ммоль) в N-метил-2-пирролидоне (20 мл) добавляли  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (6,7 г, 20,5 ммоль) и затем йодметан (3,2 мл, 51,2 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. После завершения взаимодействия (контролируется посредством ТСХ) реакционную смесь гасили водой (25 мл) и водный слой экстрагировали смесью EtOAc и PE (30%, 2x75 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом (100 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное вещество переносили как есть на следующую стадию без какой-либо дополнительной очистки. **Выход:** 4,5 г (неочищенное, бледно-коричневое твердое вещество).

**ЖХ-МС:** (Метод E) 452,8 ( $\text{M}^+\text{+H}$ ), Rt: 3,19 мин, 95,26% (макс.).

#### Промежуточное соединение 8

**1,1-Диоксид**                      **3-бутил-8-гидрокси-2-метил-7-(метилтио)-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazеина**



К раствору 1,1-диоксида 7-бром-3-бутил-8-метокси-2-метил-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazеина (Промежуточное соединение 7; 4,5 г, 9,92 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли тиометоксид натрия (3,5 г, 49,6 ммоль) и реакционную смесь нагревали в течение 16 часов при 80°C. После завершения взаимодействия (контролируется посредством УЭЖХ) реакционную смесь гасили охлажденной на льду водой (25 мл) и водный слой экстрагировали EtOAc (4x50 мл). Объединенный органический слой промывали водой (2x100 мл) и рассолом (100 мл) и сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Органическую часть концентрировали в вакууме и полученное неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии Isolera (элюент: 26% EtOAc PE; силикагель: 230-400 меш) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 77% (3,1 г, не совсем белое твердое вещество).

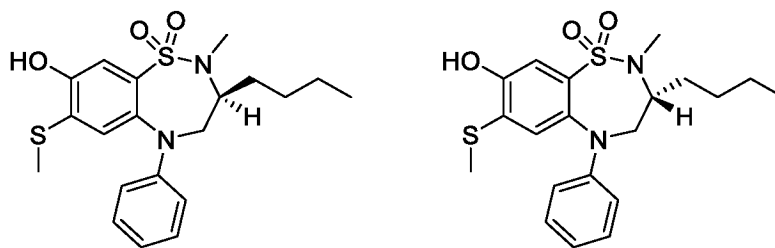
**$^1\text{H}$  ЯМР** (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  10.73 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.12-7.16 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.67 (t,  $J=7,2$  Гц, 1H), 6.54 (d,  $J=8,0$  Гц, 2H), 4.06-3.89 (m, 2H), 3.21-3.09 (m, 1H), 2.42

(s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.68-1.55 (m, 1H), 1.54-1.42 (m, 1H), 1.41-1.25 (m, 4H), 0.93-0.90 (m, 3H).

**ЖХ-МС:** (Метод А) 406,9 ( $M^+ + H$ ), Rt: 2,65 мин, 92,05% (макс.).

### Промежуточное соединение 9

**1,1-Диоксид (S)-3-бутил-8-гидрокси-2-метил-7-(метилтио)-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадизепина и 1,1-диоксид (R)-3-бутил-8-гидрокси-2-метил-7-(метилтио)-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадизепина**



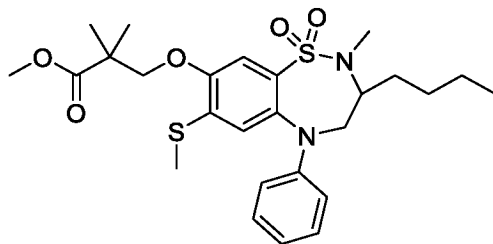
Два энантиомера рацемического 1,1-диоксида 3-бутил-8-гидрокси-2-метил-7-(метилтио)-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадизепина (Промежуточное соединение 8; 10,0 г, 24,59 ммоль) разделяли с использованием СФХ оборудования (метод Е). Вещество концентрировали в вакууме при 40°C. Первая элюируемая фракция соответствовала энантиомеру 1, а вторая элюируемая фракция соответствовала энантиомеру 2. Абсолютная конфигурация этих двух энантиомеров неизвестна.

Энантиомер 1: **Выход:** 42% (4,3 г, не совсем белое твердое вещество).  **$^1H$  ЯМР** (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.69 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.13 (t,  $J=10,8$  Гц, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.66 (t,  $J=9,6$  Гц, 1H), 6.53 (d,  $J=10,8$  Гц, 2H), 4.00-3.89 (m, 2H), 3.19-3.14 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.68-1.55 (m, 1H), 1.55-1.45 (m, 1H), 1.40-1.25 (m, 4H), 0.95-0.85 (m, 3H). **ЖХ-МС:** (Метод А) 407,1 ( $M^+ + H$ ), Rt: 2,56 мин, 98,41% (макс.). **ВЭЖХ:** (Метод Е) Rt: 5,43 мин, 98,58% (макс.). **Хиральная СФХ:** (метод D) Rt: 1,83 мин, 100% (макс.).

Энантиомер 2: **Выход:** 34% (4,2 г, не совсем белое твердое вещество).  **$^1H$  ЯМР** (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.58 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.13 (t,  $J=10,0$  Гц, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.66 (t,  $J=10,0$  Гц, 1H), 6.53 (d,  $J=10,8$  Гц, 2H), 4.10-3.80 (m, 2H), 3.25-3.05 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.68-1.45 (m, 2H), 1.45-1.25 (m, 4H), 0.98-0.85 (m, 3H). **ЖХ-МС:** (Метод А) 407,2 ( $M^+ + H$ ), Rt: 2,56 мин, 98,25% (макс.). **ВЭЖХ:** (Метод Е) Rt: 5,43 мин, 97,49% (макс.). **Хиральная СФХ:** (метод D) Rt: 3,06 мин, 99,76% (макс.).

### Промежуточное соединение 10

**Метил-3-((3-бутил-2-метил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадизепин-8-ил)окси)-2,2-диметилпропаноат**

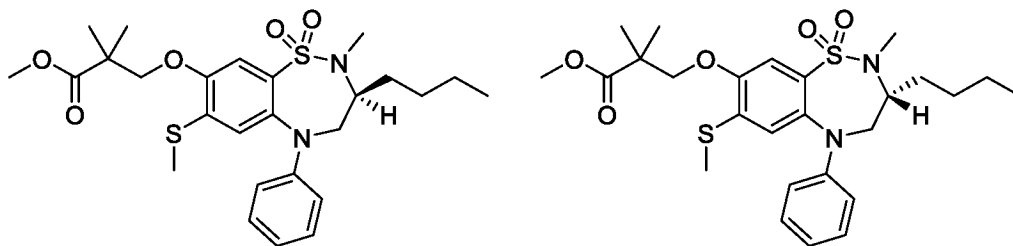


К перемешиваемому раствору 1,1-диоксида 3-бутил-8-гидрокси-2-метил-7-(метилтио)-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепина (Промежуточное соединение 8; 0,2 г, 0,49 ммоль) в THF (5 мл) при 0°C добавляли метил-3-гидрокси-2,2-диметилпропаноат (0,07 г, 0,49 ммоль) и трифенилфосфин (0,19 г, 0,73 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут. Затем добавляли DBAD (0,22 г, 0,98 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. После завершения взаимодействия (контролируется посредством ТСХ) реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и водный слой экстрагировали этилацетатом (2x5 мл). Объединенный органический слой промывали водой (5 мл) и рассолом (5 мл) и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Органическую часть фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии Isolera (элюент: 20-22% EtOAc/PE; силикагель: 230-400 меш) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 60% (0,15 г, белое твердое вещество).

**ЖХ-МС:** (Метод К) 521,1 (M<sup>+</sup>+H), Rt: 3,23 мин, 75,58% (макс.).

#### Промежуточное соединение 11

**Метил-(S)-3-((3-бутил-2-метил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепин-8-ил)окси)-2,2-диметилпропаноат и метил-(R)-3-((3-бутил-2-метил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепин-8-ил)окси)-2,2-диметилпропаноат**



К перемешиваемому раствору энантиомера 1 1,1-диоксида 3-бутил-8-гидрокси-2-метил-7-(метилтио)-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепина (Промежуточное соединение 9; 0,1 г, 0,24 ммоль) в THF (5 мл) при 0°C добавляли метил-3-гидрокси-2,2-диметилпропаноат (0,04 г, 0,24 ммоль) и трифенилфосфин (0,09 г, 0,36 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут. Затем добавляли DBAD (0,11 г, 0,48

ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. После завершения взаимодействия (контролируется посредством ТСХ) реакционную смесь концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии Isolera (элюент: 20% EtOAc/PE; силикагель: 230-400 меш) с получением энантиомера 1 указанного в заголовке соединения.

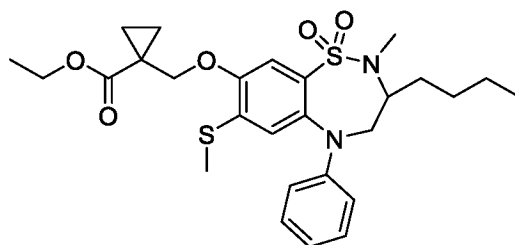
Энантиомер 2 указанного в заголовке соединения получали согласно той же методике, начиная с 0,3 г энантиомера 2 Промежуточного соединения 9. После завершения взаимодействия реакционную смесь концентрировали в вакууме и полученное неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии Isolera (элюент: 8% EtOAc/PE; силикагель: 230-400 меш) с получением указанного в заголовке соединения. Абсолютная конфигурация этих двух энантиомеров неизвестна.

Энантиомер 1: **Выход:** 80% (80 мг, белое твердое вещество). **ЖХ-МС:** (Метод К) 521,0 ( $M^+ + H$ ), Rt: 3,24 мин, 91,11% (макс.).

Энантиомер 2: **Выход:** 99% (0,4 г, желтое твердое вещество). **ЖХ-МС:** (Метод К) 521,0 ( $M^+ + H$ ), Rt: 3,26 мин, 95,22% (макс.).

### Промежуточное соединение 12

**Этил-1-(((3-бутил-2-метил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадизепин-8-ил)окси)метил)циклопропан-1-карбоксилат**



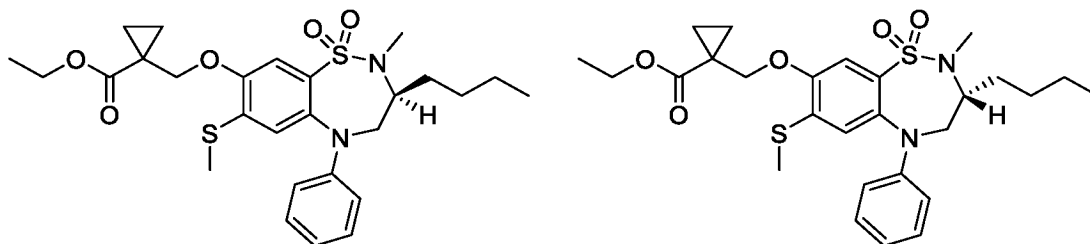
К перемешиваемому раствору 1,1-диоксида 3-бутил-8-гидрокси-2-метил-7-(метилтио)-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадизепина (Промежуточное соединение 8; 0,1 г, 0,25 ммоль) в THF (5 мл) при 0°C добавляли этил-1-(гидроксиметил)-циклопропан-1-карбоксилат (0,04 г, 0,25 ммоль) и трифенилфосфин (0,09 г, 0,37 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут. Затем добавляли DBAD (0,09 г, 0,37 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. После завершения взаимодействия (контролируется посредством ТСХ) реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и водный слой экстрагировали этилацетатом (2 x 10 мл). Объединенный органический слой промывали водой (5 мл) и рассолом (5 мл), сушили над безводным  $Na_2SO_4$  и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии Isolera (элюент: 30%

EtOAc/PE; силикагель: 230-400 меш) с получением указанного в заголовке соединения.

**Выход:** 46% (0,12 г, белое твердое вещество). **ЖХ-МС:** (Метод К) 533,3 ( $M^+ + H$ ), Rt: 3,10 мин, 39,60%.

### Промежуточное соединение 13

Этил-(S)-1-(((3-бутил-2-метил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадизепин-8-ил)окси)метил)циклопропан-1-карбоксилат и  
 этил-(R)-1-(((3-бутил-2-метил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадизепин-8-ил)окси)метил)циклопропан-1-карбоксилат



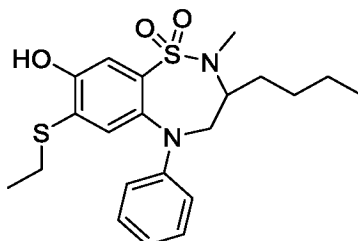
Энантиомер 1 указанного в заголовке соединения получали согласно методике, как описано выше для Промежуточного соединения 12, начиная с 0,1 г энантиомера 1 Промежуточного соединения 9. Энантиомер 2 указанного в заголовке соединения получали согласно той же методике, но начиная с 0,1 г энантиомера 2 Промежуточного соединения 9. Абсолютная конфигурация этих двух энантиомеров неизвестна.

Энантиомер 1: **Выход:** 72% (0,12 г, белое твердое вещество). **ЖХ-МС:** (Метод К) 533,0 ( $M^+ + H$ ), Rt: 3,29 мин, 78,91% (макс.).

Энантиомер 2: **Выход:** 66% (0,13 г, белое твердое вещество). **ЖХ-МС:** (Метод К) 533,0 ( $M^+ + H$ ), Rt: 3,29 мин, 66,72% (макс.).

### Промежуточное соединение 14

**1,1-Диоксид**                      **3-бутил-7-(этилтио)-8-гидрокси-2-метил-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадизепина**



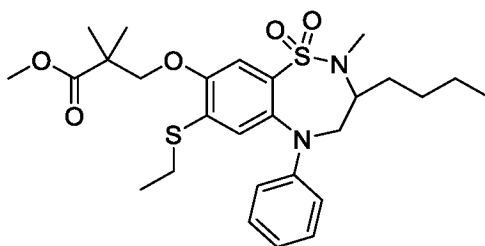
К раствору 1,1-диоксида 7-бром-3-бутил-8-метокси-2-метил-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадизепина (Промежуточное соединение 7; 0,3 г, 0,66 ммоль) в N-метил-2-пирролидоне (5 мл) добавляли этантилат натрия (0,27 г, 3,31 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 12 часов при 100°C. После завершения

взаимодействия (контролируется посредством ТСХ) реакционную смесь гасили охлажденной на льду водой (25 мл) и водный слой экстрагировали EtOAc (2x50 мл). Объединенный органический слой промывали охлажденной на льду водой (50 мл) и рассолом (50 мл) и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Органическую часть концентрировали в вакууме и полученное неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии Isolera (элюент: 30% EtOAc/PE; силикагель: 230-400 меш) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 69% (0,2 г, не совсем белое твердое вещество).

**<sup>1</sup>H ЯМР** (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.63 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.23-7.21 (m, 2H), 6.83 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 6.68-6.64 (m, 3H), 4.05-4.01 (m, 2H), 3.23-3.21 (m, 1H), 2.80 (q, *J*=7,2 Гц, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.57-1.31 (m, 6H), 1.27 (t, *J*=7,20 Гц, 3H), 0.96 (t, *J*=7,20 Гц, 3H). **ЖХ-МС:** (Метод E) 421,0 (M<sup>+</sup>+H), Rt: 3,04 мин, 95,23% (макс.).

### Промежуточное соединение 15

**Метил-3-((3-бутил-7-(этилтио)-2-метил-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадизепин-8-ил)окси)-2,2-диметилпропаноат**

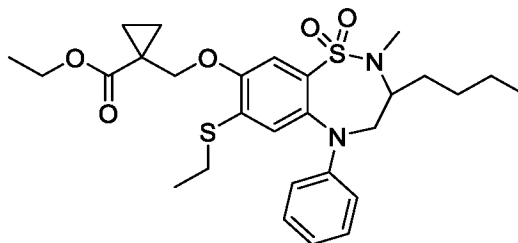


К перемешиваемому раствору 1,1-диоксида 3-бутил-7-(этилтио)-8-гидрокси-2-метил-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадизепина (Промежуточное соединение 14; 0,15 г, 0,36 ммоль) в THF (5 мл) при 0°C добавляли метил-3-гидрокси-2,2-диметилпропаноат (0,05 г, 0,36 ммоль) и трифенилфосфин (0,14 г, 0,54 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут. Затем добавляли DBAD (0,12 г, 0,54 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. После завершения взаимодействия (контролируется посредством ТСХ) реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и водный слой экстрагировали этилацетатом (2x5 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом (5 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, а затем фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии Isolera (элюент: 22% EtOAc/PE; силикагель: 230-400 меш) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 32% (0,16 г, белое твердое вещество).

**ЖХ-МС:** (Метод A) 535,2 (M<sup>+</sup>+H), Rt: 3,08 мин, 38,01% (макс.).

### Промежуточное соединение 16

**Этил-1-(((3-бутил-7-(этилтио)-2-метил-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадизепин-8-ил)окси)метил)циклопропан-1-карбоксилат**

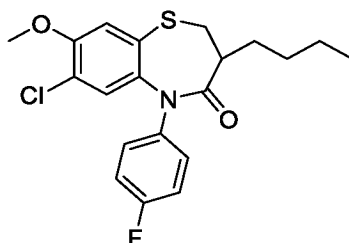


К перемешиваемому раствору 1,1-диоксида 3-бутил-7-(этилтио)-8-гидрокси-2-метил-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадизепина (Промежуточное соединение 14; 0,15 г, 0,36 ммоль) в THF (10 мл) при 0°C добавляли этил-1-(гидроксиметил)циклопропан-1-карбоксилат (0,05 г, 0,36 ммоль) и трифенилфосфин (0,14 г, 0,54 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут. Затем добавляли DBAD (0,12 г, 0,54 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. После завершения взаимодействия (контролируется посредством ТСХ) реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и водный слой экстрагировали этилацетатом (2x5 мл). Объединенный органический слой промывали водой (5 мл) и рассолом (5 мл) и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Органическую часть фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии Isolera (элюент: 22% EtOAc/PE; силикагель: 230-400 меш) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 81% (0,16 г, белое твердое вещество).

**ЖХ-МС:** (Метод А) 547,2 (M<sup>+</sup>+H), Rt: 3,06 мин, 98,17% (макс.).

**Промежуточное соединение 17**

**3-Бутил-7-хлор-5-(4-фторфенил)-8-метокси-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-4(5H)-он**



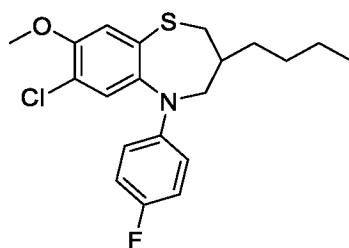
К перемешиваемому раствору 3-бутил-7-хлор-8-метокси-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-4(5H)-она (6 г, 20,01 ммоль) в 1-бром-4-фторбензоле (88 г, 500 ммоль) добавляли йодид меди(I) (0,38 г, 2,00 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,53 г, 40,0 ммоль) и этот раствор продували азотом в течение 20 минут для дегазификации. Затем добавляли трис[2-(2-

метоксиэтокси)этил]амин (1,30 г, 4,00 ммоль) в атмосфере азота и полученную реакционную смесь нагревали в течение 40 ч при 135°C. После завершения взаимодействия (контролируется посредством УЭЖХ) реакционную смесь фильтровали через целит и набивку целита промывали EtOAc (100 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме и полученное неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии Isolera (элюент: 15-20% EtOAc/PE; силикагель: 230-400 меш) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 64% (5,5 г, не совсем белое твердое вещество).

**ЖХ-МС:** (Метод E) 394,0 ( $M^+ + H$ ), Rt: 3,19 мин, 91,57%.

#### Промежуточное соединение 18

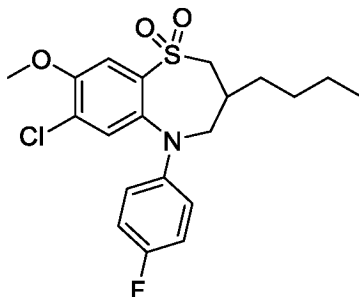
#### 3-Бутил-7-хлор-5-(4-фторфенил)-8-метокси-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин



К перемешиваемому раствору 3-бутил-7-хлор-5-(4-фторфенил)-8-метокси-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-4(5H)-она (Промежуточное соединение 17; 5,5 г, 13,96 ммоль) в THF (60 мл) при 0°C добавляли по каплям диметилсульфид боран (140 мл, 140 ммоль) и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 40 часов при 75°C. После завершения взаимодействия (контролируется посредством УЭЖХ) реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили метанолом (100 мл). Полученный раствор нагревали в течение 2 часов при 65°C, затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии Isolera (элюент: 15-20% EtOAc/PE; силикагель: 230-400 меш) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 77% (4,5 г, бесцветная жидкость). **ЖХ-МС:** (Метод A) 380,0 ( $M^+$ ) Rt: 3,61 мин, 90,76% (макс.).

#### Промежуточное соединение 19

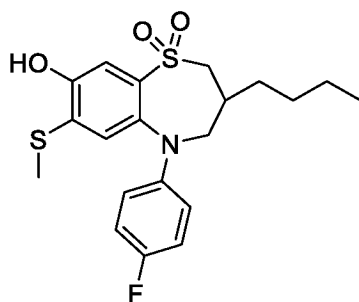
#### 1,1-Диоксид 3-бутил-7-хлор-5-(4-фторфенил)-8-метокси-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепина



К перемешиваемому раствору 3-бутил-7-хлор-5-(4-фторфенил)-8-метокси-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепина (Промежуточное соединение 18; 4,5 г, 11,84 ммоль) в THF (45 мл) и воде (10 мл) добавляли оксон (36,4 г, 59,2 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 24 часов при комнатной температуре. После завершения взаимодействия (контролируется посредством ТСХ) реакционную смесь фильтровали через воронку Бюхнера и фильтрат экстрагировали EtOAc (2x200 мл). Объединенный органический слой промывали водой (50 мл) и рассолом (50 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии Isolera (элюент: 10-13% EtOAc/PE; силикагель: 230-400 меш) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 84% (4,1 г, бесцветное твердое вещество). **ЖХ-МС:** (Метод А) 412,1 (M<sup>+</sup>+H), Rt: 2,83 мин, 96,78% (макс.).

#### Промежуточное соединение 20

**1,1-Диоксид**                      **3-бутил-5-(4-фторфенил)-8-гидрокси-7-(метилтио)-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепина**



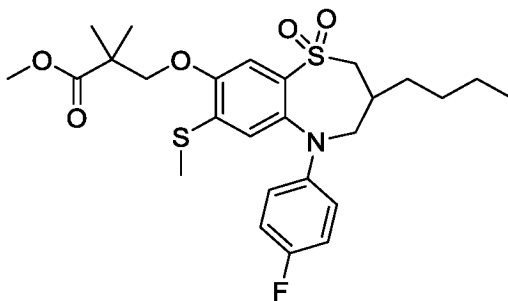
К перемешиваемому раствору 1,1-диоксида 3-бутил-7-хлор-5-(4-фторфенил)-8-метокси-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепина (Промежуточное соединение 19; 1 г, 2,42 ммоль) в DMF (12 мл) добавляли тиометоксид натрия (0,85 г, 12,14 ммоль) при комнатной температуре и полученную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C. После завершения взаимодействия (контролируется посредством ТСХ) реакционную смесь гасили водой (20 мл) и водный слой экстрагировали EtOAc (2x20 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом (50 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное вещество очищали посредством

колоночной хроматографии Isolera (элюент: 30-35% EtOAc/PE; силикагель: 230-400 меш) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 30% (0,300 г, не совсем белое твердое вещество).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.66 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.94-6.94 (m, 2H), 6.62-6.64 (m, 2H), 4.14-4.16 (m, 1H), 3.41-3.42 (m, 1H), 2.96-2.96 (m, 1H), 2.50 (s, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.37-1.37 (m, 4H), 1.29-1.30 (m, 4H), 0.95 (t, *J*=7,20 Гц, 3H). **ЖХ-МС:** (Метод А) 408,2 (M<sup>+</sup>-H), Rt: 2,54 мин, 98,39% (макс.).

### Промежуточное соединение 21

**Метил-3-((3-бутил-5-(4-фторфенил)-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин-8-ил)окси)-2,2-диметилпропаноат**

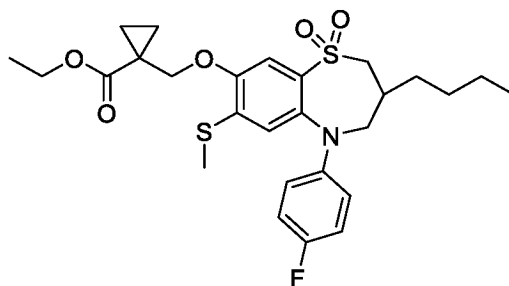


К перемешиваемому раствору 1,1-диоксида 3-бутил-5-(4-фторфенил)-8-гидрокси-7-(метилтио)-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиаземина (Промежуточное соединение 20; 0,1 г, 0,25 ммоль) в THF (5 мл) при 0°C добавляли метил-3-гидрокси-2,2-диметилпропаноат (0,03 г, 0,25 ммоль) и трифенилфосфин (0,09 г, 0,37 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут. Затем добавляли DBAD (0,08 г, 0,37 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. После завершения взаимодействия (контролируется посредством ТСХ) реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и водный слой экстрагировали этилацетатом (2x5 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом (5 мл) и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Органическую часть фильтровали, концентрировали в вакууме и полученное неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии Isolera (элюент: 22% EtOAc/PE; силикагель: 230-400 меш) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 73% (0,12 г, белое твердое вещество).

**ЖХ-МС:** (Метод А) 524,1 (M<sup>+</sup>+H), Rt: 3,33 мин, 77,91% (макс.).

### Промежуточное соединение 22

**Этил-1-(((3-бутил-5-(4-фторфенил)-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин-8-ил)окси)метил)циклопропан-1-карбоксилат**

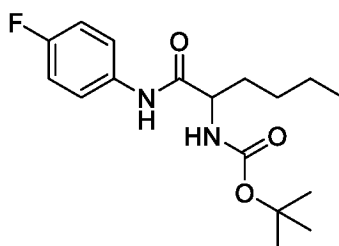


К перемешиваемому раствору 1,1-диоксида 3-бутил-5-(4-фторфенил)-8-гидрокси-7-(метилтио)-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепина (Промежуточное соединение 20; 0,1 г, 0,25 ммоль) в THF (5 мл) при 0°C добавляли этил-1-(гидроксиметил)циклопропан-1-карбоксилат (0,04 г, 0,25 ммоль) и трифенилфосфин (0,09 г, 0,37 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут. Затем добавляли DBAD (0,08 г, 0,37 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. После завершения взаимодействия (контролируется посредством ТСХ) реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и водный слой экстрагировали этилацетатом (2x5 мл). Объединенный органический слой промывали водой (5 мл) и рассолом (5 мл) и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Органическую часть фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии Isolera (элюент: 20-22% EtOAc/PE; силикагель: 230-400 меш) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 82% (0,11 г, белое твердое вещество).

**ЖХ-МС:** (Метод А) 536,2 (M<sup>+</sup>+H), Rt: 3,35 мин, 97,37% (макс.).

### Промежуточное соединение 23

*трет*-Бутил-(1-((4-фторфенил)амино)-1-оксогексан-2-ил)карбамат



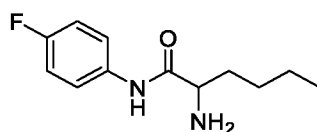
К перемешиваемому раствору 2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)гексановой кислоты (93,0 г, 402 ммоль) в DMF (930 мл) при 0°C добавляли по каплям триэтиламин (112 мл, 804 ммоль). Затем добавляли 2,4,6-триоксид 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинана (307 г, 483 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут при 0°C. Затем добавляли по каплям 4-фторанилин (44,7 г, 402 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. После завершения взаимодействия (контролируется посредством ТСХ) реакционную смесь

разбавляли охлажденной на льду водой (500 мл), и твердый продукт выпадал в осадок. Полученное твердое вещество отфильтровывали, промывали водой (2x100 мл) и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения. Полученное неочищенное вещество переносили как есть на следующую стадию без какой-либо дополнительной очистки. **Выход:** 69% (90 г, светло-желтое твердое вещество).

**ЖХ-МС:** (Метод К) 225,2 ( $M^+ + H - Boc$ ), Rt: 2,66 мин, 99,41% (макс.).

#### Промежуточное соединение 24

##### 2-Амино-*N*-(4-фторфенил)гексанамида

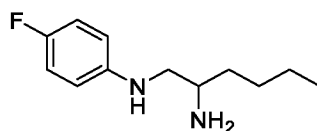


К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-(1-((4-фторфенил)амино)-1-оксогексан-2-ил)карбамата (Промежуточное соединение 23; 90 г, 277 ммоль) в 1,4-диоксане (900 мл) добавляли HCl в диоксане (4М в 1,4-диоксане, 360 мл, 1280 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. После завершения взаимодействия (контролируется посредством ТСХ) реакционную смесь концентрировали в вакууме и полученный остаток пощелачивали 10%-ным раствором NaHCO<sub>3</sub> (400 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (2x500 мл) и объединенный органический слой промывали водой (2x100 мл) и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Органическую часть концентрировали в вакууме и полученное неочищенное вещество переносили как есть на следующую стадию без какой-либо дополнительной очистки. **Выход:** 91% (60 г, светло-коричневая жидкость).

**ЖХ-МС:** (Метод К) 225,1 ( $M^+ + H$ ), Rt: 1,97 мин, 94,23% (макс.).

#### Промежуточное соединение 25

##### *N*1-(4-Фторфенил)гексан-1,2-диамин



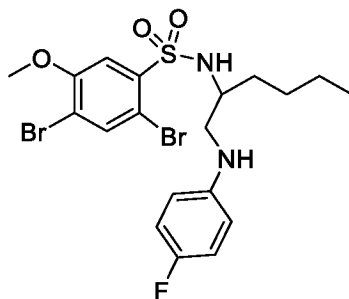
К перемешиваемому раствору 2-амино-*N*-(4-фторфенил)гексанамида (Промежуточное соединение 24; 60 г, 268 ммоль) в THF (300 мл) добавляли диметилсульфид боран (1М в THF, 401 мл, 401 ммоль) при 0°C и реакционную смесь нагревали в течение 24 часов при 75°C. После завершения взаимодействия (контролируется посредством ТСХ) реакционную смесь гасили метанолом (200 мл) при 0°C и эту реакционную смесь нагревали в течение 2 часов при 75°C. Реакционную смесь

концентрировали в вакууме и полученный остаток растворяли в DCM (500 мл). Органический слой промывали водой (2x200 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, а затем концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии Isolera (элюент: 5-20% MeOH в DCM; силикагель: 230-400 меш) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 87% (53 г, коричневая жидкость).

**ЖХ-МС:** (Метод К) 211,2 (M<sup>+</sup>+H), Rt: 1,97 мин, 92,44% (макс.).

#### Промежуточное соединение 26

**2,4-Дибром-N-(1-((4-фторфенил)амино)гексан-2-ил)-5-метокси-бензолсульфонамид**

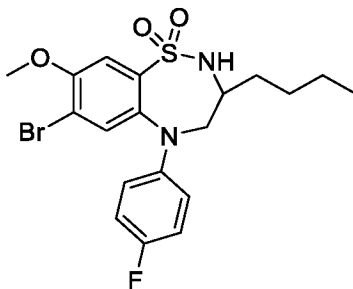


К перемешиваемому раствору N1-(4-фторфенил)гексан-1,2-диамина (Промежуточное соединение 25; 20 г, 95 ммоль) в THF (200 мл) добавляли 2,4-дибром-5-метоксибензолсульфонилхлорид (41,6 г, 114 ммоль) и триэтиламин (39,8 мл, 285 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. После завершения взаимодействия (контролируется посредством ТСХ) реакционную смесь разбавляли EtOAc (400 мл). Органический слой промывали водой (2x100 мл) и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Органическую часть концентрировали в вакууме и полученное неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии Isolera (элюент: 15% EtOAc/PE; силикагель: 230-400 меш) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 86% (45,5 г, коричневое твердое вещество).

**<sup>1</sup>H ЯМР** (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8.02-7.90 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 6.82 (m, 2H), 6.31-6.26 (m, 2H), 5.45-5.30 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.30-3.15 (m, 1H), 3.05-2.82 (m, 2H), 1.60-1.40 (m, 1H), 1.40-1.30 (m, 1H), 1.30-1.20 (m, 1H), 1.15-0.98 (m, 3H), 0.73 (t, *J*=8,80 Гц, 3H). **ЖХ-МС:** (Метод А) 538,9 (M<sup>+</sup>+H), Rt: 3,04 мин, 85,57% (макс.).

#### Промежуточное соединение 27

**1,1-Диоксид 7-бром-3-бутил-5-(4-фторфенил)-8-метокси-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепина**

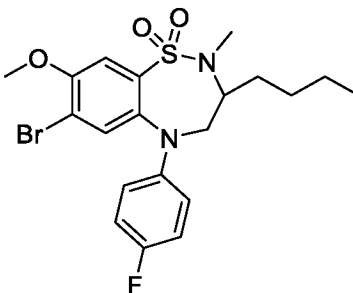


К перемешиваемому раствору 2,4-дибром-*N*-(1-((4-фторфенил)амино)гексан-2-ил)-5-метоксибензолсульфонамида (Промежуточное соединение 26; 45 г, 84 ммоль) в DMF (450 мл) добавляли карбонат калия (23,11 г, 167 ммоль) и йодид меди (1,59 г, 8,36 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь дегазировали в течение 15 минут с помощью азота. Затем добавляли трис[2-(2-метоксиэтокси)этил]амин (5,41 г, 16,72 ммоль) при комнатной температуре и реакционную смесь нагревали в течение 16 часов при 130°C. После завершения взаимодействия (контролируется посредством ТСХ) реакционную смесь фильтровали через набивку целита и эту набивку целита промывали EtOAc (50 мл). Отфильтрованную часть концентрировали в вакууме. Полученный остаток разбавляли EtOAc (400 мл) и органический слой промывали водой (2x100 мл). Органическую часть сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и полученное неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии Isolera (элюент: 12% EtOAc/PE; силикагель: 230-400 меш) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 55% (22,0 г, белое твердое вещество).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.57 (s, 1H), 7.50-7.42 (d, *J*=6,6 Гц, 2H), 7.02 (t, *J*=9,0 Гц, 2H), 6.70-6.50 (m, 2H), 4.38-4.22 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.33 (m, 1H), 2.95-2.80 (m, 1H), 1.65-1.15 (m, 6H), 0.89 (t, *J*=9,2 Гц, 3H). **ЖХ-МС:** (Метод А) 455,0 (M<sup>+</sup>-H), Rt: 2,71 мин, 95,55% (макс.).

#### Промежуточное соединение 28

**1,1-Диоксид**                      **7-бром-3-бутил-5-(4-фторфенил)-8-метокси-2-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотриадиазепина**

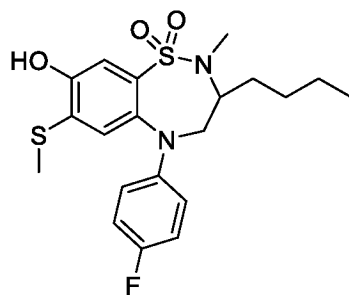


К перемешиваемому раствору 1,1-диоксида 7-бром-3-бутил-5-(4-фторфенил)-8-метокси-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадизепина (Промежуточное соединение 27; 5,8 г, 12,68 ммоль) в N-метил-2-пирролидоне (24 мл) добавляли  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (8,26 г, 25,4 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут. Затем добавляли по каплям метилйодид (1,58 мл, 25,4 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. После завершения взаимодействия (контролируется посредством ТСХ) реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл) и органический слой промывали водой (50 мл). Органическую часть сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии Isolera (элюент: 15% EtOAc/PE; силикагель: 230-400 меш) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 75% (5,1 г, белое твердое вещество).

**$^1\text{H}$  ЯМР** (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.47 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.98-6.94 (m, 2H), 6.72-6.69 (m, 2H), 3.99-3.92 (m, 5H), 3.40-3.22 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.68-1.60 (m, 1H), 1.50-1.35 (m, 5H), 0.95 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H). **ЖХ-МС:** (Метод А) 471,0 ( $\text{M}^++\text{H}$ ), Rt: 2,89 мин, 88,26% (макс.).

#### Промежуточное соединение 29

**1,1-Диоксид 3-бутил-5-(4-фторфенил)-8-гидрокси-2-метил-7-(метилтио)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадизепина**



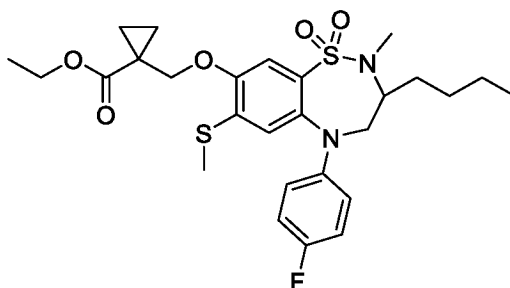
К перемешиваемому раствору 1,1-диоксида 7-бром-3-бутил-5-(4-фторфенил)-8-метокси-2-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадизепина (Промежуточное соединение 28; 2,0 г, 4,24 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли тиометоксид натрия (1,48 г, 21,21 ммоль) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при 100°C. После завершения взаимодействия (контролируется посредством ТСХ) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили водой (20 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (2x30 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом (10 мл) и сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Органическую часть концентрировали в вакууме и полученное неочищенное вещество очищали посредством колоночной

хроматографии Isolera (элюент: 15-20% EtOAc/PE; силикагель: 230-400 меш) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 81% (1,6 г, светло-желтое твердое вещество).

**<sup>1</sup>H ЯМР** (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10.72 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.97 (t, *J*=11,2 Гц, 3H), 6.55-6.50 (m, 2H), 3.98-3.86 (m, 2H), 3.30-3.05 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.70-1.45 (m, 2H), 1.40-1.25 (m, 4H), 1.00-0.80 (m, 3H). **ЖХ-МС:** (Метод А) 425,2 (M<sup>+</sup>+H), Rt: 2,56 мин, 90,64% (макс.).

#### Промежуточное соединение 30

**Этил-1-(((3-бутил-5-(4-фторфенил)-2-метил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадизепин-8-ил)окси)метил)циклопропан-1-карбоксилат**

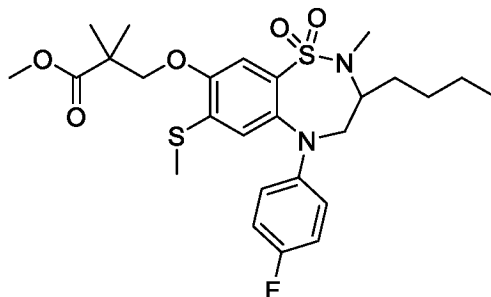


К перемешиваемому раствору 1,1-диоксида 3-бутил-5-(4-фторфенил)-8-гидрокси-2-метил-7-(метилтио)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадизепина (Промежуточное соединение 29; 0,06 г, 0,14 ммоль) в THF (3 мл) при 0°C добавляли этил-1-(гидроксиметил)циклопропан-1-карбоксилат (0,02 г, 0,14 ммоль) и трифенилфосфин (0,056 г, 0,212 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут. Затем добавляли DBAD (0,05 г, 0,21 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. После завершения взаимодействия (контролируется посредством ТСХ) реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и водный слой экстрагировали этилацетатом (2 x 5 мл). Объединенный органический слой промывали водой (5 мл) и рассолом (5 мл) и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Органическую часть фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии Isolera (элюент: 22-25% EtOAc/PE; силикагель: 230-400 меш) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 69% (70 мг, не совсем белое вещество).

**ЖХ-МС:** (Метод А) 551,2 (M<sup>+</sup>+H), Rt: 2,96 мин, 77,38% (макс.).

#### Промежуточное соединение 31

**Метил-3-((3-бутил-5-(4-фторфенил)-2-метил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадизепин-8-ил)окси)-2,2-диметилпропаноат**

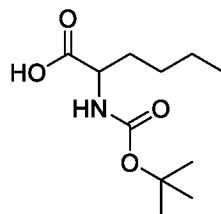


К перемешиваемому раствору 1,1-диоксида 3-бутил-5-(4-фторфенил)-8-гидрокси-2-метил-7-(метилтио)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотриадиепина (Промежуточное соединение 29; 0,05 г, 0,12 ммоль) в THF (3 мл) при 0°C добавляли метил-3-гидрокси-2,2-диметилпропаноат (0,02 г, 0,12 ммоль) и трифенилфосфин (0,05 г, 0,18 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут. Затем добавляли DBAD (0,04 г, 0,18 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 12 часов при комнатной температуре. После завершения взаимодействия (контролируется посредством ТСХ) реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и водный слой экстрагировали этилацетатом (2x5 мл). Объединенный органический слой промывали водой (5 мл) и рассолом (5 мл) и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Органическую часть фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии Isolera (элюент: 30% EtOAc/PE; силикагель: 230-400 меш) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 57% (60 мг, коричневое твердое вещество).

**ЖХ-МС:** (Метод А) 538,8 (M<sup>+</sup>), Rt: 3,03 мин, 60,90% (макс.).

#### Промежуточное соединение 32

##### 2-((трет-Бутоксикарбонил)амино)гексановая кислота

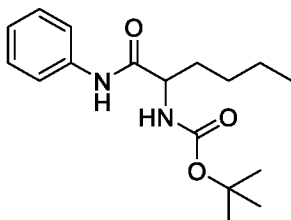


К раствору 2-аминогексановой кислоты (25 г, 0,19 моль) в воде (250 мл) и THF (250 мл) добавляли NaHCO<sub>3</sub> (48 г, 0,57 моль) и Вос-ангидрид (52,2 мл, 0,23 моль) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. После завершения взаимодействия (контролируется посредством ТСХ) реакционную смесь охлаждали, гасили и подкисляли с использованием 1,5 н. HCl. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (2x150 мл). Объединенный органический слой промывали охлажденной на льду водой (150 мл) и рассолом (150 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 45,5 г (неочищенное, белое твердое вещество).

**$^1\text{H}$  ЯМР** (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  5.10-4.98 (m, 1H), 4.33-4.30 (m, 1H), 1.95-1.81 (m, 1H), 1.75-1.55 (m, 1H), 1.46 (s, 10H), 1.45-1.31 (m, 4H), 0.93 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H). **ЖХ-МС:** (Метод E) 132,2 ( $\text{M}^+$ -Вос+H), Rt: 2,36 мин, 99,98% (макс.).

### Промежуточное соединение 33

#### *трет*-Бутил-(1-оксо-1-(фениламино)гексан-2-ил)карбамат

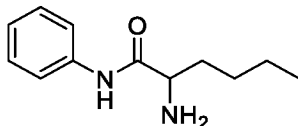


К перемешиваемому раствору 2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)гексановой кислоты (Промежуточное соединение 32; 45,5 г, 0,196 моль) в DMF (150 мл) добавляли триэтиламин (54,83 мл, 0,39 моль) и реакционную смесь охлаждали до  $0^\circ\text{C}$ . Добавляли раствор 1-пропанфосфонового ангидрида (50% в EtOAc; 75,1 г, 0,23 моль) и анилин (18 г, 0,196 моль) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. После завершения взаимодействия (контролируется посредством ТСХ) реакционную смесь гасили охлажденной на льду водой (50 мл) и разбавляли EtOAc (200 мл). Водный слой промывали охлажденной на льду водой (200 мл) и рассолом (200 мл), а затем сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и отфильтровывали. Органическую часть концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 82% (49,7 г, белое твердое вещество).

**$^1\text{H}$  ЯМР** (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  9.93 (s, 1H), 7.60 (d,  $J=7,6$  Гц, 2H), 7.30 (t,  $J=8,0$  Гц, 2H), 7.06-6.99 (m, 2H), 4.07-4.02 (m, 1H), 1.63-1.56 (m, 2H), 1.46-1.28 (m, 13H), 0.86 (t,  $J=6,8$  Гц, 3H). **ЖХ-МС:** (Метод E) 207,0 ( $\text{M}^+$ -Вос+H), Rt: 2,69 мин, 91,20% (макс.).

### Промежуточное соединение 34

#### 2-Амино-N-фенилгексанамид



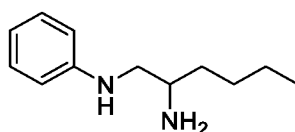
К раствору *трет*-бутил-(1-оксо-1-(фениламино)гексан-2-ил)карбамата (Промежуточное соединение 33; 49,7 г, 0,162 моль) в 1,4-диоксане (500 мл) при  $0^\circ\text{C}$  добавляли раствор HCl в 1,4-диоксане (4 М, 199 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. После завершения взаимодействия (контролируется посредством ТСХ) реакционную смесь концентрировали в вакууме и полученный остаток гасили насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Водный слой экстрагировали

EtOAc (2x200 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом (200 мл) и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Органическую часть фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 95% (32 г, бесцветная смола).

**<sup>1</sup>H ЯМР** (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10.20-9.66 (m, 1H), 7.64 (dd, *J*=4,8, 2,4 Гц, 2H), 7.32-7.27 (m, 2H), 7.06-7.02 (m, 1H), 3.29-3.26 (m, 1H), 1.67-1.61 (m, 1H), 1.46-1.27 (m, 5H), 0.89-0.85 (m, 3H). **ЖХ-МС:** (Метод В) 207,2 (M<sup>+</sup>+H), Rt: 2,03 мин, 84,36% (макс.).

### Промежуточное соединение 35

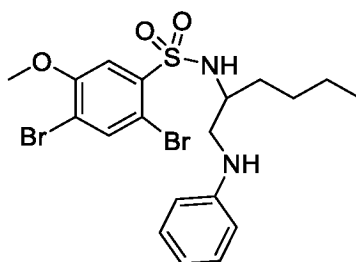
#### N1-Фенилгексан-1,2-диамин



К раствору 2-амино-N-фенилгексанамида (Промежуточное соединение 34; 32 г, 0,15 моль) в THF (320 мл) при 0°C добавляли диметилсульфид боран (2М раствор в THF, 117 мл, 0,23 моль) и реакцию смесь нагревали в течение 16 часов при 75°C. После завершения взаимодействия (контролируется посредством ТСХ) реакцию смесь охлаждали до 0°C, гасили метанолом (150 мл), а затем нагевали в течение 2 часов при 60°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Полученный остаток распределяли между водой (50 мл) и EtOAc (50 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (2x250 мл). Объединенный органический слой промывали водой (250 мл) и рассолом (250 мл). Органическую часть сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии Isolera (элюент: 10% EtOAc/PE; силикагель: 230-400 меш) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 93% (28 г, желтое масло). **ЖХ-МС:** (Метод В) 193,3 (M<sup>+</sup>+H), Rt: 1,98 мин, 76,9% (макс.).

### Промежуточное соединение 36

#### 2,4-Дибром-5-метокси-N-(1-(фениламино)гексан-2-ил)бензолсульфонамид

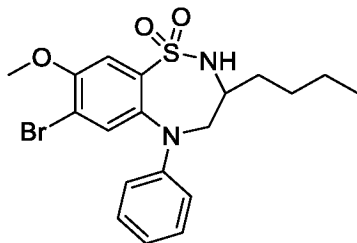


К раствору 2,4-дибром-5-метоксибензолсульфонилхлорида (3,2 г, 8,79 ммоль) в THF (50 мл) при 0°C добавляли N1-фенилгексан-1,2-диамин (Промежуточное соединение 35; 1,3

г, 6,76 ммоль) и триэтиламин (2,8 мл, 20,3 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре. После завершения взаимодействия (контролируется посредством ТСХ) реакционную смесь концентрировали в вакууме и полученный остаток растворяли в EtOAc (60 мл). Органический слой промывали водой (50 мл) и рассолом (50 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии Isolera (элюент: 18% EtOAc/PE; силикагель: 230-400 меш) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 97% (3,5 г, коричневая смола). **ЖХ-МС:** (Метод E) 521,0 (M<sup>+</sup>+H), Rt: 3,14 мин, 93,57% (макс.).

#### Промежуточное соединение 37

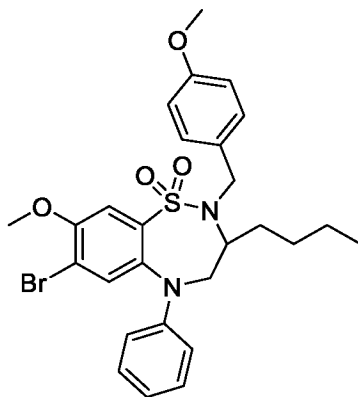
**1,1-Диоксид**      **7-бром-3-бутил-8-метокси-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадизепина**



К раствору 2,4-дибром-5-метокси-N-(1-(фениламино)гексан-2-ил)-бензолсульфонамида (Промежуточное соединение 36; 3,5 г, 6,72 ммоль) в DMF (30 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,73 г, 12,5 ммоль) и порошок меди (0,42 г, 6,72 ммоль). Реакционную смесь дегазировали в течение 5 минут в атмосфере N<sub>2</sub> и реакционную смесь затем нагревали в течение 16 часов при 115°C. После завершения взаимодействия (контролируется посредством ТСХ) реакционную смесь гасили охлажденной на льду водой (25 мл) и водный слой экстрагировали смесью 1:1 EtOAc и PE (2x50 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом (30 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии Isolera (элюент: 25% EtOAc/PE; силикагель: 230-400 меш) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 51% (1,5 г, коричневая смола). **ЖХ-МС:** (Метод A) 439,0 (M<sup>+</sup>+H), Rt: 2,83 мин, 82,06% (макс.).

#### Промежуточное соединение 38

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

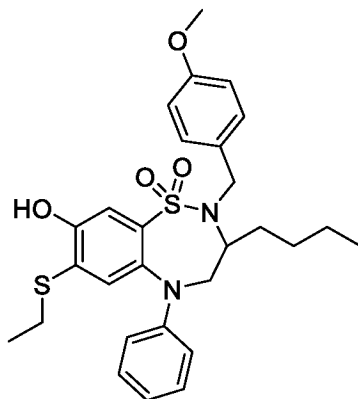


К перемешиваемому раствору 1,1-диоксида 7-бром-3-бутил-8-метокси-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотриадиазепина (Промежуточное соединение 37; 2 г, 4,55 ммоль) в NMP (15 мл) добавляли  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,78 г, 5,46 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут. Затем добавляли по каплям при 0°C 1-(бромметил)-4-метоксибензол (1,37 г, 6,83 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. После завершения взаимодействия (контролируется посредством ТСХ) реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и органический слой промывали водой (2x10 мл). Органическую часть сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии Isolera (элюент: 20-22% EtOAc/PE; силикагель: 230-400 меш) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 46% (2,1 г, белое твердое вещество).

**ЖХ-МС:** (Метод К) 559,1 ( $\text{M}^+$ ), Rt: 2,99 мин, 56,12% (макс.).

#### Промежуточное соединение 39

**1,1-Диоксид 3-бутил-7-(этилтио)-8-гидрокси-2-(4-метоксибензил)-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотриадиазепина**



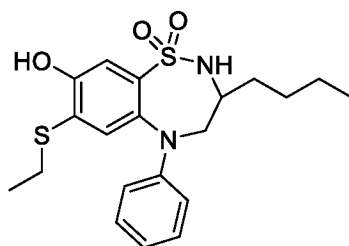
К перемешиваемому раствору 1,1-диоксида 7-бром-3-бутил-8-метокси-2-(4-метоксибензил)-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотриадиазепина (Промежуточное соединение 38; 1,0 г, 1,79 ммоль) в NMP (10 мл) добавляли этантиолат натрия (0,75 г, 8,94

ммоль) при комнатной температуре и реакционную смесь нагревали в течение 12 часов при 100°C. После завершения взаимодействия (контролируется посредством ТСХ) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили водой (20 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (2x30 мл) и объединенный органический слой промывали рассолом (10 мл), а затем сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Органическую часть концентрировали в вакууме и полученное неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии Isolera (элюент: 20-22% EtOAc/PE; силикагель: 230-400 меш) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 29% (0,3 г, белое твердое вещество).

**ЖХ-МС:** (Метод А) 527,1 (M<sup>+</sup>+H), Rt: 2,89 мин, 91,85% (макс.).

#### Промежуточное соединение 40

**1,1-Диоксид 3-бутил-7-(этилтио)-8-гидрокси-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадизепина**

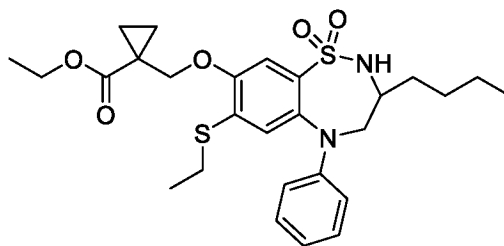


К перемешиваемому раствору 1,1-диоксида 3-бутил-7-(этилтио)-8-гидрокси-2-(4-метоксибензил)-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадизепина (Промежуточное соединение 39; 0,4 г, 0,76 ммоль) в толуоле (5 мл) при 0°C добавляли трифениламин (0,09 г, 0,38 ммоль) и 2,2,2-трифторуксусную кислоту (1,73 г, 15,19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. После завершения взаимодействия (контролируется посредством ТСХ) реакционную смесь гасили водой (10 мл) и водный слой экстрагировали EtOAc (2x20 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом (10 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии Isolera (элюент: 25% EtOAc/PE; силикагель: 230-400 меш) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 30% (0,2 г, белое твердое вещество).

**ЖХ-МС:** (Метод В) 407,1 (M<sup>+</sup>+H), Rt: 2,58 мин, 47,18% (макс.).

#### Промежуточное соединение 41

**Этил-1-(((3-бутил-7-(этилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадизепин-8-ил)окси)метил)циклопропан-1-карбоксилат**

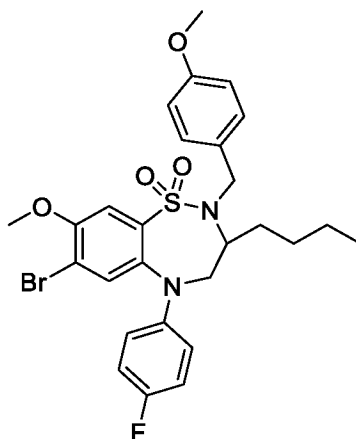


К перемешиваемому раствору 1,1-диоксида 3-бутил-7-(этилтио)-8-гидрокси-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадизепина (Промежуточное соединение 40; 0,05 г, 0,12 ммоль) в THF (5 мл) при 0°C добавляли этил-1-(гидроксиметил)циклопропан-1-карбоксилат (0,03 г, 0,18 ммоль) и трифенилфосфин (0,05 г, 0,18 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут. Затем добавляли DBAD (0,04 г, 0,19 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. После завершения взаимодействия (контролируется посредством ТСХ) реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и водный слой экстрагировали этилацетатом (2x5 мл). Объединенный органический слой промывали водой (5 мл) и рассолом (5 мл) и сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Органическую часть фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии Isolera (элюент: 20-22% EtOAc/PE; силикагель: 230-400 меш) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 76% (50 мг, белое твердое вещество).

**ЖХ-МС:** (Метод А) 532,7 ( $\text{M}^+$ ), Rt: 3,00 мин, 98,06% (макс.).

#### Промежуточное соединение 42

**1,1-Диоксид 7-бром-3-бутил-5-(4-фторфенил)-8-метокси-2-(4-метокси-бензил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадизепина**



К перемешиваемому раствору 1,1-диоксида 7-бром-3-бутил-5-(4-фторфенил)-8-метокси-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадизепина (Промежуточное соединение 27; 5 г, 10,93 ммоль) в NMP (50 мл) добавляли  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (7,12 г, 21,86 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при 0°C. Затем добавляли 1-(бромметил)-4-

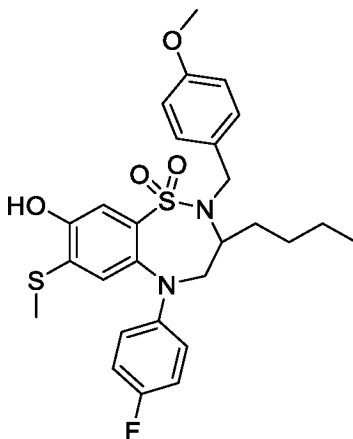
метоксибензол (3,30 г, 16,40 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. После завершения взаимодействия (контролируется посредством ТСХ) реакционную смесь фильтровали через набивку целита и эту набивку целита промывали EtOAc (2x20 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме и неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии Isolera (элюент: 15-20% EtOAc/PE; силикагель: 230-400 меш) с получением указанного в заголовке соединения.

**Выход:** 73% (6 г, не совсем белое твердое вещество).

**ЖХ-МС:** (Метод А) 578,1 ( $M^+ + H$ ), Rt: 3,49 мин, 75,44%.

#### Промежуточное соединение 43

**1,1-Диоксид                      3-бутил-5-(4-фторфенил)-8-гидрокси-2-(4-метоксибензил)-7-(метилтио)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадизепина**

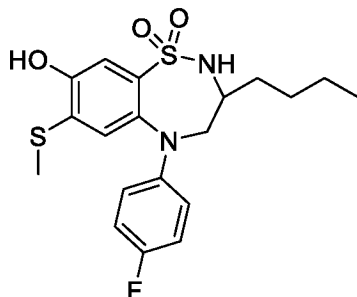


К перемешиваемому раствору 1,1-диоксида 7-бром-3-бутил-5-(4-фторфенил)-8-метокси-2-(4-метоксибензил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадизепина (Промежуточное соединение 42; 1 г, 1,23 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли тиометоксид натрия (0,43 г, 6,14 ммоль) при комнатной температуре и полученную смесь перемешивали в течение 16 часов при 100°C. После завершения взаимодействия (контролируется посредством ТСХ) реакционную смесь гасили водой (50 мл) и водный слой экстрагировали EtOAc (2x50 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом (50 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии Isolera (элюент: 10-15% EtOAc/PE; силикагель: 230-400 меш) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 66% (500 г, не совсем белое твердое вещество).

**ЖХ-МС:** (Метод В) 529,1 ( $M^+ - H$ ), Rt: 3,20 мин, 85,70% (макс.).

#### Промежуточное соединение 44

**1,1-Диоксид 3-бутил-5-(4-фторфенил)-8-гидрокси-7-(метилтио)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепина**

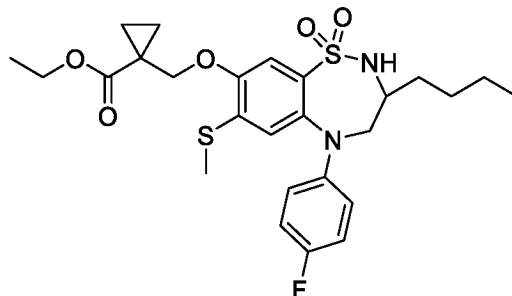


К перемешиваемому раствору 1,1-диоксида 3-бутил-5-(4-фторфенил)-8-гидрокси-2-(4-метоксibenзил)-7-(метилтио)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепина (Промежуточное соединение 43; 0,2 г, 0,37 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли трифениламин (0,09 г, 0,37 ммоль) и 2,2,2-трифторуксусную кислоту (0,04 г, 0,37 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре. После завершения взаимодействия (контролируется посредством ТСХ) реакционную смесь гасили водой (10 мл) и водный слой экстрагировали EtOAc (2x20 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом (10 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии Isolera (элюент: 20-25% EtOAc/PE; силикагель: 230-400 меш) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 90% (0,15 г, белое твердое вещество).

**ЖХ-МС:** (Метод А) 411,0 (M<sup>+</sup>+H), Rt: 2,26 мин, 93,21% (макс.).

**Промежуточное соединение 45**

**Этил-1-(((3-бутил-5-(4-фторфенил)-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепин-8-ил)окси)метил)циклопропан-1-карбоксилат**



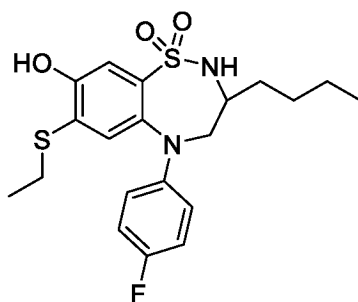
К перемешиваемому раствору 1,1-диоксида 3-бутил-5-(4-фторфенил)-8-гидрокси-7-(метилтио)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепина (Промежуточное соединение 44; 0,05 г, 0,12 ммоль) в THF (5 мл) при 0°C добавляли этил-1-(гидроксиметил)циклопропан-1-карбоксилат (0,02 г, 0,12 ммоль) и трифенилфосфин (0,05 г, 0,18 ммоль) и реакционную

смесь перемешивали в течение 10 минут. Затем добавляли DBAD (0,04 г, 0,18 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. После завершения взаимодействия (контролируется посредством ТСХ) реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и водный слой экстрагировали этилацетатом (2x5 мл). Объединенный органический слой промывали водой (5 мл) и рассолом (5 мл) и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Органическую часть фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии Isolera (элюент: 20-22% EtOAc/PE; силикагель: 230-400 меш) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 51% (0,1 г, белое твердое вещество).

**ЖХ-МС:** (Метод В) 536,2 (M<sup>+</sup>), Rt: 2,79 мин, 96,56% (макс.).

#### Промежуточное соединение 46

**1,1-Диоксид 3-бутил-7-(этилтио)-5-(4-фторфенил)-8-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепина**

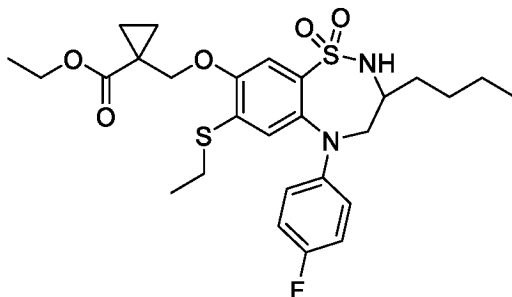


К перемешиваемому раствору 1,1-диоксида 7-бром-3-бутил-5-(4-фторфенил)-8-метокси-2-(4-метоксибензил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепина (Промежуточное соединение 42; 0,3 г, 0,52 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли этантиолат натрия (0,22 г, 2,60 ммоль) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 12 часов при 100°C. После завершения взаимодействия (контролируется посредством ТСХ) реакционную смесь гасили водой (20 мл) и водный слой экстрагировали EtOAc (2x30 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом (10 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии Isolera (элюент: 20% EtOAc/PE; силикагель: 230-400 меш) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 97% (0,23 г, белое твердое вещество).

**ЖХ-МС:** (Метод А) 425,1 (M<sup>+</sup>+H), Rt: 2,97 мин, 92,88% (макс.).

#### Промежуточное соединение 47

**Этил-1-(((3-бутил-7-(этилтио)-5-(4-фторфенил)-1,1-диоксидо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепин-8-ил)окси)метил)циклопропан-1-карбоксилат**

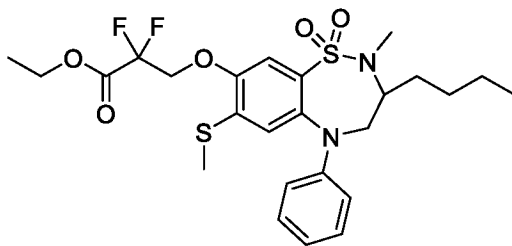


К перемешиваемому раствору 1,1-диоксида 3-бутил-7-(этилтио)-5-(4-фторфенил)-8-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадизепина (Промежуточное соединение 46; 0,1 г, 0,24 ммоль) в THF (5 мл) при 0°C добавляли этил-1-(гидроксиметил)циклопропан-1-карбоксилат (0,102 г, 0,71 ммоль) и трифенилфосфин (0,19 г, 0,71 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут. Затем добавляли DBAD (0,16 г, 0,71 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. После завершения взаимодействия (контролируется посредством ТСХ) реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и водный слой экстрагировали этилацетатом (2x5 мл). Объединенный органический слой промывали водой (5 мл) и рассолом (5 мл) и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Органическую часть фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии Isolera (элюент: 22-25% EtOAc/PE; силикагель: 230-400 меш) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 49% (70 мг, коричневое твердое вещество).

**ЖХ-МС:** (Метод А) 551,1 (M<sup>+</sup>+H), Rt: 2,93 мин, 90,19% (макс.).

#### Промежуточное соединение 48

**Этил-3-((3-бутил-2-метил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадизепин-8-ил)окси)-2,2-дифторпропаноат**



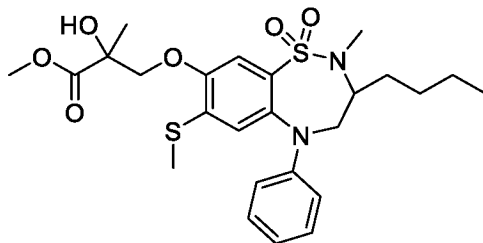
К перемешиваемому раствору 1,1-диоксида 3-бутил-8-гидрокси-2-метил-7-(метилтио)-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадизепина (Промежуточное соединение 8; 0,1 г, 0,25 ммоль) в DMF (3 мл) при 0°C добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,12 г, 0,37 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Затем добавляли этил-3-бром-2,2-дифторпропаноат (0,07 г, 0,30 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. После выявления с помощью

ТСХ неполного израсходования исходного вещества реакционную смесь нагревали в течение 2 часов при 60°C. Реакционную смесь затем разбавляли водой (5 мл) и водный слой экстрагировали этилацетатом (2x10 мл). Объединенный органический слой промывали водой (5 мл) и рассолом (5 мл) и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Органическую часть фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии Isolera (элюент: 8-10% EtOAc/PE; силикагель: 230-400 меш) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 33% (0,1 г, коричневое твердое вещество).

**УЭЖХ:** (Метод В) 543,2 (M<sup>+</sup>+H), Rt: 2,55 мин, 43,90% (макс.).

#### Промежуточное соединение 49

**Метил-3-((3-бутил-2-метил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадизепин-8-ил)окси)-2-гидрокси-2-метилпропаноат**

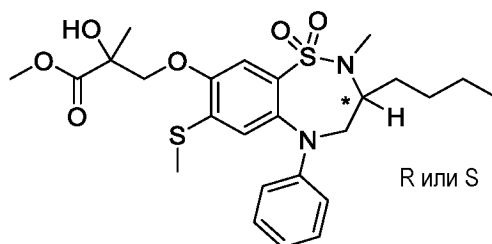


К перемешиваемому раствору 1,1-диоксида 3-бутил-8-гидрокси-2-метил-7-(метилтио)-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадизепина (Промежуточное соединение 8; 0,5 г, 1,22 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,78 г, 2,4 ммоль) и метил-2-метилоксиран-2-карбоксилат (0,42 г, 3,6 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 72 часов при комнатной температуре. После завершения взаимодействия (контролируется посредством ТСХ) реакционную смесь гасили разбавленной HCl (1,5 н., 5 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (2x20 мл) и объединенный органический слой промывали водой (10 мл) и рассолом (10 мл). Органическую часть сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии Isolera (элюент: 20% EtOAc/PE; силикагель: 230-400 меш) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 27% (0,17 г, коричневое твердое вещество).

**<sup>1</sup>H ЯМР** (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.36 (s, 1H), 7.29-7.25 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.83-6.80 (m, 1H), 6.68-6.65 (m, 2H), 4.37-4.36 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.04 (s, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.65 (bs, 1H), 3.15 (bs, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.66 (m, 2H), 1.6 (m, 6H), 1.3 (m, 1H), 0.98-0.96 (m, 3H). **ЖХ-МС:** (Метод К) 523,1 (M<sup>+</sup>+H), Rt: 2,97 мин, 94,53% (макс.).

#### Промежуточное соединение 50

**Метил-3-((3-бутил-2-метил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин-8-ил)окси)-2-гидрокси-2-метилпропаноат**

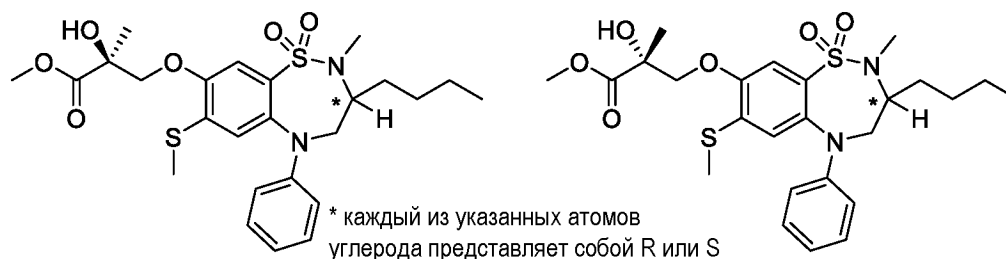


Указанное в заголовке соединение получали согласно той же методике, как описано выше для Промежуточного соединения 49, начиная с 0,15 г энантиомера 2 1,1-диоксида 3-бутил-8-гидрокси-2-метил-7-(метилтио)-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепина (Промежуточное соединение 9). Неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии Isolera (элюент: 10-15% EtOAc/PE; силикагель: 230-400 меш) с получением указанного в заголовке соединения. Абсолютная конфигурация соединения неизвестна. **Выход:** 47% (90 мг, коричневое твердое вещество).

**<sup>1</sup>H ЯМР** (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.37 (s, 1H), 7.29 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.84 (t, J=4,4 Гц, 1H), 6.68-6.66 (m, 2H), 4.37-4.36 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.04 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.30 (bs, 1H), 2.98 (s, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.60-1.57 (m, 3H), 1.56-1.49 (m, 4H), 0.98-0.96 (m, 3H). **ЖХ-МС:** (Метод К) 522,9 (M<sup>+</sup>+H), Rt: 2,78 мин, 92,89% (макс.).

**Промежуточное соединение 51**

**Метил-(S)-3-((3-бутил-2-метил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин-8-ил)окси)-2-гидрокси-2-метилпропаноат и метил-(R)-3-((3-бутил-2-метил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин-8-ил)окси)-2-гидрокси-2-метилпропаноат (индивидуальные диастереомеры)**



Два диастереомера Промежуточного соединения 50 (0,3 г, 0,58 ммоль) разделяли посредством оборудования для хиральной СФХ (метод N). Вещество концентрировали в вакууме при 40°C. Первая элюируемая фракция соответствовала диастереомеру 1, а вторая элюируемая фракция соответствовала диастереомеру 2. Каждую из этих двух фракций затем подвергали индивидуальной обработке для дополнительной очистки. Полученный

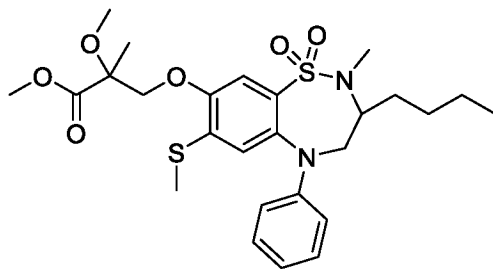
остаток разбавляли этилацетатом (30 мл) и промывали разбавленной HCl (1,5 н., 10 мл) и водой (10 мл). Органическую часть затем сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением очищенного диастереомера указанного в заголовке соединения. Абсолютная конфигурация этих двух диастереомеров неизвестна.

Диастереомер 1: **Выход:** 43% (0,13 г, не совсем белая смола). **<sup>1</sup>H ЯМР** (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.30 (s, 1H), 7.16 (t, *J*=8,4 Гц, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.70 (t, *J*=7,2 Гц, 1H), 6.57 (d, *J*=8,0 Гц, 2H), 5.74 (s, 1H), 4.21 (m, 2H), 3.88 (bs, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.20 (bs, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.64 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.36 (m, 4H), 0.93-0.92 (m, 3H). **ЖХ-МС:** (Метод Н) 523,0 (M<sup>+</sup>+H), Rt: 2,50 мин, 96,90% (макс.). **ВЭЖХ:** (Метод Е) Rt: 5,62 мин, 98,27% (макс.). **Хиральная СФХ:** (метод L) Rt: 3,73 мин, 98,36% (макс.).

Диастереомер 2: **Выход:** 41% (0,13 г, не совсем белая смола). **<sup>1</sup>H ЯМР** (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.30 (s, 1H), 7.16 (t, *J*=8,4 Гц, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.69 (t, *J*=7,2 Гц, 1H), 6.57 (d, *J*=8,0 Гц, 2H), 5.73 (s, 1H), 4.20 (m, 2H), 4.04 (bs, 2H), 3.90 (bs, 1H), 3.69 (s, 4H), 1.99 (m, 1H), 1.44 (m, 4H), 1.35-1.30 (m, 7H), 0.91 (m, 4H). **ЖХ-МС:** (Метод Н) 523,0 (M<sup>+</sup>+H), Rt: 2,50 мин, 93,08% (макс.). **ВЭЖХ:** (Метод Е) Rt: 5,63 мин, 94,12% (макс.). **Хиральная СФХ:** (метод L) Rt: 4,68 мин, 98,75% (макс.).

### Промежуточное соединение 52

**Метил-3-((3-бутил-2-метил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадизепин-8-ил)окси)-2-метокси-2-метилпропаноат**



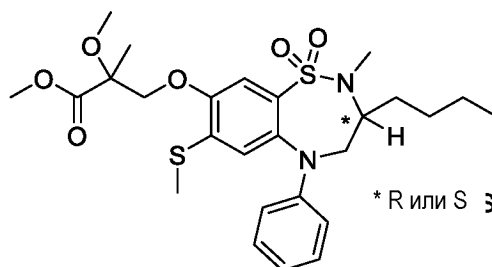
К перемешиваемому раствору метил-3-((3-бутил-2-метил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадизепин-8-ил)окси)-2-гидрокси-2-метилпропаноата (Промежуточное соединение 49; 0,17 г, 0,32 ммоль) в DMF (5 мл) при 0°C добавляли гидрид натрия (6,5 мг, 0,16 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут. Затем добавляли по каплям метилйодид (0,23 г, 1,62 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. После завершения взаимодействия (контролируется посредством ТСХ) реакционную смесь гасили разбавленной HCl (1,5 н., 5 мл) и водный слой экстрагировали этилацетатом (2x20 мл). Объединенный органический слой промывали водой (10 мл) и рассолом (10 мл) и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Органическую часть фильтровали и концентрировали в

вакууме. Полученное неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии Isolera (элюент: 10-12% EtOAc/PE; силикагель: 230-400 меш) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 75% (0,13 г, коричневое твердое вещество).

**ЖХ-МС:** (Метод К) 537,2 ( $M^+ + H$ ), Rt: 2,98 мин, 96,48% (макс.).

#### Промежуточное соединение 53

**Метил-3-((3-бутил-2-метил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадизепин-8-ил)окси)-2-метокси-2-метилпропаноат**

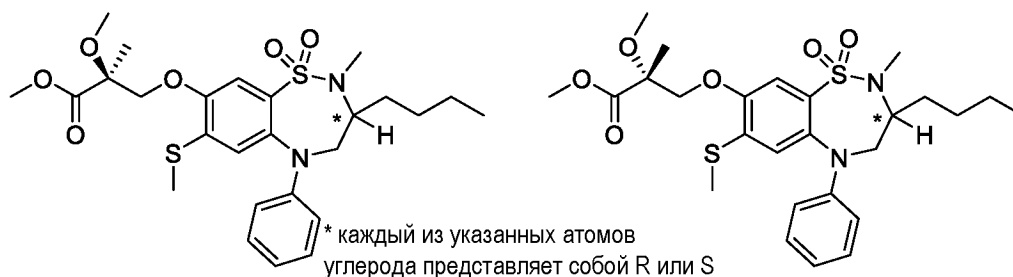


Указанное в заголовке соединение получали согласно той же методике, как описано выше для Промежуточного соединения 52, начиная с 0,08 г Промежуточного соединения 50. После обработки реакционной смеси неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии Isolera (элюент: 10-15% EtOAc/PE; силикагель: 230-400 меш) с получением указанного в заголовке соединения. Абсолютная конфигурация соединения неизвестна. **Выход:** 57% (50 мг, не совсем белое вещество).

**ЖХ-МС:** (Метод К) 537,0 ( $M^+ + H$ ), Rt: 3,12 мин, 93,30% (макс.).

#### Промежуточное соединение 54

**Метил-(S)-3-((3-бутил-2-метил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадизепин-8-ил)окси)-2-метокси-2-метилпропаноат и метил-(R)-3-((3-бутил-2-метил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадизепин-8-ил)окси)-2-метокси-2-метилпропаноат** (индивидуальные диастереомеры)



Диастереомеры 1 и 2 указанного в заголовке соединения получали из диастереомера 1 (0,13 г) и диастереомера 2 (0,13 г) Промежуточного соединения 51, соответственно, согласно той же методике, как описано выше для Промежуточного соединения 52. После

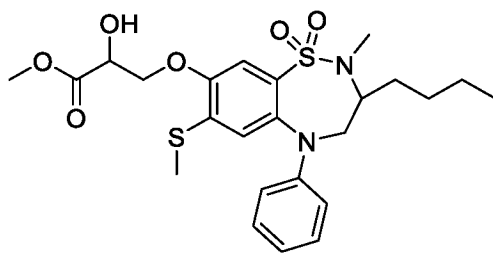
обработки реакционных смесей неочищенные вещества очищали посредством колоночной хроматографии Isolera (элюент: 22% EtOAc/PE; силикагель: 230-400 меш) с получением указанных в заголовке соединений. Абсолютная конфигурация этих двух диастереомеров неизвестна.

Диастереомер 1: **Выход:** 69% (95 мг, бледно-желтое твердое вещество). **<sup>1</sup>H ЯМР** (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.32 (s, 1H), 7.16 (t, *J*=8,0 Гц, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.71 (t, *J*=7,2 Гц, 1H), 6.58 (d, *J*=8,0 Гц, 2H), 4.36 (m, 2H), 4.04-4.03 (m, 1H), 3.90 (bs, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.35 (s, 4H), 1.61 (m, 1H), 1.49 (s, 4H), 1.36 (m, 4H), 0.94-0.92 (m, 3H). **ЖХ-МС:** (Метод А) 537,1 (M<sup>+</sup>+H), Rt: 2,89 мин, 96,63% (макс.).

Диастереомер 2: **Выход:** 64% (90 мг, бледно-желтое твердое вещество). **ЖХ-МС:** (Метод А) 537,1 (M<sup>+</sup>+H), Rt: 2,89 мин, 95,04% (макс.).

### Промежуточное соединение 55

**Метил-3-((3-бутил-2-метил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадизепин-8-ил)окси)-2-гидроксипропаноат**



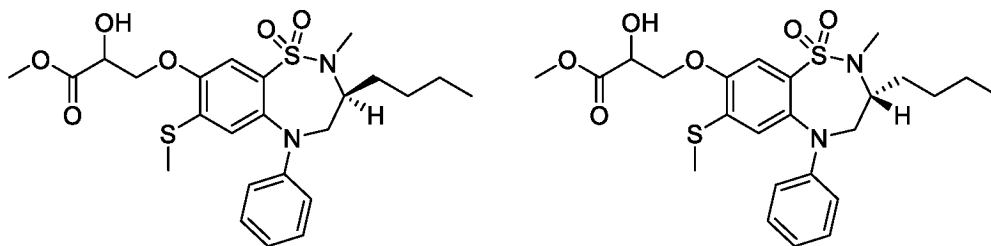
К раствору 1,1-диоксида 3-бутил-8-гидрокси-2-метил-7-(метилтио)-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадизепина (Промежуточное соединение 8; 0,5 г, 1,22 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,79 г, 2,45 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут при комнатной температуре. Затем добавляли метил-оксиран-2-карбоксилат (0,37 г, 3,68 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 72 часов при комнатной температуре. После завершения взаимодействия (контролируется посредством ТСХ) реакционную смесь гасили разбавленной HCl (1,5 н., 15 мл) и разбавляли водой (10 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (2x15 мл) и объединенный органический слой промывали водой (15 мл) и рассолом (15 мл). Органическую часть сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии Isolera (элюент: 10% EtOAc/PE; силикагель: 230-400 меш) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 29% (0,18 г, бесцветная смола).

**<sup>1</sup>H ЯМР** (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.33 (s, 1H), 7.17-7.05 (m, 3H), 6.72-6.56 (m, 2H), 5.91-5.89 (m, 1H), 4.51-4.49 (m, 1H), 4.32-4.27 (m, 1H), 4.04-3.88 (m, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.32

(m, 3H) 2.57-2.19 (m, 6H), 1.42-1.39 (m, 6H), 0.7-0.81 (m, 3H). **ЖХ-МС:** (Метод В) 509,0 ( $M^+ + H$ ), Rt: 2,57 мин, 99,63% (макс.).

#### Промежуточное соединение 56

**Метил-3-(((S)-3-бутил-2-метил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадизепин-8-ил)окси)-2-гидроксипропаноат и метил-3-(((R)-3-бутил-2-метил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадизепин-8-ил)окси)-2-гидроксипропаноат**



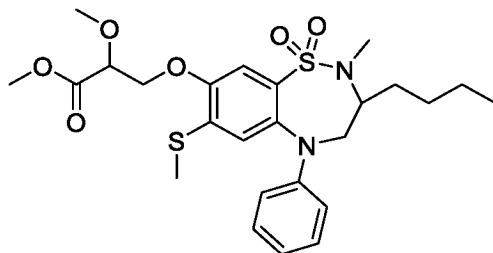
Стереизомеры 1 и 2 указанного в заголовке соединения получали из энантиомера 1 (0,3 г) и энантиомера 2 (0,3 г) Промежуточного соединения 9, соответственно, согласно той же методике, как описано выше для Промежуточного соединения 55. Абсолютная конфигурация этих двух стереоизомеров неизвестна.

Стереизомер 1: **Выход:** 47,1% (0,18 г, коричневое твердое вещество). **<sup>1</sup>H-ЯМР** (400 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.39 (s, 1H), 7.29-7.20 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.83-6.78 (m, 1H), 6.67-6.65 (m, 2H), 4.60-4.59 (m, 1H), 4.44-4.42 (m, 2H), 4.04-4.00 (m, 2H), 3.90-3.85 (m, 3H), 3.26-3.24 (m, 1H), 2.99-2.90 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.49-1.24 (m, 6H), 0.98-0.94 (m, 3H). **ЖХ-МС:** (Метод А) 509,1 ( $M^+ + H$ ) Rt: 2,92 мин, 98,11% (макс.).

Стереизомер 2: **Выход:** 44,8% (0,17 г, не совсем белое твердое вещество). **<sup>1</sup>H-ЯМР** (400 МГц,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  7.39 (s, 1H), 7.29-7.21 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.85-6.83 (m, 1H), 6.68-6.67 (m, 2H), 4.60-4.58 (m, 1H), 4.46-4.42 (m, 2H), 4.04-4.00 (m, 2H), 3.90-3.85 (m, 3H), 3.26-3.24 (m, 1H), 2.98-2.91 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.49-1.24 (m, 6H), 0.98-0.94 (m, 3H). **ЖХ-МС:** (Метод Е) 508,9 ( $M^+ + H$ ) Rt: 2,72 мин, 98,85% (макс.).

#### Промежуточное соединение 57

**Метил-3-((3-бутил-2-метил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадизепин-8-ил)окси)-2-метоксипропаноат**

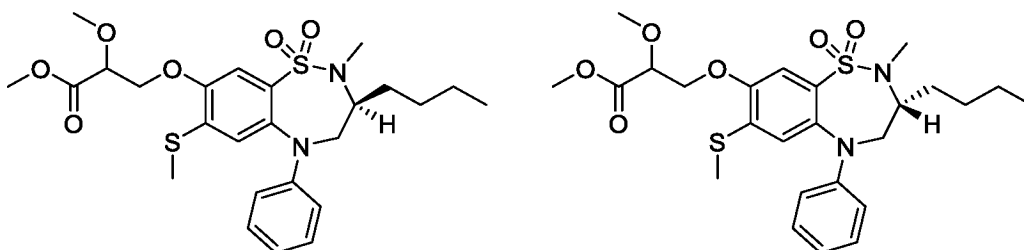


К перемешиваемому раствору метил-3-((3-бутил-2-метил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин-8-ил)окси)-2-гидроксипропаноата (Промежуточное соединение 55; 180 мг, 0,35 ммоль) в DMF (2 мл) при 0°C добавляли по каплям суспензию гидроксида натрия (7,06 мг, 0,17 ммоль) в DMF (2 мл) при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут при комнатной температуре. Затем добавляли по каплям метилйодид (109 мл, 1,76 ммоль) в DMF (1 мл) при 0°C и реакционные смеси перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. После завершения взаимодействия (контролируется посредством ТСХ) реакционную смесь гасили разбавленной HCl (1,5 н., 1 мл), разбавляли водой (5 мл) и водный слой экстрагировали EtOAc (2x10 мл). Объединенный органический слой промывали водой (10 мл), рассолом (10 мл) и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Органическую часть фильтровали, концентрировали в вакууме и полученное неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии Isolera (элюент: 20-30% EtOAc/PE; силикагель: 230-400 меш) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 31,4% (55 мг, коричневое твердое вещество).

**<sup>1</sup>H ЯМР** (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.34 (s, 1H), 7.15 (t, *J*=7,6 Гц, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.69 (t, *J*=7,2 Гц, 1H), 6.58 (d, *J*=8,4 Гц, 2H), 4.44-4.42 (m, 1H), 4.37-4.35 (m, 2H), 4.00-3.95 (m, 1H), 3.73-3.73 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.20-3.19 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.36-1.34 (m, 2H), 1.27-1.24 (m, 4H), 0.9 (t, *J*=6,8 Гц, 3H). **ЖХ-МС:** (Метод E) 522,8 (M<sup>+</sup>+H), Rt: 2,87 мин, 95,53% (макс.).

#### Промежуточное соединение 58

**Метил-3-(((S)-3-бутил-2-метил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин-8-ил)окси)-2-метоксипропаноат и метил-3-(((R)-3-бутил-2-метил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин-8-ил)окси)-2-метоксипропаноат**



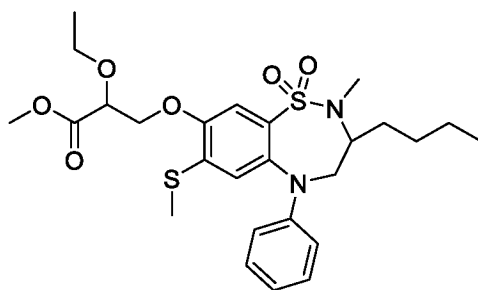
Стереизомеры 1 и 2 указанного в заголовке соединения получали из стереоизомера 1 (0,25 г) и стереоизомера 2 (0,24 г) Промежуточного соединения 56, соответственно, согласно той же методике, как описано выше для Промежуточного соединения 57. Абсолютная конфигурация этих двух стереоизомеров неизвестна.

Сtereoизомер 1: **Выход:** 54,9% (0,15 г, белое твердое вещество). **<sup>1</sup>H-ЯМР** (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.39 (s, 1H), 7.22-7.20 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.83-6.78 (m, 1H), 6.67-6.65 (m, 2H), 4.44-4.38 (m, 2H), 4.27-4.25 (m, 1H), 4.09-4.04 (m, 2H), 3.87-3.80 (m, 5H), 3.61 (s, 3H), 3.23 (s, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.75-1.70 (m, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.50-1.28 (m, 3H). **ЖХ-МС:** (Метод В) 523,1 (M<sup>+</sup>+H), Rt: 2,71 мин, 94,97% (макс.).

Сtereoизомер 2: **Выход:** 38,6% (0,1 г, белое твердое вещество). **ЖХ-МС:** (Метод В) 523,0 (M<sup>+</sup>+H), Rt: 2,71 мин, 95,14% (макс.).

#### Промежуточное соединение 59

**Метил-3-((3-бутил-2-метил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадизепин-8-ил)окси)-2-этоксипропаноат**

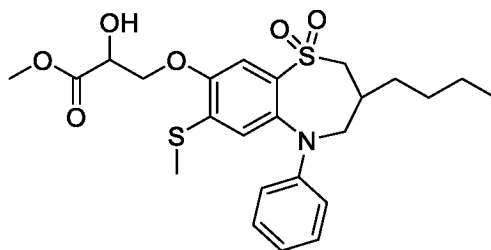


К перемешиваемому раствору метил-3-((3-бутил-2-метил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадизепин-8-ил)окси)-2-гидроксипропаноата (Промежуточное соединение 55; 140 мг, 0,28 ммоль) в DMF (3 мл) при 0°C добавляли гидрид натрия (5,5 мг, 0,14 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 5 минут. Затем добавляли по каплям этилийодид (0,11 мл, 1,38 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. После завершения взаимодействия (контролируется посредством ТСХ) реакционную смесь гасили разбавленной HCl (1,5 н., 1 мл) и водный слой экстрагировали EtOAc (2x10 мл). Объединенный органический слой промывали водой (5 мл), рассолом (5 мл) и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Органическую часть фильтровали, концентрировали в вакууме и полученное неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии Isolera (элюент: 30-45% EtOAc/PE; силикагель: 230-400 меш) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 20% (0,03 г, не совсем белая смола.)

**ЖХ-МС:** (Метод Е) 537,0 (M<sup>+</sup>+H) Rt: 3,12 мин, 73,10% (макс.).

#### Промежуточное соединение 60

**Метил-3-((3-бутил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин-8-ил)окси)-2-гидроксипропаноат**

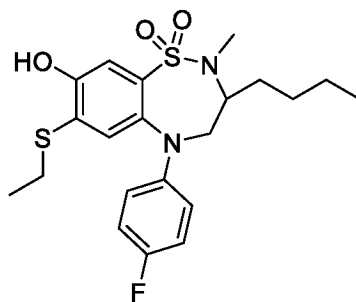


К перемешиваемому раствору 1,1-диоксида 3-бутил-8-гидрокси-7-(метилтио)-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепина (0,2 г, 0,51 ммоль) в DMF (5 мл) при 0°C добавляли метил-оксиран-2-карбоксилат (0,16 г, 1,53 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,33 г, 1,02 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Поскольку ТСХ показала неполное превращение, добавляли дополнительное количество метил-оксиран-2-карбоксилата (0,16 г, 1,53 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Хотя ТСХ показала, что не все исходное вещество израсходовано, реакционную смесь гасили разбавленной HCl (1,5 н., 5 мл) и водный слой экстрагировали EtOAc (2x15 мл). Объединенный органический слой промывали водой (5 мл), рассолом (10 мл) и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Органическую часть фильтровали, концентрировали в вакууме и полученное неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии Isolera (элюент: 40% EtOAc/PE; силикагель: 230-400 меш) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 67% (0,17 г, коричневая смола).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.42 (s, 1H), 7.28 (t, *J*=6,04 Гц, 2H), 7.17 (s, 1H), 6.68 (t, *J*=7,32 Гц, 1H), 6.55 (d, *J*=8,04 Гц, 2H), 5.91 (m, 1H), 4.52-4.49 (m, 1H), 4.37-4.31 (m, 2H), 4.29-4.26 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.69-3.68 (m, 1H), 3.34-3.32 (m, 1H), 3.18-3.01 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.39-1.18 (m, 7H), 0.92-0.89 (m, 3H). **ЖХ-МС:** (Метод E) 494,1 (M<sup>+</sup>+H) Rt: 2,44 мин, 95,67% (макс.).

#### Промежуточное соединение 61

**1,1-Диоксид 3-бутил-7-(этилтио)-5-(4-фторфенил)-8-гидрокси-2-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепина**

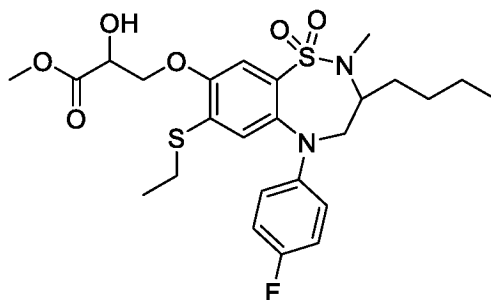


К перемешиваемому раствору 1,1-диоксида 7-бром-3-бутил-5-(4-фторфенил)-8-метокси-2-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадизепина (Промежуточное соединение 28; 0,500 г, 1,06 ммоль) в NMP (4 мл) добавляли этантилат натрия (0,45 г, 5,30 ммоль) и реакционную смесь нагревали в течение 16 ч при 100°C. После завершения взаимодействия (контролируется посредством ТСХ) реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и водный слой экстрагировали EtOAc (2x20 мл). Объединенный органический слой промывали водой (5 мл), рассолом (5 мл) и органическую часть сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Органическую часть фильтровали, концентрировали в вакууме и полученное неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии Isolera (элюент: 30-50% EtOAc/PE; силикагель: 230-400 меш) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 86% (0,4 г, желтоватое твердое вещество).

**ЖХ-МС:** (Метод А) 439,1 (M<sup>+</sup>+H) Rt: 2,69 мин, 54,66% (макс.).

#### Промежуточное соединение 62

**Метил-3-((3-бутил-7-(этилтио)-5-(4-фторфенил)-2-метил-1,1-диоксидо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадизепин-8-ил)окси)-2-гидроксипропаноат**

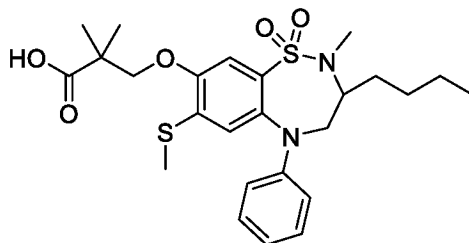


К перемешиваемому раствору 1,1-диоксида 3-бутил-7-(этилтио)-5-(4-фторфенил)-8-гидрокси-2-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадизепина (Промежуточное соединение 61; 100 мг, 0,23 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (153 мг, 0,47 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут при комнатной температуре. Затем добавляли по каплям метил-оксиран-2-карбоксилат (68,4 мг, 0,69 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 24 часов при комнатной температуре. После завершения взаимодействия (контролируется посредством ТСХ) реакционную смесь подкисляли разбавленной HCl (1,5 н., 2 мл) и водный слой экстрагировали EtOAc (2x10 мл). Объединенный органический слой промывали водой (5 мл), рассолом (5 мл) и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Органическую часть фильтровали, концентрировали в вакууме и полученное неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии Isolera (элюент: 0-20% EtOAc/PE; силикагель: 230-400 меш) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 79,6% (55 мг, белое твердое вещество).

**ЖХ-МС:** (Метод В) 541,2 ( $M^+ + H$ ) Rt: 2,65 мин, 79,63% (макс.).

### Пример 1

**3-((3-Бутил-2-метил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин-8-ил)окси)-2,2-диметилпропановая кислота**

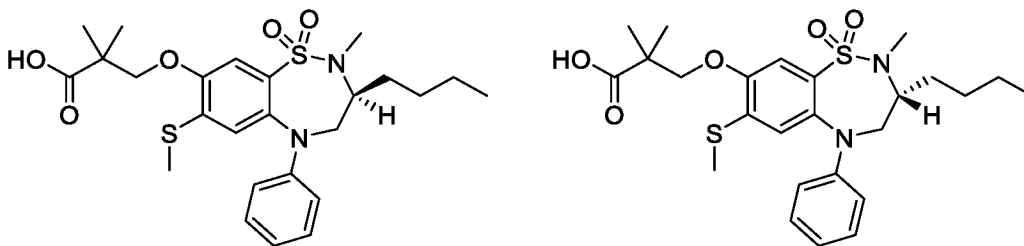


К перемешиваемому раствору метил-3-((3-бутил-2-метил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин-8-ил)окси)-2,2-диметилпропаноата (Промежуточное соединение 10; 0,15 г, 0,28 ммоль) в смеси 1,4-диоксана и воды (3:2; 5 мл) при 0°C добавляли гидроксид лития (24 мг, 0,50 ммоль) и реакцию смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. После завершения взаимодействия (контролируется посредством ТСХ) реакцию смесь подкисляли разбавленной HCl (1,5 н., 5 мл) и водный слой экстрагировали этилацетатом (2 x 10 мл). Объединенный органический слой промывали водой (5 мл) и рассолом (5 мл) и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Органическую часть фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное вещество очищали посредством преп. ВЭЖХ очистки (Метод А) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 7% (10 мг, белое твердое вещество).

**<sup>1</sup>H ЯМР** (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 12.46 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.15 (t, *J*=8,8 Гц, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.69 (t, *J*=7,2 Гц, 1H), 6.57 (d, *J*=8,4 Гц, 2H), 4.12 (s, 2H), 4.08-3.92 (m, 1H), 3.92-3.82 (m, 1H), 3.25-3.12 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.70-1.60 (m, 1H), 1.58-1.42 (m, 1H), 1.42-1.32 (m, 4H), 1.28-1.25 (m, 6H), 0.9 (t, *J*=7,2 Гц, 3H). **ЖХ-МС:** (Метод К) 506,9 ( $M^+ + H$ ), Rt: 2,85 мин, 95,20% (макс.). **ВЭЖХ:** (Метод Е) Rt: 5,85 мин, 97,92% (макс.).

### Пример 2

**(S)-3-((3-Бутил-2-метил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин-8-ил)окси)-2,2-диметилпропановая кислота и (R)-3-((3-бутил-2-метил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин-8-ил)окси)-2,2-диметилпропановая кислота**



К перемешиваемому раствору энантиомера 1 метил-3-((3-бутил-2-метил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадизепин-8-ил)-окси)-2,2-диметилпропаноата (Промежуточное соединение 11; 80 мг, 0,06 ммоль) в смеси 1,4-диоксана и воды (3:2; 5 мл) при 0°C добавляли гидроксид лития (15 мг, 0,11 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. После завершения взаимодействия (контролируется посредством ТСХ) реакционную смесь подкисляли разбавленной HCl (1,5 н., 5 мл) и водный слой экстрагировали этилацетатом (2x20 мл). Объединенный органический слой промывали водой (10 мл) и рассолом (10 мл) и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Органическую часть фильтровали, концентрировали в вакууме и полученное неочищенное вещество очищали посредством преп. ВЭЖХ очистки (Метод А) с получением энантиомера 1 указанного в заголовке соединения.

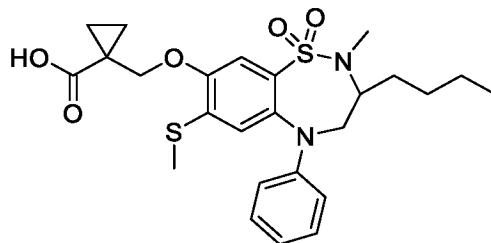
Энантиомер 2 указанного в заголовке соединения получали согласно той же методике, начиная с 0,4 г энантиомера 2 Промежуточного соединения 11. Полученное неочищенное вещество очищали посредством преп. ВЭЖХ очистки (Метод В) с получением указанного в заголовке соединения. Абсолютная конфигурация этих двух энантиомеров неизвестна.

Энантиомер 1: **Выход:** 75% (15 мг, белое твердое вещество). **<sup>1</sup>H ЯМР** (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 12.45 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.16 (t, *J*=7,6 Гц, 2H), 7.05 (, 1H), 6.70 (t, *J*=7,2 Гц, 1H), 6.58 (d, *J*=8,4 Гц, 2H), 4.12 (s, 2H), 4.1-3.98 (m, 1H), 3.98-3.8 (m, 1H), 3.3-3.1 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.65-1.64 (m, 1H), 1.51-1.49 (m, 1H), 1.28 (m, 10H), 0.94-0.90 (m, 3H). **ЖХ-МС:** (Метод К) 507,0 (M<sup>+</sup>+H), Rt: 3,04 мин, 98,00% (макс.). **ВЭЖХ:** (Метод Е) Rt: 6,02 мин, 99,04% (макс.). **Хиральная чистота:** (Метод D) Rt: 1,90 мин, 100,00% (макс.).

Энантиомер 2: **Выход:** 13% (50 мг, не совсем белое вещество). **<sup>1</sup>H ЯМР** (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 12.46 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.16 (t, *J*=7,6 Гц, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.70 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 6.58 (d, *J*=8,0 Гц, 2H), 4.12 (s, 2H), 4.1-3.98 (m, 1H), 3.98-3.8 (m, 1H), 3.25-3.1 (bs, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.7-1.45 (m, 2H), 1.4-1.2 (m, 10H), 0.94-0.92 (m, 3H). **ЖХ-МС:** (Метод Н) 507,0 (M<sup>+</sup>+H), Rt: 2,82 мин, 96,15% (макс.). **ВЭЖХ:** (Метод D) Rt: 5,94 мин, 95,57% (макс.). **Хиральная чистота:** (Метод D) Rt: 2,61 мин, 97,52% (макс.).

### Пример 3

**1-(((3-Бутил-2-метил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин-8-ил)окси)метил)циклопропан-1-карбоновая кислота**

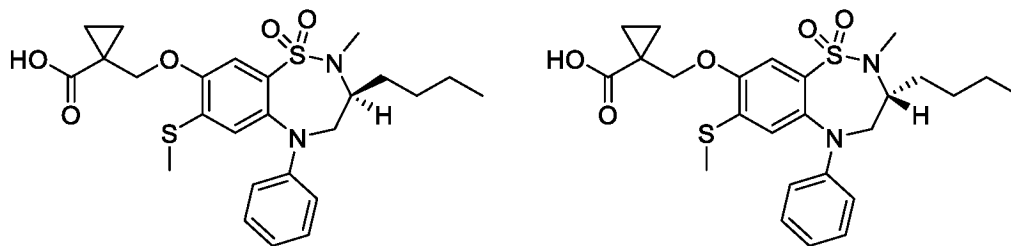


К перемешиваемому раствору этил-1-(((3-бутил-2-метил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин-8-ил)окси)метил)-циклопропан-1-карбоксилата (Промежуточное соединение 12; 0,12 г, 0,23 ммоль) в смеси 1,4-диоксана и воды (3:2, 5 мл) при 0°C добавляли гидроксид лития (10,79 мг, 0,45 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. После завершения взаимодействия (контролируется посредством ТСХ) реакционную смесь подкисляли разбавленной HCl (1,5 н., 3 мл) и водный слой экстрагировали этилацетатом (2x10 мл). Объединенный органический слой промывали водой (5 мл) и рассолом (5 мл) и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Органическую часть фильтровали, концентрировали в вакууме и полученное неочищенное вещество очищали посредством преп. ВЭЖХ очистки (Метод А) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 22% (25 мг, белое твердое вещество).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.40 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.16 (t, *J*=8,4 Гц, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.70 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 6.58 (d, *J*=8,0 Гц, 2H), 4.27 (dd, *J*=3,6, 10,0 Гц, 2H), 4.04-3.99 (m, 1H), 3.90 (bs, 1H), 3.15 (bs, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.65-1.62 (m, 1H), 1.51-1.50 (m, 1H), 1.47-1.45 (m, 4H), 1.24-1.23 (m, 2H), 1.15-1.12 (m, 2H), 0.94-0.92 (m, 3H). **ЖХ-МС:** (Метод К) 505,3 (M<sup>+</sup>+H), Rt: 2,76 мин, 99,10% (макс.). **ВЭЖХ:** (Метод Е) Rt: 5,70 мин, 98,59% (макс.).

#### Пример 4

**(S)-1-(((3-Бутил-2-метил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин-8-ил)окси)метил)циклопропан-1-карбоновая кислота и (R)-1-(((3-бутил-2-метил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин-8-ил)окси)метил)циклопропан-1-карбоновая кислота**



К перемешиваемому раствору энантиомера 1 этил-1-(((3-бутил-2-метил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепин-8-ил)-окси)метил)циклопропан-1-карбоксилата (Промежуточное соединение 13; 0,12 г, 0,23 ммоль) в смеси 1,4-диоксана и воды (3:2; 5 мл) добавляли гидроксид лития (10,79 мг, 0,45 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. После завершения взаимодействия (контролируется посредством ТСХ) реакционную смесь подкисляли разбавленной HCl (1,5 н., 3 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (2x10 мл) и объединенный органический слой промывали водой (5 мл) и рассолом (5 мл) и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Органическую часть фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное вещество очищали посредством преп. ВЭЖХ очистки (Метод А) с получением указанного в заголовке соединения.

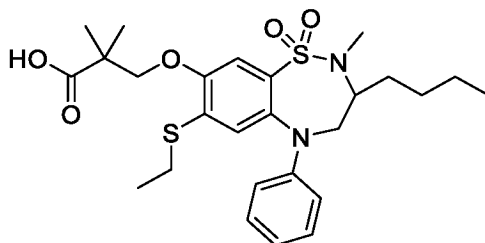
Энантиомер 2 указанного в заголовке соединения получали согласно той же методике, начиная с 0,13 г энантиомера 2 Промежуточного соединения 13. Абсолютная конфигурация этих двух энантиомеров неизвестна.

Энантиомер 1: **Выход:** 26% (30 мг, белое твердое вещество). **<sup>1</sup>H ЯМР** (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.47 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.16 (t, *J*=8,4 Гц, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.70 (t, *J*=7,2 Гц, 1H), 6.57 (d, *J*=8,0 Гц, 2H), 4.28 - 4.26 (m, 2H), 4.02 (m, 1H), 3.89 (bs, 1H), 3.47 (bs, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.63-1.62 (m, 1H), 1.51-1.50 (m, 1H), 1.36-1.35 (m, 4H), 1.23-1.22 (m, 2H), 1.10-1.09 (m, 2H), 0.94-0.92 (m, 3H). **ЖХ-МС:** (Метод К) 505,0 (M<sup>+</sup>+H), Rt: 3,01 мин, 96,72% (макс.). **ВЭЖХ:** (Метод Е) Rt: 5,61 мин, 97,75% (макс.). **Хиральная чистота:** (Метод Н) Rt: 3,19 мин, 99,69% (макс.).

Энантиомер 2: **Выход:** 20% (25 мг, белое твердое вещество). **<sup>1</sup>H ЯМР** (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.44 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.16 (t, *J*=7,2 Гц, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.71 (t, *J*=7,2 Гц, 1H), 6.58 (d, *J*=8,4 Гц, 2H), 4.27 (m, 2H), 4.02 (m, 1H), 3.90 (bs, 1H), 3.21 (bs, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.65-1.62 (m, 1H), 1.50-1.49 (m, 1H), 1.37-1.35 (m, 4H), 1.24-1.23 (m, 2H), 1.11-1.10 (m, 2H), 0.94-0.92 (m, 3H). **ЖХ-МС:** (Метод К) 505,0 (M<sup>+</sup>+H), Rt: 3,01 мин, 97,62% (макс.). **ВЭЖХ:** (Метод Е) Rt: 5,61 мин, 98,84% (макс.). **Хиральная чистота:** (Метод Н) Rt: 4,18 мин, 99,55% (макс.).

**Пример 5**

**3-((3-Бутил-7-(этилтио)-2-метил-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин-8-ил)окси)-2,2-диметилпропановая кислота**

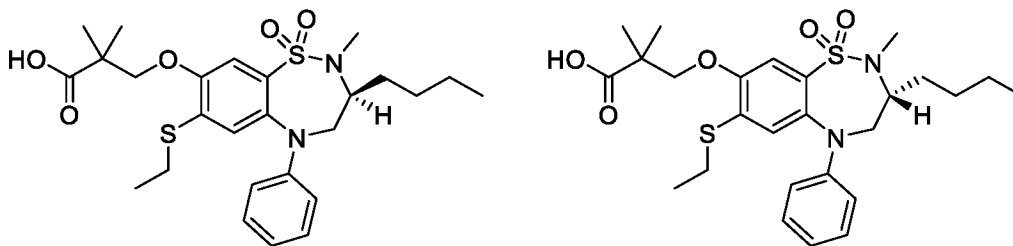


К перемешиваемому раствору метил-3-((3-бутил-7-(этилтио)-2-метил-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин-8-ил)окси)-2,2-диметилпропаноата (Промежуточное соединение 15; 0,16 г, 0,30 ммоль) в смеси 1,4-диоксана и воды (3:2, 5 мл) при 0°C добавляли гидроксид лития (0,02 г, 0,60 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. После завершения взаимодействия (контролируется посредством ТСХ) реакционную смесь подкисляли разбавленной HCl (1,5 н., 5 мл) и водный слой экстрагировали этилацетатом (2x10 мл). Объединенный органический слой промывали водой (10 мл) и рассолом (10 мл) и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Органическую часть фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное вещество очищали посредством преп. ВЭЖХ очистки (Метод А) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 38% (60 мг, белое твердое вещество).

**<sup>1</sup>H ЯМР** (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 12.45 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.16 (t, *J*=7,6 Гц, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.71 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 6.59 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 4.11 (s, 2H), 4.05-3.85 (m, 2H), 3.25-3.15 (m, 1H), 3.02-2.8 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.7-1.45 (m, 2H), 1.42-1.3 (m, 5H), 1.28 (m, 1H), 1.27 (s, 6H), 1.21 (t, *J*=7,60 Гц, 3H), 0.92 (t, *J*=6,8 Гц, 3H). **ЖХ-МС:** (Метод В) 521,0 (M<sup>+</sup>+H), Rt: 2,05 мин, 96,18% (макс.). **ВЭЖХ:** (Метод Е) Rt: 5,94 мин, 97,88% (макс.).

**Пример 6**

**(S)-3-((3-Бутил-7-(этилтио)-2-метил-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин-8-ил)окси)-2,2-диметилпропановая кислота и (R)-3-((3-бутил-7-(этилтио)-2-метил-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин-8-ил)окси)-2,2-диметилпропановая кислота**



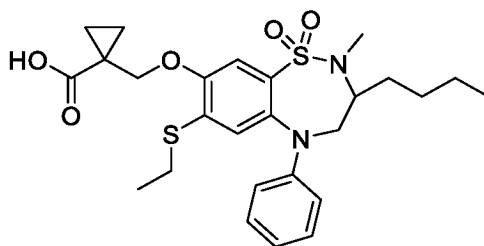
Два энантиомера рацемической 3-((3-бутил-7-(этилтио)-2-метил-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотриадиазепин-8-ил)окси)-2,2-диметилпропановой кислоты (Пример 5; 50 мг, 0,09 ммоль) разделяли посредством оборудования для хиральной СФХ (Метод F). Это вещество концентрировали в вакууме при 40°C. Первая элюируемая фракция соответствовала энантиомеру 1, а вторая элюируемая фракция соответствовала энантиомеру 2. Абсолютная конфигурация этих двух энантиомеров неизвестна.

Энантиомер 1: **Выход:** 37% (20 мг, не совсем белое вещество). **<sup>1</sup>H ЯМР** (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.29 (s, 1H), 7.15 (t, *J*=8,8 Гц, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.70 (t, *J*=7,2 Гц, 1H), 6.59 (d, *J*=8,0 Гц, 2H), 4.11 (s, 2H), 4.05-3.83 (m, 2H), 3.28-3.12 (m, 1H), 2.95-2.82 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.68-1.55 (m, 1H), 1.55-1.45 (m, 1H), 1.42-1.32 (m, 4H), 1.32-1.22 (m, 6H), 1.20 (t, *J*=7,20 Гц, 3H), 0.95-0.88 (m, 3H). **ЖХ-МС:** (Метод К) 521,2 (M<sup>+</sup>+H), Rt: 3,13 мин, 98,08% (макс.). **ВЭЖХ:** (Метод Е) Rt: 5,91 мин, 91,39% (макс.). **Хиральная СФХ:** (Метод Н) Rt: 1,72 мин, 95,81% (макс.).

Энантиомер 2: **Выход:** 23% (15 мг, не совсем белое вещество). **<sup>1</sup>H ЯМР** (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 12.45 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.15 (t, *J*=8,8 Гц, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.70 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 6.59 (d, *J*=8,0 Гц, 2H), 4.11 (s, 2H), 4.08-3.80 (m, 2H), 3.28-3.12 (m, 1H), 2.92-2.82 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.68-1.58 (m, 1H), 1.58-1.45 (m, 1H), 1.42-1.32 (m, 4H), 1.32-1.22 (m, 6H), 1.2 (t, *J*=7,2 Гц, 3H), 0.95-0.88 (m, 3H). **ЖХ-МС:** (Метод D) 521,0 (M<sup>+</sup>+H), Rt: 3,13 мин, 94,38% (макс.). **ВЭЖХ:** (Метод Е) Rt: 5,93 мин, 94,93% (макс.). **Хиральная СФХ:** (Метод Н) Rt: 2,30 мин, 95,03% (макс.).

### Пример 7

1-(((3-Бутил-7-(этилтио)-2-метил-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотриадиазепин-8-ил)окси)метил)циклопропан-1-карбоновая кислота

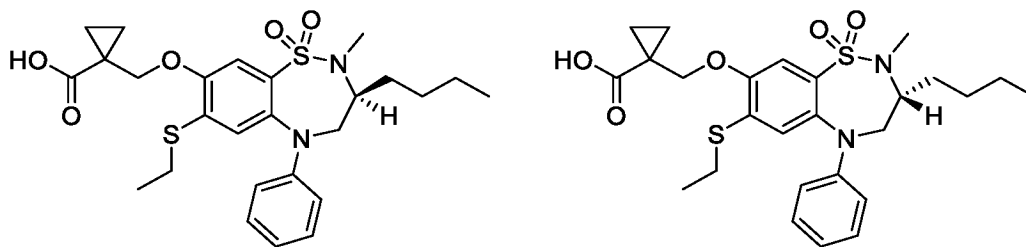


К перемешиваемому раствору этил-1-(((3-бутил-7-(этилтио)-2-метил-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин-8-ил)окси)метил)-циклопропан-1-карбоксилата (Промежуточное соединение 16; 0,05 г, 0,091 ммоль) в смеси 1,4-диоксана и воды (3:2, 5 мл) при 0°C добавляли гидроксид лития (4,38 мг, 0,18 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. После завершения взаимодействия (контролируется посредством ТСХ) реакционную смесь подкисляли разбавленной HCl (1,5 н., 3 мл) и водный слой экстрагировали этилацетатом (2x10 мл). Объединенный органический слой промывали водой (5 мл) и рассолом (5 мл) и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Органическую часть фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное вещество очищали посредством преп. ВЭЖХ очистки (Метод А) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 30% (15 мг, белое твердое вещество).

**<sup>1</sup>H ЯМР** (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.46 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.15 (t, *J*=7,6 Гц, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.70 (t, *J*=7,2 Гц, 1H), 6.58 (d, *J*=8,0 Гц, 2H), 4.29-4.20 (m, 2H), 4.04-4.00 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 2.88 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.65-1.60 (m, 1H), 1.54-1.49 (m, 1H), 1.35 (m, 4H), 1.24-1.18 (m, 5H), 1.09 (m, 2H), 0.93 (m, 3H). **ЖХ-МС:** (Метод К) 519,2 (M<sup>+</sup>+H), Rt: 2,83 мин, 94,83% (макс.). **ВЭЖХ:** (Метод Е) Rt: 5,79 мин, 94,74% (макс.).

### Пример 8

**(S)-1-(((3-Бутил-7-(этилтио)-2-метил-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин-8-ил)окси)метил)циклопропан-1-карбоновая кислота и (R)-1-(((3-бутил-7-(этилтио)-2-метил-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин-8-ил)окси)метил)циклопропан-1-карбоновая кислота**



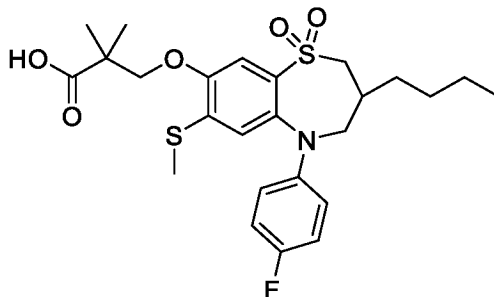
Два энантиомера рацемической 1-(((3-бутил-7-(этилтио)-2-метил-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин-8-ил)окси)метил)циклопропан-1-карбоновой кислоты (Пример 7; 60 мг, 0,12 ммоль) разделяли посредством оборудования для хиральной СФХ (Метод Н). Это вещество концентрировали в вакууме при 40°C. Первая элюируемая фракция соответствовала энантиомеру 1, а вторая элюируемая фракция соответствовала энантиомеру 2. Абсолютная конфигурация этих двух энантиомеров неизвестна.

Энантиомер 1: **Выход:** 24% (15 мг, не совсем белое вещество). **<sup>1</sup>H ЯМР** (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 12.43 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.15 (t, *J*=8,8 Гц, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.70 (t, *J*=7,2 Гц, 1H), 6.58 (d, *J*=8,4 Гц, 2H), 4.24 (m, 2H), 4.10-3.95 (m, 1H), 3.95-3.80 (m, 1H), 3.28-3.12 (m, 1H), 2.98-2.84 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.70-1.58 (m, 1H), 1.58-1.45 (m, 1H), 1.40-1.32 (m, 4H), 1.28-1.18 (m, 5H), 1.15-1.05 (m, 2H), 0.9 (t, *J*=6,8 Гц, 3H). **ЖХ-МС:** (Метод А) 519,2 (M<sup>+</sup>+H), Rt: 3,15 мин, 97,05% (макс.). **ВЭЖХ:** (Метод Е) Rt: 5,94 мин, 97,46% (макс.). **Хиральная СФХ:** (Метод К) Rt: 2,87 мин, 99,75% (макс.).

Энантиомер 2: **Выход:** 23% (15 мг, не совсем белое вещество). **<sup>1</sup>H ЯМР** (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 12.43 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.15 (t, *J*=7,6 Гц, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.70 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 6.58 (d, *J*=8,0 Гц, 2H), 4.35-4.12 (m, 2H), 4.10-3.98 (m, 1H), 3.98-3.80 (m, 1H), 3.28-3.10 (m, 1H), 2.89 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.68-1.58 (m, 1H), 1.58-1.45 (m, 1H), 1.45-1.30 (m, 4H), 1.28-1.18 (m, 5H), 1.15-1.05 (m, 2H), 1.00-0.85 (m, 3H). **ЖХ-МС:** (Метод А) 519,1 (M<sup>+</sup>+H), Rt: 2,70 мин, 95,84% (макс.). **ВЭЖХ:** (Метод Е) Rt: 5,79 мин, 94,28% (макс.). **Хиральная СФХ:** (Метод К) Rt: 3,61 мин, 99,46% (макс.).

### Пример 9

**3-((3-Бутил-5-(4-фторфенил)-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин-8-ил)окси)-2,2-диметилпропановая кислота**



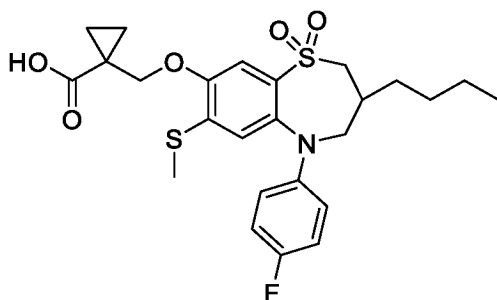
К перемешиваемому раствору метил-3-((3-бутил-5-(4-фторфенил)-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин-8-ил)окси)-2,2-диметилпропаноата (Промежуточное соединение 21; 0,12 г, 0,23 ммоль) в смеси 1,4-диоксана и воды (3:2; 5 мл) при 0°C добавляли гидроксид лития (10,97 мг, 0,46 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. После завершения взаимодействия (контролируется посредством ТСХ) реакционную смесь подкисляли разбавленной HCl (1,5 н., 5 мл) и водный слой экстрагировали этилацетатом (2x10 мл). Объединенный органический слой промывали водой (5 мл) и рассолом (5 мл) и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Органическую часть фильтровали, концентрировали в вакууме и полученное неочищенное вещество очищали посредством преп. ВЭЖХ очистки (Метод А)

с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 17% (20 мг, белое твердое вещество).

**<sup>1</sup>H ЯМР** (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 12.43 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.03-6.97 (m, 3H), 6.58-6.54 (m, 2H), 4.25-4.08 (m, 3H), 3.50-3.35 (m, 1H), 3.25-3.02 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.32-2.20 (m, 1H), 1.38-1.35 (m, 4H), 1.32-1.27 (m, 8H), 0.91 (t, *J*=7,20 Гц, 3H). **ЖХ-МС:** (Метод А) 510,0 (M<sup>+</sup>+H), Rt: 3,03 мин, 98,51% (макс.). **ВЭЖХ:** (Метод Е) Rt: 5,67 мин, 99,12% (макс.).

#### Пример 10

**1-(((3-Бутил-5-(4-фторфенил)-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин-8-ил)окси)метил)циклопропан-1-карбоновая кислота**

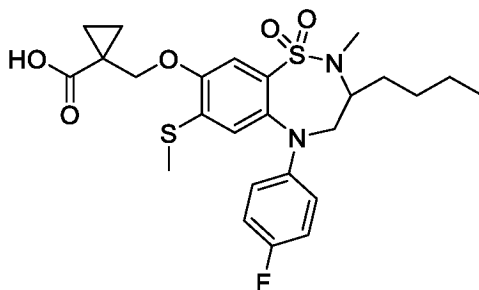


К перемешиваемому раствору этил-1-(((3-бутил-5-(4-фторфенил)-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин-8-ил)окси)метил)циклопропан-1-карбоксилата (Промежуточное соединение 22; 0,1 г, 0,19 ммоль) в смеси 1,4-диоксана и воды (5:1, 6 мл) при 0°C добавляли гидроксид лития (8,94 мг, 0,373 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. После завершения взаимодействия (контролируется посредством ТСХ) реакционную смесь подкисляли разбавленной HCl (1,5 н., 3 мл) и водный слой экстрагировали этилацетатом (2x10 мл). Объединенный органический слой промывали водой (5 мл) и рассолом (5 мл) и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Органическую часть фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное вещество очищали посредством преп. ВЭЖХ очистки (Метод А) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 15% (15 мг, белое твердое вещество).

**<sup>1</sup>H ЯМР** (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 12.43 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.03-6.97 (m, 3H), 6.57-6.54 (m, 2H), 4.32-4.12 (m, 3H), 3.50-3.38 (m, 1H), 3.25-3.00 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.32-2.20 (m, 1H), 1.45-1.20 (m, 8H), 1.12-1.08 (m, 2H), 0.90 (t, *J*=7,20 Гц, 3H). **ЖХ-МС:** (Метод А) 508,1 (M<sup>+</sup>+H), Rt: 2,96 мин, 94,20% (макс.). **ВЭЖХ:** (Метод Е) Rt: 5,53 мин, 94,35% (макс.).

#### Пример 11

**1-(((3-Бутил-5-(4-фторфенил)-2-метил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин-8-ил)окси)метил)циклопропан-1-карбоновая кислота**

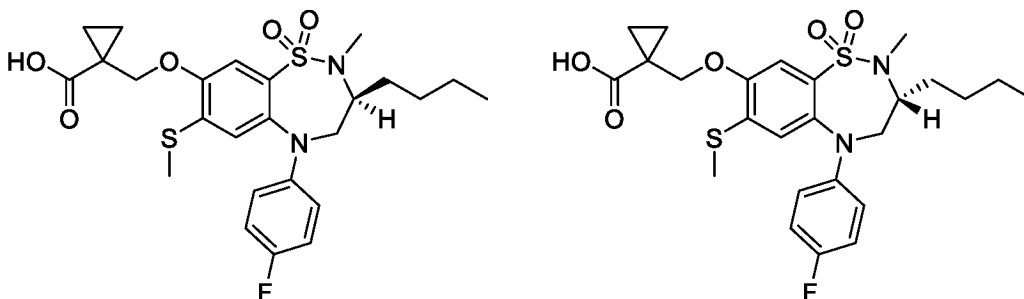


К перемешиваемому раствору этил-1-(((3-бутил-5-(4-фторфенил)-2-метил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин-8-ил)окси)метил)-циклопропан-1-карбоксилата (Промежуточное соединение 30; 80 мг, 0,15 ммоль) в смеси 1,4-диоксана и воды (3:2, 5 мл) при 0°C добавляли гидроксид лития (6,96 мг, 0,29 ммоль) и реакцию смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. После завершения взаимодействия (контролируется посредством ТСХ) реакцию смесь подкисляли разбавленной HCl (1,5 н., 3 мл) и водный слой экстрагировали этилацетатом (2x10 мл). Объединенный органический слой промывали водой (5 мл) и рассолом (5 мл) и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Органическую часть фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное вещество очищали посредством преп. ВЭЖХ очистки (Метод А) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 29% (22 мг, белое твердое вещество).

**<sup>1</sup>H ЯМР** (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 12.45 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.10-6.82 (m, 3H), 6.72-6.48 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 4.05-3.92 (m, 1H), 3.92-3.80 (m, 1H), 3.28-3.10 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.68-1.55 (m, 1H), 1.55-1.42 (m, 1H), 1.42-1.28 (m, 4H), 1.28-1.18 (m, 2H), 1.18-1.02 (m, 2H), 1.00-0.82 (m, 3H). **ЖХ-МС:** (Метод В) 523,0 (M<sup>+</sup>+H), Rt: 2,10 мин, 98,06% (макс.). **ВЭЖХ:** (Метод Е) Rt: 5,75 мин, 99,00% (макс.).

### Пример 12

**(S)-1-(((3-Бутил-5-(4-фторфенил)-2-метил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин-8-ил)окси)метил)циклопропан-1-карбоновая кислота и (R)-1-(((3-бутил-5-(4-фторфенил)-2-метил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин-8-ил)окси)метил)циклопропан-1-карбоновая кислота**



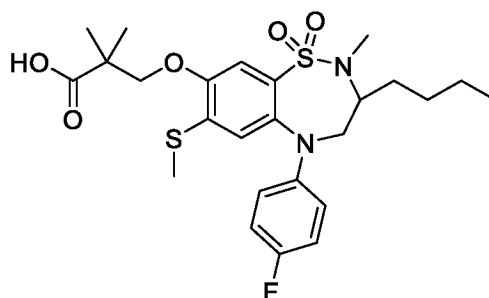
Два энантиомера рацемической 1-(((3-бутил-5-(4-фторфенил)-2-метил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадизепин-8-ил)окси)метил)-циклопропан-1-карбоновой кислоты (Пример 11; 40 мг, 0,077 ммоль) разделяли посредством оборудования для хиральной СФХ (Метод А). Это вещество концентрировали в вакууме при 40°C. Первая элюируемая фракция соответствовала энантиомеру 1, а вторая элюируемая фракция соответствовала энантиомеру 2. Абсолютная конфигурация этих двух энантиомеров неизвестна.

Энантиомер 1: **Выход:** 25% (10 мг, белое твердое вещество). **<sup>1</sup>H ЯМР** (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 12.44 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.02-7.01 (m, 3H), 6.59 (m, 2H), 4.26 (m, 2H), 4.05-3.98 (m, 1H), 3.92-3.82 (m, 1H), 3.2-3.15 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.68-1.55 (m, 1H), 1.55-1.48 (m, 1H), 1.4-1.3 (m, 4H), 1.25-1.18 (m, 2H), 1.12-1.05 (m, 2H), 0.98-0.88 (m, 3H). **ЖХ-МС:** (Метод А) 523,1 (M<sup>+</sup>+H), Rt: 3,05 мин, 97,58% (макс.). **ВЭЖХ:** (Метод Е) Rt: 5,66 мин, 99,56% (макс.). **Хиральная СФХ:** (Метод U) Rt: 2,37 мин, 99,39% (макс.).

Энантиомер 2: **Выход:** 36% (15 мг, белое твердое вещество). **<sup>1</sup>H ЯМР** (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 12.45 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.10-6.90 (m, 3H), 6.65-6.48 (m, 2H), 4.32-4.18 (m, 2H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.90-3.82 (m, 1H), 3.25-3.15 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.65-1.55 (m, 1H), 1.55-1.45 (m, 1H), 1.42-1.28 (m, 4H), 1.28-1.20 (m, 2H), 1.15-1.05 (m, 2H), 0.9 (t, *J*=6,8 Гц, 3H). **ЖХ-МС:** (Метод А) 523,1 (M<sup>+</sup>+H), Rt: 3,05 мин, 96,30% (макс.). **ВЭЖХ:** (Метод Е) Rt: 5,62 мин, 95,65% (макс.). **Хиральная СФХ:** (Метод U) Rt: 2,93 мин, 99,67% (макс.).

### Пример 13

**3-((3-Бутил-5-(4-фторфенил)-2-метил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадизепин-8-ил)окси)-2,2-диметилпропановая кислота**

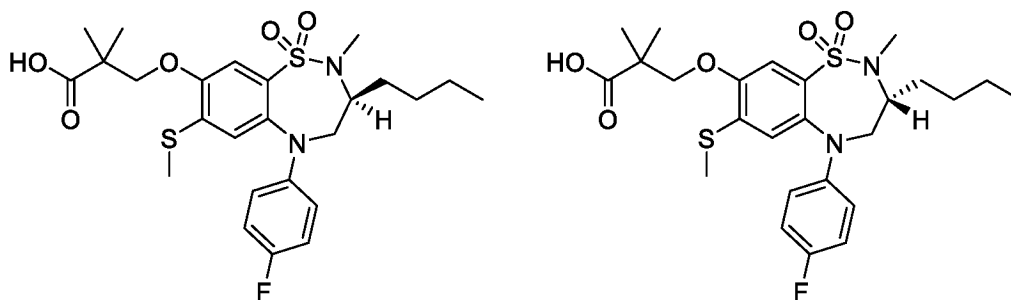


К перемешиваемому раствору метил-3-((3-бутил-5-(4-фторфенил)-2-метил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин-8-ил)окси)-2,2-диметилпропаноата (Промежуточное соединение 31; 0,04 г, 0,074 ммоль) в смеси 1,4-диоксана и воды (5:1, 6 мл) при 0°C добавляли гидроксид лития (3,56 мг, 0,15 ммоль) и реакцию смесь перемешивали в течение 12 часов при комнатной температуре. После завершения взаимодействия (контролируется посредством ТСХ) реакцию смесь подкисляли разбавленной HCl (1,5 н., 5 мл) и водный слой экстрагировали этилацетатом (2x10 мл). Объединенный органический слой промывали водой (5 мл) и рассолом (5 мл) и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Органическую часть фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное вещество очищали посредством преп. ВЭЖХ очистки (Метод А) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 25% (10 мг, белое твердое вещество).

**<sup>1</sup>H ЯМР** (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 12.46 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.13-6.82 (m, 3H), 6.70-6.40 (m, 2H), 4.11 (s, 2H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.95-3.75 (m, 1H), 3.30-3.15 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.72-1.55 (m, 1H), 1.55-1.42 (m, 1H), 1.40-1.30 (m, 4H), 1.30-1.25 (m, 6H), 0.95-0.88 (m, 3H). **ЖХ-МС:** (Метод А) 524,8 (M<sup>+</sup>), Rt: 2,74 мин, 95,76% (макс.). **ВЭЖХ:** (Метод Е) Rt: 5,75 мин, 96,44% (макс.).

#### Пример 14

**(S)-3-((3-Бутил-5-(4-фторфенил)-2-метил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин-8-ил)окси)-2,2-диметилпропановая кислота и (R)-3-((3-бутил-5-(4-фторфенил)-2-метил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин-8-ил)окси)-2,2-диметилпропановая кислота**



Два энантиомера рацемической 3-((3-бутил-5-(4-фторфенил)-2-метил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин-8-ил)окси)-2,2-диметилпропановой кислоты (Пример 13; 0,025 г, 0,143 ммоль) разделяли посредством оборудования для хиральной СФХ (Метод G). Это вещество концентрировали в вакууме при 40°C. Первая элюируемая фракция соответствовала энантиомеру 1, а вторая

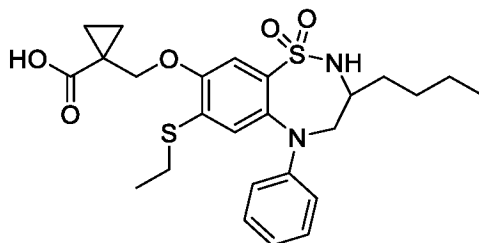
элюируемая фракция соответствовала энантиомеру 2. Абсолютная конфигурация этих двух энантиомеров неизвестна.

Энантиомер 1: **Выход:** 33,2% (0,025 г, не совсем белое твердое вещество). **<sup>1</sup>H-ЯМР** (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 12.46 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.02-7.01 (m, 1H), 6.98-6.96 (m, 2H), 6.59-6.56 (m, 2H), 4.11 (s, 2H), 4.01-3.97 (m, 1H), 3.86 (s, 1H), 3.24-3.21 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.60-1.41 (m, 2H), 1.35-1.34 (m, 4H), 1.27 (s, 6H), 0.93-0.91 (m, 3H). **ЖХ-МС:** (Метод А) 525,1 (M<sup>+</sup>+H), Rt: 3,18 мин, 99,48% (макс.). **ВЭЖХ:** (Метод В) Rt: 5,88 мин, 99,62% (макс.). **Хиральная ВЭЖХ:** (Метод G) Rt: 1,65 мин, 100% (макс.)

Энантиомер 2: **Выход:** 26,6% (0,020 г, не совсем белое твердое вещество). **<sup>1</sup>H-ЯМР** (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 12.46 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.02-7.01 (m, 1H), 6.98-6.96 (m, 2H), 6.59-6.57 (m, 2H), 4.11 (s, 2H), 4.01-3.97 (m, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.24-3.23 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.60 (s, 2H), 1.35 (s, 4H), 1.27-1.24 (m, 6H), 0.93-0.91 (m, 3H). **ЖХ-МС:** (Метод А) 525,2 (M<sup>+</sup>+H), Rt: 3,17 мин, 98,37% (макс.). **ВЭЖХ:** (Метод В) Rt: 5,88 мин, 99,71% (макс.). **Хиральная ВЭЖХ** (Метод G) Rt: 2,22 мин, 99,76% (макс.)

### Пример 15

**1-(((3-Бутил-7-(этилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадизепин-8-ил)окси)метил)циклопропан-1-карбоновая кислота**

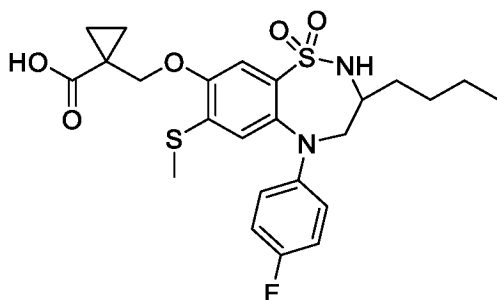


К перемешиваемому раствору этил-1-(((3-бутил-7-(этилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадизепин-8-ил)окси)метил)циклопропан-1-карбоксилата (Промежуточное соединение 41; 0,05 г, 0,09 ммоль) в смеси 1,4-диоксана и воды (5:1, 6 мл) при 0°C добавляли гидроксид лития (4,50 мг, 0,19 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 12 часов при комнатной температуре. После завершения взаимодействия (контролируется посредством ТСХ) реакционную смесь подкисляли разбавленной HCl (1,5 н., 3 мл) и водный слой экстрагировали этилацетатом (2x10 мл). Объединенный органический слой промывали водой (5 мл) и рассолом (5 мл) и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Органическую часть фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное вещество очищали посредством преп. ВЭЖХ очистки (Метод А) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 20% (10 мг, белое твердое вещество).

**<sup>1</sup>H ЯМР** (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 12.45 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.25 (d, *J*=9,2 Гц, 1H), 7.14 (t, *J*=8,4 Гц, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.69 (t, *J*=7,2 Гц, 1H), 6.57 (d, *J*=8,4 Гц, 2H), 4.45-4.30 (m, 1H), 4.30-4.15 (m, 2H), 3.52-3.42 (m, 1H), 2.95-2.80 (m, 3H), 1.70-1.52 (m, 2H), 1.52-1.38 (m, 4H), 1.35-1.28 (m, 2H), 1.25-1.22 (m, 3H), 1.12-1.08 (m, 2H), 0.9 (t, *J*=7,2 Гц, 3H). **ЖХ-МС:** (Метод А) 505,1 (M<sup>+</sup>+H), Rt: 2,52 мин, 92,00% (макс.). **ВЭЖХ:** (Метод Е) Rt: 5,55 мин, 92,07% (макс.).

### Пример 16

**1-(((3-Бутил-5-(4-фторфенил)-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин-8-ил)окси)метил)циклопропан-1-карбоновая кислота**



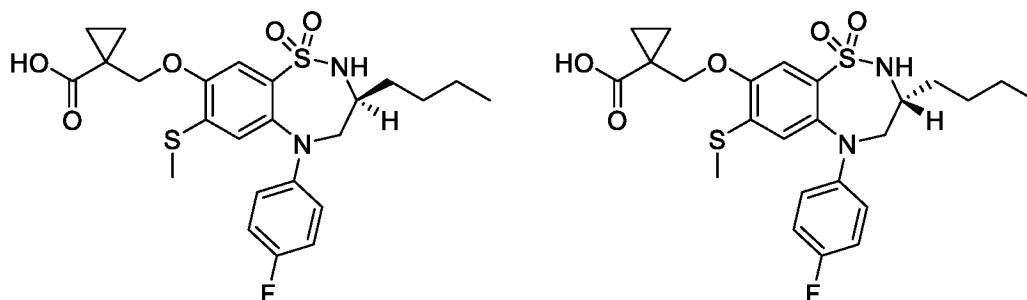
К перемешиваемому раствору этил-1-(((3-бутил-5-(4-фторфенил)-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин-8-ил)окси)метил)циклопропан-1-карбоксилата (Промежуточное соединение 45; 0,03 г, 0,06 ммоль) в смеси 1,4-диоксана и воды (5:1, 6 мл) при 0°C добавляли гидроксид лития (2,68 мг, 0,11 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 12 часов при комнатной температуре. После завершения взаимодействия (контролируется посредством ТСХ) реакционную смесь подкисляли разбавленной HCl (1,5 н., 3 мл) и водный слой экстрагировали этилацетатом (2x10 мл). Объединенный органический слой промывали водой (5 мл) и рассолом (5 мл) и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Органическую часть фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное вещество очищали посредством преп. ВЭЖХ очистки (Метод А) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 33% (10 мг, белое твердое вещество).

**<sup>1</sup>H ЯМР** (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 12.51 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.32 (d, *J*=9,6 Гц, 1H), 7.12-6.98 (m, 3H), 6.72-6.55 (m, 2H), 4.42-4.22 (m, 3H), 3.52-3.48 (m, 1H), 2.92-2.88 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.70-1.25 (m, 10H), 1.00-0.92 (m, 3H). **ЖХ-МС:** (Метод А) 509,1 (M<sup>+</sup>+H), Rt: 2,41 мин, 91,15% (макс.). **ВЭЖХ:** (Метод Е) Rt: 5,40 мин, 93,38% (макс.).

### Пример 17

**(S)-1-(((3-Бутил-5-(4-фторфенил)-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин-8-ил)окси)метил)циклопропан-1-карбоновая кислота и (R)-1-**

**(((3-бутил-5-(4-фторфенил)-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепин-8-ил)окси)метил)циклопропан-1-карбоновая кислота**



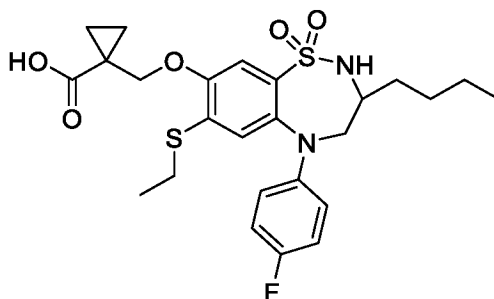
Два энантиомера рацемической 1-(((3-бутил-5-(4-фторфенил)-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепин-8-ил)окси)метил)циклопропан-1-карбоновой кислоты (Пример 16; 0,1 г, 0,19 ммоль) разделяли с использованием оборудования для хиральной СФХ (Метод М). Это вещество концентрировали в вакууме при 40°C. Первая элюируемая фракция соответствовала энантиомеру 1, а вторая элюируемая фракция соответствовала энантиомеру 2. Абсолютная конфигурация этих двух энантиомеров неизвестна.

Энантиомер 1: **Выход:** 40% (40 мг, не совсем белое вещество). **<sup>1</sup>H ЯМР** (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 12.45 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.26 (d, *J*=9,2 Гц, 1H), 7.05-6.95 (m, 3H), 6.62-6.48 (m, 2H), 4.38-4.15 (m, 3H), 3.48-3.40 (m, 1H), 2.95-2.78 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.65-1.42 (m, 2H), 1.42-1.28 (m, 4H), 1.28-1.20 (m, 2H), 1.15-1.05 (m, 2H), 0.90 (t, *J*=7,20 Гц, 3H). **ЖХ-МС:** (Метод К) 509,2 (M<sup>+</sup>+H), Rt: 2,40 мин, 98,25% (макс.). **ВЭЖХ:** (Метод Е) Rt: 5,51 мин, 99,22% (макс.). **Хиральная СФХ:** (Метод G) Rt: 1,41 мин, 100% (макс.).

Энантиомер 2: **Выход:** 40% (40 мг, не совсем белое вещество). **<sup>1</sup>H ЯМР** (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 12.45 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.26 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 7.10-7.92 (m, 3H), 6.65-6.48 (m, 2H), 4.38-4.18 (m, 3H), 3.52-3.42 (m, 1H), 2.95-2.78 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.65-1.45 (m, 2H), 1.45-1.30 (m, 4H), 1.28-1.20 (m, 2H), 1.15-1.05 (m, 2H), 0.90 (t, *J*=6,80 Гц, 3H). **ЖХ-МС:** (Метод В) 508,9 (M<sup>+</sup>+H), Rt: 1,88 мин, 96,57% (макс.). **ВЭЖХ:** (Метод Е) Rt: 5,51 мин, 98,55% (макс.). **Хиральная СФХ:** (Метод G) Rt: 2,13 мин, 99,05% (макс.).

### Пример 18

**1-(((3-Бутил-7-(этилтио)-5-(4-фторфенил)-1,1-диоксидо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепин-8-ил)окси)метил)циклопропан-1-карбоновая кислота**

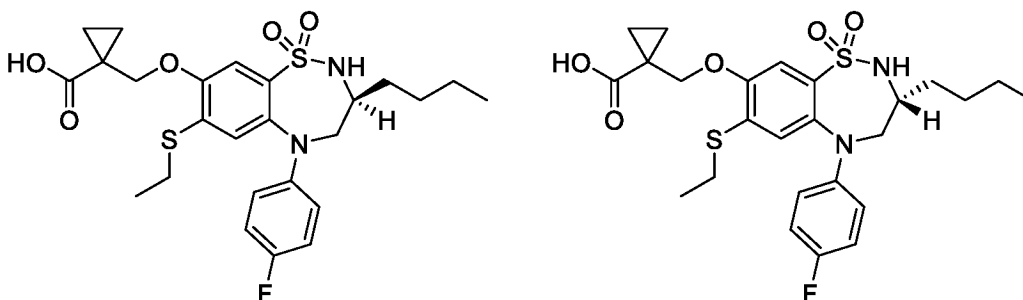


К перемешиваемому раствору этил-1-(((3-бутил-7-(этилтио)-5-(4-фторфенил)-1,1-диоксидо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин-8-ил)окси)метил)циклопропан-1-карбоксилата (Промежуточное соединение 47; 0,07 г, 0,13 ммоль) в смеси 1,4-диоксана и воды (5:1, 6 мл) при 0°C добавляли гидроксид лития (6,09 мг, 0,25 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. После завершения взаимодействия (контролируется посредством ТСХ) реакционную смесь подкисляли разбавленной HCl (1,5 н., 3 мл) и водный слой экстрагировали этилацетатом (2x10 мл). Объединенный органический слой промывали водой (5 мл) и рассолом (5 мл) и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Органическую часть фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное вещество очищали посредством преп. ВЭЖХ очистки (Метод А) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 58% (40 мг, белое твердое вещество).

**<sup>1</sup>H ЯМР** (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 12.45 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.26 (d, *J*=9,2 Гц, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.99 (t, *J*=8,8 Гц, 2H), 6.68-6.45 (m, 2H), 4.42-4.22 (m, 2H), 4.22-4.10 (m, 1H), 3.50-3.40 (m, 1H), 2.87 (m, 3H), 1.65-1.52 (m, 1H), 1.48-1.22 (m, 7H), 1.22-1.18 (m, 3H), 1.15-1.05 (m, 2H), 0.90 (t, *J*=7,20 Гц, 3H). **ЖХ-МС:** (Метод А) 521,3 (M<sup>+</sup>-H), Rt: 3,02 мин, 95,10% (макс.). **ВЭЖХ:** (Метод Е) Rt: 5,61 мин, 97,11% (макс.).

### Пример 19

**(S)-1-(((3-Бутил-7-(этилтио)-5-(4-фторфенил)-1,1-диоксидо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин-8-ил)окси)метил)циклопропан-1-карбоновая кислота и (R)-1-(((3-бутил-7-(этилтио)-5-(4-фторфенил)-1,1-диоксидо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин-8-ил)окси)метил)циклопропан-1-карбоновая кислота**



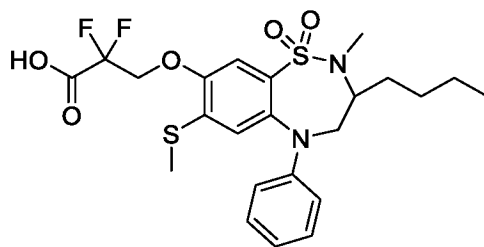
Два энантиомера рацемической 1-(((3-бутил-7-(этилтио)-5-(4-фторфенил)-1,1-диоксидо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин-8-ил)окси)метил)циклопропан-1-карбоновой кислоты (Пример 18; 30 мг, 0,06 ммоль) разделяли с использованием оборудования для хиральной СФХ (Метод М). Это вещество концентрировали в вакууме при 40°C. Первая элюируемая фракция соответствовала энантиомеру 1, а вторая элюируемая фракция соответствовала энантиомеру 2. Абсолютная конфигурация этих двух энантиомеров неизвестна.

Энантиомер 1: **Выход:** 30% (9 мг, не совсем белое вещество). **<sup>1</sup>H ЯМР** (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 12.43 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.26 (d, *J*=9,6 Гц, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.99 (t, *J*=8,8 Гц, 2H), 6.65-6.52 (m, 2H), 4.38-4.12 (m, 3H), 3.42-3.38 (m, 1H), 2.92-2.85 (m, 3H), 1.65-1.52 (m, 2H), 1.45-1.38 (m, 2H), 1.25-1.20 (m, 3H), 1.20-1.18 (m, 3H), 1.12-1.02 (m, 3H), 0.95-0.88 (m, 3H). **ЖХ-МС:** (Метод А) 521,2 (M<sup>+</sup>-H), Rt: 3,01 мин, 95,40% (макс.). **ВЭЖХ:** (Метод Е) Rt: 5,63 мин, 99,21% (макс.). **Хиральная СФХ:** (Метод G) Rt: 2,2 мин, 99,74% (макс.).

Энантиомер 2: **Выход:** 23% (7 мг, не совсем белое вещество). **<sup>1</sup>H ЯМР** (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 12.44 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.26 (d, *J*=9,6 Гц, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.99 (t, *J*=8,8 Гц, 2H), 6.68-6.50 (m, 2H), 4.35-4.15 (m, 3H), 3.42-3.38 (m, 1H), 2.92-2.85 (m, 3H), 1.65-1.55 (m, 1H), 1.50-1.32 (m, 4H), 1.28-1.15 (m, 6H), 1.12-1.08 (m, 2H), 0.95-0.85 (m, 3H). **ЖХ-МС:** (Метод А) 521,1 (M<sup>+</sup>-H), Rt: 3,00 мин, 97,25% (макс.). **ВЭЖХ:** (Метод Е) Rt: 5,70 мин, 97,41% (макс.). **Хиральная СФХ:** (Метод G) Rt: 3,45 мин, 99,49% (макс.).

### Пример 20

#### 3-(((3-Бутил-2-метил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин-8-ил)окси)-2,2-дифторпропановая кислота



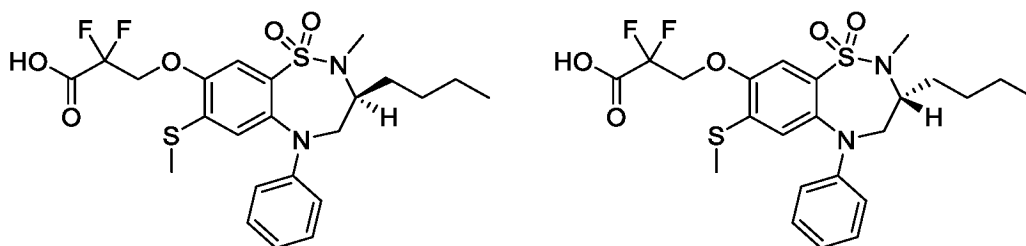
К перемешиваемому раствору этил-3-(((3-бутил-2-метил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин-8-ил)окси)-2,2-дифторпропаноата (Промежуточное соединение 48; 0,1 г, 0,18 ммоль) в смеси 1,4-диоксана и воды (3:1, 4 мл) при 0°C добавляли гидроксид лития (8,83 мг, 0,37 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. После завершения взаимодействия (контролируется посредством ТСХ) реакционную смесь подкисляли разбавленной HCl (1,5 н., 5 мл) и водный слой экстрагировали этилацетатом (2x10 мл).

Объединенный органический слой промывали водой (5 мл) и рассолом (5 мл) и сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Органическую часть фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное вещество очищали посредством преп. ВЭЖХ очистки (Метод А) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 14% (14 мг, не совсем белое вещество).

**$^1\text{H}$  ЯМР** (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.33 (s, 1H), 7.15 (t,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.70 (t,  $J=7,2$  Гц, 1H), 6.58 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 4.51 (t,  $J=14,4$  Гц, 2H), 4.08-3.98 (m, 1H), 3.95-3.85 (m, 1H), 3.25-3.15 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.68-1.58 (m, 1H), 1.55-1.45 (m, 1H), 1.40-1.28 (m, 4H), 0.95-0.88 (m, 3H). **ЖХ-МС:** (Метод К) 515,2 ( $\text{M}^++\text{H}$ ), Rt: 2,46 мин, 95,16% (макс.). **ВЭЖХ:** (Метод Е) Rt: 5,57 мин, 96,09% (макс.).

### Пример 21

**(S)-3-((3-Бутил-2-метил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин-8-ил)окси)-2,2-дифторпропановая кислота и (R)-3-((3-бутил-2-метил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин-8-ил)окси)-2,2-дифторпропановая кислота**



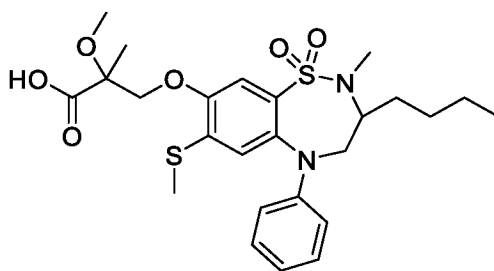
Два энантиомера рацемической 3-((3-бутил-2-метил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин-8-ил)окси)-2,2-дифторпропановой кислоты (Пример 20; 40 мг, 0,08 ммоль) разделяли с использованием оборудования для хиральной СФХ (Метод F). Это вещество концентрировали в вакууме при 40°C. Первая элюируемая фракция соответствовала энантиомеру 1, а вторая элюируемая фракция соответствовала энантиомеру 2. Абсолютная конфигурация этих двух энантиомеров неизвестна.

Энантиомер 1: **Выход:** 12% (5 мг, не совсем белое вещество).  **$^1\text{H}$  ЯМР** (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.34 (s, 1H), 7.15 (t,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.70 (t,  $J=7,2$  Гц, 1H), 6.58 (d,  $J=8,0$  Гц, 2H), 4.52 (t,  $J=14,0$  Гц, 2H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.95-3.80 (m, 1H), 3.25-3.15 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.68-1.58 (m, 1H), 1.55-1.45 (m, 1H), 1.42-1.32 (m, 4H), 0.98-0.88 (m, 3H). **ЖХ-МС:** (Метод В) 515,0 ( $\text{M}^++\text{H}$ ), Rt: 2,09 мин, 94,41% (макс.). **ВЭЖХ:** (Метод Е) Rt: 5,52 мин, 98,13% (макс.). **Хиральная СФХ:** (Метод Н) Rt: 3,26 мин, 100% (макс.).

Энантиомер 2: **Выход:** 13% (5 мг, не совсем белое вещество). **<sup>1</sup>H ЯМР** (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  7.34 (s, 1H), 7.15 (t,  $J=8,8$  Гц, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.70 (t,  $J=7,2$  Гц, 1H), 6.58 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 4.50 (t,  $J=14,4$  Гц, 2H), 4.05-3.98 (m, 1H), 3.95-3.82 (m, 1H), 3.25-3.12 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.68-1.58 (m, 1H), 1.50-1.45 (m, 1H), 1.42-1.30 (m, 4H), 0.92 (t,  $J=6,80$  Гц, 3H). **ЖХ-МС:** (Метод В) 515,1 ( $M^++H$ ), Rt: 2,09 мин, 93,89% (макс.). **ВЭЖХ:** (Метод Е) Rt: 5,53 мин, 99,76% (макс.). **Хиральная СФХ:** (Метод Н) Rt: 5,93 мин, 100% (макс.).

### Пример 22

**3-((3-Бутил-2-метил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин-8-ил)окси)-2-метокси-2-метилпропановая кислота**

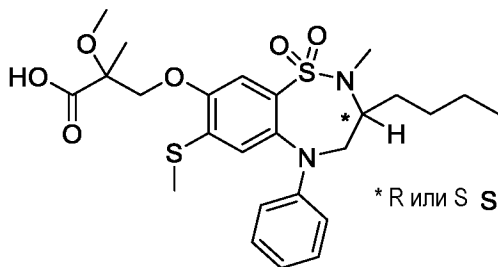


К перемешиваемому раствору метил-3-((3-бутил-2-метил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин-8-ил)окси)-2-метокси-2-метилпропаноата (Промежуточное соединение 52; 0,13 г, 0,24 ммоль) в смеси 1,4-диоксана и воды (2:1, 3 мл) при 0°C добавляли гидроксид лития (0,02 г, 0,48 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. После завершения взаимодействия (контролируется посредством ТСХ) реакционную смесь подкисляли разбавленной HCl (1,5 н., 5 мл) и водный слой экстрагировали этилацетатом (2x20 мл). Объединенный органический слой промывали водой (10 мл) и рассолом (10 мл) и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Органическую часть фильтровали, концентрировали в вакууме и полученное неочищенное вещество очищали посредством преп. ВЭЖХ очистки (Метод А) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 25% (30 мг, белое твердое вещество).

**<sup>1</sup>H ЯМР** (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  13.0 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.16 (t,  $J=7,6$  Гц, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.71 (t,  $J=7,2$  Гц, 1H), 6.58 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 4.36 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.95-3.85 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.25-3.15 (bs, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.7-1.3 (m, 9H), 0.94-0.92 (m, 3H). **ЖХ-МС:** (Метод К) 522,9 ( $M^++H$ ), Rt: 2,94 мин, 98,59% (макс.). **ВЭЖХ:** (Метод Е) Rt: 5,54 мин, 98,79% (макс.).

### Пример 23

**3-((3-Бутил-2-метил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин-8-ил)окси)-2-метокси-2-метилпропановая кислота**

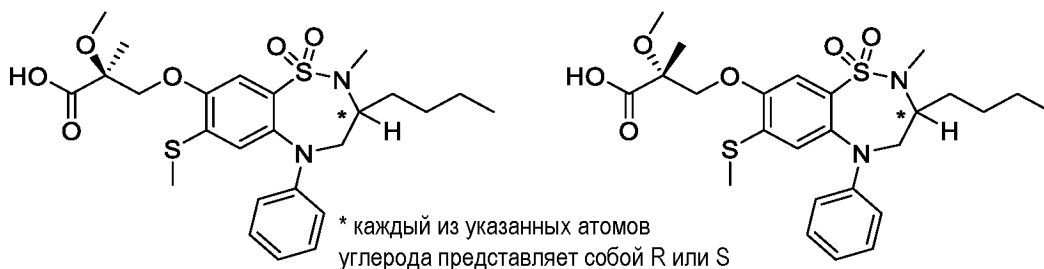


Указанное в заголовке соединение получали согласно той же методике, как описано для Примера 21, начиная с 0,05 г Промежуточного соединения 53. После обработки реакционной смеси неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии Isolera (элюент: 10-15% EtOAc/PE; силикагель: 230-400 меш) с получением указанного в заголовке соединения. Абсолютная конфигурация соединения неизвестна. **Выход:** 50% (25 мг, не совсем белое вещество).

**<sup>1</sup>H ЯМР** (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 13.0 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.16 (t, *J*=7,2 Гц, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.70 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 6.58 (d, *J*=8,4 Гц, 2H), 4.36 (t, *J*=9,6 Гц, 1H), 4.27 (t, *J*=8,0 Гц, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.89-3.88 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.25-3.15 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.7-1.6 (m, 1H), 1.6-1.42 (m, 4H), 1.42-1.28 (m, 4H), 1.0-0.85 (m, 3H). **ЖХ-МС:** (Метод К) 522,9 (M<sup>+</sup>+H), Rt: 2,73 мин, 99,48% (макс.). **ВЭЖХ:** (Метод Е) Rt: 5,51 мин, 99,35% (макс.).

#### Пример 24

**(S)-3-((3-Бутил-2-метил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадизепин-8-ил)окси)-2-метокси-2-метилпропановая кислота и (R)-3-((3-бутил-2-метил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадизепин-8-ил)окси)-2-метокси-2-метилпропановая кислота (индивидуальные диастереомеры)**



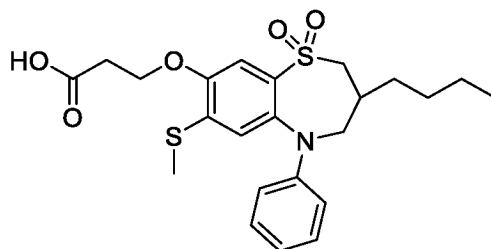
Диастереомеры 1 и 2 указанного в заголовке соединения получали из диастереомера 1 (95 мг) и диастереомера 2 (90 мг) Промежуточного соединения 54, соответственно, согласно той же методике, как описано для Примера 21. После обработки реакционных смесей неочищенные вещества очищали посредством колоночной хроматографии Isolera (элюент: 4% MeOH/DCM; силикагель: 230-400 меш) с получением указанных в заголовке соединений. Абсолютная конфигурация этих двух диастереомеров неизвестна.

Диастереомер 1: **Выход:** 57% (55 мг, белое твердое вещество). **<sup>1</sup>H ЯМР** (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.33 (s, 1H), 7.16 (t, *J*=7,2 Гц, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.71 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 6.58 (d, *J*=8,0 Гц, 2H), 4.42-4.32 (m, 1H), 4.3-4.2 (m, 1H), 4.1-3.8 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.25-3.15 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.7-1.58 (m, 1H), 1.55-1.28 (m, 8H), 0.95-0.88 (m, 3H). **ЖХ-МС:** (Метод К) 523,3 (M<sup>+</sup>+H), Rt: 2,71 мин, 98,96% (макс.). **ВЭЖХ:** (Метод Е) Rt: 5,45 мин, 97,51% (макс.). **Хиральная чистота:** (Метод Н) Rt: 9,02 мин, 98,10% (макс.).

Диастереомер 2: **Выход:** 49% (45 мг, белое твердое вещество). **<sup>1</sup>H ЯМР** (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 13.08 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.16 (t, *J*=8,0 Гц, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.71 (t, *J*=7,2 Гц, 1H), 6.58 (d, *J*=8,4 Гц, 2H), 4.42-4.32 (m, 1H), 4.3-4.18 (m, 1H), 4.1-3.85 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.25-3.15 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.7-1.45 (m, 5H), 1.45-1.28 (m, 4H), 0.95-0.88 (m, 3H). **ЖХ-МС:** (Метод К) 523,3 (M<sup>+</sup>+H), Rt: 2,71 мин, 98,20% (макс.). **ВЭЖХ:** (Метод Е) Rt: 5,45 мин, 98,01% (макс.). **Хиральная чистота:** (Метод Н) Rt: 7,83 мин, 98,92% (макс.).

### Пример 25

**3-((3-Бутил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин-8-ил)окси)пропановая кислота**

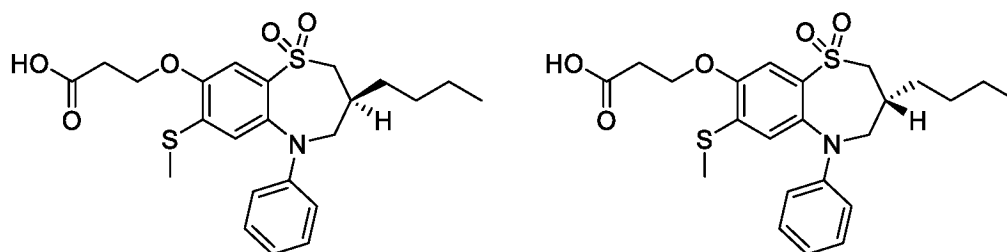


К перемешиваемому раствору 1,1-диоксида 3-бутил-8-гидрокси-7-(метилтио)-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепина (0,2 г, 0,05 ммоль) в THF (5 мл) добавляли *трет*-бутоксид калия (0,063 г, 0,06 ммоль) и оксетан-2-он (0,04 г, 0,06 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при 50°C. Поскольку ТСХ показала неполное превращение, добавляли дополнительное количество оксетан-2-она (0,04 г, 0,06 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при 50°C. После завершения взаимодействия (контролируется посредством ТСХ) реакционную смесь подкисляли разбавленной HCl (5 мл, 1,5 н. HCl) и водный слой экстрагировали EtOAc (2x15 мл). Объединенный органический слой промывали водой (5 мл) и рассолом (5 мл) и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Органическую часть фильтровали, концентрировали в вакууме и полученное вещество очищали посредством колоночной хроматографии Isolera (элюент: 20% EtOAc/PE; силикагель: 230-400 меш) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 31% (75 мг, белое твердое вещество).

**<sup>1</sup>H-ЯМР** (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.51 (s, 1H), 7.18 (t, *J*=8,00 Гц, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.75 (t, *J*=7,20 Гц, 1H), 6.67 (d, *J*=8,00 Гц, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.35-4.31 (m, 1H), 3.44-3.40 (m, 1H), 3.14-3.05 (m, 2H), 2.87-2.85 (m, 2H), 2.45 (s, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.47-1.40 (m, 6H), 1.00-0.89 (m, 3H). **ЖХ-МС:** (Метод E) 464,1 (M<sup>+</sup>+H) Rt: 4,81 мин, 95,14% (макс.). **ВЭЖХ:** (Метод B) Rt: 5,36 мин, 95,27% (макс.).

### Пример 26

**(S)-3-((3-Бутил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин-8-ил)окси)пропановая кислота и (R)-3-((3-бутил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин-8-ил)окси)пропановая кислота**



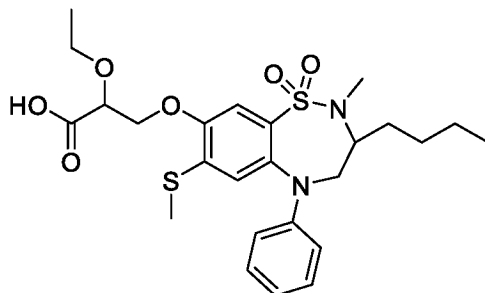
Два энантиомера рацемической 3-((3-бутил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин-8-ил)окси)пропановой кислоты (Пример 25; 68 мг, 0,15 ммоль) разделяли посредством хиральной СФХ (Метод D). Это вещество концентрировали в вакууме при 40°C. Первая элюируемая фракция соответствовала энантиомеру 1, а вторая элюируемая фракция соответствовала энантиомеру 2. Абсолютная конфигурация этих двух энантиомеров неизвестна.

Энантиомер 1: **Выход:** 35% (0,024 г, белое твердое вещество). **<sup>1</sup>H ЯМР** (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 12.47 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.15 (t, *J*=7,60 Гц, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.68 (t, *J*=7,20 Гц, 1H), 6.56 (d, *J*=8,00 Гц, 2H), 4.34-4.21 (m, 3H), 3.34 (s, 1H), 3.14 (s, 1H), 3.10-3.04 (m, 1H), 2.72 (s, 2H), 2.34 (s, 4H), 1.40-1.30 (m, 6H), 0.93-0.89 (m, 3H). **ЖХ-МС:** (Метод A) 464,1 (M<sup>+</sup>+H) Rt: 2,54 мин, 94,45% (макс.). **ВЭЖХ:** (Метод B) Rt: 5,36 мин, 97,37% (макс.). **Хиральная ВЭЖХ:** (Метод D) Rt: 2,07мин, 100% (макс.).

Энантиомер 2: **Выход:** 12% (0,008 г, белое твердое вещество). **<sup>1</sup>H ЯМР** (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.39 (s, 1H), 7.17-7.15 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.68 (t, *J*=7,20 Гц, 1H), 6.55 (d, *J*=8,00 Гц, 2H), 4.34-4.30 (m, 3H), 3.44-3.41 (m, 1H), 3.40-3.33 (m, 1H), 3.29-3.23 (m, 1H), 2.76-2.73 (m, 2H), 2.34 (s, 4H), 1.40-1.30 (m, 6H), 0.93-0.89 (m, 3H). **ЖХ-МС:** (Метод A) 464,2 (M<sup>+</sup>+H) Rt: 2,55 мин, 99,61% (макс.). **ВЭЖХ:** (Метод B) Rt: 5,35 мин, 99,92% (макс.). **Хиральная ВЭЖХ:** (Метод D) Rt: 3,28 мин, 99,26% (макс.).

### Пример 27

**3-((3-Бутил-2-метил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин-8-ил)окси)-2-этоксипропановая кислота**

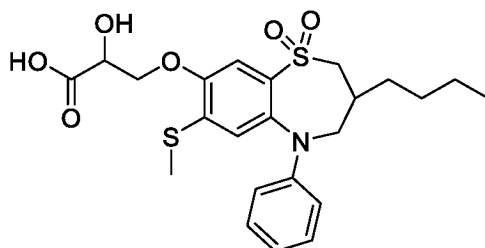


К перемешиваемому раствору метил-3-((3-бутил-2-метил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин-8-ил)окси)-2-этоксипропаноата (Промежуточное соединение 59; 30 мг, 0,06 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) при 0°C добавляли гидроксид лития (4,69 мг, 0,11 ммоль) и реакцию смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. После завершения взаимодействия (контролируется посредством ТСХ) реакцию смесь гасили разбавленной HCl (1,5 н., 1 мл) и водный слой экстрагировали EtOAc (2x5 мл). Объединенный органический слой промывали водой (5 мл), рассолом (5 мл) и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Органическую часть фильтровали, концентрировали в вакууме и полученное неочищенное вещество очищали посредством преп. ВЭЖХ (Метод А) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 13% (4 мг, не совсем белое вещество).

**<sup>1</sup>H ЯМР** (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 13.21 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.15 (t, *J*=8,00 Гц, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.70 (t, *J*=4,00 Гц, 1H), 6.58 (d, *J*=6,80 Гц, 2H), 4.43-4.41 (m, 1H), 4.33-4.25 (m, 2H), 4.03-3.87 (m, 2H), 3.74-3.70 (m, 1H), 3.58-3.54 (m, 1H), 3.23-3.11 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.61-1.48 (m, 2H), 1.36-1.30 (m, 4H), 1.17-1.13 (m, 3H), 0.94-0.90 (m, 3H). **ЖХ-МС:** (Метод Е) 523,0 (M<sup>+</sup>+H) Rt: 2,89 мин, 95,56% (макс.). **ВЭЖХ:** (Метод В) Rt: 5,59 мин, 93,21% (макс.).

**Пример 28**

**3-((3-Бутил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин-8-ил)окси)-2-гидроксипропановая кислота**

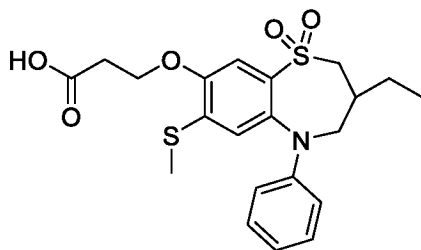


К перемешиваемому раствору метил-3-((3-бутил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин-8-ил)окси)-2-гидроксипропаноата (Промежуточное соединение 60; 0,17 г, 0,34 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) при 0°C добавляли по каплям разбавленную HCl (6 н., 2 мл) и реакционную смесь нагревали в течение 3 часов при 80°C. После завершения взаимодействия (контролируется посредством ТСХ) реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и водный слой экстрагировали EtOAc (2x5 мл). Объединенный органический слой промывали водой (5 мл), рассолом (5 мл) и органическую часть сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Органическую часть фильтровали, концентрировали в вакууме и полученное неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии Isolera (элюент: 3-10% MeOH в DCM; силикагель: 230-400 меш) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 30% (50 мг, светло-коричневое твердое вещество).

**<sup>1</sup>H ЯМР** (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.42 (s, 1H), 7.14 (t, *J*=8,00 Гц, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.67 (t, *J*=7,60 Гц, 1H), 6.55 (d, *J*=8,00 Гц, 2H), 4.37-4.32 (m, 1H), 4.27-4.19 (m, 3H), 3.43-3.39 (m, 1H), 3.33-3.20 (m, 1H), 3.08-3.02 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.33-2.27 (m, 1H), 1.38-1.35 (m, 4H), 1.33-1.25 (m, 3H), 0.91-0.88 (m, 3H). **ЖХ-МС:** (Метод Е) 480,1 (M<sup>+</sup>+H) Rt: 2,68 мин, 98,95% (макс.). **ВЭЖХ:** (Метод В) Rt: 4,91 мин, 97,58% (макс.).

### Пример 29

**3-((3-Этил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин-8-ил)окси)пропановая кислота**



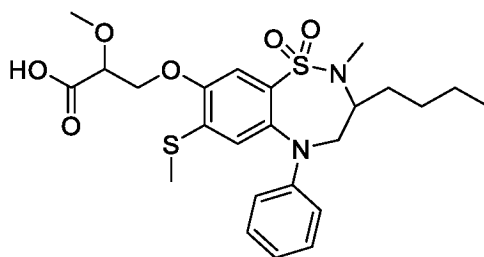
К перемешиваемому раствору 1,1-диоксида 3-этил-8-гидрокси-7-(метилтио)-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепина (0,2 г, 0,55 ммоль) в THF (5 мл) при 0°C добавляли KO<sup>t</sup>Bu (0,07 г, 0,60 ммоль) и оксетан-2-он (0,04 г, 0,60 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при 50°C. Поскольку ТСХ показала неполное превращение, добавляли дополнительное количество оксетан-2-она (0,04 г, 0,06 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при 50°C. После завершения взаимодействия реакционную смесь подкисляли разбавленной HCl (1,5 н., 5 мл) и водный слой экстрагировали EtOAc (2x15 мл). Объединенный органический слой промывали водой (5 мл), рассолом (5 мл) и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Органическую часть фильтровали,

концентрировали в вакууме и полученное неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии Isolera (элюент: 45% EtOAc:PE; силикагель: 230-400 меш). Полученное вещество снова очищали посредством преп. ВЭЖХ очистки (Метод А) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 6,2% (15 мг, светло-коричневое твердое вещество).

**<sup>1</sup>H ЯМР** (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.39 (s, 1H), 7.17-7.13 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.68 (t, *J*=7,20 Гц, 1H), 6.57 (d, *J*=8,00 Гц, 2H), 4.31-4.25 (m, 3H), 3.47-3.43 (m, 1H), 3.43-3.26 (m, 1H), 3.10-3.04 (m, 1H), 2.72-2.68 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.24 (s, 1H), 1.48-1.38 (m, 2H), 0.99 (t, *J*=7,60 Гц, 3H). **ЖХ-МС:** (Метод А) 436,1 (M<sup>+</sup>+H) Rt: 2,10 мин, 98,88% (макс.). **ВЭЖХ:** (Метод В) Rt: 4,33 мин, 99,77% (макс.).

### Пример 30

#### 3-((3-Бутил-2-метил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадизепин-8-ил)окси)-2-метоксипропановая кислота



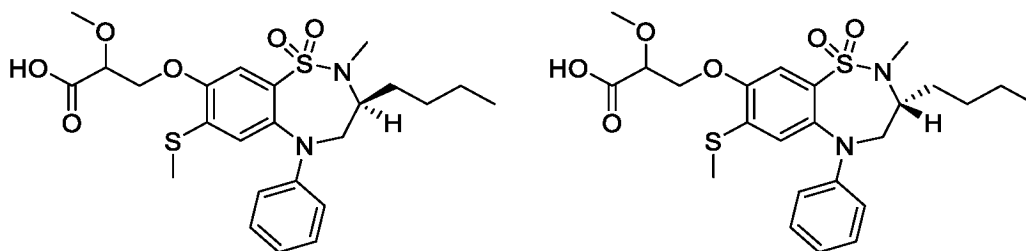
К перемешиваемому раствору метил-3-((3-бутил-2-метил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадизепин-8-ил)окси)-2-метоксипропаноата (Промежуточное соединение 57; 55 мг, 0,10 ммоль) в смеси 1,4-диоксана и воды (2:1, 3 мл) при 0°C добавляли гидроксид лития (10 мг, 0,21 ммоль) и реакцию смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. После завершения взаимодействия (контролируется посредством ТСХ) реакцию смесь подкисляли разбавленной HCl (1,5 н., pH примерно 4) и разбавляли охлажденной на льду водой (2 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (2x5 мл). Объединенный органический слой промывали водой (5 мл), рассолом (5 мл) и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Органическую часть фильтровали, концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 28% (15 мг, белое твердое вещество).

**<sup>1</sup>H ЯМР** (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 13.02 (bs, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.15 (t, *J*=8,0 Гц, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.70 (t, *J*=7,2 Гц, 1H), 6.58 (d, *J*=8,0 Гц, 2H), 4.43 (t, *J*=3,2 Гц, 1H), 4.37-4.31 (m, 1H), 4.19-4.15 (m, 1H), 4.04-4.01 (m, 1H), 4.00-3.90 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.20-3.19 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.62-1.60 (m, 1H), 1.52-1.50 (m, 1H), 1.36-1.31 (m, 4H), 0.93-0.92 (m,

3H). **ЖХ-МС:** (Метод E) 508,9 ( $M^+ + H$ ), Rt: 2,87 мин, 96,57% (макс.). **ВЭЖХ:** (Метод B) Rt: 5,44 мин, 98,31% (макс.).

### Пример 31

**3-(((S)-3-Бутил-2-метил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин-8-ил)окси)-2-метоксипропановая кислота и 3-(((R)-3-бутил-2-метил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин-8-ил)окси)-2-метоксипропановая кислота**



Стереоизомеры 1 и 2 указанного в заголовке соединения получали из стереоизомера 1 (0,15 г) и стереоизомера 2 (0,1 г) Промежуточного соединения 58, соответственно, согласно той же методике, как описано для Примера 30. После обработки реакционных смесей неочищенные вещества очищали посредством колоночной хроматографии Isolera (элюент: от 0 до 30% EtOAc/ PE; силикагель: 230-400 меш) с получением указанных в заголовке соединений. Абсолютная конфигурация этих двух стереоизомеров неизвестна.

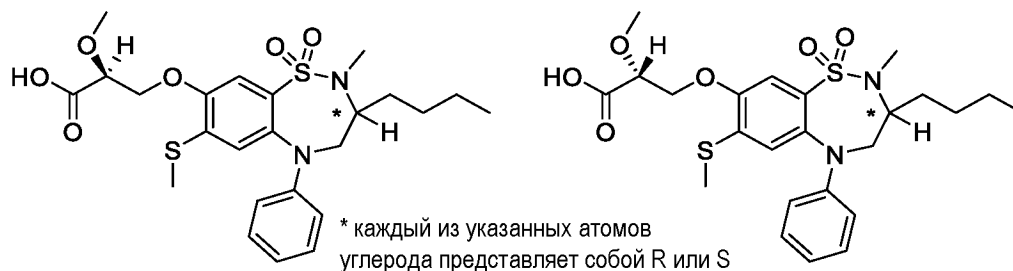
Стереоизомер 1: **Выход:** 71,3% (0,11 г, коричневое твердое вещество).  **$^1H$ -ЯМР** (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.64 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.15 (t,  $J=8,00$  Гц, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.70 (t,  $J=7,60$  Гц, 1H), 6.58 (d,  $J=8,40$  Гц, 2H), 4.44-4.41 (m, 2H), 4.37-4.34 (m, 1H), 4.19-4.19 (m, 1H), 4.03-4.00 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.18-3.17 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.35-2.33 (m, 3H), 1.60-1.62 (m, 2H), 1.36-1.31 (m, 4H), 0.94-0.90 (m, 3H). **ЖХ-МС:** (Метод E) 509,2 ( $M^+ + H$ ) Rt: 2,64 мин, 94,06% (макс.). **ВЭЖХ:** (Метод B) Rt: 5,33 мин, 94,60% (макс.).

Стереоизомер 2: **Выход:** 66,7% (0,07 г, белое твердое вещество).  **$^1H$ -ЯМР** (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  13.03 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.15 (t,  $J=8,00$  Гц, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.70 (t,  $J=7,20$  Гц, 1H), 6.58 (d,  $J=8,40$  Гц, 2H), 4.44-4.39 (m, 2H), 4.33-4.33 (m, 1H), 4.19-4.04 (m, 1H), 4.00-3.90 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.19-3.17 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.62-1.51 (m, 2H), 1.36-1.31 (m, 4H), 0.94-0.92 (m, 3H). **ЖХ-МС:** (Метод A) 509,0 ( $M^+ + H$ ) Rt: 2,90 мин, 99,65% (макс.). **ВЭЖХ:** (Метод B) Rt: 5,29 мин, 99,81% (макс.).

### Пример 32

**(S)-3-((3-Бутил-2-метил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин-8-ил)окси)-2-метоксипропановая кислота и (R)-3-((3-бутил-2-**

**метил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин-8-ил)окси)-2-метоксипропановая кислота (индивидуальные диастереомеры)**



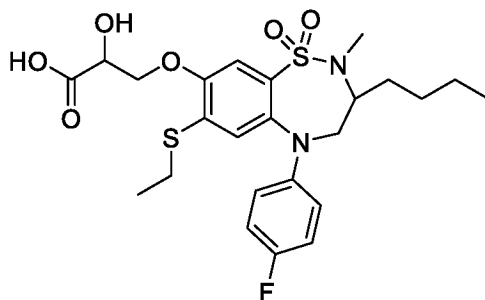
Два диастереомера стереоизомера 2 Примера 31 разделяли посредством СФХ (Метод Н). Это вещество концентрировали в вакууме при 40°C. Первая элюируемая фракция соответствовала диастереомеру 1, а вторая элюируемая фракция соответствовала диастереомеру 2. Абсолютная конфигурация этих двух диастереомеров неизвестна.

Диастереомер 1: **Выход:** 15,37% (0,01 г, белое твердое вещество). **<sup>1</sup>Н-ЯМР** (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.34 (s, 1H), 7.15 (t, *J*=7,20 Гц, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.70 (t, *J*=6,80 Гц, 1H), 6.58 (d, *J*=8,00 Гц, 2H), 4.48-4.42 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 4.03-3.89 (m, 3H), 3.55-3.51 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.63-1.60 (m, 2H), 1.36-1.31 (m, 4H), 0.94-0.86 (m, 3H). **ЖХ-МС:** (Метод Е) 508,9 (M<sup>+</sup>+H) Rt: 2,91 мин, 98,24% (макс.). **ВЭЖХ:** (Метод В) Rt: 5,30 мин, 99,93% (макс.). **Хиральная ВЭЖХ** (Метод Н) Rt: 4,33 мин, 100% (макс.).

Диастереомер 2: **Выход:** 22,96% (0,02 г, белое твердое вещество). **<sup>1</sup>Н-ЯМР** (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.33 (s, 1H), 7.15 (t, *J*=7,60 Гц, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.69 (t, *J*=7,20 Гц, 1H), 6.58 (d, *J*=8,40 Гц, 2H), 4.48-4.42 (m, 1H), 4.29-4.21 (m, 1H), 3.99-3.90 (m, 3H), 3.45-3.40 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.63-1.51 (m, 2H), 1.50-1.35 (m, 4H), 0.94-0.86 (m, 3H). **ЖХ-МС:** (Метод А) 508,9 (M<sup>+</sup>+H) Rt: 2,91 мин, 98,61% (макс.). **ВЭЖХ:** (Метод В) Rt: 5,30 мин, 99,48% (макс.). **Хиральная ВЭЖХ:** (Метод Н) Rt: 5,41 мин, 99,23% (макс.).

### Пример 33

**3-((3-Бутил-7-(этилтио)-5-(4-фторфенил)-2-метил-1,1-диоксидо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин-8-ил)окси)-2-гидроксипропановая кислота**



К перемешиваемому раствору метил-3-((3-бутил-7-(этилтио)-5-(4-фторфенил)-2-метил-1,1-диоксидо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин-8-ил)окси)-2-гидроксипропаноата (Промежуточное соединение 63; 55 мг, 0,10 ммоль) в 1,4-диоксане при 0°C добавляли по каплям разбавленную HCl (6 н., 3 мл) и реакционную смесь нагревали в течение 16 часов при 80°C. После завершения взаимодействия (контролируется посредством ТСХ) реакционную смесь разбавляли холодной водой (5 мл) и водный слой экстрагировали EtOAc (2x5 мл). Объединенный органический слой промывали водой (5 мл), рассолом (5 мл) и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Органическую часть фильтровали, концентрировали в вакууме и полученное неочищенное вещество очищали посредством преп. ВЭЖХ (Метод С) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 18,11% (0,01 г, белое твердое вещество).

**<sup>1</sup>H-ЯМР** (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 12.84 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.99 (t, *J*=8,80 Гц, 2H), 6.60-6.57 (m, 2H), 5.62-5.60 (m, 1H), 4.32-4.29 (m, 1H), 4.27-4.25 (m, 2H), 4.01-3.97 (m, 1H), 3.86-3.85 (m, 1H), 3.23-3.22 (m, 1H), 2.91-2.85 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.62-1.58 (m, 1H), 1.58-1.50 (m, 1H), 1.35-1.34 (m, 4H), 1.24-1.17 (m, 3H), 0.91 (t, *J*=6,80 Гц, 3H). **ЖХ-МС:** (Метод А) 527,1 (M<sup>+</sup>+H) Rt: 2,42 мин, 93,98% (макс.). **ВЭЖХ:** (Метод В) Rt: 5,31 мин, 95,21% (макс.).

## БИОЛОГИЧЕСКИЕ АНАЛИЗЫ

### *Протокол анализа IBAT (ч/м)*

10000 клеток (клетки со сверхэкспрессией IBAT человека или мыши) высевали в 96-луночные планшеты (Corning CLS3809) в 200 мкл среды MEM-альфа (Gibco 12571-063) с добавлением 10% FBS (Gibco 10438026), содержащего пуромицин (Gibco A1113803) (10 мкг/мл) и инкубировали при 37°C в 5% CO<sub>2</sub> в течение 48 часов. После инкубации среду сливали из лунок и клетки дважды промывали 300 мкл основной среды MEM-альфа (без FBS). После декантации основной среды MEM-альфа каждый раз планшеты постукивали о бумажное полотенце для обеспечения максимального удаления остаточной среды. Разведения тестируемого ингибитора (максимальная тестовая концентрация 10 мкМ, 3-кратное серийное разведение, 10 точек), приготовленные в DMSO (Sigma D2650), добавляли в инкубационную смесь (поддерживая конечную концентрацию DMSO 0,2%), содержащую 0,25 мкМ 3Н-таурохолевой кислоты (ARC ART-1368) и 5 мкМ охлажденной таурохолевой кислоты (Sigma T4009). Затем в лунки добавляли 50 мкл инкубационной смеси, содержащей тестируемые ингибиторы (в двух экземплярах), и планшеты инкубировали в течение 20 минут в инкубаторе с CO<sub>2</sub> при 37°C. После инкубации реакцию останавливали, выдерживая планшеты на смеси льда с водой в течение 2-3 минут, а затем

инкубационную смесь полностью аспирировали из лунок. Лунки дважды промывали 250 мкл охлажденной немеченой 1 мМ таурохолевой кислоты, растворенной в HEPES (Gibco 15630080)-забуференном (10 мМ) HBSS (Gibco 14175079) (pH 7,4). Планшеты постукивали о бумажное полотенце после каждой промывки, чтобы обеспечить максимальное удаление блокирующего буфера.

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

#### *Протокол анализа LBAТ (ч/м)*

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

Затем в лунки добавляли 50 мкл инкубационной смеси, содержащей тестируемые ингибиторы (в двух экземплярах), и планшеты инкубировали в течение 20 минут в инкубаторе с CO<sub>2</sub> при 37°C. После инкубации реакцию останавливали, выдерживая планшеты на смеси льда с водой в течение 2-3 минут, а затем инкубационную смесь полностью аспирировали из лунок. Лунки дважды промывали 250 мкл охлажденной немеченой 1 мМ таурохолевой кислоты, растворенной в HEPES (Gibco 15630080)-забуференном (10 мМ) HBSS (Gibco 14175079) (pH 7,4). Планшеты постукивали о

бумажное полотенце после каждой промывки, чтобы обеспечить максимальное удаление блокирующего буфера.

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

#### *Двухнаправленный анализ проницаемости (клетки Caco-2)*

Клетки Caco-2 (Evotec) высевали при плотности 70000 клеток/лунку в 24-луночные планшеты для культивирования клеток Millicell® со вставками и выдерживали в инкубаторе (37°C, 5% CO<sub>2</sub>, 95% RH) в течение 21 суток со сменой среды через день.

Исходные растворы (10 mM) тестируемых соединений, атенолола (маркер низкой проницаемости), пропранолола (маркер высокой проницаемости) и дигоксина (субстрат для пути транспорта P-gr) готовили в диметилсульфоксиде (DMSO). Промежуточный основной раствор (1 mM) получали разбавлением 10 мкл 10 mM основного раствора 90 мкл чистого DMSO. Рабочий исходный раствор (10 мкМ) готовили разбавлением 50 мкл 1 mM 4950 мкл буфера FaSSIF. После добавления соединений к FaSSIF образцы подвергали обработке ультразвуком в течение 2 часов и центрифугировали при 4000 об/мин в течение 30 минут при 37°C. 4 мл полученной надосадочной жидкости использовали непосредственно в анализе. Конечная концентрация DMSO в экспериментах переноса составляла 1%.

В день анализа монослои Caco-2 дважды промывали буфером для переноса (HBSS, pH 7,4) и предварительно инкубировали в течение 30 минут (37°C, 5% CO<sub>2</sub>, 95% RH) в инкубаторе. Электрическое сопротивление монослоев измеряли с помощью системы Millicell® - ERS. Для анализа были выбраны монослои со значениями трансэпителиального электрического сопротивления (TEER) более 350 Ом·см<sup>2</sup>.

Анализ проводили в направлении абсорбции (A2B) и в направлении секреции (B2A). Эксперименты по переносу инициировали добавлением транспортного буфера для анализа (буфер FaSSIF, приготовленного в HBSS), состоящего из соединений, в донорный отсек (апикальная камера A-B; базолатеральная камера B-A) в дублируемых (n=2) лунках. Не содержащий лекарственное средство буфер HBSS (pH 7,4), содержащий 1% бычьего сывороточного альбумина (BSA), вводили в приемные отсеки (A-B-базолатеральный; B-A-апикальный). Объемы апикального и базолатерального отделов составляли 0,4 и 0,8 мл, соответственно. После добавления дозируемого раствора планшеты инкубировали в инкубаторе в течение 120 минут при 37°C. Через 120 минут образцы донора и получателя

собирали и сопоставляли матрицу (1:1, 30 мкл исследуемого образца + 30 мкл пустого буфера) с противоположным буфером. Матрицу дозируемых образцов приводили в соответствие (1:1, 30 мкл исследуемого образца + 30 мкл пустого буфера) с противоположным буфером. Образцы обрабатывали, добавляя ацетонитрил, содержащий внутренний стандарт (60 мкл исследуемого образца + 200 мкл ацетонитрила, содержащего внутренний стандарт толбутамид, 500 нг/мл). Образцы встряхивали и центрифугировали при 4000 об/мин в течение 10 минут. Полученную надосадочную жидкость (100 мкл) разбавляли 100 мкл воды и переносили в свежие 96-луночные планшеты. Концентрацию соединений в образцах анализировали методом tandemной масс-спектрометрии с жидкостной хроматографией (ЖХ-МС/МС) с использованием биоаналитического метода исследовательского уровня, если применимо.

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

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

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

#### *Протокол анализа на основе HepaRG*

Криоконсервированный флакон с дифференцированными клетками HepaRG (Biopredic International HPR116080) размораживали в среде HepaRG для размораживания/посева/общего назначения (Biopredic International ADD670C) с добавлением 200 мМ глутамакса (Gibco 35050061) в соответствии с протоколом, предоставленным Biopredic International. 70000 клеток на лунку высевали в 96-луночный планшет (Corning CLS3809) в 100 мкл среды HepaRG для размораживания/посева/общего назначения с добавлением 200 мМ глутамакса и инкубировали при 37°C в 5% CO<sub>2</sub> в течение 24 часов. После инкубации посевную среду заменяли средой для поддержания/метаболизма HepaRG (Biopredic International ADD620C) и инкубировали в течение 6 суток со свежей средой для поддержания/метаболизма HepaRG каждые 48 часов. Через 7 суток инкубации после посева инкубационную среду сливали из лунок и клетки промывали два раза 250 мкл базальной среды William's E (Gibco 12551032). Каждый раз после декантации базальной среды William's E планшеты простукивали о бумажное полотенце, чтобы обеспечить максимальное удаление остаточной среды. Инкубационную смесь готовили путем добавления разведений тестируемого ингибитора (3-кратное серийное разведение в DMSO

(Sigma D2650)) в среду William's E (базальную), содержащую 0,3 мкМ 3Н-таурохолевой кислоты (ARC ART-1368) и 7,5 мкМ охлажденной таурохолевой кислоты (Sigma T4009) (поддерживая конечную концентрацию DMSO 0,2%). Затем в лунки (в двух экземплярах) добавляли 50 мкл инкубационной смеси, содержащей тестируемые ингибиторы, и планшеты инкубировали в течение 30 минут в инкубаторе с 5% CO<sub>2</sub> при 37°C. После инкубации реакцию останавливали, выдерживая планшеты на смеси льда с водой в течение 2-3 минут, а затем инкубационную смесь полностью аспирировали из лунок. Лунки дважды промывали 250 мкл охлажденной немеченой 1 мМ таурохолевой кислоты, растворенной в HEPES (Gibco 15630080)-забуференном (10 мМ) HBSS (Gibco 14175079) (pH 7,4). После каждой промывки планшеты простукивали о бумажное полотенце, чтобы обеспечить максимальное удаление блокирующего буфера.

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

#### *Приготовление разведений тестируемых соединений*

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

#### *Исследования биодоступности*

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

разработанного для оценки тестируемого соединения в плазме, с использованием системы ЖХ-МС/МС.

### Результаты

Биологические данные для соединений Примеров показаны в Таблице 8 ниже.

**Таблица 8**

| Пример           | hLBAT<br>IC <sub>50</sub><br>(нМ) | hIBAT<br>IC <sub>50</sub><br>(нМ) | Проницаемость<br>(Caco-2)                              |                                                        | Биодоступность<br>(%) |
|------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-----------------------|
|                  |                                   |                                   | P <sub>app</sub> A2B<br>(x 10 <sup>-6</sup><br>см/сек) | P <sub>app</sub> B2A<br>(x 10 <sup>-6</sup><br>см/сек) |                       |
| 1                | 9,8                               |                                   |                                                        |                                                        |                       |
| 2, энантиомер 1  | 2278                              | 10000                             |                                                        |                                                        |                       |
| 2, энантиомер 2  | 2,3                               | 682                               | 13,2                                                   | 15,2                                                   | 100                   |
| 3                | 13                                | 274                               | 20,8                                                   | 12,9                                                   |                       |
| 4, энантиомер 1  | 673                               | 10000                             |                                                        |                                                        |                       |
| 4, энантиомер 2  | 7,4                               | 294                               | 18,8                                                   | 13,0                                                   | 17                    |
| 5                | 8,9                               | 615                               | 9,4                                                    | 7,2                                                    |                       |
| 6, энантиомер 1  | 536                               | 10810                             |                                                        |                                                        |                       |
| 6, энантиомер 2  | 6,2                               | 290                               | 8,6                                                    | 6,5                                                    |                       |
| 7                | 25                                | 405                               | 8,1                                                    | 3,8                                                    |                       |
| 8, энантиомер 1  | 5,0                               | 166                               | 15,8                                                   | 5,0                                                    | 40,0                  |
| 8, энантиомер 2  | 591                               | 4971                              |                                                        |                                                        |                       |
| 9                | 5,3                               | 2697                              |                                                        |                                                        |                       |
| 10               | 10                                | 678                               |                                                        |                                                        |                       |
| 11               | 4,5                               | 167                               |                                                        |                                                        |                       |
| 12, энантиомер 1 | 9,4                               | 3007                              |                                                        |                                                        |                       |
| 12, энантиомер 2 | 8,5                               | 96                                | 12,9                                                   | 9,1                                                    | 33                    |
| 13               | 3,3                               | 360                               | 10,8                                                   | 8,6                                                    |                       |
| 14, энантиомер 1 | 918                               | 1949                              |                                                        |                                                        |                       |
| 14, энантиомер 2 | 3                                 | 193                               | 12,2                                                   | 7,3                                                    | 100                   |
| 15               | 4,2                               | >3333                             |                                                        |                                                        |                       |
| 16               | 3,4                               | 464                               |                                                        |                                                        |                       |
| 17, энантиомер 1 | 2,8                               | 234                               | 7,7                                                    | 10,6                                                   | 11                    |
| 17, энантиомер 2 | 131                               | 1254                              |                                                        |                                                        |                       |

| Пример             | hLBAT<br>IC <sub>50</sub><br>(нМ) | hIBAT<br>IC <sub>50</sub><br>(нМ) | Проницаемость<br>(Caco-2)                              |                                                        | Биодоступность<br>(%) |
|--------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-----------------------|
|                    |                                   |                                   | P <sub>app</sub> A2B<br>(x 10 <sup>-6</sup><br>см/сек) | P <sub>app</sub> B2A<br>(x 10 <sup>-6</sup><br>см/сек) |                       |
| 18                 | 3,3                               | 460                               |                                                        |                                                        |                       |
| 19, энантиомер 1   | 1,3                               | 274                               | 7,2                                                    | 7,0                                                    |                       |
| 19, энантиомер 2   | 106                               | >3333                             |                                                        |                                                        |                       |
| 20                 | 1,1                               | 259                               |                                                        |                                                        |                       |
| 21, энантиомер 1   | >333                              | >10000                            |                                                        |                                                        |                       |
| 21, энантиомер 2   | 0,6                               | 203                               |                                                        |                                                        |                       |
| 22                 | 28                                | 428                               | 11,7                                                   | 21,5                                                   |                       |
| 23                 | 14                                | 257                               | 10,6                                                   | 30,2                                                   |                       |
| 24, диастереомер 1 | 8,4                               | 1030                              | 8,6                                                    | 15,9                                                   |                       |
| 24, диастереомер 2 | 16                                | 412                               | 16,3                                                   | 24,0                                                   |                       |
| 25                 | 93                                |                                   |                                                        |                                                        |                       |
| 26, энантиомер 1   | 59                                |                                   |                                                        |                                                        |                       |
| 28                 | 187                               |                                   |                                                        |                                                        |                       |
| 30                 | 64                                |                                   |                                                        |                                                        |                       |
| 31, стереоизомер 1 | 5682                              |                                   |                                                        |                                                        |                       |
| 31, стереоизомер 2 | 22                                | 2093                              |                                                        |                                                        |                       |
| 32, диастереомер 1 | 22                                | 2404                              | 5,2                                                    | 15,9                                                   |                       |
| 32, диастереомер 2 | 32                                | 4784                              |                                                        |                                                        |                       |
| 33                 | 6                                 | 117                               | 2,2                                                    | 4,3                                                    |                       |

*Модель PD: Оценка влияния тестируемого соединения на общие уровни желчных кислот у самцов мышей C57BL6*

Мышей C57BL/6N Тас в возрасте 8-9 недель использовали для изучения влияния модуляторов желчных кислот на уровни желчных кислот. После завершения периода карантина и акклиматизации животных рандомизировали по массе тела на 2 экспериментальных группы: (1) контрольная, носитель, и (2) тестируемое соединение, у мг/кг перорально один раз в сутки. Животным вводили тестируемое соединение в течение 7 суток. На 5 сутки исследования животных по отдельности помещали в свежие клетки. На 7 сутки из каждой клетки собирали фекалии с последующим забором крови у каждого животного ретроорбитальным путем. Животных умерщвляли, чтобы забрать печень и

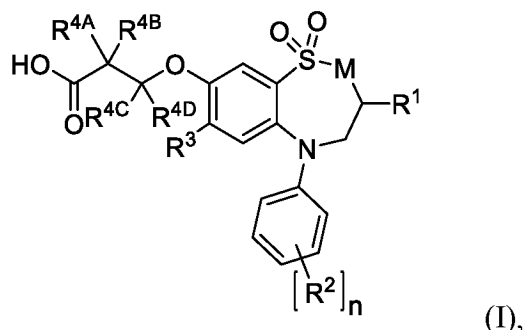
терминальную часть подвздошной кишки у каждого животного для дальнейшего анализа. Массу тела и потребление пищи измеряли два раза в неделю. Липидные профили сыворотки анализировали в образцах сыворотки на 7 сутки. Общее количество желчных кислот в сыворотке измеряли в образцах сыворотки на 7 сутки. Фекальное выделение желчи измеряли в образце кала на 7 сутки. Экспрессию CYP7A1 и SHP в печени количественно оценивали в образцах печени на 7 сутки. Триглицериды печени и общий холестерин анализировали в образцах печени на 7 сутки.

*Модель желчных кислот в моче: оценка тестируемых соединений на уровне желчных кислот в моче у самцов мышей C57BL/6*

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

# ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

## 1. Соединение формулы (I)



где

$M$  выбран из  $-CH_2-$  и  $-NR^5-$ ;

$R^1$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил;

$R^2$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксигруппы,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ галогеналкила,  $C_{1-4}$ алкокси,  $C_{1-4}$ галогеналкокси, циано, нитро, amino,  $N$ -( $C_{1-4}$ алкил)амино,  $N,N$ -ди( $C_{1-4}$ алкил)амино,  $C_{1-6}$ алкилкарбониламино,  $C_{3-6}$ циклоалкилкарбониламино,  $N$ -( $C_{1-4}$ алкил)аминокарбонила,  $N,N$ -ди( $C_{1-4}$ алкил)аминокарбонила,  $C_{1-4}$ алкилоксикарбониламино,  $C_{3-6}$ циклоалкилоксикарбониламино,  $C_{1-4}$ алкилсульфонамидо и  $C_{3-6}$ циклоалкилсульфонамидо;

$n$  равен целому числу 1, 2 или 3;

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

$R^{4A}$  и  $R^{4B}$  каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксигруппы,  $C_{1-4}$ алкила и  $C_{1-4}$ алкокси; или  $R^{4A}$  и  $R^{4B}$ , вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-5-членное насыщенное карбоциклическое кольцо;

$R^{4C}$  и  $R^{4D}$  каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода и  $C_{1-4}$ алкила; и

$R^5$  выбран из группы, состоящей из водорода и  $C_{1-4}$ алкила;

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п. 1, где  $R^1$  представляет собой  $C_{2-4}$ алкил.

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

4. Соединение по любому из пп. 1-3, где  $R^2$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора, брома, гидроксид, метокси, амино, метиламино и диметиламино.

5. Соединение по любому из пп. 1-4, где  $R^3$  выбран из группы, состоящей из фтора, хлора, брома, метила, циклопропила, метокси, этокси, метилтио, этилтио, амино, метиламино и диметиламино.

6. Соединение по любому из пп. 1-5, где  $R^{4A}$  и  $R^{4B}$  каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксид,  $C_{1-4}$ -алкила и  $C_{1-4}$ -алкокси, или  $R^{4A}$  и  $R^{4B}$ , вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо.

7. Соединение по любому из пп. 1-6, где  $R^{4C}$  и  $R^{4D}$  каждый независимо представляет собой водород или метил.

8. Соединение по любому из пп. 1-7, где  $R^5$  представляет собой водород или метил.

9. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из:

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

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

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

1-(((3-бутил-2-метил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепин-8-ил)окси)метил)циклопропан-1-карбоновой кислоты;

(S)-1-(((3-бутил-2-метил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепин-8-ил)окси)метил)циклопропан-1-карбоновой кислоты;

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

3-((3-бутил-7-(этилтио)-2-метил-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепин-8-ил)окси)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(S)-3-((3-бутил-7-(этилтио)-2-метил-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепин-8-ил)окси)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(R)-3-((3-бутил-7-(этилтио)-2-метил-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепин-8-ил)окси)-2,2-диметилпропановой кислоты;



(R)-1-(((3-бутил-7-(этилтио)-5-(4-фторфенил)-1,1-диоксидо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепин-8-ил)окси)метил)циклопропан-1-карбоновой кислоты;

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

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

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

3-((3-бутил-2-метил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин-8-ил)окси)-2-метокси-2-метилпропановой кислоты;

(S)-3-(((R)-3-бутил-2-метил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепин-8-ил)окси)-2-метокси-2-метилпропановой кислоты;

(S)-3-(((S)-3-бутил-2-метил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадизепин-8-ил)окси)-2-метокси-2-метилпропановой кислоты;

(R)-3-(((R)-3-бутил-2-метил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадизепин-8-ил)окси)-2-метокси-2-метилпропановой кислоты;

(R)-3-(((S)-3-бутил-2-метил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепин-8-ил)окси)-2-метокси-2-метилпропановой кислоты;

3-((3-бутил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин-8-ил)окси)пропановой кислоты;

(S)-3-((3-бутил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин-8-ил)окси)пропановой кислоты;

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

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

3-((3-бутил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин-8-ил)окси)-2-гидроксипропановой кислоты;

3-((3-этил-7-(метилтио)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин-8-ил)окси)пропановой кислоты;

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

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

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

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

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

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

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

3-((3-бутил-7-(этилтио)-5-(4-фторфенил)-2-метил-1,1-диоксидо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепин-8-ил)окси)-2-гидроксипропановой кислоты;

или их фармацевтически приемлемой соли.

**10.** Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп. 1-9 и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов.

**11.** Соединение по любому из пп. 1-9 для применения в качестве лекарственного средства.

**12.** Соединение по любому из пп. 1-9 для применения в лечении или предупреждении сердечно-сосудистого заболевания или нарушения метаболизма жирных кислот и утилизации глюкозы, такого как гиперхолестеринемия; нарушения обмена жирных кислот; сахарный диабет 1 и 2 типа; осложнения диабета, в том числе катаракта, микро- и макрососудистые заболевания, ретинопатия, невропатия, нефропатия и замедленное заживление ран, ишемия тканей, диабетическая стопа, артериосклероз, инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, нестабильная стенокардия, стабильная стенокардия, инсульт, окклюзионная болезнь периферических артерий, кардиомиопатия, сердечная недостаточность, нарушения сердечного ритма и рестеноз сосудов; заболевания, связанные с диабетом, такие как инсулинорезистентность (нарушение гомеостаза глюкозы), гипергликемия, гиперинсулинемия, повышенные уровни жирных кислот или глицерина в крови, ожирение, дислипидемия, гиперлипидемия, включая гипертриглицеридемию, метаболический синдром (синдром X), атеросклероз и гипертензия; и для повышения уровня липопротеинов высокой плотности.

**13.** Соединение по любому из пп. 1-9 для применения в лечении или предупреждении заболевания или расстройства желудочно-кишечного тракта, такого как

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

**14.** Соединение по любому из пп. 1-9 для применения в лечении или предупреждении заболевания или нарушения печени, такого как наследственное нарушение метаболизма печени; врожденные нарушения синтеза желчных кислот; врожденные аномалии желчных протоков; атрезия желчевыводящих путей; атрезия желчевыводящих путей после проведения операции по Касаи; посттрансплантационная атрезия желчевыводящих путей; неонатальный гепатит; неонатальный холестаз; наследственные формы холестаза; церебросухожильный ксантоматоз; вторичный дефект синтеза желчных кислот (BA); синдром Целлевегера; заболевание печени, связанное с муковисцидозом; дефицит альфа1-антитрипсина; синдром Алажиля (ALGS); синдром Байлера; первичный дефект синтеза желчных кислот (BA); прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз (PFIC), включая PFIC-1, PFIC-2, PFIC-3 и неспецифический PFIC, PFIC после отведения желчи и посттрансплантационный PFIC; доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз (BRIC), включая BRIC1, BRIC2 и неспецифический BRIC, BRIC после трансплантации желчных путей и BRIC после трансплантации печени; аутоиммунный гепатит; первичный билиарный цирроз (PBC); фиброз печени; неалкогольная жировая болезнь печени (NAFLD); неалкогольный стеатогепатит (NASH); портальная гипертензия; холестаз; холестаз при синдроме Дауна; лекарственный холестаз; внутрипеченочный холестаз беременности (желтуха при беременности); внутрипеченочный холестаз; внепеченочный холестаз; холестаз, связанный с парентеральным питанием (PNAC); холестаз, связанный с низким содержанием фосфолипидов; синдром холестаза с лимфедемами 1 (LSC1); первичный склерозирующий холангит (PSC); холангит, связанный с иммуноглобулином G4; первичный билиарный холангит; желчекаменная болезнь (желчные камни); желчный литиаз; холедохолитиаз;

желчнокаменный панкреатит; болезнь Кароли; злокачественное новообразование желчных протоков; злокачественное новообразование, вызывающее непроходимость желчного дерева; стриктуры желчных путей; холангиопатия при СПИД; ишемическая холангиопатия; кожный зуд из-за холестаза или желтухи; панкреатит; хроническое аутоиммунное заболевание печени, ведущее к прогрессирующему холестазу; стеатоз печени; алкогольный гепатит; острый жировой гепатоз; ожирение печени при беременности; лекарственный гепатит; нарушения при перенасыщении железом; врожденный дефект синтеза желчных кислот 1 типа (BAS 1 типа); лекарственное поражение печени (DILI); фиброз печени; врожденный фиброз печени; цирроз печени; гистиоцитоз клеток Лангерганса (LCH); неонатальный ихтиоз, склерозирующий холангит (NISCH); эритропоэтическая протопорфирия (EPP); идиопатическая дуктопения в зрелом возрасте (IAD); идиопатический неонатальный гепатит (INH); несиндромальная недостаточность междольковых желчных протоков (NS PILBD); цирроз у детей североамериканских индейцев (NAIC); саркоидоз печени; амилоидоз; некротический энтероколит; токсичность сывороточной желчной кислоты, включая нарушения сердечного ритма (например, фибрилляцию предсердий) при аномальном профиле сывороточных желчных кислот, кардиомиопатию, связанную с циррозом печени («холекардию»), и истощение скелетных мышц, связанное с холестатической болезнью печени; поликистоз печени; вирусный гепатит (включая гепатит А, гепатит В, гепатит С, гепатит D и гепатит E); гепатоцеллюлярная карцинома (гепатома); холангиокарцинома; рак желудочно-кишечного тракта, связанный с желчными кислотами; и холестаз, вызванный опухолями и новообразованиями печени, желчевыводящих путей и поджелудочной железы; или для применения в усилении терапии кортикостероидами при заболевании печени.

**15.** Соединение по любому из пп. 1-9 для применения в лечении или предупреждении синдромов гиперабсорбции (включая абеталипопротеинемию, семейную гипобеталипопротеинемию (FHBL), болезнь задержки хиломикронов (CRD) и ситостеролемию); гипервитаминоза и остеопетроза; гипертензии; клубочковой гиперфилтрации; поликистоза почек (PKD), включая аутосомно-доминантный поликистоз почек (ADPKD) и аутосомно-рецессивный поликистоз почек (ARPKD); и кожного зуда при почечной недостаточности; или для применения в защите от повреждения почек, связанного с заболеванием печени или метаболическим заболеванием.