



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2019120990, 14.12.2017

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
16.12.2016 US 62/435,253

(43) Дата публикации заявки: 18.01.2021 Бюл. № 2

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 16.07.2019(86) Заявка РСТ:
US 2017/066317 (14.12.2017)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2018/112149 (21.06.2018)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городиский и
Партнеры"

(71) Заявитель(и):

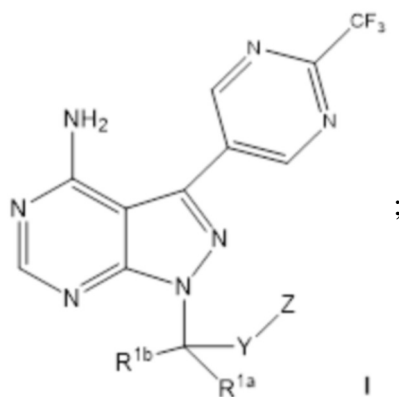
**СИСТИК ФАЙБРОСИС ФАУНДЕЙШН
ТЕРАПЬЮТИКС ИНК. (US)**

(72) Автор(ы):

**СТРОНБЕЧ, Джозеф, Уолтер (US),
ЛИМБУРГ, Дэвид, Кристофер (US),
МЭТИАС, Джон, Пол (US),
ТОРАРЕНСЕН, Этли (US),
МУССО, Джеймс, Джон (US),
ДЕННИ, Рейджиах, Алдрин (US),
ЦАПФ, Кристоф, Вольфганг (US),
ЕФРЕМОВ, Иван Викторович (US)**(54) **БИЦИКЛИЧЕСКИЕ ГЕТЕРОАРИЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ В КАЧЕСТВЕ СТИМУЛЯТОРОВ
CFTR**

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы I



или его фармацевтически приемлемая соль; где

Y представляет собой пятичленный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатомов, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из N, O и S(O)_n; где гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, C₁-C₆алкила и C₁-C₆галогеналкила;

Z представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-3 галогенами;

каждый R^{1a} и R^{1b} независимо выбирают из группы, состоящей из Н, ОН, галогена, C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, ОН, C_1 - C_3 алкокси, C_3 - C_7 циклоалкила и 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатомов, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из N, О и $S(O)_n$,

C_3 - C_7 циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из ОН, галогена и C_1 - C_6 алкила, и

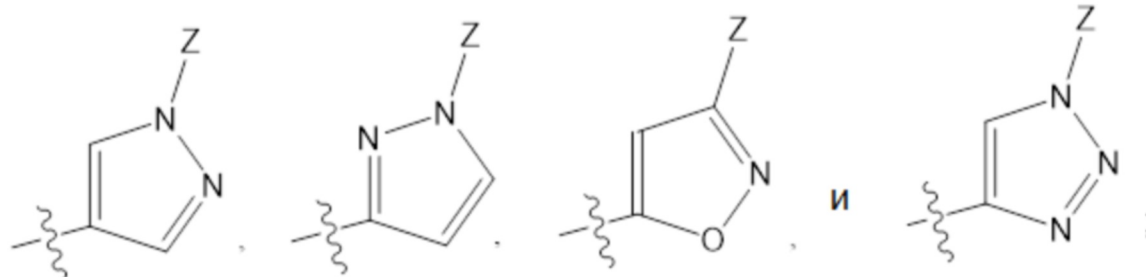
4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатомов, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из N, О и $S(O)_n$; и где 4-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1-3 заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из ОН, галогена и C_1 - C_6 алкила;

или R^{1a} и R^{1b} вместе с углеродом, к которому они присоединены, формируют C_3 - C_7 циклоалкил или 4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатомов, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из N, О и $S(O)_n$; и где C_3 - C_7 циклоалкил или 4-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещены 1-3 заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из ОН, галогена и C_1 - C_6 алкила; и

n в каждом случае независимо равен 0, 1 или 2.

2. Соединение по п. 1, где один из R^{1a} и R^{1b} представляет собой C_1 - C_6 алкил, и другой представляет собой -Н; или его фармацевтически приемлемая соль.

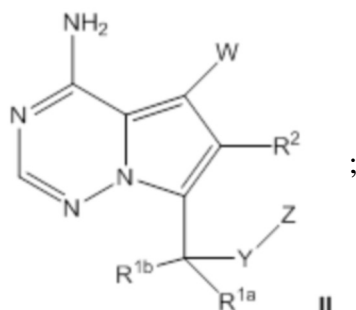
3. Соединение по п. 2, где фрагмент Y-Z выбирают из группы, состоящей из



или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по п. 3, где Z представляет собой фенил, необязательно замещенный 1 или 2 фторами или хлорами; или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение формулы II



или его фармацевтически приемлемая соль; где

W представляет собой 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатомов, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из N, О и $S(O)_n$; и где гетероарил необязательно замещен 1-3 R^3 ;

Y представляет собой пятичленный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатомов, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из N, O и S(O)_n; где гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, C₁-C₆алкила и C₁-C₆галогеналкила;

Z представляет собой C₁-C₆алкил или фенил; где фенил необязательно замещен 1-3 галогенами;

каждый R^{1a} и R^{1b} независимо выбирают из группы, состоящей из H, OH, галогена, C₁-C₆алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, OH, C₁-C₃алкокси, C₃-C₇циклоалкила и 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатомов, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из N, O и S(O)_n,

C₃-C₇циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из OH, галогена и C₁-C₆алкила; и

4-7-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из OH, галогена и C₁-C₆алкила;

или R^{1a} и R^{1b} вместе с углеродом, к которому они присоединены, формируют C₃-C₇циклоалкил или 4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатомов, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из N, O и S(O)_n; и где C₃-C₇циклоалкил или 4-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещены 1-3 заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из OH, галогена и C₁-C₆алкила;

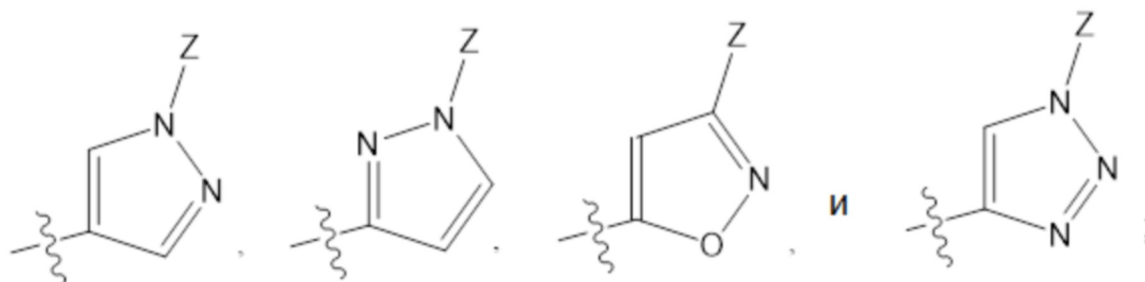
R² выбирают из группы, состоящей из -H, CN, галогена и C₁-C₃алкила;

R³ в каждом случае независимо выбирают из группы, состоящей из C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси, галогена и C₁-C₆галогеналкила; и

n в каждом случае независимо равен 0, 1 или 2.

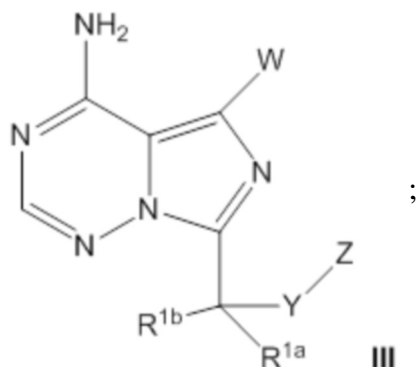
6. Соединение по п. 5 где W представляет собой пиримидинил или пиразинил, и где пиримидинил или пиразинил необязательно замещен 1, 2 или 3 R³.

7. Соединение по п. 5 где фрагмент Y-Z выбирают из группы, состоящей из



или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение формулы III



или его фармацевтически приемлемая соль; где

W выбирают из группы, состоящей из фенила и 5-6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатомов, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из N, O и S(O)_n; где фенил и гетероарил необязательно замещены 1-3 R³;

Y представляет собой пятичленный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатомов, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из N, O и S(O)_n; где гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, C₁-C₆алкила и C₁-C₆галогеналкила;

Z представляет собой C₁-C₆алкил или фенил, где фенил необязательно замещен 1-3 галогенами;

R^{1a} и R^{1b} каждый независимо выбирают из группы, состоящей из H, OH, галогена, C₁-C₆алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, OH, C₁-C₃алкокси, C₃-C₇циклоалкила и 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатомов, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из N, O и S(O)_n,

C₃-C₇циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из OH, галогена и C₁-C₆алкила, и

4-7-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из OH, галогена и C₁-C₆алкила;

или R^{1a} и R^{1b} вместе с углеродом, к которому они присоединены, формируют C₃-C₇циклоалкил или 4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатомов, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из N, O и S(O)_n; и где C₃-C₇циклоалкил или 4-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещены 1-3 заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из OH, галогена и C₁-C₆алкила;

R³ в каждом случае независимо выбирают из группы, состоящей из C₁ C₆алкила, C₁ C₆алкокси, галогена и C₁ C₆галогеналкила; и

n в каждом случае независимо равен 0, 1 или 2.

9. Соединение по п. 8, где W представляет собой фенил, который необязательно замещен 1 или 2 галогенами; или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение по п. 9, где соединение представляет собой 5-(4-хлорфенил)-7-{[1-(2-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]метил}имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-амин; или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Соединение по п. 1, где соединение выбирают из группы, состоящей из
1-{(1S)-1-[1-(2-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил]пропил}-3-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин;
1-{(1R)-1-[1-(2-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил]пропил}-3-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин;
1-{(1S)-1-[1-(2-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]пропил}-3-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин; и
1-{(1R)-1-[1-(2-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]пропил}-3-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин;
или его фармацевтически приемлемая соль.
12. Соединение по п. 5, где соединение выбирают из группы, состоящей из
7-{(1R)-1-[1-(2-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]пропил}-5-(4-метоксипиримидин-5-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин;
7-{(1R)-1-[1-(2-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]пропил}-5-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин;
7-{(1S)-1-[1-(2-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]пропил}-5-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин;
4-амино-7-[[1-(2-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]метил]-5-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонитрила;
4-амино-7-{(1S)-1-[1-(2-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]пропил}-5-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонитрила;
4-амино-7-{(1R)-1-[1-(2-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]пропил}-5-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонитрила;
7-{(1R)-1-[1-(2-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]этил}-5-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин;
4-амино-7-{(1S)-1-[1-(2-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]этил}-5-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонитрила;
4-амино-7-{(1R)-1-[1-(2-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]этил}-5-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонитрила;
7-{(1R)-1-[1-(2,4-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]пропил}-5-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин;
7-{(1R)-1-[1-(2,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]пропил}-5-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин;
7-{(1S)-1-[1-(3,4-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]пропил}-5-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин;
4-амино-7-[[1-(2-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил]метил]-5-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонитрила;
4-амино-7-{(1R)-1-[1-(2,4-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]этил}-5-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонитрила;
4-амино-7-{(1R)-1-[1-(2,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]пропил}-5-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонитрила;
4-амино-7-{(1S)-1-[1-(2,4-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]пропил}-5-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонитрила;
4-амино-7-{(1R)-1-[1-(2,4-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]пропил}-5-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонитрила;
4-амино-7-{(1R)-1-[1-(3,4-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]пропил}-5-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонитрила;
4-амино-7-{(1R)-1-[1-(2-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил]этил}-5-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонитрила;
4-амино-7-{(1S)-1-[1-(2-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил]этил}-5-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонитрила;

пиримидин-5-ил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонитрила;
 7-{(1R)-1-[1-(2,4-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]этил}-5-[2-(трифторметил)
 пиримидин-5-ил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин;а;
 4-амино-7-{(1S)-1-[3-(2-фторфенил)-1,2-оксазол-5-ил]этил}-5-[2-(трифторметил)
 пиримидин-5-ил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонитрила;
 4-амино-7-{(1R)-1-[3-(2-фторфенил)-1,2-оксазол-5-ил]этил}-5-[2-(трифторметил)
 пиримидин-5-ил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонитрила;
 4-амино-5-[2-(дифторметил)пиримидин-5-ил]-7-{[1-(2-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил]
 метил}пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонитрила;
 4-амино-7-{[3-(2-фторфенил)-1,2-оксазол-5-ил]метил}-5-[2-(трифторметил)пиримидин-
 5-ил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонитрила;
 4-амино-7-{(1R)-1-[1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]пропил}-5-[2-(трифторметил)
 пиримидин-5-ил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонитрила;
 4-амино-7-{(1S)-1-[1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]пропил}-5-[2-(трифторметил)
 пиримидин-5-ил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонитрила;
 4-амино-7-{(1R)-1-[1-(2-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил]пропил}-5-[2-(трифторметил)
 пиримидин-5-ил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонитрила;
 4-амино-7-{(1S)-1-[1-(2-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил]пропил}-5-[2-(трифторметил)
 пиримидин-5-ил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонитрила;
 4-амино-7-{(1R)-1-[1-(2,4-дифторфенил)-1H-пиразол-4-ил]этил}-5-[2-(трифторметил)
 пиримидин-5-ил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонитрила;
 4-амино-7-{(1S)-1-[1-(2,4-дифторфенил)-1H-пиразол-4-ил]этил}-5-[2-(трифторметил)
 пиримидин-5-ил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонитрила;
 4-амино-7-{(1R)-1-[1-(2,4-дифторфенил)-1H-пиразол-4-ил]пропил}-5-[2-(трифторметил)
 пиримидин-5-ил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонитрила;
 4-амино-7-{(1S)-1-[1-(2,4-дифторфенил)-1H-пиразол-4-ил]пропил}-5-[2-(трифторметил)
 пиримидин-5-ил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонитрила;
 4-амино-5-[2-(дифторметил)пиримидин-5-ил]-7-{(1S)-1-[1-(2-фторфенил)-1H-пиразол-
 4-ил]этил}пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонитрила;
 4-амино-5-[2-(дифторметил)пиримидин-5-ил]-7-{(1R)-1-[1-(2-фторфенил)-1H-пиразол-
 4-ил]этил}пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонитрила;
 7-{(1S)-1-[1-(2-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]этил}-5-[2-(трифторметил)
 пиримидин-5-ил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин;а;
 7-{(1S)-1-[1-(2,4-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]этил}-5-[2-(трифторметил)
 пиримидин-5-ил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин;а; и
 7-{(1S)-1-[1-(2,4-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]пропил}-5-[2-(трифторметил)
 пиримидин-5-ил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин;а;
 или его фармацевтически приемлемая соль.
 13. Соединение по п. 5, где соединение выбирают из группы, состоящей из
 7-{(1R)-1-[1-(2-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]пропил}-5-(4-метоксипиримидин-
 5-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин;а;
 7-{(1R)-1-[1-(2-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]пропил}-5-[2-(трифторметил)
 пиримидин-5-ил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин;а;
 4-амино-7-{(1R)-1-[1-(2-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]пропил}-5-[2-
 (трифторметил)пиримидин-5-ил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонитрила;
 7-{(1R)-1-[1-(2-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]этил}-5-[2-(трифторметил)
 пиримидин-5-ил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин;а;
 4-амино-7-{(1R)-1-[1-(2-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]этил}-5-[2-(трифторметил)
 пиримидин-5-ил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонитрила;
 7-{(1R)-1-[1-(2,4-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]пропил}-5-[2-(трифторметил)

15. Соединение 4-амино-5-[2-(дифторметил)пиримидин-5-ил]-7-{[1-(2-фторфенил)-

1Н-пиразол-4-ил]метил}пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонитрил или его фармацевтически приемлемая соль.

16. Соединение 4-амино-7-{(1S)-1-[1-(2-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пропил}-5-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонитрил или его фармацевтически приемлемая соль.

17. Соединение 4-амино-7-{(1S)-1-[1-(2-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]этил}-5-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонитрил или его фармацевтически приемлемая соль.

18. Соединение 4-амино-7-{[1-(2-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]метил}-5-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонитрил или его фармацевтически приемлемая соль.

19. Способ лечения муковисцидоза, астмы, бронхоэктаза, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), запора, сахарного диабета, сухого кератоконъюнктивита, панкреатита, риносинусита или синдрома Шегрена у нуждающегося в лечении пациента, включающий введение нуждающемуся в лечении пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-18 или фармацевтически приемлемой соли упомянутого соединения.

20. Способ лечения муковисцидоза у нуждающегося в лечении пациента, включающий введение нуждающемуся в лечении пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-18 или фармацевтически приемлемой соли упомянутого соединения.

21. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-18 для применения при лечении муковисцидоза.

22. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество одного или нескольких соединений по любому из пп. 1-18, или его фармацевтически приемлемой соли, вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

23. Фармацевтическая композиция по п. 22, дополнительно содержащая одно или несколько дополнительных терапевтических средств.

24. Фармацевтическая композиция по п. 23, где одно или несколько дополнительных терапевтических средств независимо выбирают из группы, состоящей из стимулятора CFTR, корректора CFTR, ингибитора эпителиальных натриевых каналов (ENaC), усилителя CFTR, стабилизатора CFTR, средства сквозного прочитывания, олигонуклеотидной заплатки, индуктора аутофагии и модулятора протеостаза.

25. Фармацевтическая композиция по п. 24, где стимулятор CFTR в каждом случае выбирают из группы, состоящей из VX-770 (ивакафтор), GLPG-1837, GLPG-2451, QBW-251, FDL-176, FDL-129, CTP-656 и PTI-P271.

26. Фармацевтическая композиция по п. 24, где корректор CFTR в каждом случае выбирают из группы, состоящей из VX-809 (лумакафтор), VX-661 (тезакафтор), VX-983, VX-152, VX-440, VX-659, GLPG-2737, P247-A, GLPG-2222, GLPG-2665, GLPG-2851, FDL-169 и PTI C1811.

27. Фармацевтическая композиция по п. 24, где ингибитор эпителиальных натриевых каналов (ENaC) в каждом случае выбирают из группы, состоящей из SPX-101, QBW-276 и VX-371.

28. Фармацевтическая композиция по п. 24, где усилитель CFTR в каждом случае выбирают из группы, состоящей из PTI-428 и PTI-130.

29. Фармацевтическая композиция по п. 24, где стабилизатор CFTR представляет собой N-91115 (кавосонстат).

30. Фармацевтическая композиция по п. 24, где агент сквозного прочитывания представляет собой аталурен.

31. Фармацевтическая композиция по п. 24, где нуклеотидная заплатка представляет

собой QR-010.

32. Фармацевтическая композиция по п. 24, где индуктор аутофагии в каждом случае выбирают из группы, состоящей из СХ-4945 и сочетания цистеаминa и эпигаллокатехина галлата (EGCG).

33. Способ лечения муковисцидоза у нуждающегося в лечении пациента, включающий введение нуждающемуся в лечении пациенту фармацевтической композиции по любому из пп. 22-32.

34. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 22-32 для применения при лечении муковисцидоза.

RU 2019120990 A

RU 2019120990 A