



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2017115711, 06.10.2015

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

06.10.2014 US 62/060,182;

11.02.2015 US 62/114,767;

27.04.2015 US 62/153,120

(43) Дата публикации заявки: 20.11.2018 Бюл. № 32

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 10.05.2017

(86) Заявка РСТ:
US 2015/054316 (06.10.2015)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2016/057572 (14.04.2016)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б.Спаская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(71) Заявитель(и):

**ВЕРТЕКС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ
ИНКОРПОРЕЙТЕД (US)**

(72) Автор(ы):

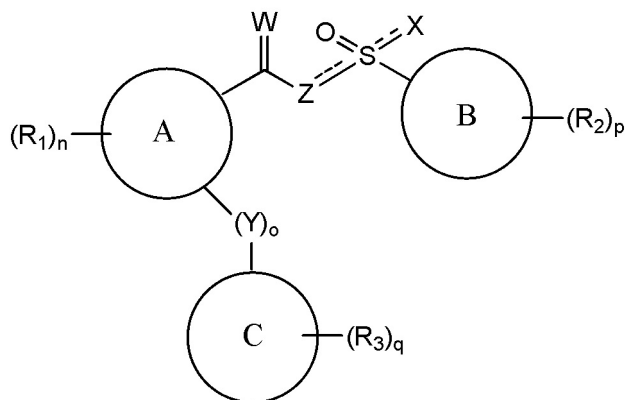
**МИЛЛЕР Марк Томас (US),
АНДЕРСОН Кори (US),
АРУМУГАМ Виджаялакшми (US),
БЕАР Брайан Ричард (US),
БИНЧ Хэйли Мари (US),
КЛЕМЕНС Джереми Дж. (US),
КЛИВЛЕНД Томас (US),
КОНРОЙ Эрика (US),
КУН Тимоти Ричард (US),
ФРИМАН Брайан А. (US),
ГРОТЕНХЕЙС Петер Дидерик Ян (US),
ГРОСС Рэймонд Стэнли (US),
АДИДА-РУА Сара Сабина (US),
КХАТУЯ Харипада (US),
ДЖОШИ Прамод Вирупакс (US),
КРЕНИТСКИ Пол Джон (US),
ЛИН Чун-Чиех (US),
МАРЕЛИУС Гулин Эрдоган (US),
МЕЛИЛЛО Вито (US),
МАККАРТНИ Джейсон (US),
НИКОЛЛЗ Джорджия Макгохи (US),
ПЬЕР Фабрис Жан Денис (US),
СИЛИНА Алина (US),
ТЕРМИН Андреас П. (US),
Ю Джонни (US),
ЧЖОУ Цзинлань (US)**

(54) **МОДУЛЯТОРЫ РЕГУЛЯТОРА ТРАНСМЕМБРАННОЙ ПРОВОДИМОСТИ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ**

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы I:

A
11
57
11
71
1
20
17
RURU
20
17
11
57
11
A



I

или его фармацевтически приемлемая соль, где независимо для каждого случая: кольцо А представляет собой С6-С10 арильное кольцо; С3-С10 циклоалкильное кольцо или С3-С14 гетероарильное или гетероциклическое кольцо, где любые из от 1 до 4 кольцевых атомов независимо представляют собой О, S, N или NR;

кольцо В представляет собой С3-С10 циклоалкильное кольцо; С6-С10 арильное кольцо или С4-С10 гетероарильное или гетероциклическое кольцо, где любые из от 1 до 4 кольцевых атомов независимо представляют собой О, S, N или NR;

кольцо С представляет собой С6-С10 арильное кольцо; С3-С14 гетероарильное или гетероциклическое кольцо, где любые из от 1 до 4 кольцевых атомов независимо представляют собой N, NR, O или S; или С3-С10 циклоалкильное кольцо;

W представляет собой O, NR или S;

X представляет собой O или NR;

Y независимо представляет собой CRR, CO, O, S, SO, SO₂, S(O)NH или NR;

Z представляет собой NR или CHR;

R₁ представляет собой галоген; CN; F₃S; SiR₃; OH; NRR; C1-С6 алкил или фторалкил; C1-С6 алкокси или фторалкокси; C1-С6 алкенил; C1-С6 алкинил; (C1-С9 алкилен)-R₄, где до четырех звеньев CH₂ независимо заменены на O, CO, S, SO, SO₂ или NR; С6-С10 арил; С3-С10 гетероарильное или гетероциклическое кольцо, где любые из от 1 до 4 кольцевых атомов независимо представляют собой O, S, N или NR; или С3-С10 циклоалкил;

R₂ представляет собой галоген; OH; NRR; азид; CN; CO₂R; C1-С6 алкил или фторалкил; C1-С6 алкокси или фторалкокси; C1-С6 алкенил; C1-С6 алкинил; С6-С10 арил; С3-С13 гетероарильное или гетероциклическое кольцо, где любые из от 1 до 4 кольцевых атомов независимо представляют собой O, S, N или NR; С3-С10 циклоалкил; или (C1-С9 алкилен)-R₄, где до четырех звеньев CH₂ необязательно и независимо заменены на O, CO, S, SO, SO₂ или NR;

или две группы R₂, взятые вместе, могут образовывать группу =CH₂ или =O;

R₃ представляет собой галоген; CN; OH; CO₂R; C1-С6 алкил или фторалкил; C1-С6 алкенил; C1-С6 алкинил; C1-С6 алкокси или фторалкокси; или С6-С10 арил; С3-С10 гетероарильное или гетероциклическое кольцо, где любые из от 1 до 4 кольцевых атомов независимо представляют собой O, S, N или NR; С3-С10 циклоалкил; или (C1-С9 алкилен)-R₄, где до четырех звеньев CH₂ независимо заменены на O, CO, S, SO, SO₂ или NR;

или две группы R₃, взятые вместе, могут образовывать группу =CH₂ или =O;

R₄ представляет собой H; азид; CF₃; CHF₂; OR; CCH; CO₂R; OH; С6-С10 арил, С3-С10 гетероарил или гетероциклоалкил, где любые из от 1 до 4 кольцевых атомов независимо представляют собой O, S, N или NR; С3-С10 циклоалкил; NRR, NRCOR, CONRR, CN,

галоген или SO₂R;

R независимо представляет собой H; OH; CO₂H; CO₂C₁-C₆ алкил; C₁-C₆ алкил; C₁-C₆ алкенил; C₁-C₆ алкинил; C₆-C₁₀ арил; C₃-C₁₀ гетероарил или гетероциклоалкил, где любые из от 1 до 4 кольцевых атомов независимо представляют собой O, S, N или NR; или C₃-C₁₀ циклоалкил;

n равно 0, 1, 2 или 3;

o равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

p равно 0, 1, 2 или 3; и

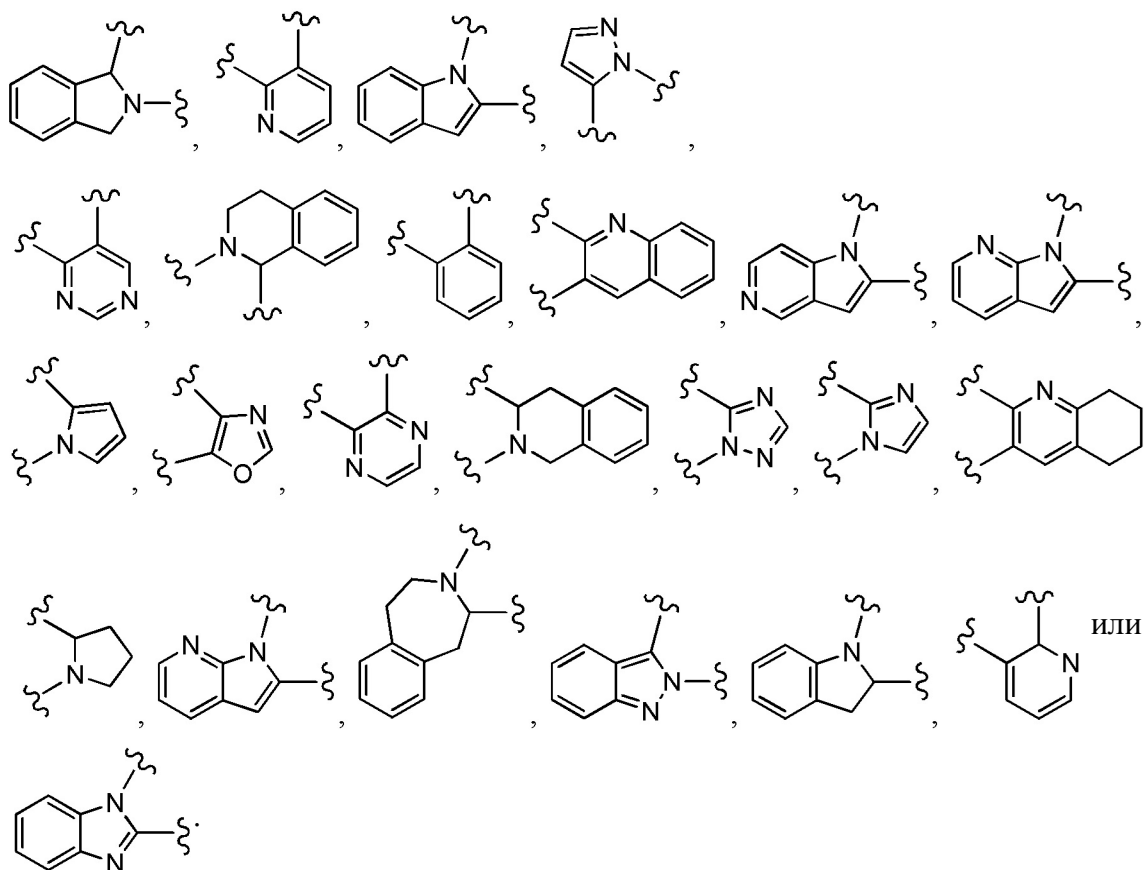
q равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

--- представляет собой одинарную связь или двойную связь;

при условии, что фрагменты, содержащие кольцо В и кольцо С, замещены в смежных положениях кольца А.

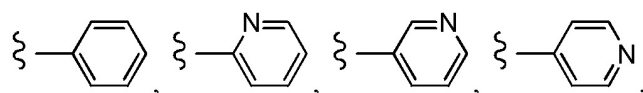
2. Соединение по п.1, где кольцо А представляет собой пиридинное, индольное, индолиновое, изоиндолиновое, пиразольное, пиримидиновое, фенильное, хинолиновое, 5,6,7,8-тетрагидрохинолиновое, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолиновое, пирролидиновое, аза-индольное, пиррольное, оксазольное, пиазиновое, триазольное, бензимидазольное, индазольное или имидазольное кольцо.

3. Соединение по п.1 или 2, где кольцо А выбрано из



4. Соединение по любому из пп.1-3, где кольцо В представляет собой фенил, пиридил, пиридин-2(1H)-он, пиразол, индол, тиофен, дигидробензофуран, пиазин, индазол, тиазол, пиридин-4(1H)-он, пирролидинон или хинолин.

5. Соединение по любому из пп.1-4, где кольцо В выбрано из



10. Соединение по любому из пп.1-7, где Y представляет собой CH(C1-C6 алифатическую группу).

11. Соединение по любому из пп.1-7, где Y представляет собой CH(CH₃).

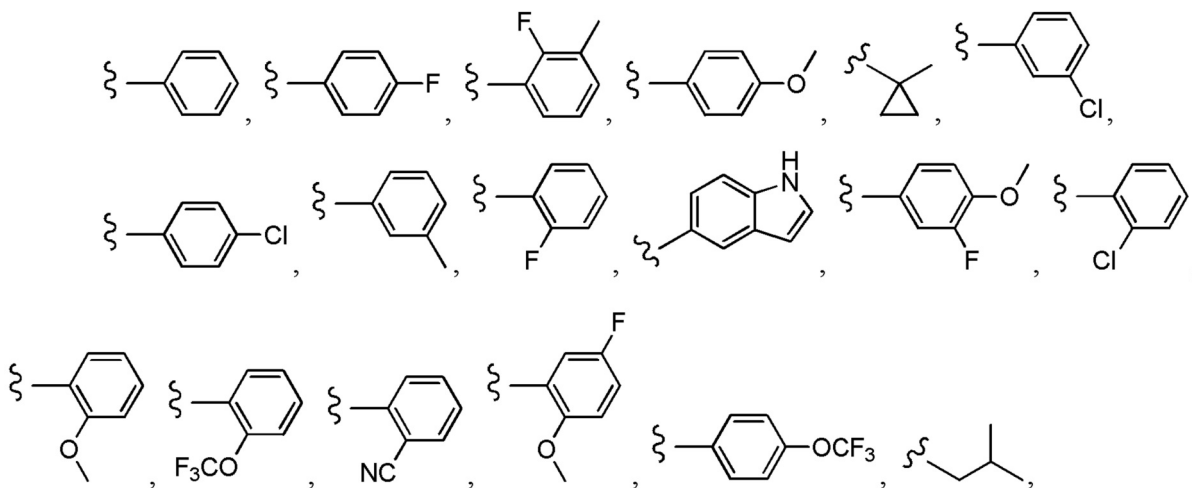
12. Соединение по любому из пп.1-7, где Y представляет собой CH(CH₂CH₃).

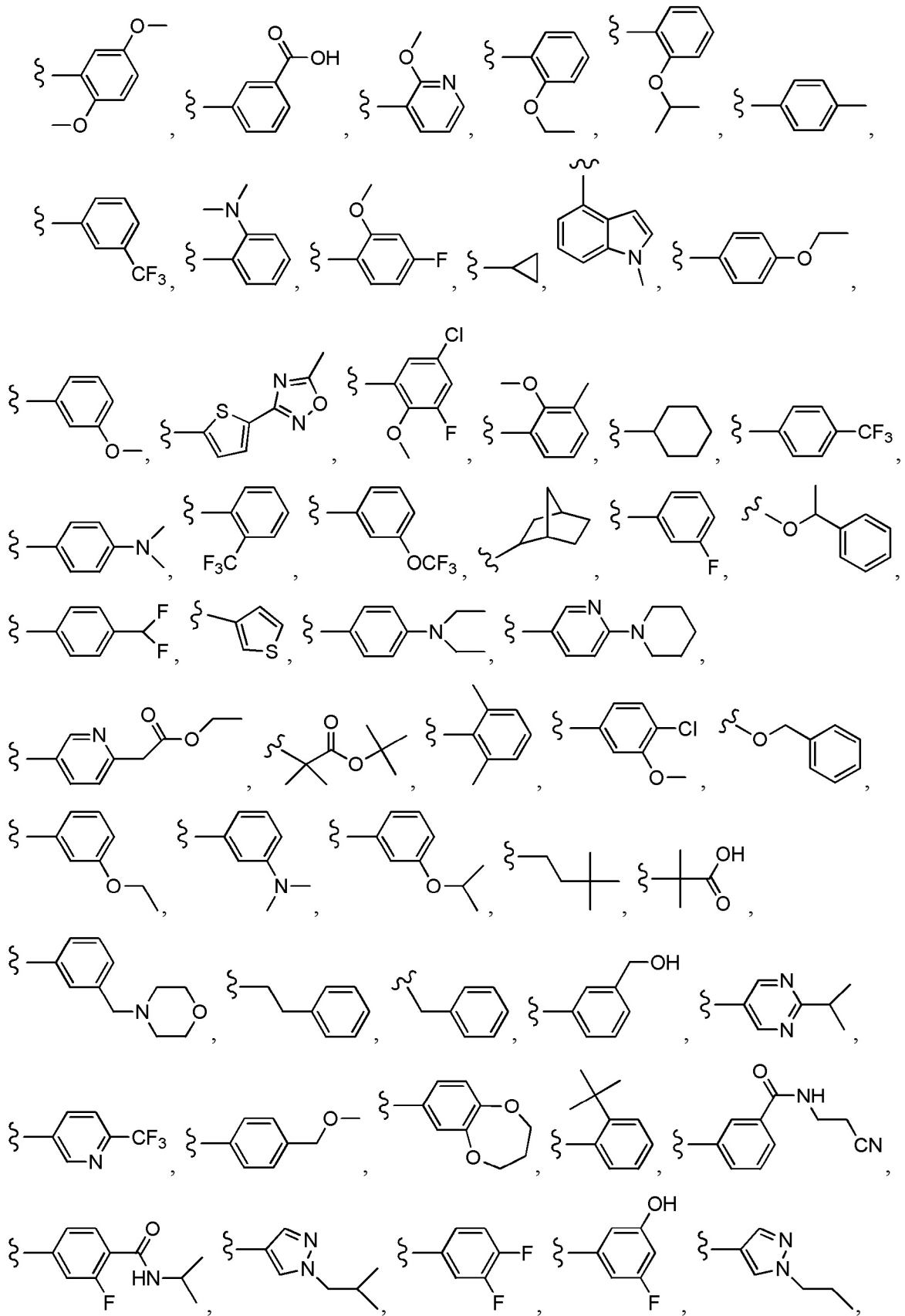
13. Соединение по любому из пп.1-7, где Y представляет собой N(C1-C6 алифатическую группу).

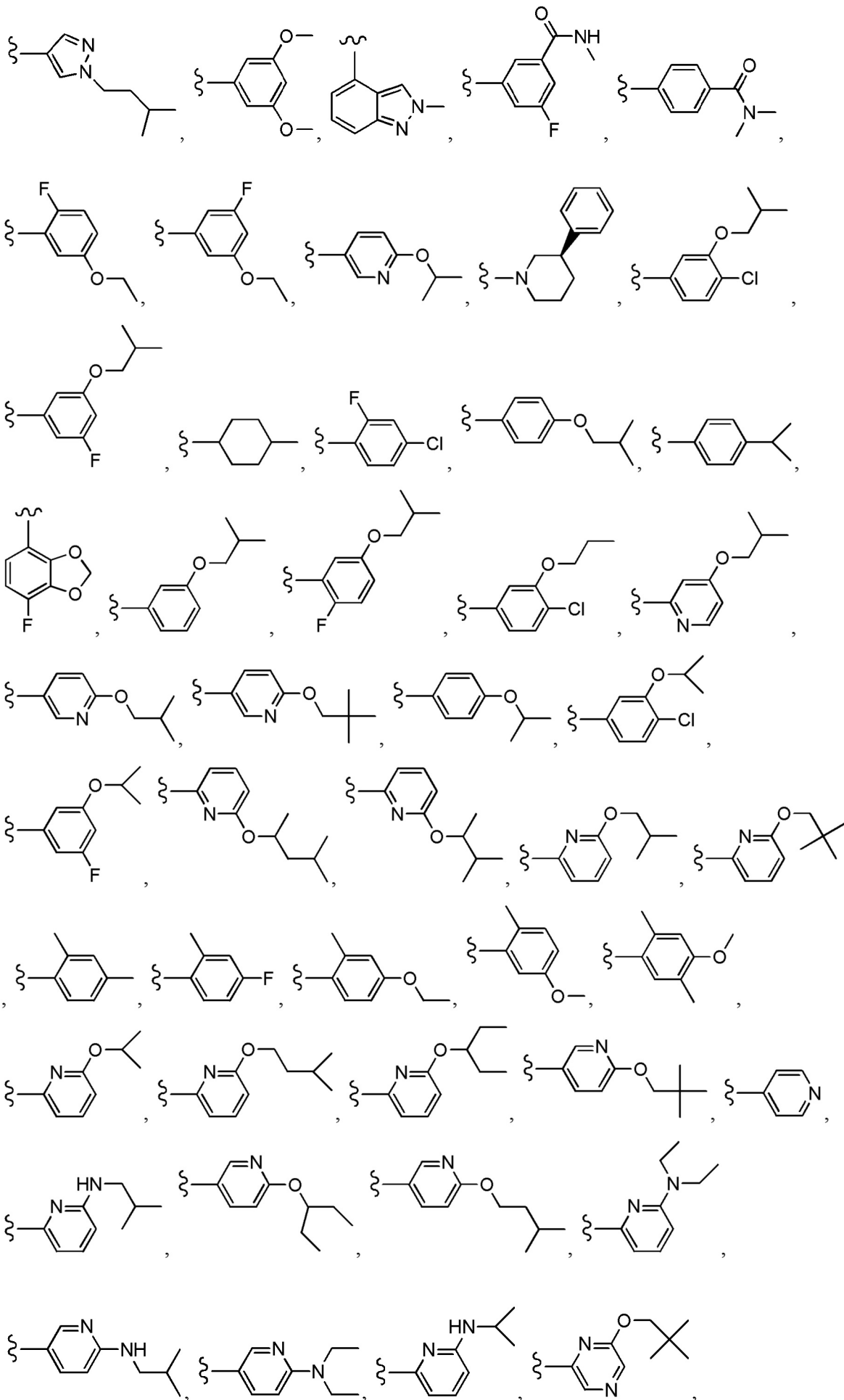
14. Соединение по любому из пп.1-7, где Y представляет собой N(CH₃).

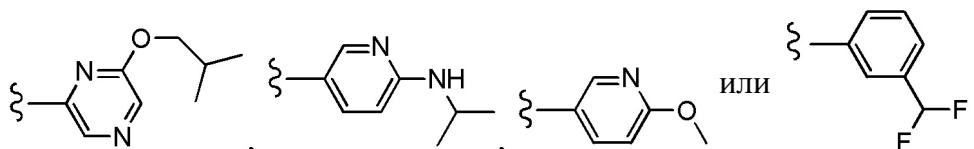
15. Соединение по любому из пп.1-14, где R₁ представляет собой галоген, CN, C1-C6 алифатическую группу, C1-C6 алкокси, C3-C8 циклоалкил, или фенильное, пиридинное, пиримидиновое, индольное, аза-индольное, азетидиновое или тиофеновое кольцо, где все кольца могут быть замещены галогеном, C1-C6 алифатической группой, C1-C6 алкокси, C1-C6 фторалифатической группой, C1-C6 фторалкокси, OH, CH₂OH, CH₂OCH₃, CN, CO₂H, amino, амидо, C5-C10 гетероариллом, C5-C10 гетероциклоалкилом или (C1-C8 алифатическая группа)-R₄, где до трех звеньев CH₂ могут быть заменены на O, CO, S, SO, SO₂ или NR.

16. Соединение по любому из пп.1-15, где R₁ выбран из CH₃, Cl, F, CN, OCH₃, CF₃, CH₂CH₃, трет-Bu, CH(CH₃)₂,



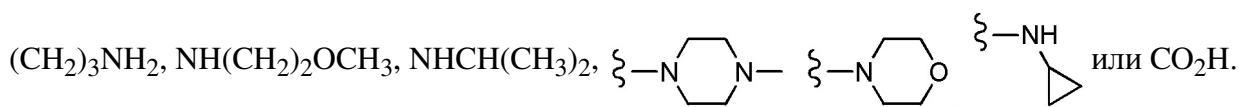






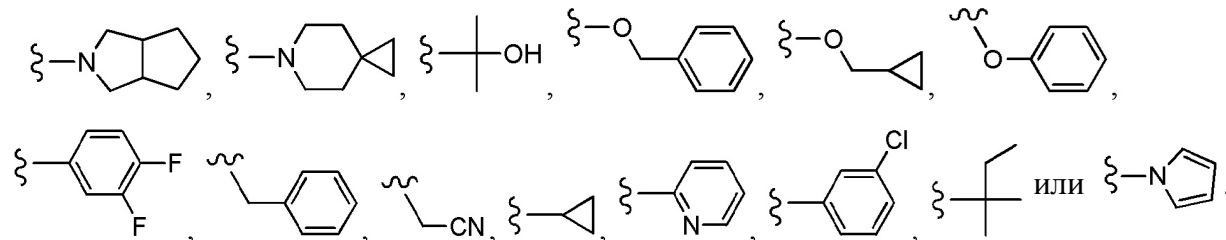
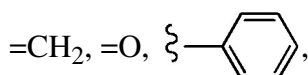
17. Соединение по любому из пп.1-16, где R_2 выбран из галогена, OH, CN, азида, amino, C1-C6 алифатической группы или фторалифатической группы, C1-C6 алкокси или фторалкокси, C3-C10 моно- или бициклического гетероциклического кольца, где до 4 атомов углерода могут быть заменены на O, S, N или NR; или (C1-C8 алифатическая группа)- R_4 , где до трех звеньев CH_2 могут быть заменены на O, CO, S, SO, SO_2 или NR.

18. Соединение по любому из пп.1-17, где R_2 выбран из Cl, F, OH, CN, N_3 , NH_2 , NH (CH_3), $N(CH_3)_2$, CH_3 , CH_2OH , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, CHF_2 , OCH_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, $OCH(CH_3)_2$, $C(O)CH_3$, CH_2CH_2OH , CH_2NH_2 , $NH(CH_2)_2OH$, $NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$, $NH(CH_2)_2NH_2$, NH



19. Соединение по любому из пп.1-18, где R_3 выбран из галогена, CN, C1-C6 алифатической группы или фторалифатической группы, C1-C6 алкокси, или C3-C10 моно- или бициклического гетероарила или гетероциклоалкила, где до 4 атомов углерода могут быть заменены на O, S, N или NR.

20. Соединение по любому из пп.1-19, где R_3 выбран из Cl, F, CN, CH_3 , OCH_3 , CF_3 , CH_2CH_3 , CH_2CF_3 , $CH_2CH_2CH_3$, OCH_2CH_3 , CH_2OCH_3 , $CH(CH_3)_2$, CCH , CO_2CH_3 , трет-Bu,



21. Соединение по любому из пп.1-20, где o равно 0.

22. Соединение по любому из пп.1-20, где o равно 1.

23. Соединение по любому из пп.1-20, где o равно 2.

24. Соединение по любому из пп.1-23, где n равно 0.

25. Соединение по любому из пп.1-23, где n равно 1.

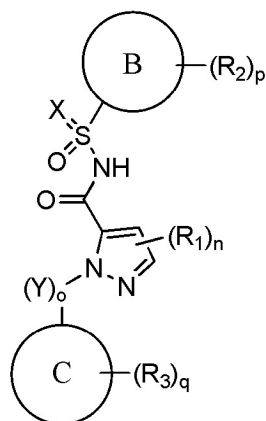
26. Соединение по любому из пп.1-23, где n равно 2.

27. Соединение по любому из пп.1-26, где p равно 0.

28. Соединение по любому из пп.1-26, где p равно 1.

29. Соединение по любому из пп.1-26, где p равно 2.

30. Соединение по п.1, где соединение имеет формулу Ia:



Ia

или его фармацевтически приемлемая соль, где независимо для каждого случая: кольцо В представляет собой С6-С10 арильное кольцо или С3-С10 гетероарильное или гетероциклическое кольцо, где любые из от 1 до 4 кольцевых атомов независимо представляют собой О, S, N или NR;

кольцо С представляет собой С6-С10 арильное кольцо, С3-С14 гетероарильное или гетероциклическое кольцо, где любые из от 1 до 4 кольцевых атомов независимо представляют собой N, O или S, или С3-С10 циклоалкильное кольцо;

Х представляет собой О или NR;

Y представляет собой CRR, CO, O, S, SO, SO₂, S(O)NH или NR;

R₁ представляет собой галоген; CN; F₃S; SiR₃; OH; NRR; C1-С6 алкил или фторалкил; C1-С6 алкокси или фторалкокси; C1-С6 алкенил; C1-С6 алкинил; (C1-С9 алкилен)-R₄, где до четырех звеньев CH₂ независимо заменены на O, CO, S, SO, SO₂ или NR; C6-С10 арил; C3-С10 гетероарильное или гетероциклическое кольцо, где любые из от 1 до 4 кольцевых атомов независимо представляют собой O, S, N или NR; или C3-С10 циклоалкил;

R₂ представляет собой галоген; OH; NRR; азид; CN; CO₂R; C1-С6 алкил или фторалкил; C1-С6 алкокси или фторалкокси; C1-С6 алкенил; C1-С6 алкинил; C6-С10 арил; C3-С13 гетероарильное или гетероциклическое кольцо, где любые из от 1 до 4 кольцевых атомов независимо представляют собой O, S, N или NR; C3-С10 циклоалкил; или (C1-С9 алкилен)-R₄, где до четырех звеньев CH₂ независимо заменены на O, CO, S, SO, SO₂ или NR;

или две группы R₂, взятые вместе, могут образовывать группу =CH₂ или =O;

R₃ представляет собой галоген; CN; CO₂R; C1-С6 алкил или фторалкил; C1-С6 алкенил; C1-С6 алкинил; C1-С6 алкокси или фторалкокси; или C6-С10 арил; C3-С10 гетероарильное или гетероциклическое кольцо, где любые из от 1 до 4 кольцевых атомов независимо представляют собой O, S, N или NR; C3-С10 циклоалкил; или (C1-С9 алкилен)-R₄, где до четырех звеньев CH₂ независимо заменены на O, CO, S, SO, SO₂ или NR;

или две группы R₃, взятые вместе, могут образовывать группу =CH₂ или =O;

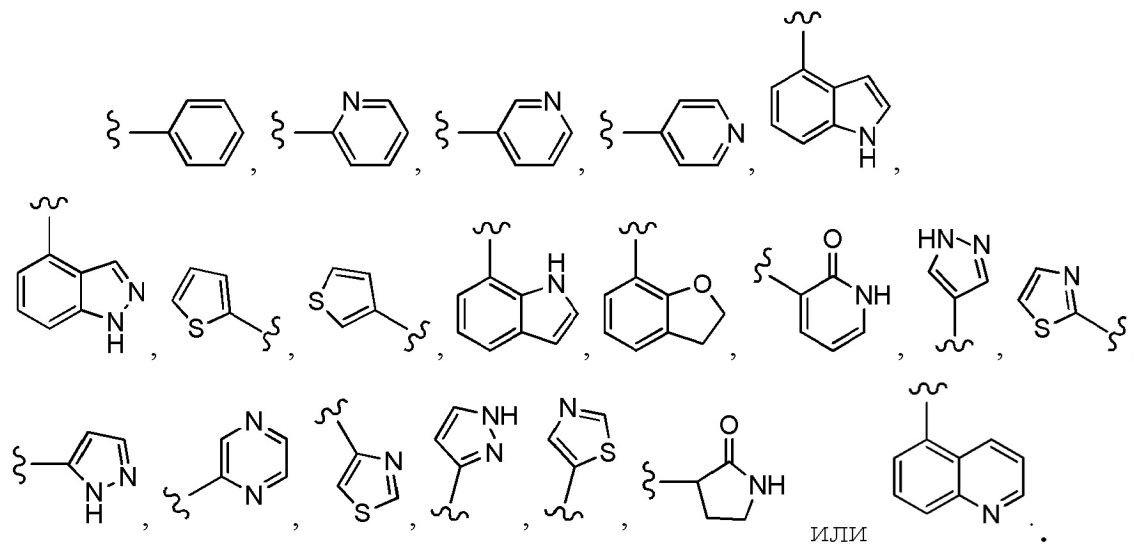
R₄ представляет собой H; азид; CF₃; CHF₂; или; CCH; CO₂R; OH; C6-С10 арил, C3-С10 гетероарил или гетероциклоалкил, где любые из от 1 до 4 кольцевых атомов независимо представляют собой O, S, N или NR; C3-С10 циклоалкил; NRR, NRCOR, CONRR, CN, галоген или SO₂R;

R независимо представляет собой H; OH; CO₂H; CO₂C1-С6 алкил; C1-С6 алкил; C1-С6 алкенил; C1-С6 алкинил; C6-С10 арил; C3-С10 гетероарил или гетероциклоалкил, где любые из от 1 до 4 кольцевых атомов независимо представляют собой O, S, N или NR; или C3-С10 циклоалкил;

- n равно 0, 1, или 2;
 o равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;
 p равно 0, 1, 2 или 3; и
 q равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5.

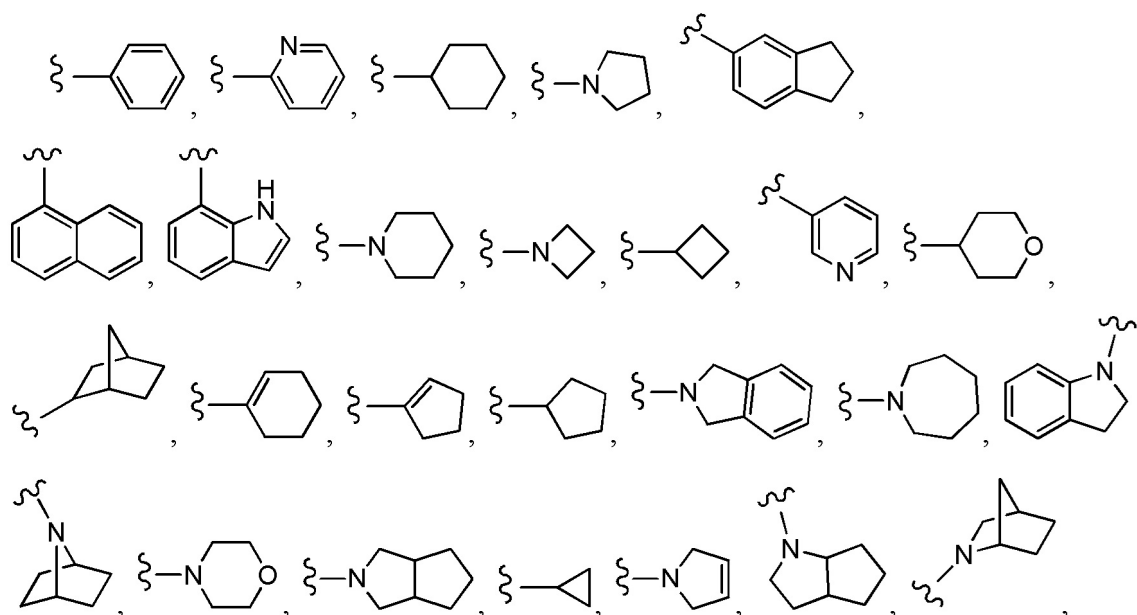
31. Соединение по п.30, где кольцо В представляет собой фенил, пиридил, пиридин-2(1*H*)-он, пиразол, индол, тиофен, дигидробензофуран, пиразин, индазол, триазол, пиридин-4(1*H*)-он, пирролидинон или хинолин.

32. Соединение по п.30 или 31, где кольцо В выбрано из



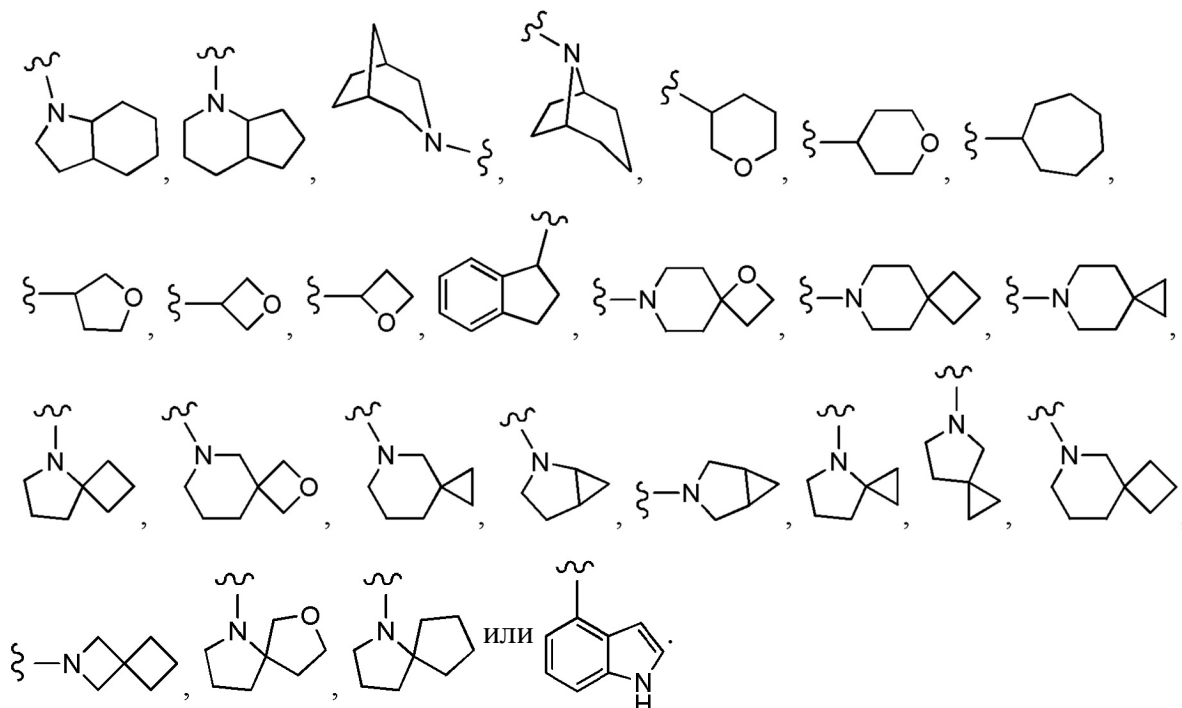
33. Соединение по любому из пп.30-32, где кольцо С представляет собой фенил, индол, циклоалкил, пиридил, пирролидин, нафталин, пиперидин или дигидроинден.

34. Соединение по любому из пп.30-33, где кольцо С представляет собой

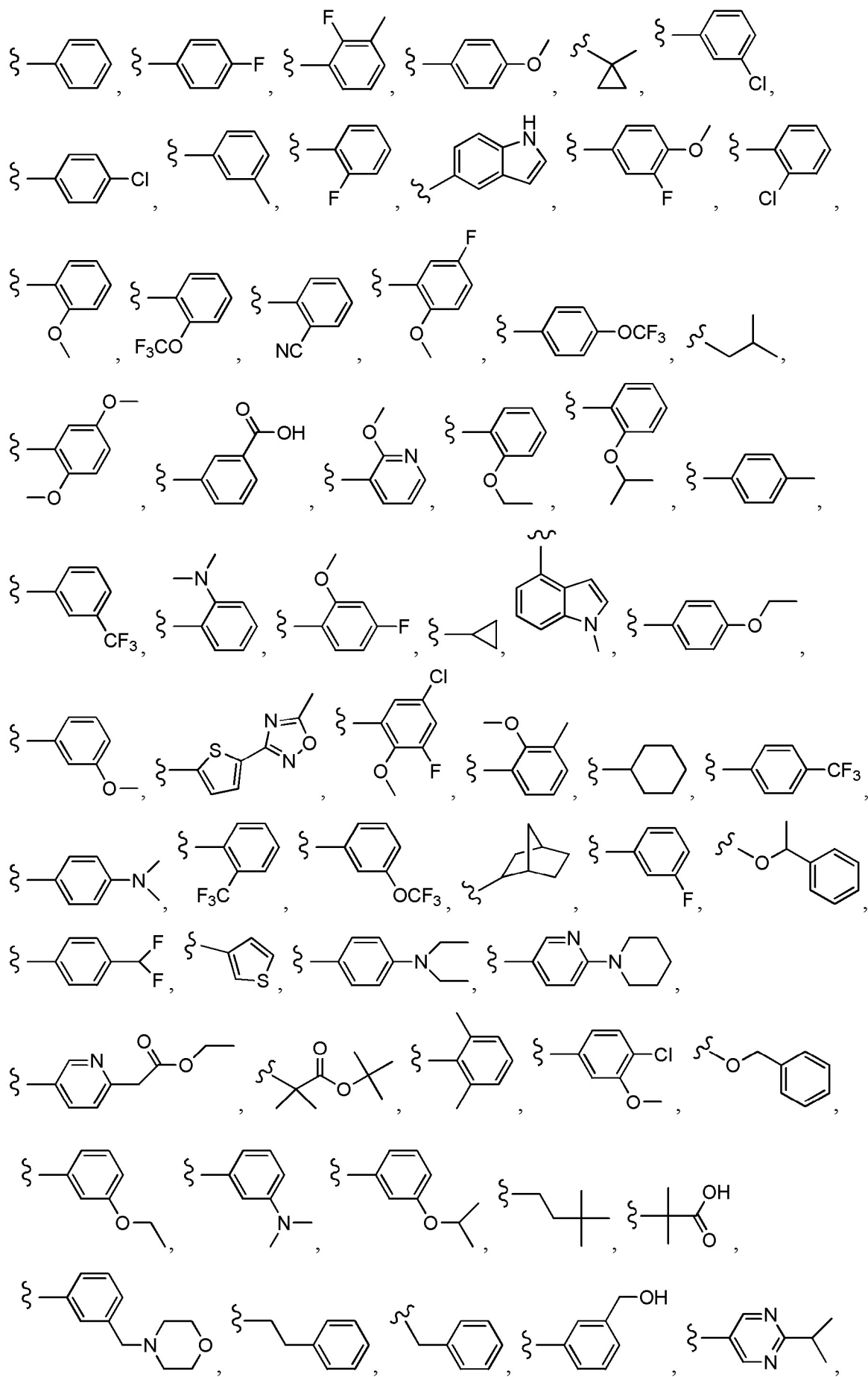


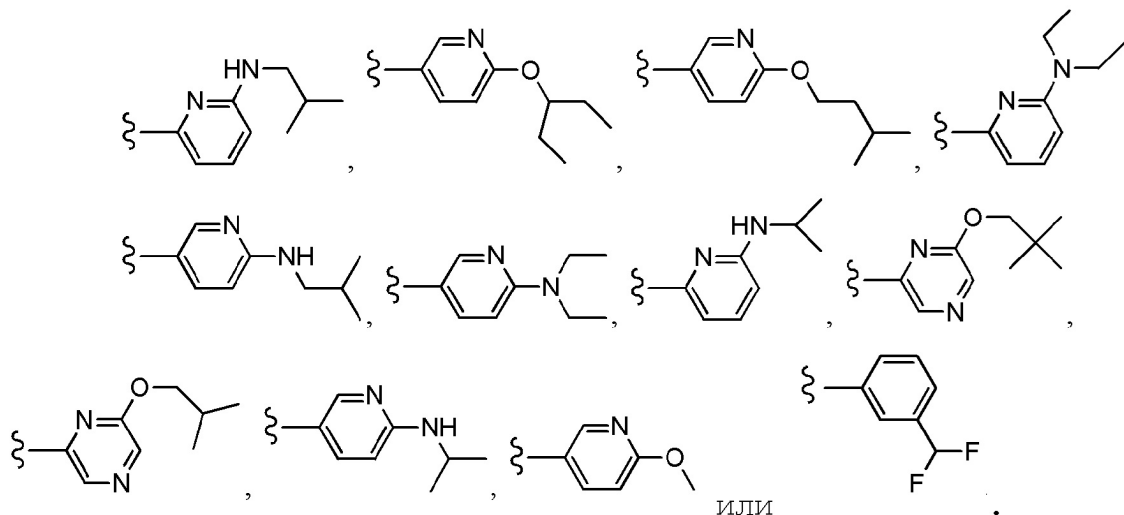
А
 2017115711
 А

RU 2017115711 А



35. Соединение по любому из пп.30-34, где Y представляет собой O.
36. Соединение по любому из пп.30-34, где Y представляет собой CH₂.
37. Соединение по любому из пп.30-34, где Y представляет собой CH(C1-C6 алифатическую группу).
38. Соединение по любому из пп.30-34, где Y представляет собой CH(CH₃).
39. Соединение по любому из пп.30-34, где Y представляет собой CH(CH₂CH₃).
40. Соединение по любому из пп.30-39, где R₁ представляет собой галоген, CN, C1-C6 алифатическую группу, C1-C6 алкокси, C3-C8 циклоалкил, или фенил, пиридил, пиримидин, индол, аза-индол или тиофеновое кольцо, где все кольца могут быть заменены галогеном, C1-C6 алифатической группой, C1-C6 алкокси, C1-C6 фторалифатической группой, C1-C6 фторалкокси, OH, CH₂OH, CH₂OCH₃, CN, CO₂H, amino, амидо, C3-C10 гетероарилом, C3-C10 гетероциклоалкилом или (C1-C8 алифатическая группа)-R₄, где до трех звеньев CH₂ могут быть заменены на O, CO, S, SO, SO₂ или NR.
41. Соединение по любому из пп.30-40, где R₁ выбран из CH₃, Cl, F, CN, OCH₃, CF₃, CH₂CH₃, трет-Bu, CH(CH₃)₂,





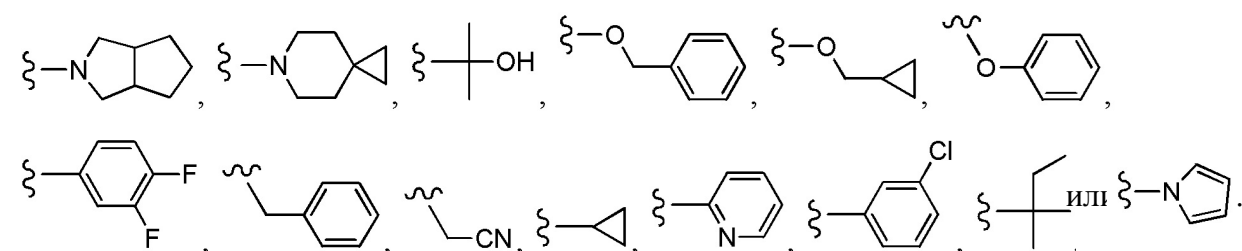
42. Соединение по любому из пп.30-41, где R_2 выбран из галогена, OH, CN, азида, amino, C1-C6 алифатической группы или фторалифатической группы, C1-C6 алкокси или фторалкокси, C3-C10 моно- или бициклического гетероциклического кольца, где до 4 атомов углерода могут быть заменены на O, S, N или NR; или (C1-C8 алифатическая группа)- R_4 , где до трех звеньев CH_2 могут быть заменены на O, CO, S, SO, SO_2 или NR.

43. Соединение по любому из пп.30-42, где R_2 выбран из Cl, F, OH, CN, N_3 , NH_2 , NH (CH_3), $N(CH_3)_2$, CH_3 , CH_2OH , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, CHF_2 , OCH_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, $OCH(CH_3)_2$, $C(O)CH_3$, CH_2CH_2OH , CH_2NH_2 , $NH(CH_2)_2OH$, $NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$, $NH(CH_2)_2NH_2$, NH

$(CH_2)_3NH_2$, $NH(CH_2)_2OCH_3$, $NHCH(CH_3)_2$, $\xi-N$ (циклопентан), $\xi-N$ (циклопентан), $\xi-NH$ (циклопентан) или CO_2H .

44. Соединение по любому из пп.30-43, где R_3 выбран из галогена, CN, C1-C6 алифатической группы или фторалифатической группы, C1-C6 алкокси или C3-C10 моно- или бициклического гетероарила, где до 4 атомов углерода могут быть заменены на O, S, N или NR.

45. Соединение по любому из пп.30-44, где R_3 выбран из Cl, F, CN, CH_3 , OCH_3 , CF_3 , CH_2CH_3 , CH_2CF_3 , $CH_2CH_2CH_3$, OCH_2CH_3 , CH_2OCH_3 , $CH(CH_3)_2$, CCH, CO_2CH_3 , трет-Bu, $=CH_2$, $=O$, ξ -C₆H₅,



46. Соединение по любому из пп.30-45, где o равно 0.

47. Соединение по любому из пп.30-45, где o равно 1.

48. Соединение по любому из пп.30-47, где n равно 0.

49. Соединение по любому из пп.30-47, где n равно 1.

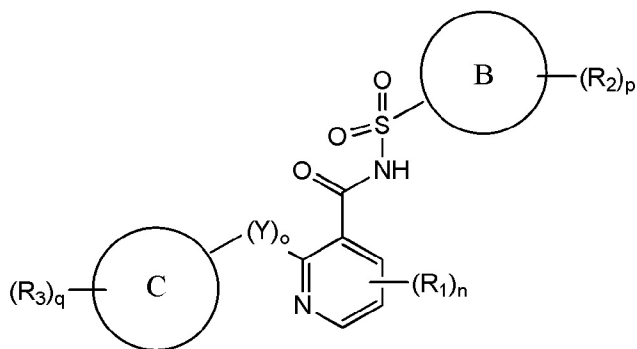
50. Соединение по любому из пп.30-47, где n равно 2.

51. Соединение по любому из пп.30-50, где p равно 0.

52. Соединение по любому из пп.30-50, где p равно 1.

53. Соединение по любому из пп.30-50, где p равно 2.

54. Соединение по любому из пп.30-53, где кольцо В представляет собой фенил.
 55. Соединение по любому из пп.30-54, где кольцо В и кольцо С независимо представляют собой фенил или пиридил.
 56. Соединение по п.1, где соединение имеет формулу Ib:



Ib

или его фармацевтически приемлемая соль, где независимо для каждого случая: кольцо В представляет собой С6-С10 арильное кольцо или С3-С10 гетероарильное или гетероциклическое кольцо, где любые из от 1 до 4 кольцевых атомов независимо представляют собой О, S, N или NR;

кольцо С представляет собой С6-С10 арильное кольцо, С3-С14 гетероарильное или гетероциклическое кольцо, где любые из от 1 до 4 кольцевых атомов независимо представляют собой N, O или S, или С3-С10 моно- или бициклическое циклоалкильное кольцо;

Y представляет собой CRR, CO, O, S, SO, SO₂, S(O)NH или NR;

R₁ представляет собой галоген; CN; F₅S; SiR₃; OH; NRR; C1-С6 алкил или фторалкил; C1-С6 алкокси или фторалкокси; C1-С6 алкенил; C1-С6 алкинил; (C1-С9 алкилен)-R₄, где до четырех звеньев CH₂ независимо заменены на O, CO, S, SO, SO₂ или NR; С6-С10 арил; С3-С10 гетероарильное или гетероциклическое кольцо, где любые из от 1 до 4 кольцевых атомов независимо представляют собой O, S, N или NR; или С3-С10 циклоалкил;

R₂ представляет собой галоген; OH; NRR; азид; CN; CO₂R; C1-С6 алкил или фторалкил; C1-С6 алкокси или фторалкокси; C1-С6 алкенил; C1-С6 алкинил; С6-С10 арил; С3-С13 гетероарильное или гетероциклическое кольцо, где любые из от 1 до 4 кольцевых атомов независимо представляют собой O, S, N или NR; С3-С10 циклоалкил; или (C1-С9 алкилен)-R₄, где до четырех звеньев CH₂ независимо заменены на O, CO, S, SO, SO₂ или NR;

или две группы R₂, взятые вместе, могут образовывать группу =CH₂ или =O;

R₃ представляет собой галоген; CN; CO₂R; C1-С6 алкил или фторалкил; C1-С6 алкенил; C1-С6 алкинил; C1-С6 алкокси или фторалкокси; или С6-С10 арил; С3-С10 гетероарильное или гетероциклическое кольцо, где любые из от 1 до 4 кольцевых атомов независимо представляют собой O, S, N или NR; С3-С10 циклоалкил; или (C1-С9 алкилен)-R₄, где до четырех звеньев CH₂ независимо заменены на O, CO, S, SO, SO₂ или NR;

или две группы R₃, взятые вместе, могут образовывать группу =CH₂ или =O;

R₄ представляет собой H; азид; CF₃; CHF₂; или; CCH; CO₂R; OH; С6-С10 арил, С3-С10 гетероарил или гетероциклоалкил, где любые из от 1 до 4 кольцевых атомов независимо представляют собой O, S, N или NR; С3-С10 циклоалкил; NRR, NRCOR, CONRR, CN, галоген или SO₂R;

R независимо представляет собой H; OH; CO₂H; CO₂C1-С6 алкил; C1-С6 алкил; C1-С6 алкенил; C1-С6 алкинил; С6-С10 арил; С3-С10 гетероарил или гетероциклоалкил,

где любые из от 1 до 4 кольцевых атомов независимо представляют собой O, S, N или NR; или C3-C10 циклоалкил;

n равно 0, 1, 2 или 3;

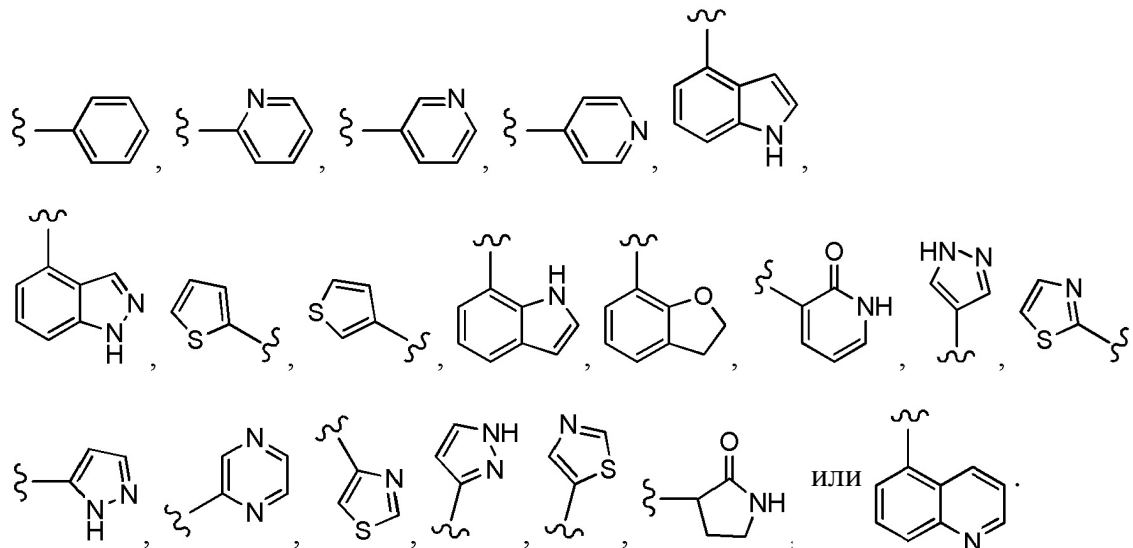
o равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

r равно 0, 1, 2 или 3; и

q равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5.

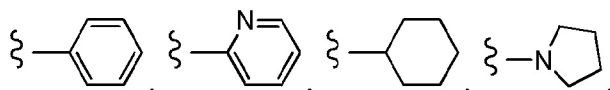
57. Соединение по п.56, где кольцо В представляет собой фенил, пиридил, пиридин-2(1H)-он, пиразол, индол, тиофен, дигидробензофуран, пиазин, индазол, триазол, пиридин-4(1H)-он, пирролидион или хинолин.

58. Соединение по п.56 или 57, где кольцо В выбрано из



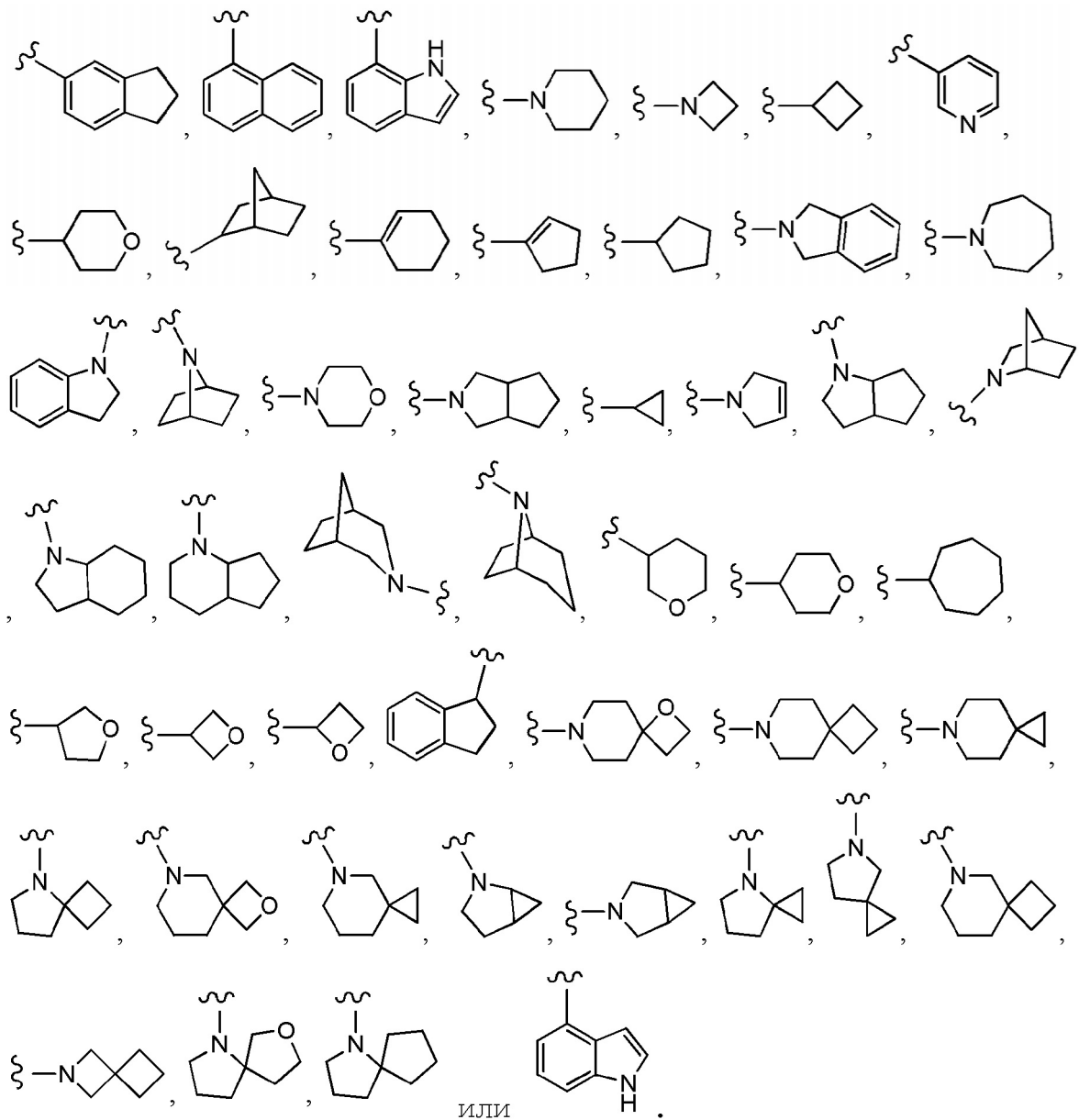
59. Соединение по любому из пп.56-58, где кольцо С представляет собой фенил, индол, циклоалкил, пиридил, пирролидин, нафталин или дигидроинден.

60. Соединение по любому из пп.56-59, где кольцо С представляет собой



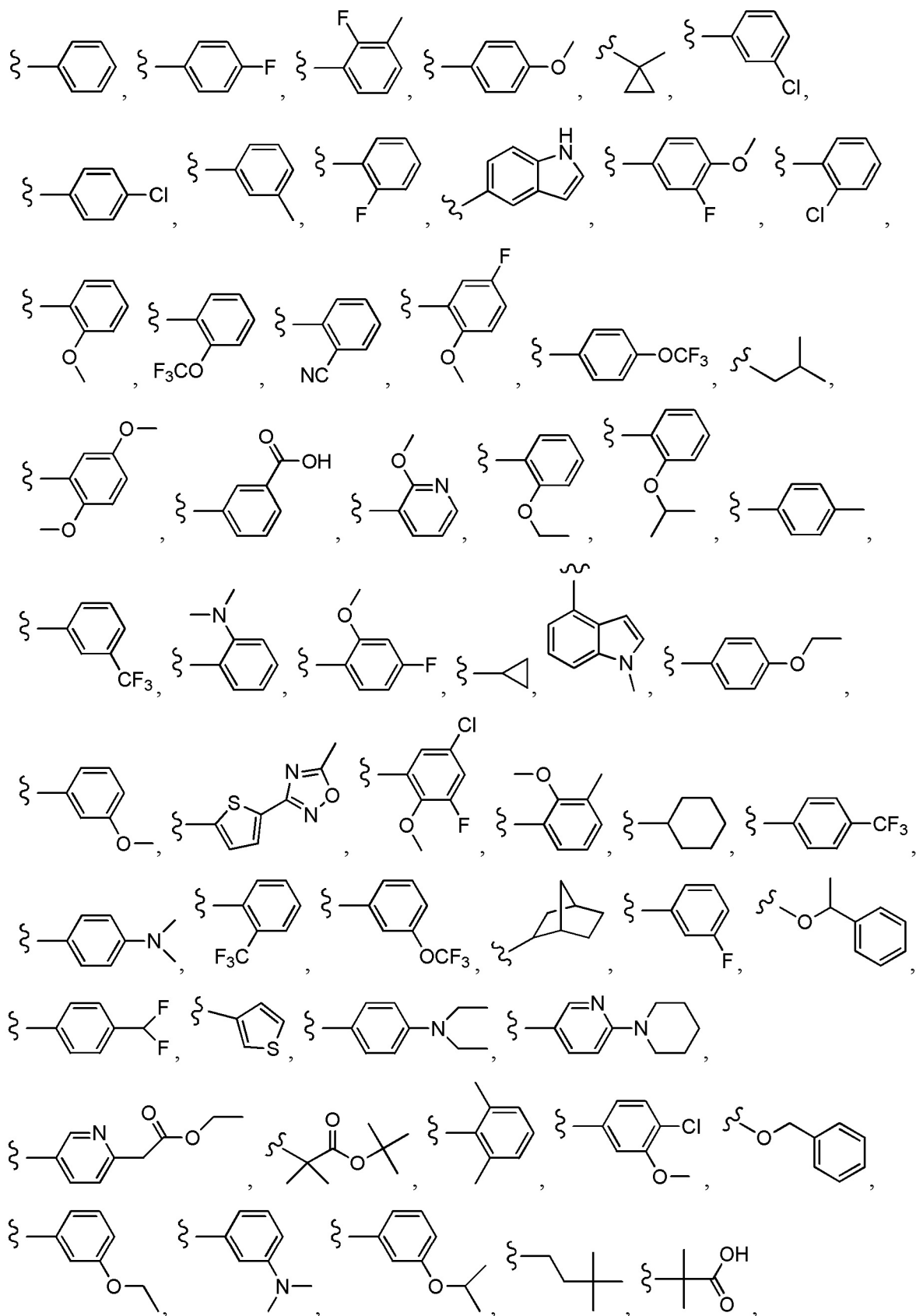
A
11
57
11
71
02
RU

RU
2017115711
A



- или
61. Соединение по любому из пп.56-60, где Y представляет собой O.
62. Соединение по любому из пп.56-60, где Y представляет собой CH₂.
63. Соединение по любому из пп.56-60, где Y представляет собой CH(C1-C6 алифатическая группа).
64. Соединение по любому из пп.56-60, где Y представляет собой CH(CH₃).
65. Соединение по любому из пп.56-60, где Y представляет собой CH(CH₂CH₃).
66. Соединение по любому из пп.56-65, где R₁ представляет собой галоген, CN, C1-C6 алифатическую группу, C1-C6 алкокси, C3-C8 циклоалкил, или фенил, пиридил, пиримидин, индол, аза-индол, или тиофеновое кольцо, где все кольца могут быть заменены галогеном, C1-C6 алифатической группой, C1-C6 алкокси, C1-C6 фторалифатической группой, C1-C6 фторалкокси, OH, CH₂OH, CH₂OCH₃, CN, CO₂H, amino, амидо, C3-C10 гетероарилом, C3-C10 гетероциклоалкилом или (C1-C8 алифатическая группа)-R₄, где до трех звеньев CH₂ могут быть заменены на O, CO, S, SO, SO₂ или NR.
67. Соединение по любому из пп.56-66, где R₁ выбран из CH₃, Cl, F, CN, OCH₃, CF₃,

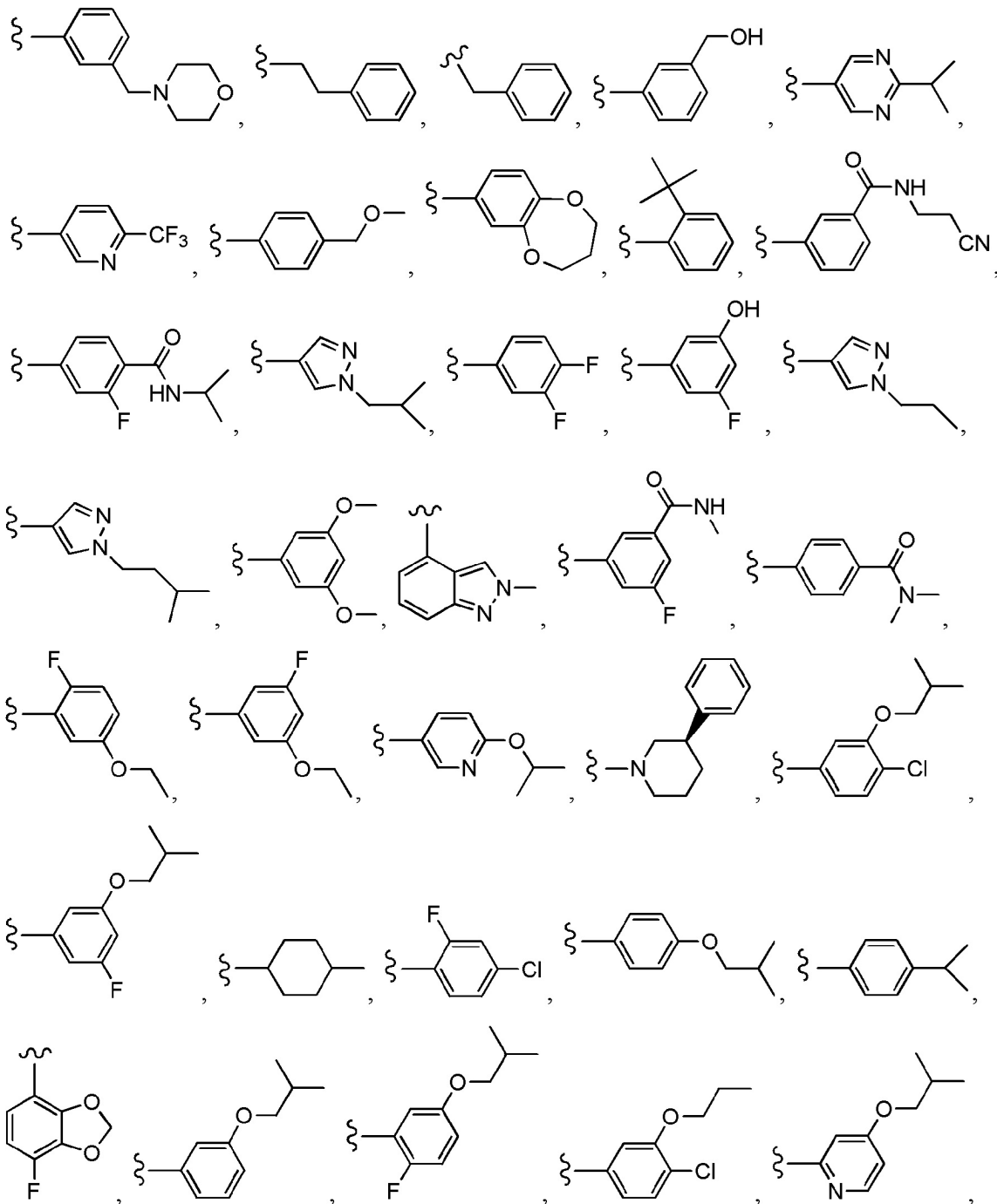
CH₂CH₃, трет-Bu, CH(CH₃)₂,



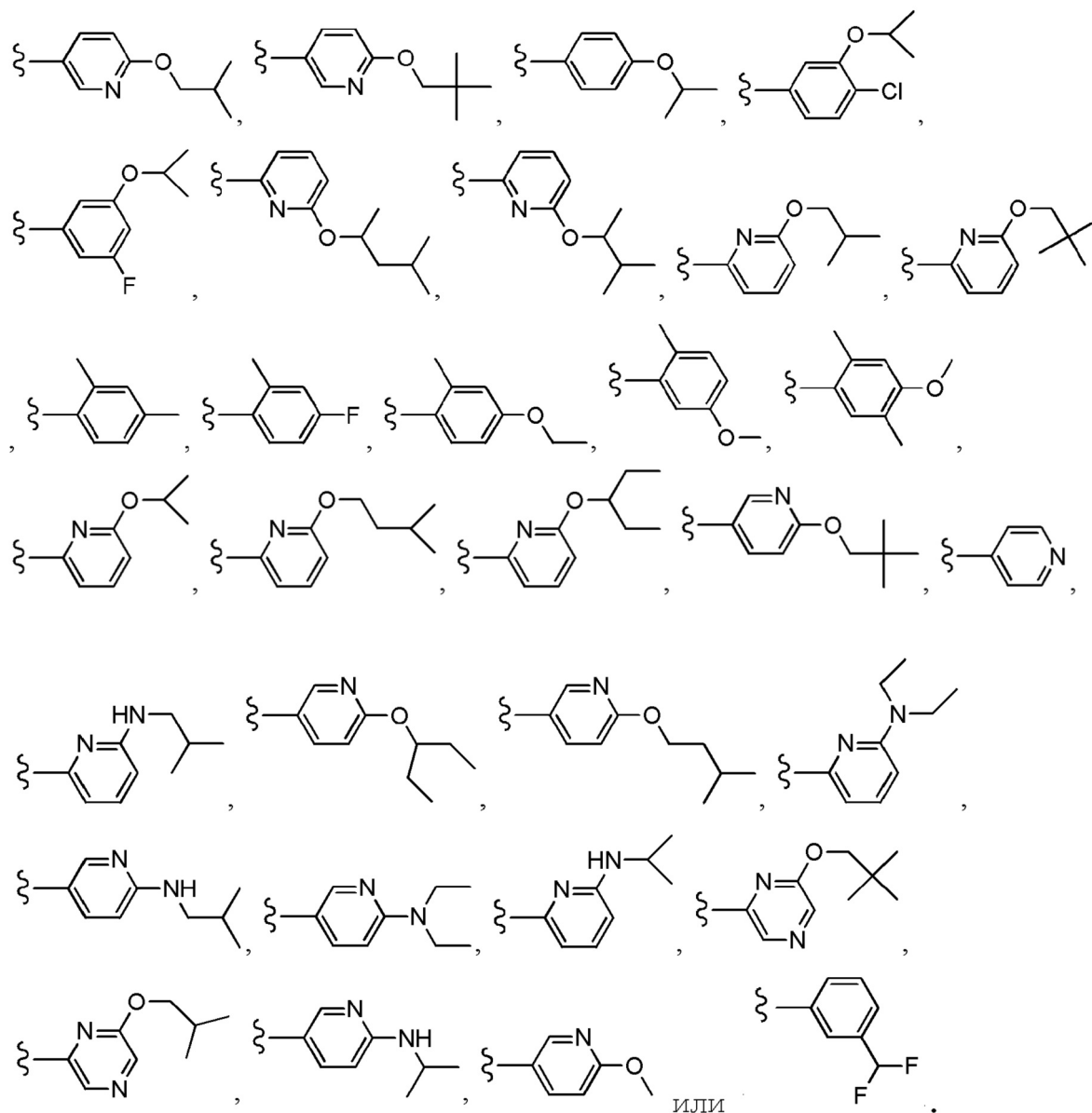
A
1115711
2017102
RU

RU
2017115711
A

A 11511102 RU

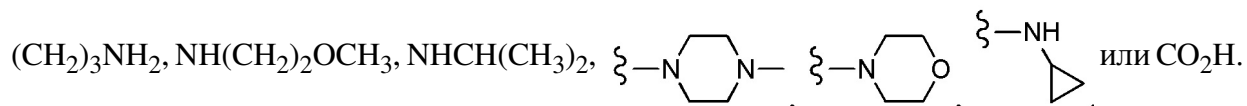


RU 2017115711 A



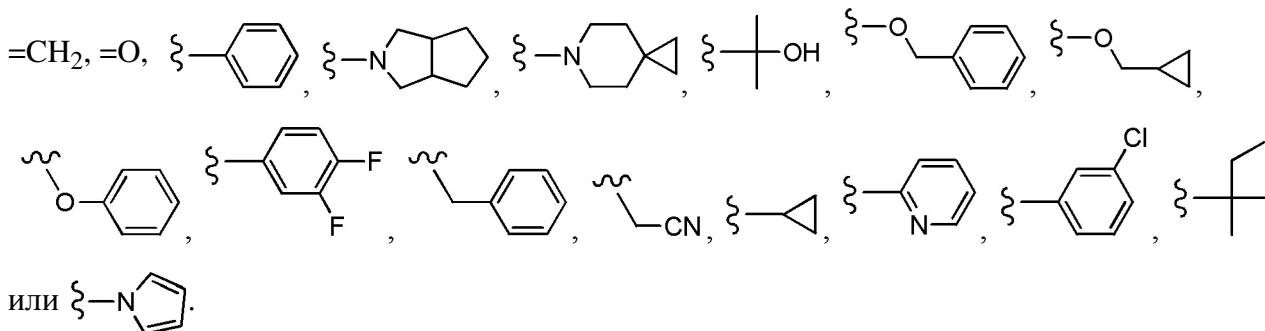
68. Соединение по любому из пп.56-67, где R₂ выбран из галогена, OH, CN, азида, amino, C1-C6 алифатической группы или фторалифатической группы, C1-C6 алкокси или фторалкокси, C3-C10 моно- или бициклического гетероциклического кольца, где до 4 атомов углерода могут быть заменены на O, S, N или NR; или (C1-C8 алифатическая группа)-R₄, где до трех звеньев CH₂ могут быть заменены на O, CO, S, SO, SO₂ или NR.

69. Соединение по любому из пп.56-68, где R₂ выбран из Cl, F, OH, CN, N₃, NH₂, NH(CH₃), N(CH₃)₂, CH₃, CH₂OH, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, CHF₂, OCH₃, OCF₃, OCHF₂, OCH(CH₃)₂, C(O)CH₃, CH₂CH₂OH, CH₂NH₂, NH(CH₂)₂OH, NH(CH₂)₂N(CH₃)₂, NH(CH₂)₂NH₂, NH

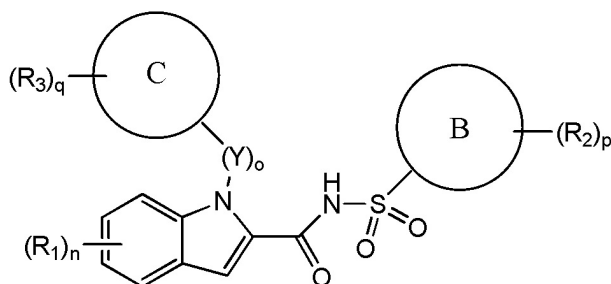


70. Соединение по любому из пп.56-69, где R₃ выбран из галогена, CN, C1-C6 алифатической группы или фторалифатической группы, C1-C6 алкокси или C3-C10 моно- или бициклического гетероарила, где до 4 атомов углерода могут быть заменены на O, S, N или NR.

71. Соединение по любому из пп.56-70, где R₃ выбран из Cl, F, CN, CH₃, OCH₃, CF₃, CH₂CH₃, CH₂CF₃, CH₂CH₂CH₃, OCH₂CH₃, CH₂OCH₃, CH(CH₃)₂, CCH, CO₂CH₃, трет-Bu,



72. Соединение по любому из пп.56-71, где o равно 0.
 73. Соединение по любому из пп.56-71, где o равно 1.
 74. Соединение по любому из пп.56-71, где o равно 2.
 75. Соединение по любому из пп.56-74, где n равно 0.
 76. Соединение по любому из пп.56-74, где n равно 1.
 77. Соединение по любому из пп.56-74, где n равно 2.
 78. Соединение по любому из пп.56-77, где p равно 0.
 79. Соединение по любому из пп.56-77, где p равно 1.
 80. Соединение по любому из пп.56-77, где p равно 2.
 81. Соединение по любому из пп.56-80, где кольцо В представляет собой пиридил.
 82. Соединение по любому из пп.56-81, где кольцо В представляет собой фенил.
 83. Соединение по любому из пп.56-82, где кольцо В и кольцо С представляют собой фенил.
 84. Соединение по п.1, где соединение имеет формулу Ic:



Ic

или его фармацевтически приемлемая соль, где независимо для каждого случая: кольцо В представляет собой С6-С10 арильное кольцо или С3-С10 гетероарильное или гетероциклическое кольцо, где любые из от 1 до 4 кольцевых атомов независимо представляют собой О, S, N или NR;

кольцо С представляет собой С6-С10 арильное кольцо, С3-С14 гетероарильное или гетероциклическое кольцо, где любые из от 1 до 4 кольцевых атомов независимо представляют собой N, O или S, или С3-С10 циклоалкильное кольцо;

Y представляет собой CRR, CO, O, S, SO, SO₂, S(O)NH или NR;

R₁ представляет собой галоген; CN; F₅S; SiR₃; OH; NRR; C1-С6 алкил или фторалкил; C1-С6 алкокси или фторалкокси; C1-С6 алкенил; C1-С6 алкинил; (C1-С9 алкилен)-R₄, где до четырех звеньев CH₂ независимо заменены на O, CO, S, SO, SO₂ или NR; C6-С10 арил; C3-С10 гетероарильное или гетероциклическое кольцо, где любые из от 1 до 4 кольцевых атомов независимо представляют собой O, S, N или NR; или C3-С10 циклоалкил;

R₂ представляет собой галоген; OH; NRR; азид; CN; CO₂R; C1-С6 алкил или фторалкил; C1-С6 алкокси или фторалкокси; C1-С6 алкенил; C1-С6 алкинил; C6-С10 арил; C3-С13 гетероарильное или гетероциклическое кольцо, где любые из от 1 до 4 кольцевых атомов

независимо представляют собой O, S, N или NR; C3-C10 циклоалкил; или (C1-C9 алкилен) -R₄, где до четырех звеньев CH₂ независимо заменены на O, CO, S, SO, SO₂ или NR;

или две группы R₂, взятые вместе, могут образовывать группу =CH₂ или =O;

R₃ представляет собой галоген; CN; CO₂R; C1-C6 алкил или фторалкил; C1-C6 алкенил; C1-C6 алкинил; C1-C6 алкокси или фторалкокси; или C6-C10 арил; C3-C10 гетероарильное или гетероциклическое кольцо, где любые из от 1 до 4 кольцевых атомов независимо представляют собой O, S, N или NR; C3-C10 циклоалкил; или (C1-C9 алкилен) -R₄, где до четырех звеньев CH₂ независимо заменены на O, CO, S, SO, SO₂ или NR;

или две группы R₃, взятые вместе, могут образовывать группу =CH₂ или =O;

R₄ представляет собой H; азид; CF₃; CHF₂; или; CCH; CO₂R; OH; C6-C10 арил, C3-C10 гетероарил или гетероциклоалкил, где любые из от 1 до 4 кольцевых атомов независимо представляют собой O, S, N или NR; C3-C10 циклоалкил; NRR, NRCOR, CONRR, CN, галоген или SO₂R;

R независимо представляет собой H; OH; CO₂H; CO₂C1-C6 алкил; C1-C6 алкил; C1-C6 алкенил; C1-C6 алкинил; C6-C10 арил; C3-C10 гетероарил или гетероциклоалкил, где любые из от 1 до 4 кольцевых атомов независимо представляют собой O, S, N или NR; или C3-C10 циклоалкил;

n равно 0, 1, 2 или 3;

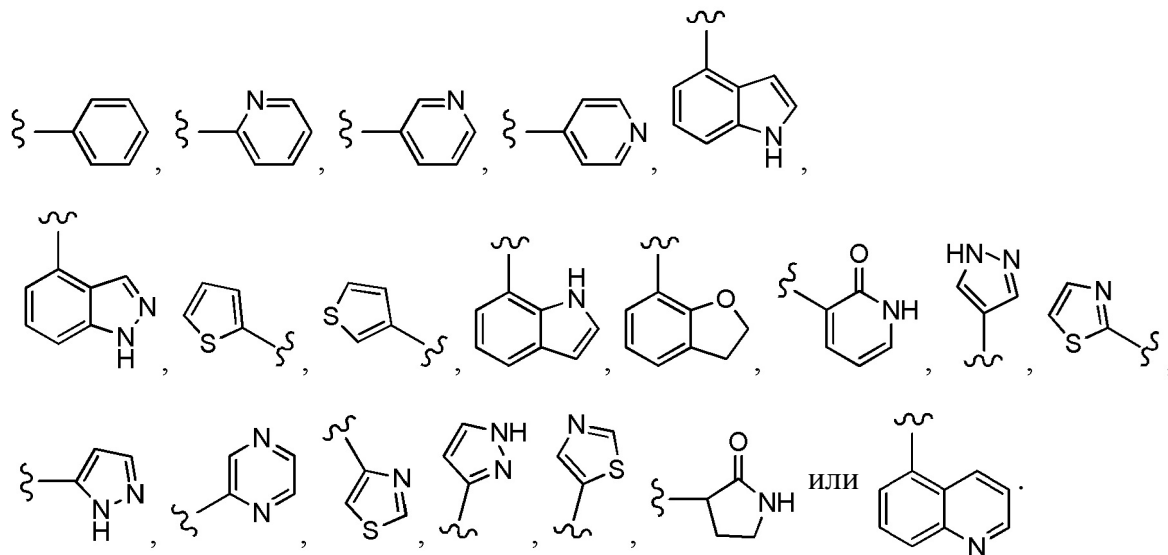
o равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

r равно 0, 1, 2 или 3; и

q равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5.

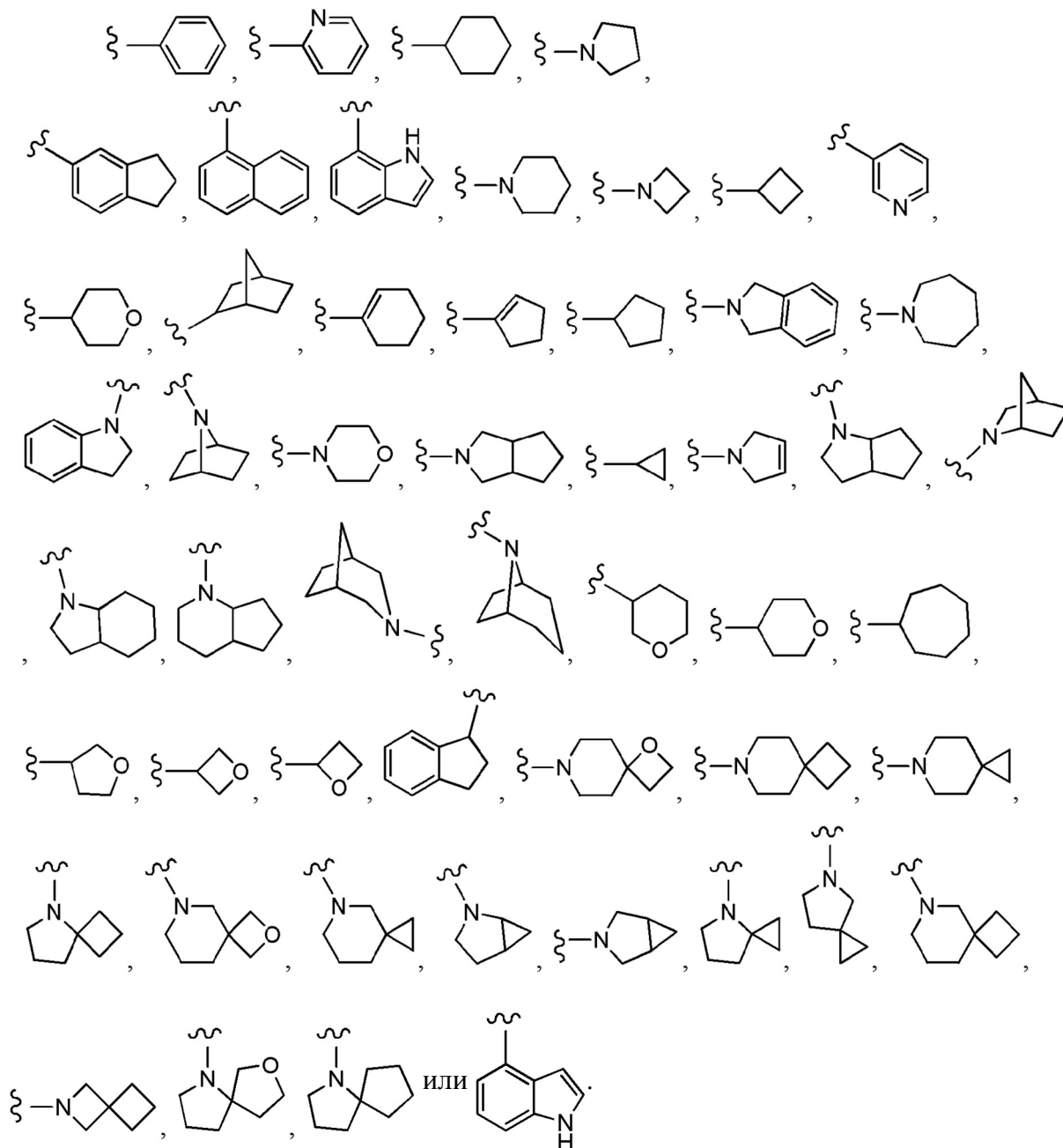
85. Соединение по п.84, где кольцо В представляет собой фенил, пиридил, пиридин-2(1H)-он, пиразол, индол, тиофен, дигидробензофуран, пиразин, индазол, тиазол, пиридин-4(1H)-он, пирролидинон или хинолин.

86. Соединение по п.84 или 85, где кольцо В выбрано из



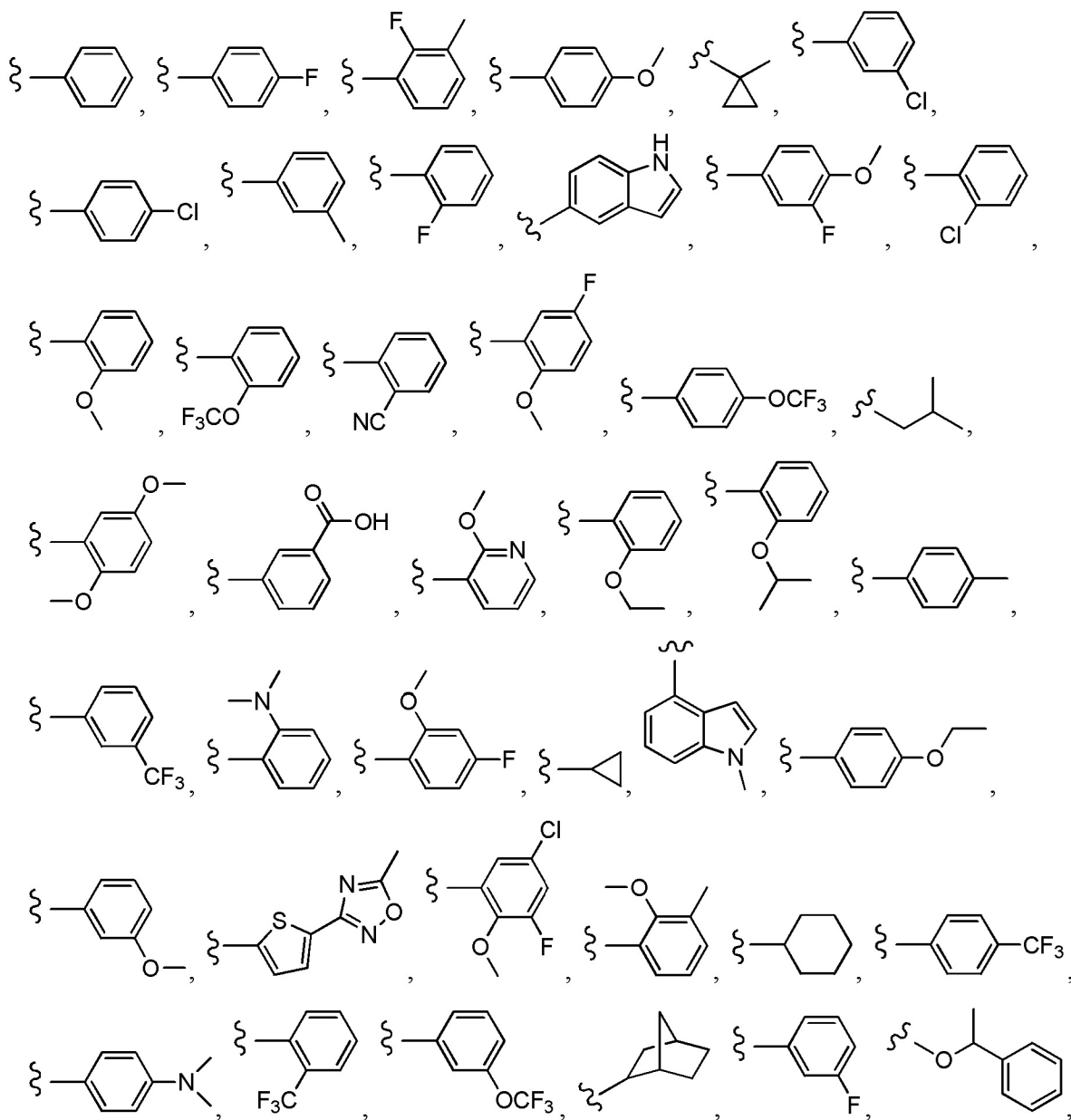
87. Соединение по любому из пп.84-86, где кольцо С представляет собой фенил, индол, циклоалкил, пиридил, пирролидин, нафталин или дигидроинден.

88. Соединение по любому из пп.84-87, где кольцо С представляет собой



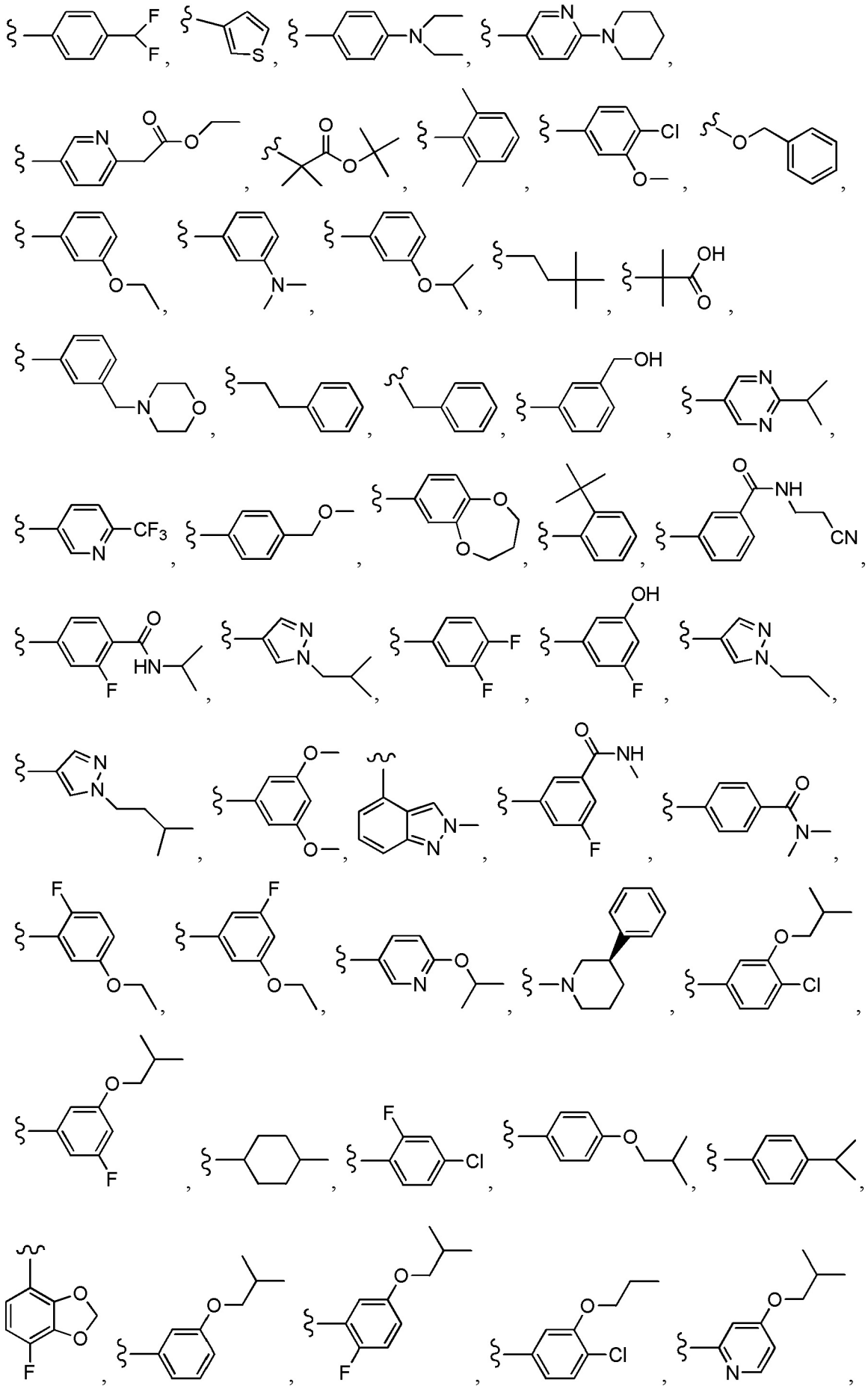
89. Соединение по любому из пп.84-88, где Y представляет собой O.
90. Соединение по любому из пп.84-88, где Y представляет собой CH₂.
91. Соединение по любому из пп.84-88, где Y представляет собой CH(C1-C6 алифатическая группа).
92. Соединение по любому из пп.84-88, где Y представляет собой CH(CH₃).
93. Соединение по любому из пп.84-88, где Y представляет собой CH(CH₂CH₃).
94. Соединение по любому из пп.84-93, где R₁ представляет собой галоген, CN, C1-C6 алифатическую группу, C1-C6 алкокси, C3-C8 циклоалкил, или фенил, пиридил, пиримидин, индол, аза-индол, или тиофеновое кольцо, где все кольца могут быть заменены галогеном, C1-C6 алифатической группой, C1-C6 алкокси, C1-C6 фторалифатической группой, C1-C6 фторалкокси, OH, CH₂OH, CH₂OCH₃, CN, CO₂H, amino, амидо, C3-C10 гетероариллом, C3-C10 гетероциклоалкилом или (C1-C8 алифатическая группа)-R₄, где до трех звеньев CH₂ могут быть заменены на O, CO, S, SO, SO₂ или NR.

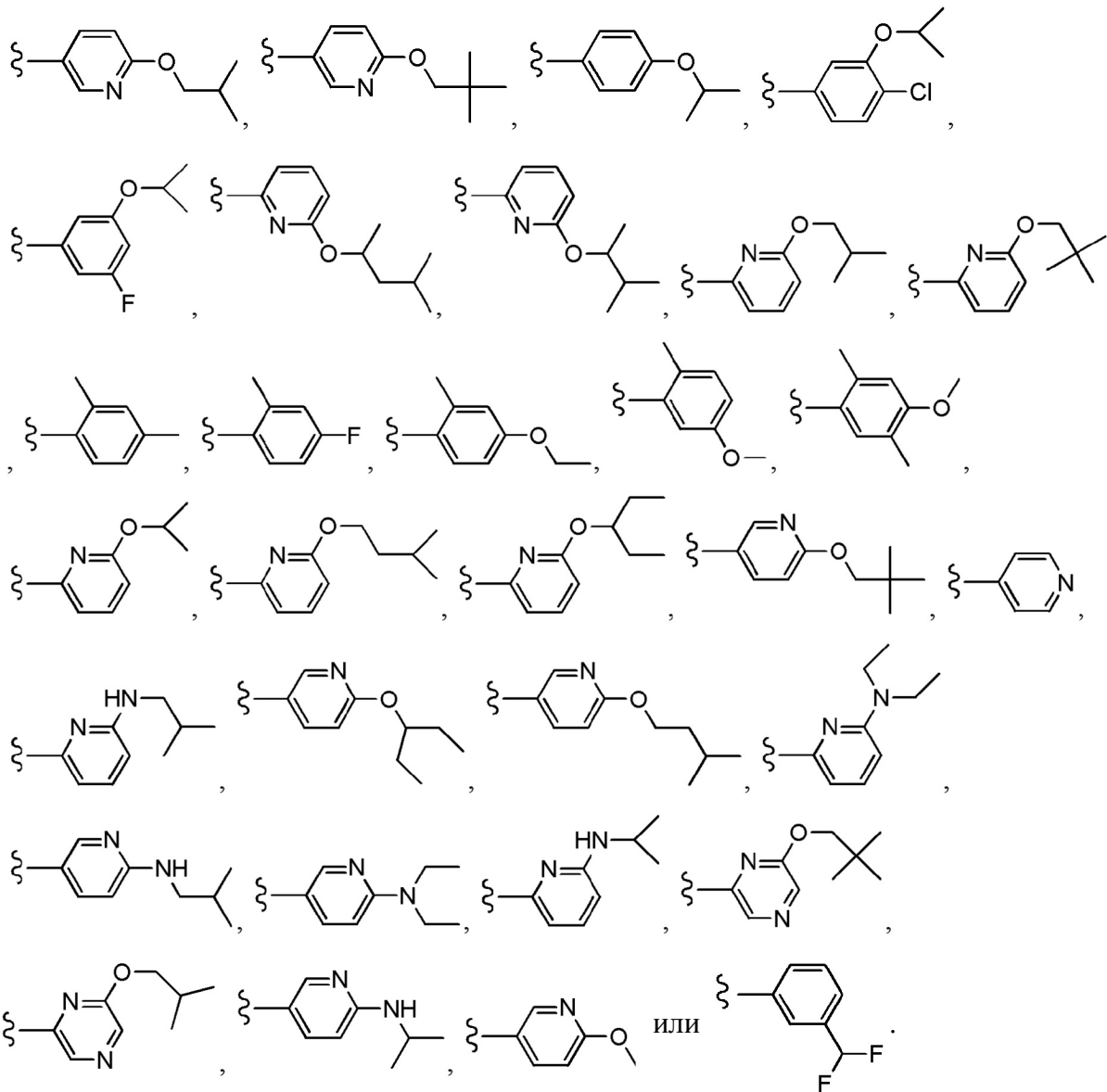
95. Соединение по любому из пп.84-94, где R₁ выбран из CH₃, Cl, F, CN, OCH₃, CF₃, CH₂CH₃, трет-Bu, CH(CH₃)₂,



A
1115711
2017102
RU

RU
2017115711
A





96. Соединение по любому из пп.84-95, где R₂ выбран из галогена, OH, CN, азида, амино, C1-C6 алифатической группы или фторалифатической группы, C1-C6 алкокси или фторалкокси, C3-C10 моно- или бициклического гетероциклического кольца, где до 4 атомов углерода могут быть заменены на O, S, N или NR; или (C1-C8 алифатическая группа)-R₄, где до трех звеньев CH₂ могут быть заменены на O, CO, S, SO, SO₂ или NR.

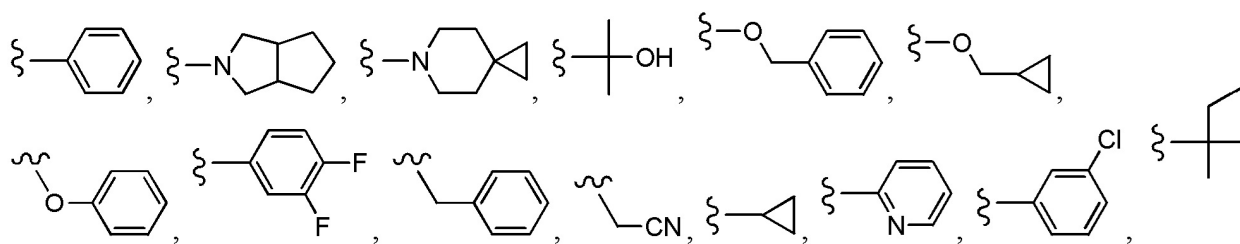
97. Соединение по любому из пп.84-96, где R₂ выбран из Cl, F, OH, CN, N₃, NH₂, NH (CH₃), N(CH₃)₂, CH₃, CH₂OH, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, CHF₂, OCH₃, OCF₃, OCHF₂, OCH(CH₃)₂, C(O)CH₃, CH₂CH₂OH, CH₂NH₂, NH(CH₂)₂OH, NH(CH₂)₂N(CH₃)₂, NH(CH₂)₂NH₂, NH

(CH₂)₃NH₂, NH(CH₂)₂OCH₃, NHCH(CH₃)₂, ξ -N(CH₂)₄-N(CH₂)₄- ξ , ξ -N(CH₂)₅-O(CH₂)₄- ξ , ξ -NH(CH₂)₂- ξ или CO₂H.

98. Соединение по любому из пп.84-97, где R₃ выбран из галогена, CN, C1-C6 алифатической группы или фторалифатической группы, C1-C6 алкокси или C3-C10 моно- или бициклического гетероарила, где до 4 атомов углерода могут быть заменены на O, S, N или NR.

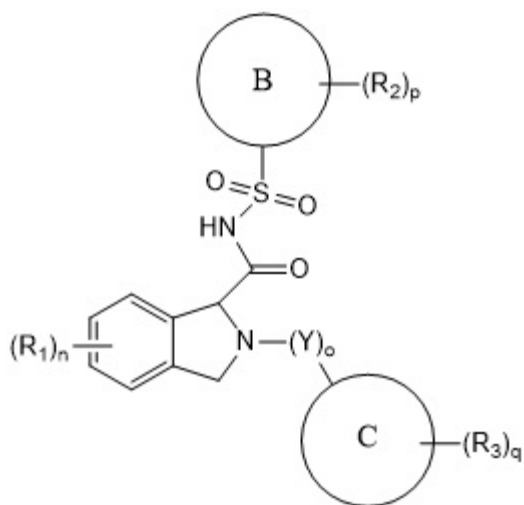
99. Соединение по любому из пп.84-98, где R₃ выбран из Cl, F, CN, CH₃, OCH₃, CF₃, CH₂CH₃, CH₂CF₃, CH₂CH₂CH₃, OCH₂CH₃, CH₂OCH₃, CH(CH₃)₂, CCH, CO₂CH₃, трет-Бу,

=CH₂, =O,



или ξ -N

100. Соединение по любому из пп.84-99, где о равно 0.
101. Соединение по любому из пп.84-99, где о равно 1.
102. Соединение по любому из пп.84-99, где о равно 2.
103. Соединение по любому из пп.84-102, где n равно 0.
104. Соединение по любому из пп.84-102, где n равно 1.
105. Соединение по любому из пп.84-102, где n равно 2.
106. Соединение по любому из пп.84-105, где р равно 0.
107. Соединение по любому из пп.84-105, где р равно 1.
108. Соединение по любому из пп.84-105, где р равно 2.
109. Соединение по любому из пп.84-108, где кольцо В представляет собой фенил.
110. Соединение по любому из пп.84-109, где кольцо С представляет собой фенил или пиридил.
111. Соединение по любому из пп.84-110, где кольцо В и кольцо С представляют собой фенил.
112. Соединение по п.1, где соединение имеет формулу Id:



Id

или его фармацевтически приемлемая соль, где независимо для каждого случая: кольцо В представляет собой С6-С10 арильное кольцо или С3-С10 гетероарильное или гетероциклическое кольцо, где любые из от 1 до 4 кольцевых атомов независимо представляют собой О, S, N или NR;

кольцо С представляет собой С6-С10 арильное кольцо, С3-С14 гетероарильное или гетероциклическое кольцо, где любые из от 1 до 4 кольцевых атомов независимо представляют собой N, О или S, или С3-С10 циклоалкильное кольцо;

Y представляет собой CRR, CO, O, S, SO, SO₂, S(O)NH или NR;

R₁ представляет собой галоген; CN; F₃S; SiR₃; OH; NRR; C1-С6 алкил или фторалкил; C1-С6 алкокси или фторалкокси; C1-С6 алкенил; C1-С6 алкинил; (C1-С9 алкилен)-R₄,

где до четырех звеньев CH₂ независимо заменены на O, CO, S, SO, SO₂ или NR; C₆-C₁₀ арил; C₃-C₁₀ гетероарильное или гетероциклическое кольцо, где любые из от 1 до 4 кольцевых атомов независимо представляют собой O, S, N или NR; или C₃-C₁₀ циклоалкил;

R₂ представляет собой галоген; OH; NRR; азид; CN; CO₂R; C₁-C₆ алкил или фторалкил; C₁-C₆ алкокси или фторалкокси; C₁-C₆ алкенил; C₁-C₆ алкинил; C₆-C₁₀ арил; C₃-C₁₃ гетероарильное или гетероциклическое кольцо, где любые из от 1 до 4 кольцевых атомов независимо представляют собой O, S, N или NR; C₃-C₁₀ циклоалкил; или (C₁-C₉ алкилен) -R₄, где до четырех звеньев CH₂ независимо заменены на O, CO, S, SO, SO₂ или NR; или две группы R₂, взятые вместе, могут образовывать группу =CH₂ или =O;

R₃ представляет собой галоген; CN; CO₂R; C₁-C₆ алкил или фторалкил; C₁-C₆ алкенил; C₁-C₆ алкинил; C₁-C₆ алкокси или фторалкокси; или C₆-C₁₀ арил; C₃-C₁₀ гетероарильное или гетероциклическое кольцо, где любые из от 1 до 4 кольцевых атомов независимо представляют собой O, S, N или NR; C₃-C₁₀ циклоалкил; или (C₁-C₉ алкилен) -R₄, где до четырех звеньев CH₂ независимо заменены на O, CO, S, SO, SO₂ или NR; или две группы R₃, взятые вместе, могут образовывать группу =CH₂ или =O;

R₄ представляет собой H; азид; CF₃; CHF₂; или; CSH; CO₂R; OH; C₆-C₁₀ арил, C₃-C₁₀ гетероарил или гетероциклоалкил, где любые из от 1 до 4 кольцевых атомов независимо представляют собой O, S, N или NR; C₃-C₁₀ циклоалкил; NRR, NRCOR, CONRR, CN, галоген или SO₂R;

R независимо представляет собой H; OH; CO₂H; CO₂C₁-C₆ алкил; C₁-C₆ алкил; C₁-C₆ алкенил; C₁-C₆ алкинил; C₆-C₁₀ арил; C₃-C₁₀ гетероарил или гетероциклоалкил, где любые из от 1 до 4 кольцевых атомов независимо представляют собой O, S, N или NR; или C₃-C₁₀ циклоалкил;

n равно 0, 1, 2 или 3;

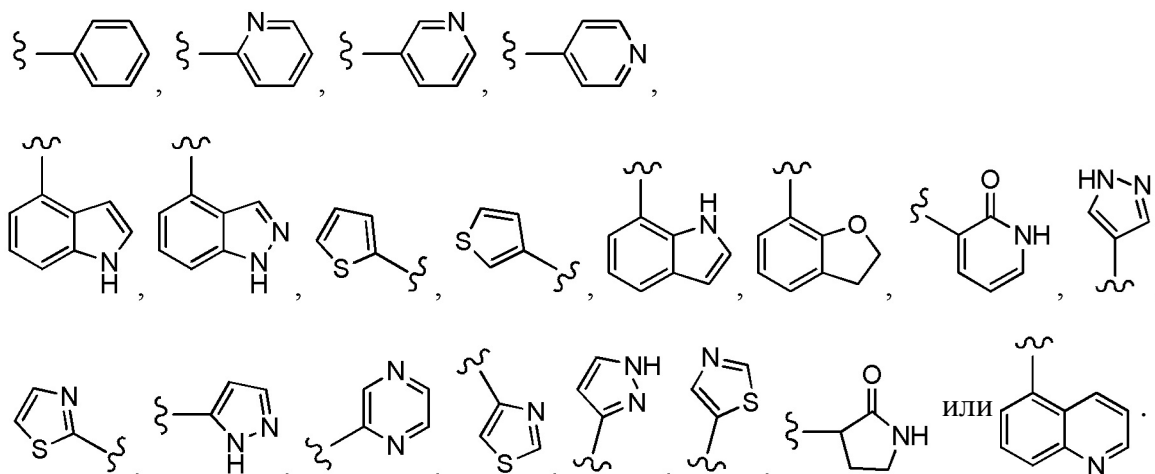
o равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

p равно 0, 1, 2 или 3; и

q равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5.

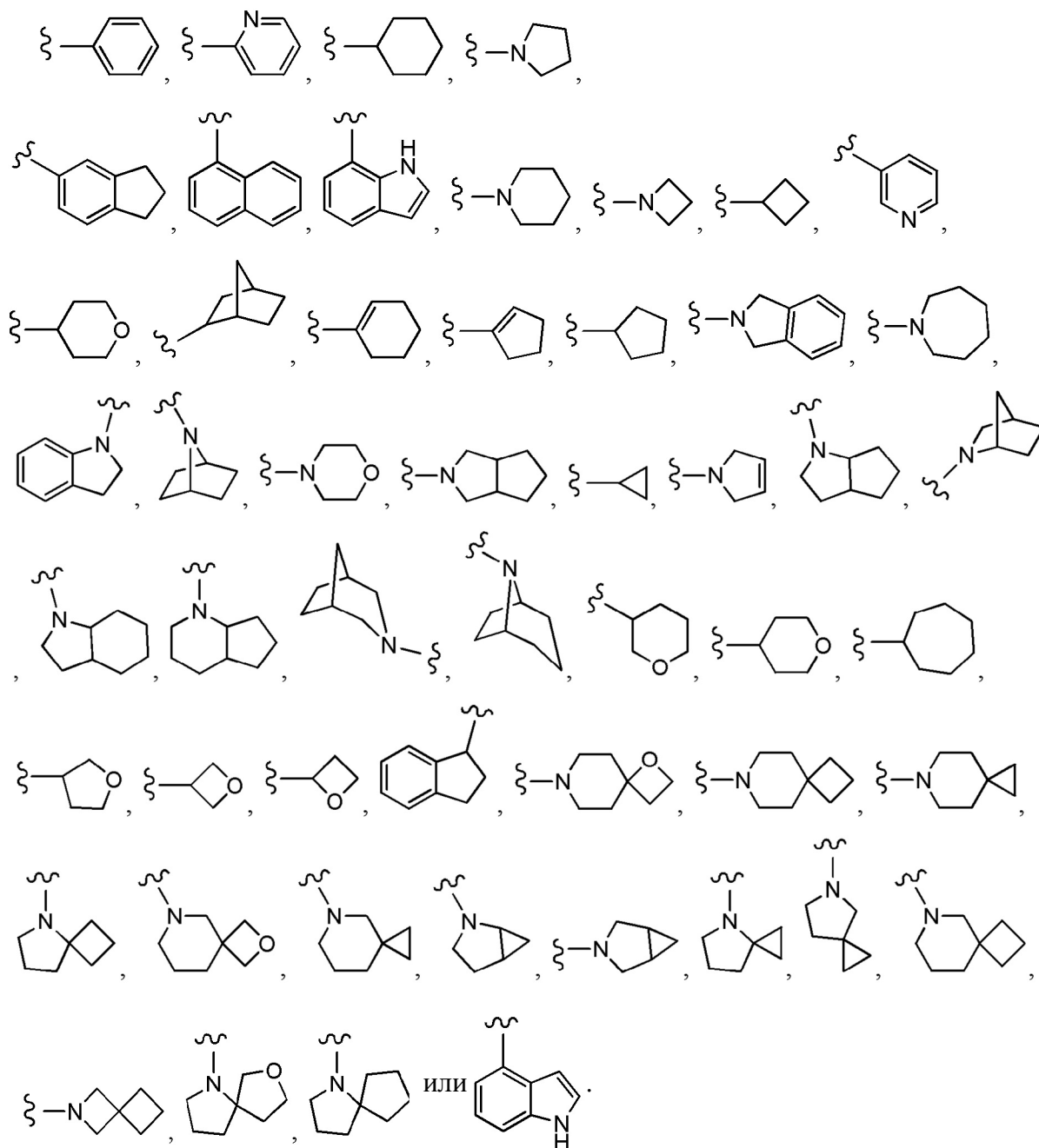
113. Соединение по п.112, где кольцо В представляет собой фенил, пиридил, пиридин-2(1H)-он, пиразол, индол, тиофен, дигидробензофуран, пиразин, индазол, триазол, пиридин-4(1H)-он, пирролидинон или хинолин.

114. Соединение по п.112 или 113, где кольцо В выбрано из



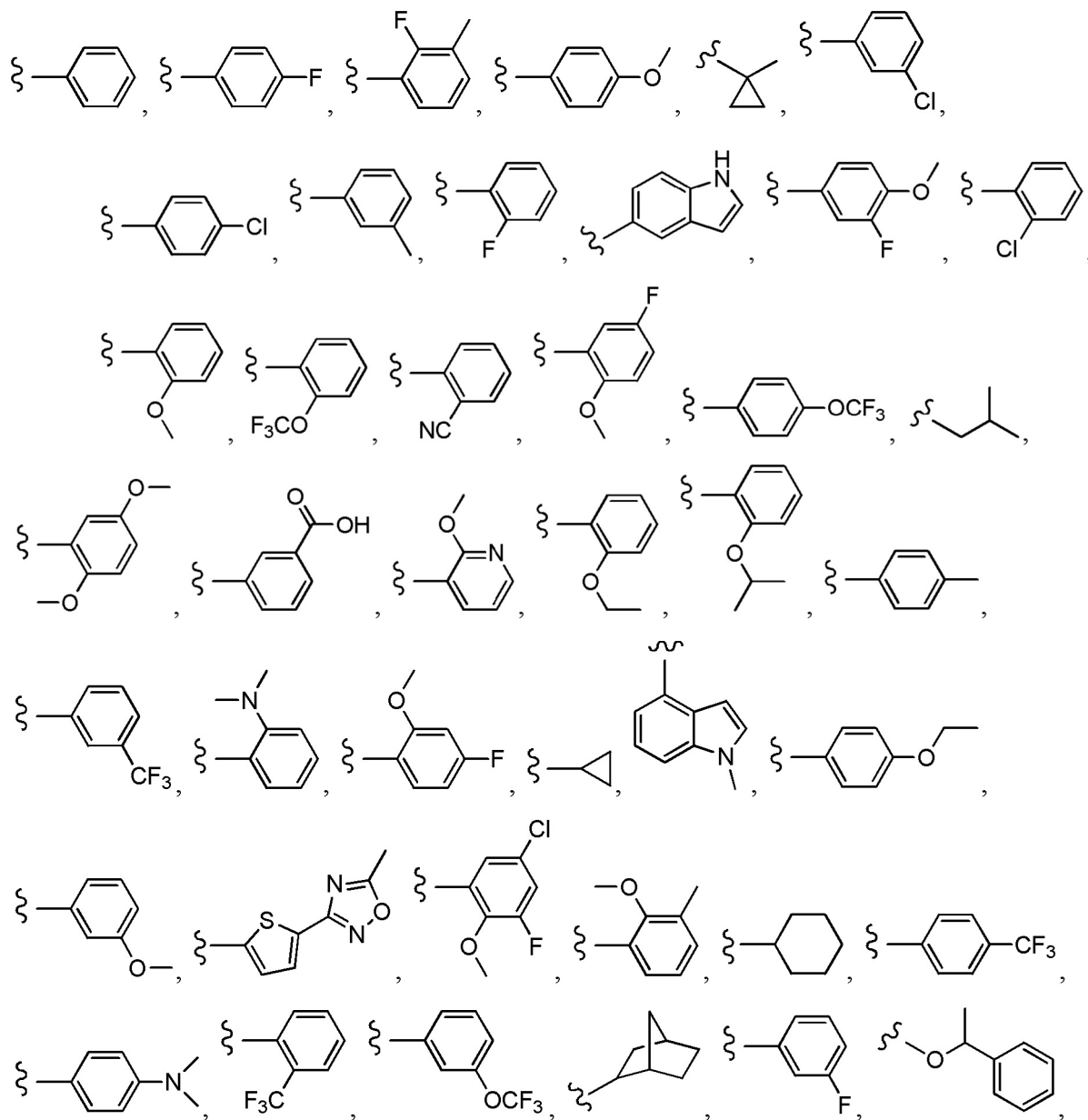
115. Соединение по любому из пп.112-114, где кольцо С представляет собой фенил, индол, циклоалкил, пиридил, пирролидин, нафталин или дигидроинден.

116. Соединение по любому из пп.112-115, где кольцо С представляет собой



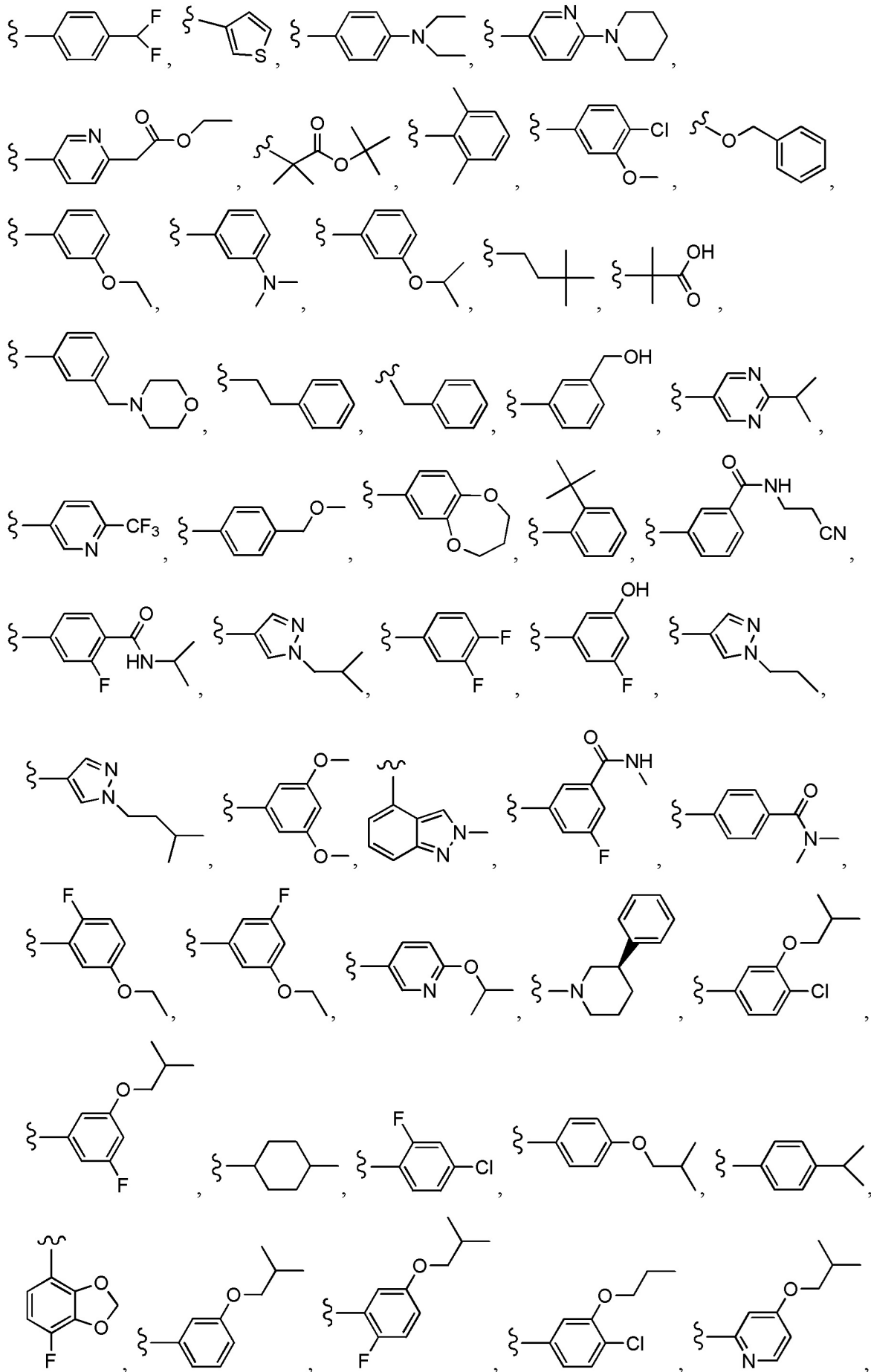
117. Соединение по любому из пп.112-116, где Y представляет собой O.
118. Соединение по любому из пп.112-116, где Y представляет собой CH₂.
119. Соединение по любому из пп.112-116, где Y представляет собой CH(C1-C6 алифатическая группа).
120. Соединение по любому из пп.112-116, где Y представляет собой CH(CH₃).
121. Соединение по любому из пп.112-116, где Y представляет собой CH(CH₂CH₃).
122. Соединение по любому из пп.112-121, где R₁ представляет собой галоген, CN, C1-C6 алифатическую группу, C1-C6 алкокси, C3-C8 циклоалкил, или фенил, пиридил, пиримидин, индол, аза-индол, или тиофеновое кольцо, где все кольца могут быть заменены галогеном, C1-C6 алифатической группой, C1-C6 алкокси, C1-C6 фторалифатической группой, C1-C6 фторалкокси, OH, CH₂OH, CH₂OCH₃, CN, CO₂H, amino, амидо, C3-C10 гетероариллом, C3-C10 гетероциклоалкилом или (C1-C8 алифатическая группа)-R₄, где до трех звеньев CH₂ могут быть заменены на O, CO, S, SO, SO₂ или NR.

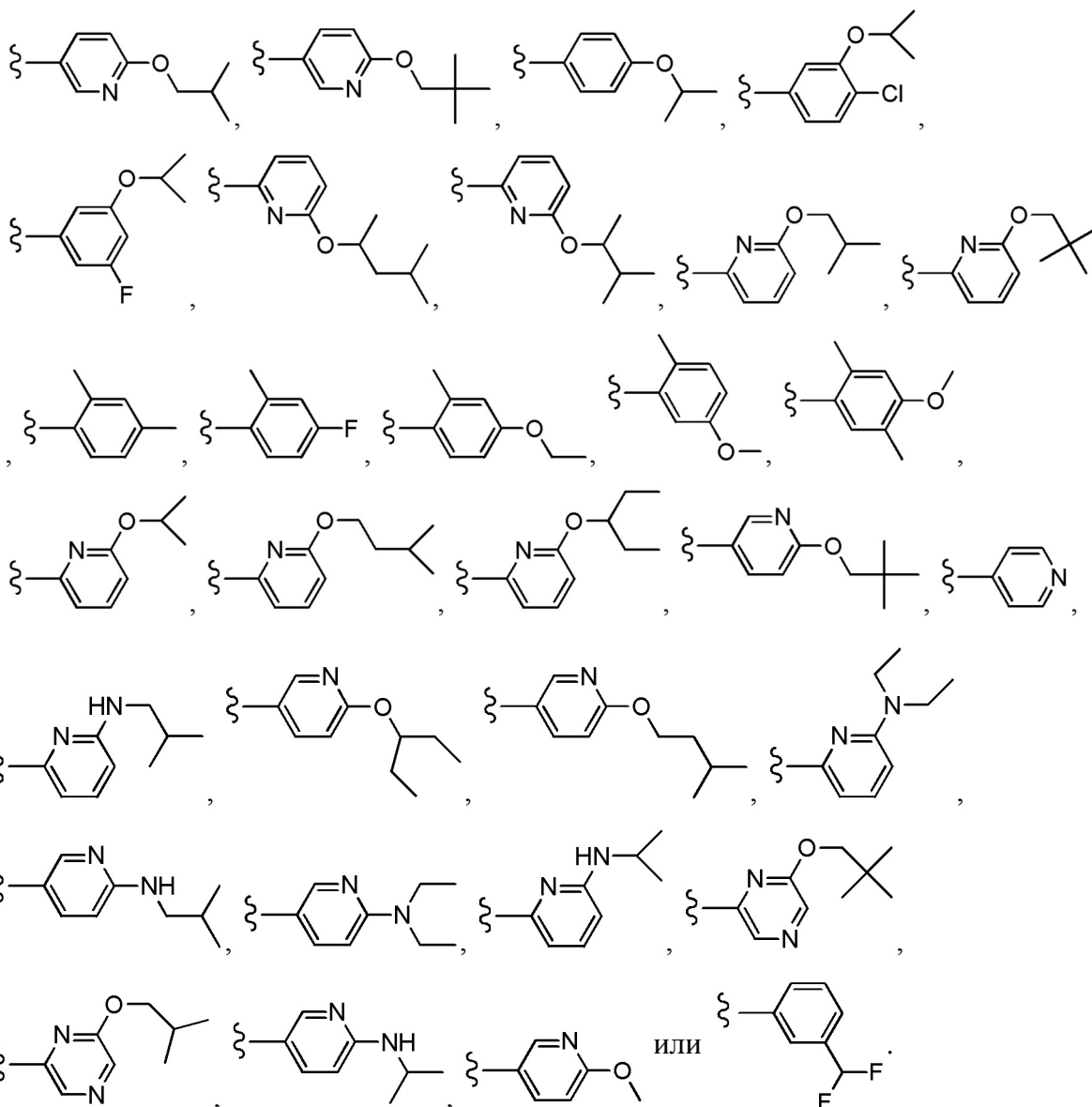
123. Соединение по любому из пп.112-122, где R₁ выбран из CH₃, Cl, F, CN, OCH₃, CF₃, CH₂CH₃, трет-Bu, CH(CH₃)₂,



A
117115711
2017102
RU

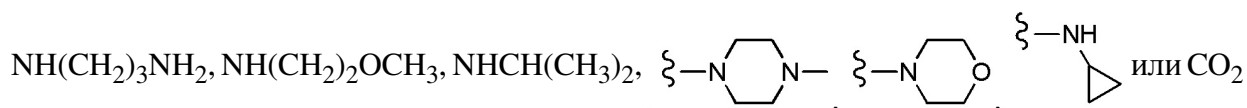
RU
2017115711
A





124. Соединение по любому из пп.112-123, где R₂ выбран из галогена, OH, CN, азида, amino, C1-C6 алифатической группы или фторалифатической группы, C1-C6 алкокси или фторалкокси, C3-C10 моно- или бициклического гетероциклического кольца, где до 4 атомов углерода могут быть заменены на O, S, N или NR; или (C1-C8 алифатическая группа)-R₄, где до трех звеньев CH₂ могут быть заменены на O, CO, S, SO, SO₂ или NR.

125. Соединение по любому из пп.112-124, где R₂ выбран из Cl, F, OH, CN, N₃, NH₂, NH(CH₃), N(CH₃)₂, CH₃, CH₂OH, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, CHF₂, OCH₃, OCF₃, OCHF₂, OCH(CH₃)₂, C(O)CH₃, CH₂CH₂OH, CH₂NH₂, NH(CH₂)₂OH, NH(CH₂)₂N(CH₃)₂, NH(CH₂)₂NH₂,

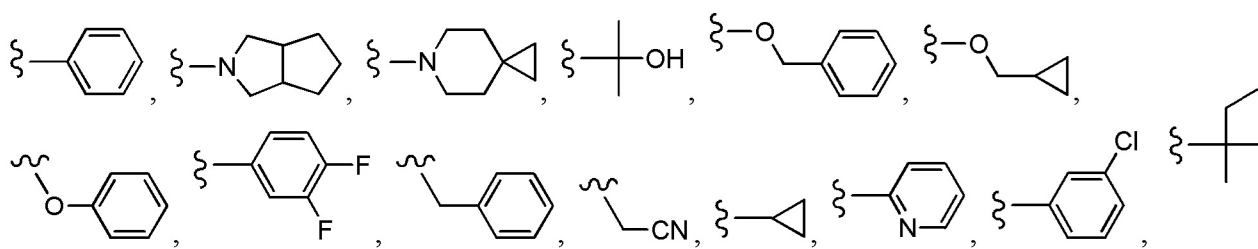


H.

126. Соединение по любому из пп.112-125, где R₃ выбран из галогена, CN, C1-C6 алифатической группы или фторалифатической группы, C1-C6 алкокси или C3-C10 моно- или бициклического гетероарила, где до 4 атомов углерода могут быть заменены на O, S, N или NR.

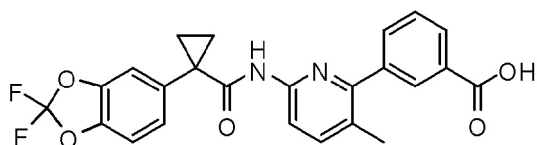
127. Соединение по любому из пп.112-126, где R₃ выбран из Cl, F, CN, CH₃, OCH₃, CF₃, CH₂CH₃, CH₂CF₃, CH₂CH₂CH₃, OCH₂CH₃, CH₂OCH₃, CH(CH₃)₂, CCH, CO₂CH₃, трет-

Bu, =CH₂, =O,



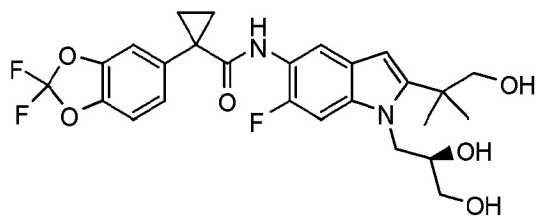
или ξ -N-

128. Соединение по любому из пп.112-127, где o равно 0.
129. Соединение по любому из пп.112-127, где o равно 1.
130. Соединение по любому из пп.112-127, где o равно 2.
131. Соединение по любому из пп.112-130, где n равно 0.
132. Соединение по любому из пп.112-130, где n равно 1.
133. Соединение по любому из пп.112-130, где n равно 2.
134. Соединение по любому из пп.112-133, где p равно 0.
135. Соединение по любому из пп.112-133, где p равно 1.
136. Соединение по любому из пп.112-133, где p равно 2.
137. Соединение по любому из пп.112-136, где кольцо В представляет собой фенил.
138. Соединение по любому из пп.112-137, где кольцо В представляет собой пиридил.
139. Соединение по любому из пп.112-138, где кольцо С представляет собой фенил.
140. Соединение по любому из пп.112-139, где кольцо В и кольцо С представляют собой фенил.
141. Соединение по любому из пп.112-140, где кольцо В представляет собой пиридил, и кольцо С представляет собой фенил.
142. Соединение, выбранное из таблицы 1.
143. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-142 и фармацевтически приемлемый носитель.
144. Фармацевтическая композиция по п.143, содержащая, кроме того, один или несколько дополнительных терапевтических агентов.
145. Фармацевтическая композиция по п.144, где дополнительный терапевтический агент выбран из муколитического агента, бронхолитического агента, антибиотика, противомикробного агента, модулятора CFTR или противовоспалительного агента.
146. Фармацевтическая композиция по п.144, где дополнительный терапевтический агент представляет собой модулятор CFTR.
147. Фармацевтическая композиция по п.144, где дополнительный терапевтический агент представляет собой корректор CFTR.
148. Фармацевтическая композиция по п.144, где дополнительный терапевтический агент представляет собой



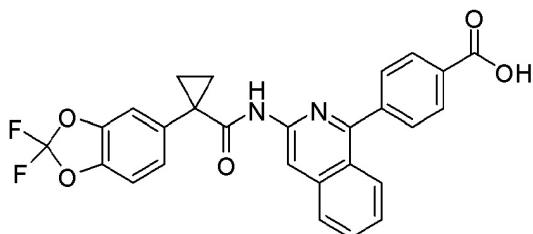
или его фармацевтически приемлемую соль.

149. Фармацевтическая композиция по п.144, где дополнительный терапевтический агент представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

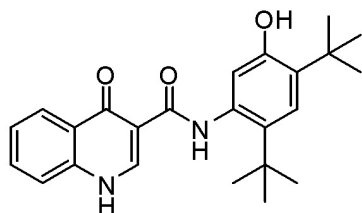
150. Фармацевтическая композиция по п.144, где дополнительный терапевтический агент представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

151. Фармацевтическая композиция по п.144, где дополнительный терапевтический агент представляет собой потенциатор CFTR.

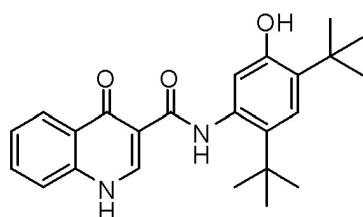
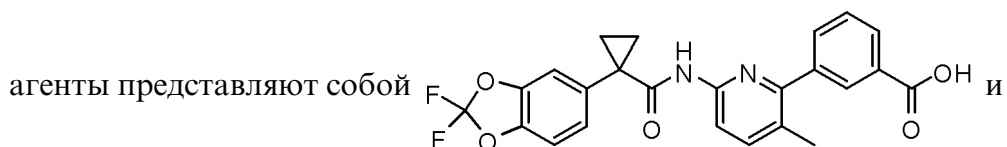
152. Фармацевтическая композиция по п.144, где дополнительный терапевтический агент представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

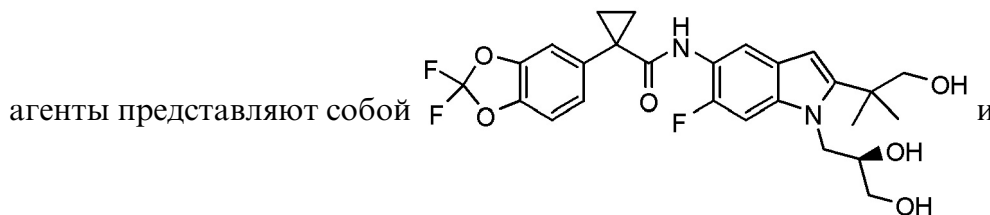
153. Фармацевтическая композиция по п.144, где дополнительные терапевтические агенты представляют собой корректор CFTR и потенциатор CFTR.

154. Фармацевтическая композиция по п.144, где дополнительные терапевтические



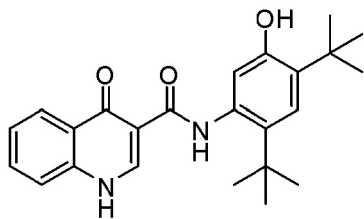
или их фармацевтически приемлемые соли.

155. Фармацевтическая композиция по п.144, где дополнительные терапевтические



A 115711 201711 RU

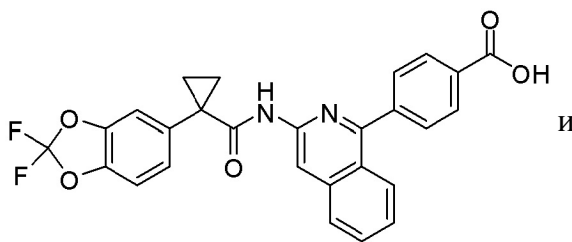
RU 2017115711 A



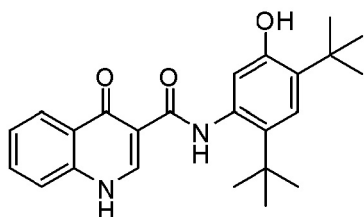
или их фармацевтически приемлемые соли.

156. Фармацевтическая композиция по п.144, где дополнительные терапевтические

агенты представляют собой



и



или их фармацевтически приемлемые соли.

157. Способ лечения кистозного фиброза у пациента, включающий введение пациенту эффективного количества соединения по любому из пп.1-142 или фармацевтической композиции по любому из пп.143-156.

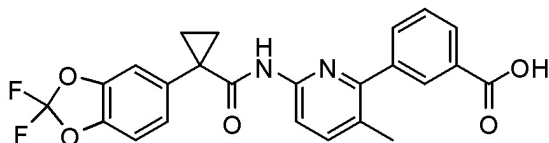
158. Способ по п.157, дополнительно включающий введение пациенту одного или нескольких дополнительных терапевтических агентов до, одновременно с или после введения соединения по любому из пп.1-142 или фармацевтической композиции по любому из пп.143-156.

159. Способ по п.158, где дополнительный терапевтический агент выбран из муколитического агента, бронхолитического агента, антибиотика, противoinфекционного агента, модулятора CFTR или противовоспалительного агента.

160. Способ по п.158, где дополнительный терапевтический агент представляет собой модулятор CFTR.

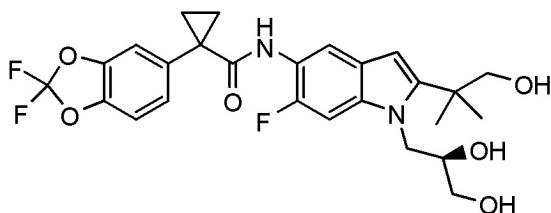
161. Способ по п.158, где дополнительный терапевтический агент представляет собой корректор CFTR.

162. Способ по п.158, где дополнительный терапевтический агент представляет собой



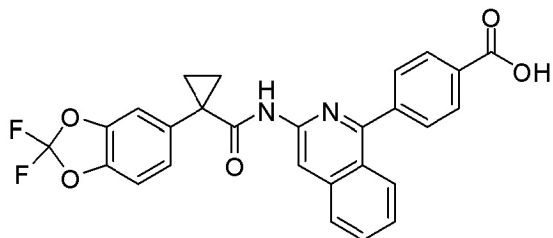
или его фармацевтически приемлемую соль.

163. Способ по п.158, где дополнительный терапевтический агент представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

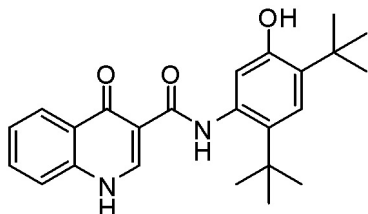
164. Способ по п.158, где дополнительный терапевтический агент представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

165. Способ по п.158, где дополнительный терапевтический агент представляет собой потенциатор CFTR.

166. Способ по п.158, где дополнительный терапевтический агент представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

167. Способ по любому из пп.157-166, где пациент является гомозиготным по F508del мутации.

168. Способ по любому из пп.157-166, где пациент является гетерозиготным по F508del мутации.

169. Набор, содержащий соединение по любому из пп.1-142 или фармацевтическую композицию по любому из пп.143-156 и инструкции по их использованию.

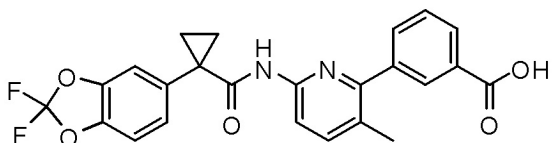
170. Набор по п.169, содержащий, кроме того, один или несколько дополнительных терапевтических агентов.

171. Набор по п.170, где дополнительный терапевтический агент выбран из муколитического агента, бронхолитического агента, антибиотика, противоинфекционного агента, модулятора CFTR или противовоспалительного агента.

172. Набор по п.170, где дополнительный терапевтический агент представляет собой модулятор CFTR.

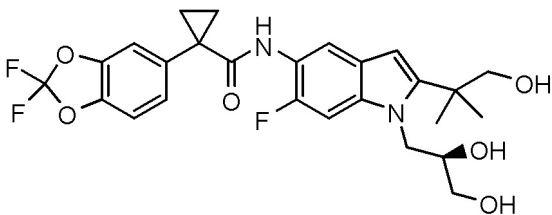
173. Набор по п.170, где дополнительный терапевтический агент представляет собой корректор CFTR.

174. Набор по п.170, где дополнительный терапевтический агент представляет собой



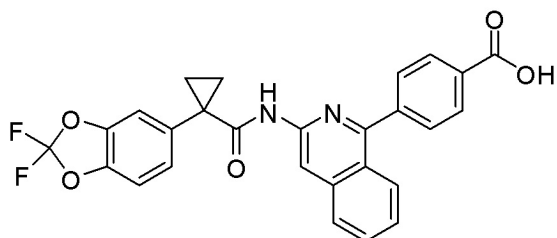
или его фармацевтически приемлемую соль.

175. Набор по п.170, где дополнительный терапевтический агент представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

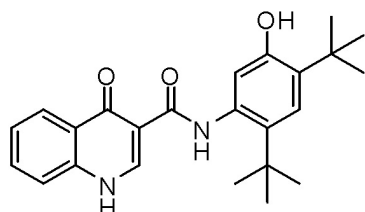
176. Набор по п.170, где дополнительный терапевтический агент представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

177. Набор по п.170, где дополнительный терапевтический агент представляет собой потенциатор CFTR.

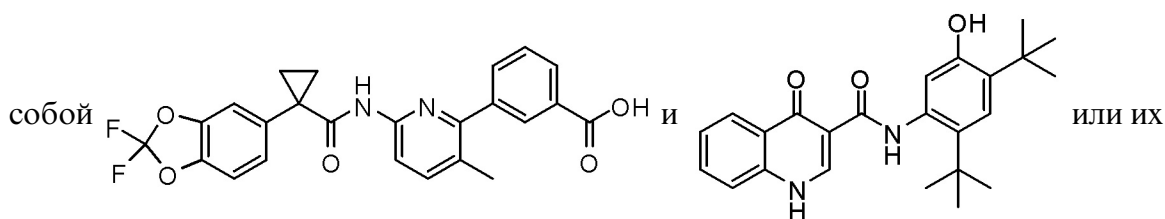
178. Набор по п.170, где дополнительный терапевтический агент представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

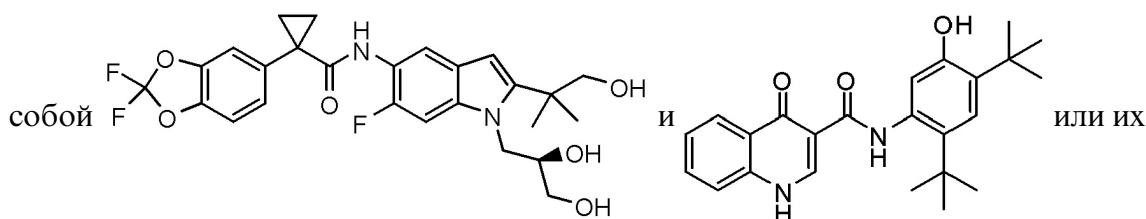
179. Набор по п.170, где дополнительные терапевтические агенты представляют собой корректор CFTR и потенциатор CFTR.

180. Набор по п.170, где дополнительные терапевтические агенты представляют



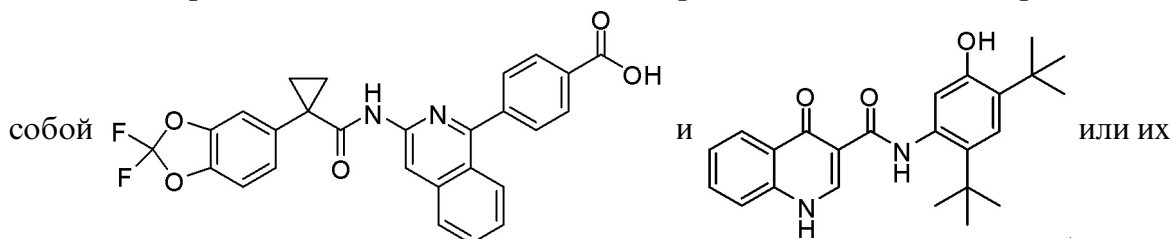
фармацевтически приемлемые соли.

181. Набор по п.170, где дополнительные терапевтические агенты представляют



фармацевтически приемлемые соли.

182. Набор по п.170, где дополнительные терапевтические агенты представляют



фармацевтически приемлемые соли.

183. Набор по любому из пп.169-182, где соединение по любому из пп.1-142 или фармацевтическая композиция по любому из пп.143-156 и один или несколько дополнительных терапевтических агентов находятся в отдельных контейнерах.

184. Набор по любому из пп.169-182, где соединение по любому из пп.1-142 или фармацевтическая композиция по любому из пп.143-156 и один или нескольких дополнительных терапевтических агентов находятся в одном и том же контейнере.

185. Набор по п.183 или 184, где контейнер представляет собой бутылку, флакон или блистерную упаковку или их комбинацию.

R U 2 0 1 7 1 1 5 7 1 1 A

R U 2 0 1 7 1 1 5 7 1 1 A