

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2018137683, 07.04.2017

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
07.04.2016 US 62/319,439

(43) Дата публикации заявки: 12.05.2020 Бюл. № 14

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 07.11.2018(86) Заявка РСТ:
US 2017/026579 (07.04.2017)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2017/177124 (12.10.2017)Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б.Спаская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городиский и
Партнеры"

(71) Заявитель(и):

**ПРОТЕОСТАЗИС ТЕРАПЬЮТИКС,
ИНК. (US)**

(72) Автор(ы):

**МУНЬОС, Бенито (US),
ПАРКС, Дэниэл (US),
БАСТОС, Сесилия, М. (US)**(54) **КРЕМНИЙСОДЕРЖАЩИЕ АНАЛОГИ ИВАКАФТОРА**

(57) Формула изобретения

1. Соединение, выбранное из *N*-(2,4-ди-*трет*-бутил-5-гидроксифенил)-4-оксо-1,4-дигидрохиолин-3-карбоксамида и его фармацевтически приемлемой соли, отличающееся тем, что, по меньшей мере, один атом углерода замещен атомом кремния.

2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что один атом углерода замещен атомом кремния.

3. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что два атома углерода замещены атомом кремния.

4. Соединение по любому из пп. 1-3, отличающееся тем, что углерод, замещенный кремнием, представляет собой неароматический углерод.

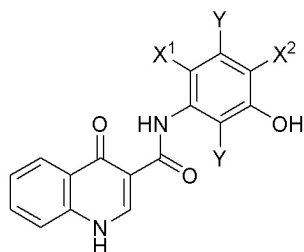
5. Соединение по п. 1 или 2, отличающееся тем, что четвертичный атом углерода одного *трет*-бутилового фрагмента замещен кремнием.

6. Соединение по п. 1 или 3, отличающееся тем, что четвертичные атомы углерода двух *трет*-бутиловых фрагментов замещены кремнием.

7. Соединение по любому из пп. 1-6, отличающееся тем, что один или более атомов водорода замещены дейтерием.

8. Соединение по любому из пп. 1-7, отличающееся тем, что один или более атомов водорода *трет*-бутилового фрагмента замещены дейтерием.

9. Соединение, представленное формулой I



или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что:

X^1 выбран из группы, состоящей из $-\text{Si}(\text{R}^3)_3$, $-\text{C}(\text{CY}_3)_3$, водорода, галогена, C_{1-3} алкила, факультативно замещенного одним или более атомами галогена, C_{3-6} циклоалкила, и 4-6-членного насыщенного моноциклического гетероциклила; где C_{3-6} циклоалкил и 4-6-членный насыщенный моноциклический гетероциклил могут быть факультативно замещены одним, двумя, тремя или более заместителями, каждый из которых выбран независимо для каждого случая из R^{11} ;

X^2 выбран из группы, состоящей из $-\text{Si}(\text{R}^3)_3$ и $-\text{C}(\text{CY}_3)_3$;

где по меньшей мере один из X^1 или X^2 представляет собой $-\text{Si}(\text{R}^3)_3$;

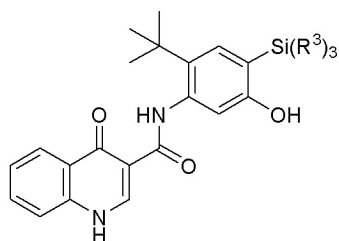
R^3 независимо выбран для каждого случая из группы, состоящей из гидроксила, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси и фенила, где C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси и фенил факультативно могут быть замещены одним, двумя, тремя или более атомами дейтерия; или две группы R^3 вместе с атомом кремния, к которому они присоединены, образуют 4-6-членный насыщенный циклосилан;

Y независимо выбран для каждого случая из группы, состоящей из водорода и дейтерия; а также

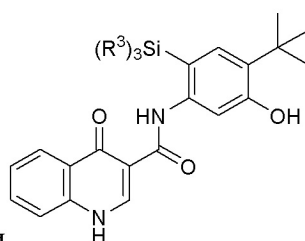
R^{11} независимо выбран для каждого случая из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксила, циано и C_{1-6} алкила; где C_{1-6} алкил может быть факультативно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран для каждого случая из группы, состоящей из галогена, гидроксила и C_{1-6} алкокси.

10. Соединение по п. 9, отличающееся тем, что один из X^1 или X^2 представляет собой $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, а другой из X^1 или X^2 представляет собой $-\text{Si}(\text{R}^3)_3$.

11. Соединение по п. 9 или 10, отличающееся тем, что соединение представляет собой



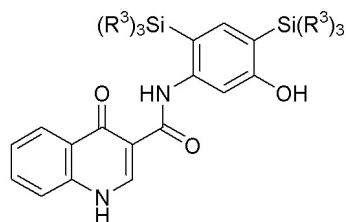
Ia или



Ib.

12. Соединение по п. 9, отличающееся тем, что оба X^1 и X^2 представляют собой $-\text{Si}(\text{R}^3)_3$.

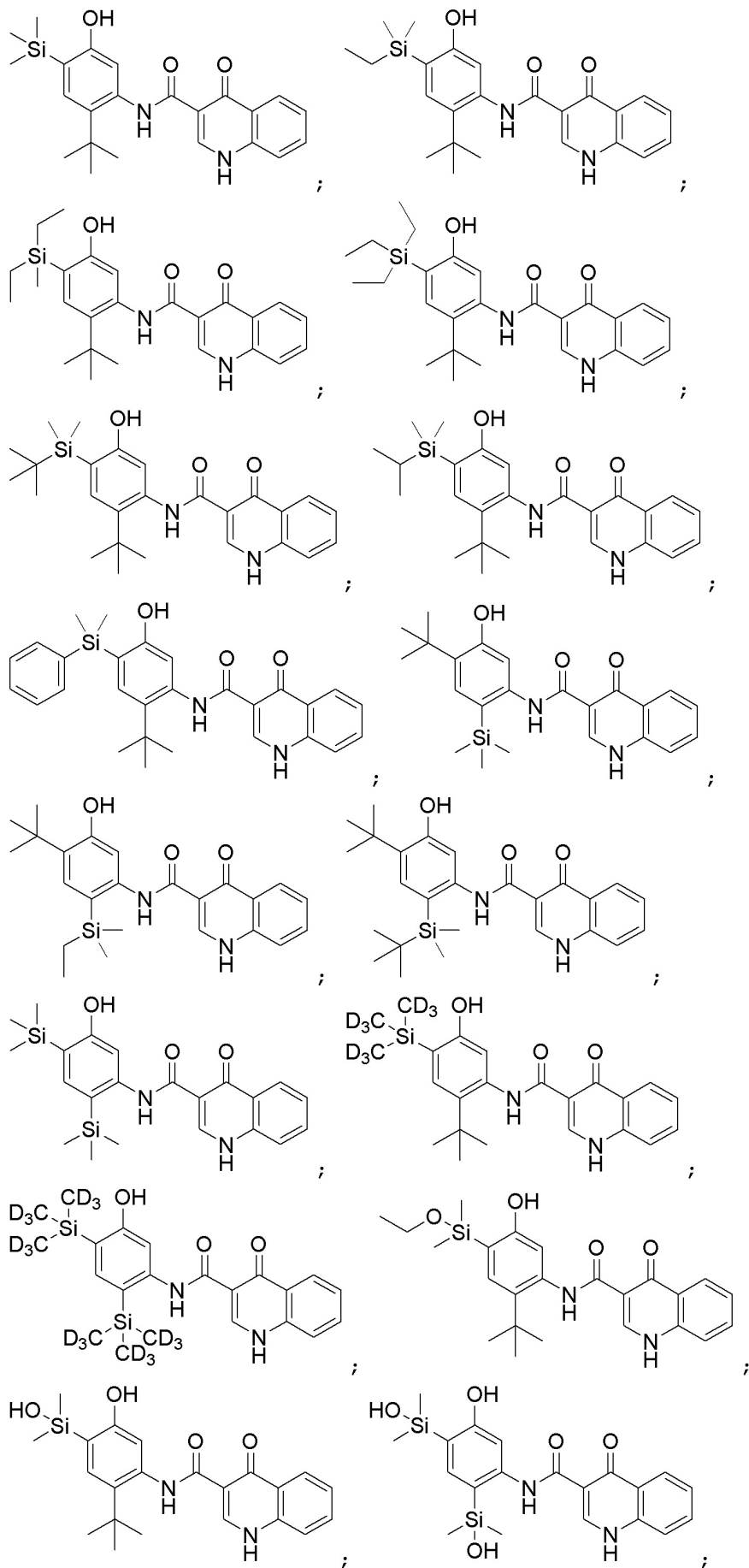
13. Соединение по п. 9 или 12, отличающееся тем, что соединение представляет собой

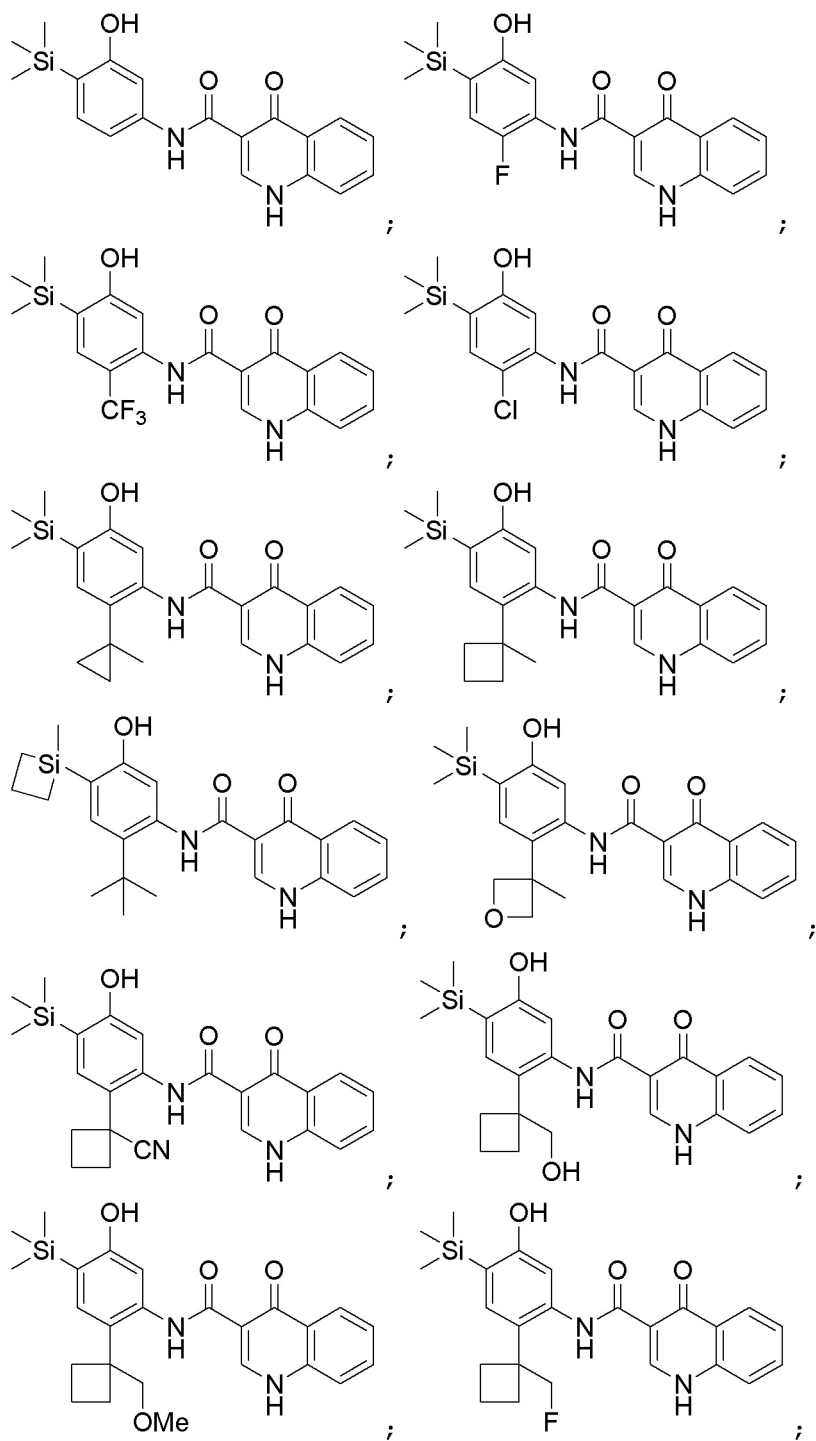


1с.

14. Соединение по любому из пп. 9-13, отличающееся тем, что R^3 независимо выбран для каждого случая из группы, состоящей из гидроксила, метила, этила, изопропила, *трет*-бутила, метокси, этокси, изопропокси, *трет*-бутокси и фенила, где метил, этил, изопропил, *трет*-бутил, метокси, этокси, изопропокси, *трет*-бутокси и фенил факультативно могут быть замещены одним, двумя, тремя или более атомами дейтерия.

15. Соединение, выбранное из группы, состоящей из





и его фармацевтически приемлемая соль; отличающаяся тем, что любой атом, не обозначенный как дейтерий, присутствует в своем природном изотопном составе.

16. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-15 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

17. Фармацевтическая композиция по п. 16, отличающаяся тем, что композиция дополнительно содержит, по меньшей мере, один дополнительный модулятор CFTR.

18. Способ повышения активности трансмембранного регулятора проводимости кистозного фиброза (CFTR) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-15.

19. Способ по п. 18, отличающийся тем, что субъект имеет одну или более мутаций в гене CFTR, причем каждая из мутаций выбрана из группы, состоящей из S549N, G551D, G1244E, G1349D, G167R, G551S, S1251N, S1255P, S549R, G178R, G970R и R117H.

20. Способ по п. 19, отличающийся тем, что активность G551D CFTR усилена.

21. Способ по любому из пп. 18-20, отличающийся тем, что субъект страдает от заболевания, связанного с уменьшенной активностью CFTR.

22. Способ по п. 21, отличающийся тем, что заболевание выбрано из группы, состоящей из кистозного фиброза, врожденного двустороннего отсутствия семявыносящих протоков (CBAVD), острого, рецидивирующего или хронического панкреатита, диссеминированного бронхоэктаза, астмы, аллергического аспергиллеза легких, хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ), хронического синусита, болезни сухих глаз, дефицита белка С, А-βлипопротеинемии, лизосомной болезни накопления, хиломикронемии 1-го типа, легкого заболевания легких, недостатка в обработке липидов, наследственного ангионевротического отека 1-го типа, коагуляционного фибринолиза, наследственного гемохроматоза, CFTR связанного метаболического синдрома, хронического бронхита, запора, недостаточности поджелудочной железы, наследственной эмфиземы, синдрома Шегрена, семейной гиперхолестеринемии, I-клеточной болезни/псевдо Гурлера, мукополисахаридоза, синдрома Сандхоффа/болезни Тея-Сакса, синдрома Криглера-Найяра типа II, полиэндокринопатии/гиперинсулинемии, сахарного диабета, карликовости Ларона, дефицита миеопероксидазы, первичного гипопаратиреоза, меланомы, глюконозы CDG типа 1, врожденного гипертиреоза, несовершенного остеогенеза, наследственной гипофибриногенемии, дефицита АКТ, несахарного диабета (НД), нейрофизарного НД, нефрогенного НД, болезни Шарко-Мари-Тута, болезни Пелицеуса-Мерцбахера, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, бокового амиотрофического склероза, прогрессирующего надъядерного паралича, болезни Пика, болезни Хантингтона, спиноцеребеллярной атаксии типа I, спино-бульбарной мышечной атрофии, дентаторubro-паллидо-люйсовской атрофии, миотонической дистрофии, наследственной болезни Крейтцфельда-Якоба (из-за дефекта обработки белка приона), болезни Фабри, холестатического заболевания печени и синдрома Штрауслера-Шейнкера.

23. Способ по п. 22, отличающийся тем, что заболевание представляет собой кистозный фиброз.

24. Способ по любому из пп. 18-23, отличающийся тем, что субъект представляет собой человека.

25. Способ по любому из пп. 18-24, дополнительно включающий введение по меньшей мере одного или двух дополнительных модуляторов CFTR.

26. Способ по п. 25, отличающийся тем, что один дополнительный модулятор CFTR выбран из группы, состоящей из VX-152, VX-440, VX-445, VX-659, VX-809 (лумакафтор), VX-661, FDL169, GLPG2851, GLPG2665, GLPG2737 и GLPG2222.

27. Способ лечения кистозного фиброза у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества соединения по любому из пп. 1-15.