

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201992820** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.05.22

(22) Дата подачи заявки
2018.06.08

(51) Int. Cl. *A61K 31/4045* (2006.01)
A61K 31/443 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61P 11/12 (2006.01)

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ МУКОВИСЦИДОЗА

(31) 62/517,049; 62/533,381; 62/562,044;
62/623,757; 62/633,021; 62/649,266

(32) 2017.06.08; 2017.07.17; 2017.09.22;
2018.01.30; 2018.02.20; 2018.03.28

(33) US

(86) PCT/US2018/036610

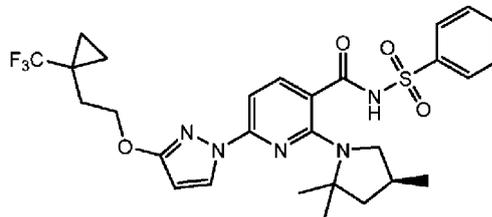
(87) WO 2018/227049 2018.12.13

(71) Заявитель:
**ВЕРТЕКС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ
ИНКОРПОРЕЙТЕД (US)**

(72) Изобретатель:
**Хейзелтайн Эрик Л., Московитц
Сэмюэл, Робертсон Сара, Уолги
Дэвид, Чэнь Вэйчао Джордж (US)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Представлены соединение I формулы



фармацевтически приемлемая соль соединения I, фармацевтические композиции, содержащие, по меньшей мере, соединение I, и способы лечения муковисцидоза, включающие введение, по меньшей мере, соединения I, а также фармацевтические композиции, содержащие фармацевтически приемлемую соль, по меньшей мере, соединения I, и способы лечения муковисцидоза, включающие введение фармацевтически приемлемой соли, по меньшей мере, соединения I.

A1

201992820

201992820

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420- 560393EA/032

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ МУКОВИСЦИДОЗА

[0001] Данная заявка испрашивает приоритет предварительной заявки на патент США 62/517049, поданной 8 июня 2017 года, предварительной заявки на патент США 62/533381, поданной 17 июля 2017 года, предварительной заявки на патент США 62/562044, поданной 22 сентября 2017 года, предварительной заявки на патент США 62/623757, поданной 30 января 2018 года, предварительной заявки на патент США 62/633021, поданной 20 февраля 2018 года, предварительной заявки на патент США 62/649266, поданной 28 марта 2018 года, все из которых включены в настоящее описание посредством ссылки в полном объеме.

[0002] В настоящем описании раскрыт модулятор регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе (CFTR), фармацевтические композиции, содержащие модулятор, способы лечения муковисцидоза и способ изготовления модулятора.

[0003] Муковисцидоз (МВ) представляет собой рецессивное генетическое заболевание, которым страдают приблизительно 70000 детей и взрослых во всем мире. Несмотря на прогресс в лечении МВ, лечения не существует.

[0004] У пациентов с МВ мутации в CFTR, эндогенно экспрессируемые в респираторном эпителии, приводят к уменьшению апикальной секреции анионов, вызывая дисбаланс в транспорте ионов и жидкостей. Результирующее снижение транспорта анионов способствует повышенному накоплению слизи в легких и сопутствующим микробным инфекциям, которые, в конечном итоге, вызывают смерть у пациентов с МВ. В дополнение к респираторным заболеваниям пациенты с МВ обычно страдают желудочно-кишечными проблемами и недостаточностью поджелудочной железы, которые, если их не лечить, приводят к смерти. Кроме того, большинство мужчин с муковисцидозом бесплодны и фертильность снижается среди женщин с муковисцидозом.

[0005] Анализ последовательности гена CFTR выявил различные мутации, вызывающие заболевание (Cutting, G. R. et al. (1990) Nature 346:366-369; Dean, M. et al. (1990) Cell 61:863:870; и Kerem, B-S. et al. (1989) Science 245:1073-1080; Kerem, B-S et al. (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:8447-8451). На сегодняшний день выявлено более 2000 мутаций в гене CF; в настоящее время база данных CFTR2 содержит информацию только о 322 из данных идентифицированных мутаций и достаточное количество данных, чтобы определить 281 мутацию как вызывающую заболевание. Наиболее распространенной мутацией, вызывающей заболевание, является делеция фенилаланина в положении 508 аминокислотной последовательности CFTR, и ее обычно называют как мутация F508del. Данная мутация возникает приблизительно в 70% случаев муковисцидоза, и она ассоциируется с тяжелым заболеванием.

[0006] Делеция остатка 508 в CFTR препятствует правильной укладке зарождающегося белка. Это приводит к неспособности мутантного белка выходить из

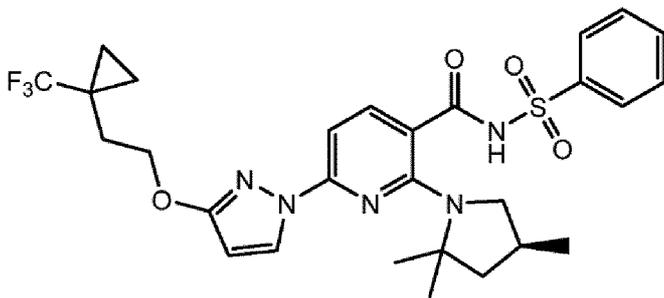
эндоплазматического ретикулума (ЭР) и перемещаться к плазматической мембране. В результате число каналов CFTR для транспорта анионов, присутствующих в мембране, составляет намного меньше, чем наблюдается в клетках, экспрессирующих CFTR дикого типа, то есть CFTR, не имеющего мутаций. В дополнение к сниженной миграции мутация приводит к дефектному воротному механизму мембранных каналов. Одновременно, уменьшенное количество каналов в мембране и дефектный воротный механизм приводят к снижению транспорту анионов и жидкостей через эпителий. (Quinton, P. M. (1990), FASEB J. 4: 2709-2727). Дефектные каналы вследствие мутации F508del по-прежнему являются функциональными, хотя меньше, чем в случае каналов CFTR дикого типа. (Dalemans et al. (1991), Nature Lond. 354: 526-528; Pasyk and Foskett (1995), J. Cell. Biochem. 270: 12347-50). В дополнение к F508del другое заболевание, вызывающее мутации в CFTR, которое приводит к нарушенной миграции, синтезу и/или воротному механизму канала, можно было бы регулировать путем активации или даун-регуляции для изменения анионной секреции и модификации прогрессирования и/или степени тяжести заболевания.

[0007] CFTR представляет собой цАМФ/АТФ-опосредованный анионный канал, который экспрессируется в различных типах клеток, включая абсорбирующие и секреторные эпителиальные клетки, где он регулирует анионный поток через мембрану, а также активность других ионных каналов и белков. В эпителиальных клетках нормальное функционирование CFTR является критическим для поддержания транспорта электролитов в организме, включая ткань дыхательных путей и пищеварительного тракта. CFTR состоит приблизительно из 1480 аминокислот, которые кодируют белок, состоящий из tandemного повтора трансмембранных доменов, каждый из которых содержит шесть трансмембранных спиралей и нуклеотидсвязывающий домен. Данные два трансмембранных домена связаны большим полярным регуляторным (R)-доменом с множественными сайтами фосфорилирования, которые регулируют активность канала и клеточную миграцию.

[0008] Транспорт хлоридов осуществляется за счет координированной активности ENaC и CFTR, присутствующих в апикальной мембране, и Na^+ - K^+ -АТФазного насоса и Cl^- -каналов, экспрессируемых на базолатеральной поверхности клетки. Вторичный активный транспорт хлоридов из люминальной области приводит к аккумуляции внутриклеточных хлоридов, который затем может пассивно удаляться из клетки через Cl^- -каналы, приводя к векторному транспорту. Расположение Na^+ / 2Cl^- / K^+ -котранспортер, Na^+ - K^+ -АТФазный насос и K^+ -каналы на базолатеральной поверхности и CFTR в люминальной области координирует секрецию хлоридов за счет CFTR в люминальной области. Из-за воды, вероятно, сам он никогда активно не транспортируется, его поток через эпителиальные ткани зависит от очень маленьких трансэпителиальных осмотических градиентов, генерируемых большим потоком натрия и хлорида.

[0009] Соответственно, существует необходимость в новых способах лечения заболеваний, опосредованных CFTR.

[0010] В данном описании раскрыто Соединение I и его фармацевтически приемлемые соли. Соединение I может быть изображено как имеющее следующую структуру:



[0011] Химическое название для Соединения I представляет собой N-(бензолсульфонил)-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]-2-[(4(S))-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид.

[0012] В данном описании также раскрыты фармацевтические композиции, содержащие Соединение I и/или, по меньшей мере, его одну фармацевтически приемлемую соль, причем данные композиции могут дополнительно включать, по меньшей мере, один дополнительный активный фармацевтический ингредиент и/или, по меньшей мере, один носитель. Также раскрыты способы лечения CFTR-опосредованного заболевания муковисцидоза, включающие введение Соединения I и/или, по меньшей мере, его одной фармацевтически приемлемой соли, необязательно в виде части фармацевтической композиции, содержащей, по меньшей мере, один дополнительный компонент, объекту, нуждающемуся в таком лечении. Также раскрыт способ получения Соединения I и/или его фармацевтически приемлемых солей.

[0013] Также раскрыты способы лечения CFTR-опосредованного заболевания муковисцидоза, включающие введение N-(бензолсульфонил)-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]-2-[(4(S))-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (Соединение I), (R)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]]диоксол-5-ил)-N-(1-(2,3-дигидроксипропил)-6-фтор-2-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-1H-индол-5-ил)циклопропанкарбоксамида (Соединение II) и N-[2,4-бис(1,1-диметилэтил)-5-гидроксифенил]-1,4-дигидро-4-оксохиолин-3-карбоксамида (Соединение III) или N-(2-(*tert*-бутил)-5-гидрокси-4-(2-(метил-d3)пропан-2-ил-1,1,1,3,3,3-d6)фенил)-4-оксо-1,4-дигидрохиолин-3-карбоксамида (Соединение III-d), необязательно как часть, по меньшей мере, одной фармацевтической композиции, содержащей, по меньшей мере, один дополнительный компонент, пациенту, нуждающемуся в таком лечении.

[0014] Краткое описание чертежей

[0015] На **Фигуре 1** представлена XRPD высушенной распылением дисперсии Соединения I с HPMCAS-HG.

[0016] На **Фигуре 2** представлен спектр модулированной дифференциальной сканирующей калориметрии (МДСК) высушенной распылением дисперсии Соединения I с HPMCAS-HG.

[0017] На **Фигуре 3** представлен типичный перечень генетических мутаций CFTR.

[0018] Определения

[0019] Используемый в настоящем описании «CFTR» означает регулятор трансмембранной проводимости при муковисцидозе.

[0020] Используемые в настоящем описании «мутации» могут относиться к мутациям в гене CFTR или белке CFTR. «Мутация гена CFTR» относится к мутации в гене CFTR и «мутация белка CFTR» относится к мутации в белке CFTR. Генетический дефект, или мутация, или изменение нуклеотидов в гене в целом приводит к мутации в белке CFTR, транслируемой с данного гена, или сдвигу(ам) рамки.

[0021] Термин «F508del» относится к мутантному белку CFTR, в котором отсутствует аминокислота фенилаланин в положении 508.

[0022] Используемый в настоящем описании пациент, который является «гомозиготным», для конкретной мутации гена имеет одну и ту же мутацию на каждом аллеле.

[0023] Используемый в настоящем описании пациент, который является «гетерозиготным», для конкретной мутации гена имеет данную мутацию в одном аллеле и другую мутацию в другом аллеле.

[0024] Используемый в настоящем описании термин «модулятор» относится к соединению, которое увеличивает активность биологического соединения, такого как белок. Например, модулятор CFTR представляет собой соединение, которое увеличивает активность CFTR. Увеличение активности, обусловленное модулятором CFTR, включает, но не ограничивается ими, соединения, которые корректируют, потенцируют, стабилизируют и/или усиливают CFTR.

[0025] Используемый в настоящем описании термин «корректор CFTR» относится к соединению, которое облегчает процессинг и миграцию CFTR для увеличения количества CFTR на клеточной поверхности. Раскрытые в настоящем описании Соединения I и II являются корректорами CFTR.

[0026] Используемый в настоящем описании термин «потенциатор CFTR» относится к соединению, которое увеличивает активность каналов белка CFTR, расположенного на поверхности клетки, что приводит к усиленному ионному транспорту. Соединения III и III-d, раскрытые в настоящем описании, являются потенциаторами CFTR.

[0027] Используемый в настоящем описании термин «активный фармацевтический ингредиент» или «терапевтический агент» («АФИ») относится к биологически активному соединению.

[0028] Используемый в настоящем описании термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к солевой форме соединения данного раскрытия, в котором соль является нетоксичной. Фармацевтически приемлемые соли соединений данного раскрытия включают соли, полученные из подходящих неорганических и органических кислот и оснований. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной

области техники. Например, S. M. Berge, et al. подробно описывает фармацевтически приемлемые соли в J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19.

[0029] Используемый в настоящем описании термин «аморфный» относится к твердому материалу, не имеющему дальнего порядка в положении его молекул. Аморфные твердые вещества, как правило, представляют собой переохлажденные жидкости, в которых молекулы расположены случайным образом, так что нет четко определенного расположения, например, молекулярной упаковки и нет дальнего порядка. Аморфные твердые вещества обычно являются изотропными, то есть проявляют сходные свойства во всех направлениях и не имеют определенных температур плавления. Например, аморфный материал представляет собой твердый материал, не имеющий четкого характерного кристаллического пика(ов) на его дифрактограмме (XRPD) (то есть не является кристаллическим, как определено с помощью XRPD). Вместо этого, один или более широких пиков (например, гало) появляются на его дифрактограмме (XRPD). Широкие пики характерны для аморфного твердого вещества. См. US 2004/0006237 для сравнения XRPD аморфного материала и кристаллического материала. В некоторых вариантах осуществления твердый материал может содержать аморфное соединение, и материал может, например, характеризоваться отсутствием четкого характеристического кристаллического пика(ов) в его спектре XRPD (то есть материал не является кристаллическим, но является аморфным, как определено с помощью XRPD). Вместо этого, один или более широких пиков (например, гало) могут появиться на дифрактограмме (XRPD) материала. См. US 2004/0006237 для сравнения XRPD аморфного материала и кристаллического материала. Твердый материал, содержащий аморфное соединение, может характеризоваться, например, более широким температурным диапазоном для плавления твердого материала по сравнению с диапазоном для плавления чистого кристаллического твердого вещества. Другие методы, такие как, например, рамановская спектроскопия, инфракрасная спектроскопия и ЯМР твердого тела могут использоваться для характеристики кристаллических или аморфных форм.

[0030] В некоторых вариантах осуществления твердый материал может содержать смесь кристаллических твердых веществ и аморфных твердых веществ. Твердый материал, приготовленный для содержания аморфного соединения, может также, например, содержать до 30% кристаллического твердого вещества. В некоторых вариантах осуществления твердый материал, приготовленный для содержания аморфного соединения, может также, например, содержать до 25%, 20%, 15%, 10%, 5% или 2% кристаллического твердого вещества. В вариантах осуществления, в которых твердый материал содержит смесь кристаллических твердых веществ и аморфных твердых веществ, характеристические данные, такие как XRPD, могут содержать показатели как кристаллических, так и аморфных твердых веществ. Используемый в настоящем описании термин «по существу аморфный» относится к твердому материалу, имеющему небольшой или отсутствие дальнего порядка в положении его молекул. Например, по существу

аморфные материалы имеют кристалличность менее 15% (например, кристалличность менее 10% или кристалличность менее 5%). Также отмечено, что термин «по существу аморфный» включает дескриптор «аморфный», который относится к материалам, не имеющим (0%) кристалличности.

[0031] Используемый в настоящем описании термин «дисперсия» относится к дисперсной системе, в которой одно вещество, дисперсная фаза, распределено в дискретных единицах по всему второму веществу (непрерывная фаза или наполнитель). Размер дисперсной фазы может значительно варьироваться (например, коллоидные частицы размером от нанометра до нескольких микрон). Как правило, дисперсные фазы могут быть твердыми веществами, жидкостями или газами. В случае твердой дисперсии дисперсная и непрерывная фазы обе являются твердыми веществами. В фармацевтических применениях твердая дисперсия может включать кристаллическое лекарственное средство (дисперсная фаза) в аморфном полимере (непрерывная фаза); или альтернативно, аморфное лекарственное средство (дисперсная фаза) в аморфном полимере (непрерывная фаза). В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия включает полимер, составляющий дисперсную фазу, и лекарственное средство представляет собой непрерывную фазу. Или твердая дисперсия включает лекарственное средство, составляющее дисперсную фазу, и полимер, составляющий непрерывную фазу.

[0032] Термины «пациент» и «объект» используются взаимозаменяемо и относятся к животному, включая людей.

[0033] Термины «эффективная доза» и «эффективное количество» используются в настоящем описании взаимозаменяемо и относятся к тому количеству соединения, которое дает желаемый эффект, для которого его вводят (например, улучшение МВ или симптома МВ или уменьшение степени тяжести МВ или симптома МВ). Точное количество эффективной дозы будет зависеть от цели лечения и будет установлено специалистом в данной области техники с использованием известных способов (см., например, Lloyd (1999) *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding*).

[0034] Используемые в настоящем описании термины «лечение», «лечащий» и подобные, как правило, означают улучшение МВ или его симптомов или уменьшение степени тяжести МВ или его симптомов у объекта. «Лечение», используемое в настоящем описании, включает, но не ограничивается ими: увеличение роста объекта, увеличение прироста веса, сокращение слизи в легких, улучшение функции поджелудочной железы и/или печени, уменьшение инфекций грудной клетки и/или сокращение кашля или затруднения дыхания. Улучшение или уменьшение степени тяжести любого из данных симптомов можно легко оценить в соответствии со стандартными способами и методиками, известными в данной области техники.

[0035] Используемый в настоящем описании термин «в комбинации с», когда он относится к двум или более соединениям, агентам или дополнительным активным фармацевтическим ингредиентам, означает введение пациенту двух или более

соединений, агентов или активных фармацевтических ингредиентов до, одновременно или после друг друга.

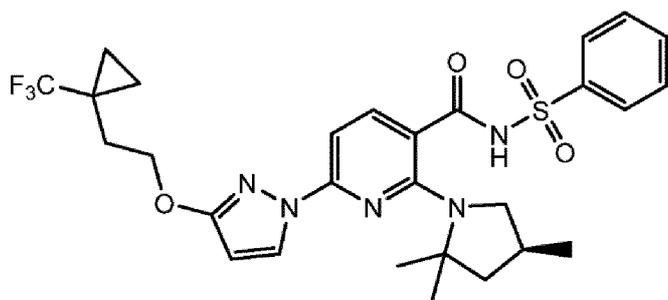
[0036] Термин «приблизительно», когда используется в связи с дозами, количествами или массовым процентом ингредиентов композиции или лекарственной формы, включает значение определенной дозы, количества или массового процента или диапазон дозы, количества или массового процента, который признан специалистом в данной области техники для обеспечения фармакологического эффекта, эквивалентного полученному при указанной дозе, количестве или массовом проценте.

[0037] Каждое из Соединений I, II, III и III-d и их фармацевтически приемлемых солей независимо можно вводить один раз в день, два раза в день или три раза в день. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей, вводят один раз в день. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей, вводят два раза в день. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения II и его фармацевтически приемлемых солей, вводят один раз в день. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения II и его фармацевтически приемлемых солей, вводят два раза в день. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения III или III-d и его фармацевтически приемлемых солей, вводят один раз в день. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения III или III-d и его фармацевтически приемлемых солей, вводят два раза в день.

[0038] Специалист в данной области техники должен понимать, что, когда раскрыто количество «соединения или его фармацевтически приемлемой соли», количество фармацевтически приемлемой солевой формы соединения представляет собой количество, эквивалентное концентрации свободного основания соединения. Следует отметить, что раскрытые количества соединений или их фармацевтически приемлемых солей в настоящем описании основаны на их форме свободного основания. Например, «100 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей», включает 100 мг Соединения I, и концентрация фармацевтически приемлемой соли Соединения I эквивалентна 100 мг Соединения I.

[0039] Как указано выше, в настоящем описании раскрыто

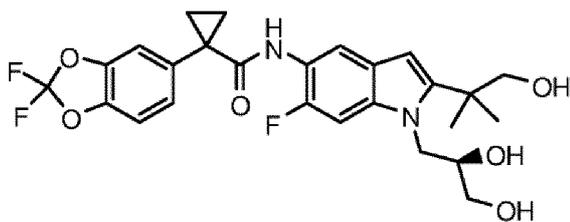
Соединение I, которое может быть изображено как имеющее следующую структуру:



Химическое название для Соединения I представляет собой N-(бензолсульфонил)-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил]-2-[(4(S))-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид. Соединение I может быть в форме его фармацевтически приемлемой соли.

[0040] В некоторых вариантах осуществления Соединение I (и/или, по меньшей мере, его одну фармацевтически приемлемую соль) можно вводить в комбинации, по меньшей мере, с одним дополнительным активным фармацевтическим ингредиентом. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, один дополнительный активный фармацевтический ингредиент выбран из:

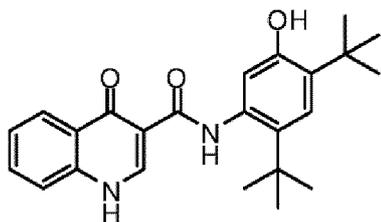
(a) Соединение II:



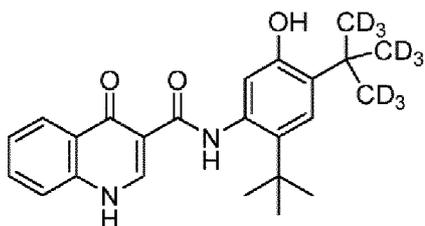
и его фармацевтически приемлемые соли.

Химическое название для Соединения II представляет собой (R)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-N-(1-(2,3-дигидроксипропил)-6-фтор-2-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-1H-индол-5-ил)циклопропанкарбоксамид;

(b) Соединение III или Соединение III-d:



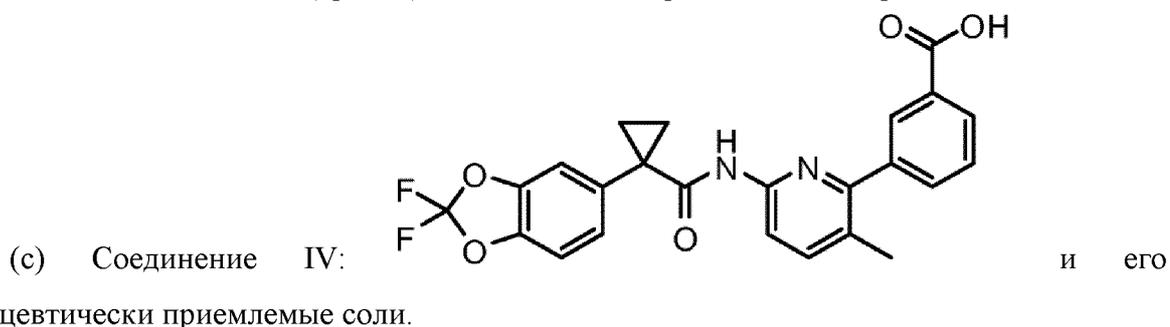
(Соединение III) или



(Соединение III-d)

и его фармацевтически приемлемые соли

Химическое название для Соединения III представляет собой N-(5-гидрокси-2,4-ди-*трет*-бутилфенил)-4-оксо-1H-хинолин-3-карбоксамид, и химическое название для Соединения III-d представляет собой N-(2-(*трет*-бутил)-5-гидрокси-4-(2-(метил-d3)пропан-2-ил-1,1,1,3,3,3-d6)фенил)-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксамид; и



Химическое название для Соединения IV представляет собой 3-(6-(1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)циклопропанкарбоксамидо)-3-метилпиридин-2-ил)бензойную кислоту.

[0041] Подходящими фармацевтически приемлемыми солями являются, например, соли, раскрытые в S. M. Berge, et al. J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19. Например, Таблица 1 данной статьи предоставляет следующие фармацевтически приемлемые соли:

Таблица 1:

Ацетат	Иодид	Бензатин
Бензолсульфонат	Изетионат	Хлорпрокаин
Бензоат	Лактат	Холин
Бикарбонат	Лактобионат	Диэтаноламин
Битартрат	Малат	Этилендиамин
Бромид	Малеат	Меглюмин
Эдетат кальция	Манделат	Прокаин
Камзилат	Мезилат	Алюминий
Карбонат	Метилбромид	Кальций
Хлорид	Метилнитрат	Литий
Цитрат	Метилсульфат	Магний
Дигидрохлорид	Мукаг	Калий
Эдетат	Напсилат	Натрий
Эдизилат	Нитрат	Цинк
Эстолат	Памоат (Эмбонат)	
Эзилат	Пантотенат	
Фумарат	Фосфат/дифосфат	
Глюцептат	Полигалактуронат	

Глюконат	Салицилат	
Глутамат	Стеарат	
Гликолиларсанилат	Субацетат	
Гексилрезорцинат	Сукцинат	
Гидрабамин	Сульфат	
Гидробромид	Таннат	
Гидрохлорид	Тартрат	
Гидроксинафтоат	Теоклат	
	Триэтиодид	

[0042] Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей включают: соли, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота или хлорная кислота; соли, образованные с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота; и соли, образованные с использованием других способов, используемых в данной области техники, таких как ионный обмен. Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей включают адипат, альгинат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, фумарат, глюкогептонат, глицерофосфат, глюконат, гемисульфат, гептоат, гексаноат, гидроиодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, п-толуолсульфонат, ундеканоат и валерат. Фармацевтически приемлемые соли, полученные из соответствующих оснований, включают соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, аммония и $N^+(C_{1-4}\text{алкил})_4$. Данное раскрытие также предусматривает кватернизацию любых основных азотсодержащих групп соединений, раскрытых в настоящем описании. Подходящие неограничивающие примеры солей щелочных и щелочноземельных металлов включают натрий, литий, калий, кальций и магний. Дополнительные неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей включают катионы аммония, четвертичного аммония и амина, образованные с использованием противоионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат. Другие подходящие неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей включают соли безилата и глюкозамина.

некоторых вариантах осуществления Соединение II или его фармацевтически приемлемые соли вводят один раз в день. В некоторых вариантах осуществления Соединение II или его фармацевтически приемлемые соли вводят два раза в день. В некоторых вариантах осуществления Соединение III или его фармацевтически приемлемые соли вводят один раз в день. В некоторых вариантах осуществления Соединение III или его фармацевтически приемлемые соли вводят два раза в день. В некоторых вариантах осуществления соединения III-d или его фармацевтически приемлемые соли вводят один раз в день. В некоторых вариантах осуществления соединения III-d или его фармацевтически приемлемые соли вводят два раза в день. В некоторых вариантах осуществления соединения IV или его фармацевтически приемлемые соли вводят один раз в день. В некоторых вариантах осуществления соединения IV или его фармацевтически приемлемые соли вводят два раза в день.

[0045] В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей, вводят в количестве от 10 мг до 900 мг, от 20 мг до 800 мг, от 80 мг до 800 мг, от 30 мг до 720 мг, от 40 мг до 600 мг, от 60 мг до 100 мг, от 60 мг до 500 мг, от 80 мг до 400 мг, от 120 мг до 240 мг, от 120 мг до 360 мг, от 160 мг до 320 мг, от 240 мг до 400 мг, от 320 мг до 480 мг или от 360 мг до 640 мг в день. В некоторых вариантах осуществления 80 мг, 120 мг, 160 мг, 240 мг, 320 мг, 400 мг, 480 мг, 560 мг, 640 мг или 720 мг Соединения I или его фармацевтически приемлемых солей вводят один раз в день. В некоторых вариантах осуществления 80 мг, 120 мг, 160 мг, 240 мг, 320 мг или 400 мг Соединения I или его фармацевтически приемлемых солей вводят два раза в день.

[0046] Специалист в данной области техники должен понимать, что, когда раскрыто количество «соединения или его фармацевтически приемлемой соли», количество фармацевтически приемлемой солевой формы соединения представляет собой количество, эквивалентное концентрации свободного основания соединения. Следует отметить, что раскрытые количества соединений или их фармацевтически приемлемых солей в настоящем описании основаны на их форме свободного основания. Например, «100 мг Соединения I или его фармацевтически приемлемой соли» включает 100 мг Соединения I и концентрацию фармацевтически приемлемой соли Соединения I, эквивалентную 100 мг Соединения I.

[0047] Соединения I, II, III, III-d, IV и их фармацевтически приемлемые соли могут содержаться в одной фармацевтической композиции или в отдельных фармацевтических композициях. Такие фармацевтические композиции можно вводить один раз в день или несколько раз в день, например, два раза в день. Используемая в настоящем описании фраза, что данное количество АФИ (например, Соединение I, II, III, III-d, IV или его фармацевтически приемлемая соль) вводят один или два раза в день или в сутки, означает, что указанное данное количество вводят в дозировке один или два раза в день. Например, фраза, что 50 мг Соединения II или его фармацевтически приемлемой соли вводят два раза в день или в сутки, означает, что 50 мг Соединения II или его фармацевтически

приемлемой соли вводят в дозировке два раза в день (например, 50 мг Соединения II или его фармацевтически приемлемой соли вводят утром и 50 мг Соединения II или его фармацевтически приемлемой соли вводят вечером).

[0048] В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей, содержится в первой фармацевтической композиции; по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения II и его фармацевтически приемлемых солей, содержится во второй фармацевтической композиции; и, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения III или III-d и его фармацевтически приемлемых солей, содержится в третьей фармацевтической композиции.

[0049] В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей, содержится в первой фармацевтической композиции; по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения II и его фармацевтически приемлемых солей, содержится во второй фармацевтической композиции; по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения III или III-d и его фармацевтически приемлемых солей, содержится в третьей фармацевтической композиции; и, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения IV и его фармацевтически приемлемых солей, содержится в третьей фармацевтической композиции.

[0050] В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей, содержится в первой фармацевтической композиции; и, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения II и его фармацевтически приемлемых солей, и, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения III или III-d и его фармацевтически приемлемых солей, содержатся во второй фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления вторая фармацевтическая композиция содержит половину суточной дозы указанного, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения III или III-d и его фармацевтически приемлемых солей, и другую половину указанного, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения III или III-d и его фармацевтически приемлемых солей, вводят в третьей фармацевтической композиции.

[0051] В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей, содержится в первой фармацевтической композиции; по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения II и его фармацевтически приемлемых солей; и, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения III или III-d и его фармацевтически приемлемых солей, содержится в первой фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления первую фармацевтическую композицию вводят пациенту два раза в день.

[0052] В некоторых вариантах осуществления раскрытие относится к фармацевтической композиции, содержащей, по меньшей мере, одно соединение,

выбранное из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей, и, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый носитель.

[0053] В некоторых вариантах осуществления раскрытие относится к фармацевтической композиции, содержащей, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения II и его фармацевтически приемлемых солей, и, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый носитель.

[0054] В некоторых вариантах осуществления раскрытие относится к фармацевтической композиции, содержащей, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения III или III-d и его фармацевтически приемлемых солей, и, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый носитель.

[0055] В некоторых вариантах осуществления раскрытие относится к фармацевтической композиции, содержащей, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения II и его фармацевтически приемлемых солей, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения III или III-d и его фармацевтически приемлемых солей, и, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый носитель.

[0056] В некоторых вариантах осуществления раскрытие относится к фармацевтической композиции, содержащей, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения III или III-d и его фармацевтически приемлемых солей, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения IV и его фармацевтически приемлемых солей, и, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый носитель.

[0057] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, раскрытые в настоящем описании, содержат, по меньшей мере, один дополнительный активный фармацевтический ингредиент. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, один дополнительный активный фармацевтический ингредиент представляет собой модулятор CFTR. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, один дополнительный активный фармацевтический ингредиент представляет собой корректор CFTR. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, один дополнительный активный фармацевтический ингредиент представляет собой потенциатор CFTR. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит Соединение I и, по меньшей мере, два дополнительных активных фармацевтических ингредиента, один из которых представляет собой корректор CFTR, и другой представляет собой потенциатор CFTR.

[0058] В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, один дополнительный активный фармацевтический ингредиент выбран из муколитических

средств, бронходилататоров, антибиотиков, противомикробных средств и противовоспалительных средств.

[0059] Фармацевтическая композиция может дополнительно содержать, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый носитель выбран из фармацевтически приемлемых наполнителей и фармацевтически приемлемых адъювантов. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый носитель выбран из фармацевтически приемлемых наполнителей, дезинтегрантов, поверхностно-активных веществ, связующих веществ, скользящих веществ.

[0060] Также следует понимать, что фармацевтическая композиция данного раскрытия, включающая фармацевтическую композицию, содержащую комбинации, описанные ранее, может использоваться в комбинированной терапии; то есть композиции можно вводить одновременно, до или после, по меньшей мере, одного дополнительного активного фармацевтического ингредиента или медицинских процедур.

[0061] Фармацевтические композиции, содержащие данные комбинации, являются пригодными для лечения муковисцидоза.

[0062] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, раскрытая в настоящем описании, содержит, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей, и, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемый носитель представляет собой полимер. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемый носитель представляет собой HPMCAS. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемый носитель представляет собой HPMCAS-HG. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит твердую дисперсию соединения I в HPMCAS-HG. В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия содержит соединение I в HPMCAS-HG в массовом соотношении 1:1. В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия содержит по существу аморфное соединение I.

[0063] Как описано выше, фармацевтические композиции, раскрытые в настоящем описании, могут дополнительно содержать, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый носитель. По меньшей мере, один фармацевтически приемлемый носитель может быть выбран из адъювантов и наполнителей. По меньшей мере, один фармацевтически приемлемый носитель, используемый в настоящем описании, включает любые и все растворители, разбавители, другие жидкие наполнители, дисперсионные средства, суспензионные средства, поверхностно-активные вещества, изотонические агенты, загустители, эмульгаторы, консерванты, твердые связующие вещества и скользящие вещества в соответствии с желаемой определенной лекарственной формой. Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, 2005, ed. D.B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia и Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J.

Swarbrick and J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York раскрывают различные носители, используемые при составлении фармацевтических композиций, и известные методы их приготовления. За исключением случаев, когда какой-либо стандартный носитель несовместим с соединениями данного раскрытия, таким образом, как вызывая любой нежелательный биологический эффект или иным способом взаимодействуя нежелательным образом с любым другим компонентом(ами) фармацевтической композиции, его применение предполагается в пределах объема данного раскрытия. Неограничивающие примеры подходящих фармацевтически приемлемых носителей включают, но не ограничиваются ими, ионообменные вещества, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки (такие как человеческий сывороточный альбумин), буферные вещества (такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота и сорбат калия), частичные глицеридные смеси насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли и электролиты (таких как протамина сульфат, динатрия гидрофосфат, калия гидрофосфат, хлорид натрия и соли цинка), коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, полиакрилаты, воски, блок-сополимеры полиэтилена и полиоксипропилена, ланолин, сахара (такие как лактоза, глюкоза и сахароза), крахмалы (такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал), целлюлозу и ее производные (такие как натрий-карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы), порошкообразный трагакант, солод, желатин, тальк, эксципиенты (такие как масло какао и воски для суппозиторий), масла (такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло), гликоли (такие как пропиленгликоль и полиэтиленгликоль), сложные эфиры (такие как этилолеат и этиллаурат), агар, буферные вещества (такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия), альгиновую кислоту, апирогенную воду, изотонический солевой раствор, раствор Рингера, этиловый спирт, фосфатные буферные растворы, нетоксичные совместимые скользящие вещества (такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния), красящие агенты, высвобождающие агенты, покрывающие агенты, подсластители, ароматизаторы, отдушки, консерванты и антиоксиданты.

[0064] Также следует понимать, что фармацевтическая композиция данного раскрытия, включая фармацевтическую композицию, содержащую любую из комбинаций, описанных ранее, может использоваться в комбинированной терапии; то есть композиции можно вводить одновременно, до или после, по меньшей мере, одного активного фармацевтического ингредиента или медицинских процедур.

[0065] В некоторых вариантах осуществления способы раскрытия предусматривают введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей; и, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения II, Соединения III или III-d, Соединения IV; и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеперечисленного.

[0066] Любые подходящие фармацевтические композиции, известные в данной области техники, могут быть использованы для Соединения I, Соединения II, Соединения III или III-d, Соединения IV и его фармацевтически приемлемых солей. Некоторые типичные фармацевтические композиции для Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей описаны в Примерах. Некоторые типичные фармацевтические композиции для Соединения II и его фармацевтически приемлемых солей можно найти в WO 2011/119984 и WO 2014/015841, все из которых включены в настоящее описание посредством ссылки. Некоторые типичные фармацевтические композиции для Соединения III и его фармацевтически приемлемых солей можно найти в WO 2007/134279, WO 2010/019239, WO 2011/019413, WO 2012/027731 и WO 2013/130669 и некоторые типичные фармацевтические композиции для Соединения III-d и его фармацевтически приемлемых солей можно найти в US 8865902, US 9181192 и US 9512079, все из которых включены в настоящее описание посредством ссылки. Некоторые типичные фармацевтические композиции для Соединения IV и его фармацевтически приемлемых солей можно найти в WO 2010/037066, WO 2011/127241, WO 2013/112804 и WO 2014/071122, все из которых включены в настоящее описание посредством ссылки.

[0067] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию, содержащую, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей, вводят с фармацевтической композицией, содержащей Соединение II и Соединение III или III-d. Фармацевтические композиции, содержащие Соединение II и Соединение III, раскрыты в публикации РСТ WO 2015/160787, включенной в настоящее описание посредством ссылки. Типичный вариант осуществления показан в следующей Таблице:

[0068] **Таблица 2. Типичная таблетка, содержащая 100 мг Соединения II и 150 мг Соединения III.**

	Ингредиент	Количество в таблетке (мг)
Интрагранулярный	Соединение II SDD (высушенная распылением дисперсия) (80 масс.% Соединение II; 20 масс.% ГПМЦ)	125
	Соединение III SDD (80 масс.% Соединение III; 19,5 масс.% НРМСАС-HG; 0,5 масс.% лаурилсульфат натрия)	187,5
	Микрокристаллическая целлюлоза	131,4

	Кроскармеллоза натрия	29,6
	Общее количество	473,5
Экстрагранулярный	Микрокристаллическая целлюлоза	112,5
	Стеарат магния	5,9
	Общее количество	118,4
Общее количество таблетки без оболочки		591,9
Пленочная оболочка	Опадрай	17,7
Общее количество таблетки с оболочкой		609,6

[0069] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию, содержащую Соединение I, вводят с фармацевтической композицией, содержащей Соединение III или III-d. Фармацевтические композиции, содержащие Соединение III, раскрыты в публикации РСТ WO 2010/019239, включенной в настоящее описание посредством ссылки. Типичный вариант осуществления показан в следующей Таблице:

[0070] Таблица 3: Ингредиенты для типичной таблетки Соединения III.

Состав таблетки	Процентное содержание в дозе %масс./масс.	Доза (мг)	Партия (г)
Соединение III SDD (80 масс.% Соединение III; 19,5 масс.% HPMCAS-HG; 0,5 масс.% лаурилсульфат натрия)	34,09%	187,5	23,86
Микрокристаллическая целлюлоза	30,51%	167,8	21,36
Лактоза	30,40%	167,2	21,28
Кроскармеллоза натрия	3,000%	16,50	2,100
ЛСН	0,500%	2,750	0,3500
Коллоидный диоксид кремния	0,500%	2,750	0,3500
Стеарат магния	1,000%	5,500	0,7000
Общее количество	100%	550	70

[0071] Дополнительные фармацевтические композиции, содержащие Соединение III, раскрыты в публикации РСТ WO 2013/130669, включенной в настоящее описание посредством ссылки. Типичные мини-таблетки (диаметр □2 мм, толщина □2 мм, каждая мини-таблетка весит приблизительно 6,9 мг) были составлены так, чтобы иметь приблизительно 50 мг Соединения III на 26 мини-таблеток и приблизительно 75 мг

Соединения III на 39 мини-таблеток, используя количества ингредиентов, указанные в Таблице 4 ниже.

[0072] Таблица 4: Ингредиенты для мини-таблеток с содержанием действующих веществ 50 мг и 75 мг

Состав таблетки	Процентное содержание в дозе	Доза (мг)	Доза (мг)	Партия
	%масс./масс.	50 мг содержание	75 мг содержание	(г)
Соединение III SDD (80 масс.% Соединение III; 19,5 масс.% НРМСАС-НГ; 0,5 масс.% лаурилсульфат натрия)	35	62,5	93,8	1753,4
Маннит	13,5	24,1	36,2	675,2
Лактоза	41	73,2	109,8	2050,2
Сукралоза	2,0	3,6	5,4	100,06
Кроскармеллоза натрия	6,0	10,7	16,1	300,1
Коллоидный диоксид кремния	1,0	1,8	2,7	50,0
Стеарат магния	1,5	2,7	4,0	74,19
Общее количество	100	178,6	268	5003,15

[0073] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции представляют собой таблетку. В некоторых вариантах осуществления таблетки подходят для перорального введения.

[0074] Данные комбинации являются пригодными для лечения муковисцидоза.

[0075] Соединения, их фармацевтически приемлемые соли, и дейтерированные аналоги любого из вышеперечисленного, и фармацевтические композиции могут быть использованы для лечения муковисцидоза.

[0076] Мутация CFTR может влиять на количество CFTR, то есть на количество каналов CFTR на поверхности клетки, или она может влиять на функцию CFTR, то есть на функциональную способность каждого канала открывать и транспортировать ионы. Мутации, влияющие на количество CFTR, включают мутации, которые вызывают дефектный синтез (дефект класса I), мутации, которые вызывают дефектный процессинг и миграцию (дефект класса II), мутации, которые вызывают пониженный синтез CFTR (дефект класса V), и мутации, которые снижают поверхностную стабильность CFTR

(дефект класса VI). Мутации, которые влияют на функцию CFTR, включают мутации, которые вызывают дефектный воротный механизм (дефект класса III), и мутации, которые вызывают дефектную проводимость (дефект класса IV).

[0077] В некоторых вариантах осуществления раскрытые в настоящем описании способы лечения, уменьшения тяжести или симптоматического лечения муковисцидоза у пациента включают введение эффективного количества соединения, его фармацевтически приемлемой соли, или дейтерированного аналога любого из вышеуказанного; или фармацевтической композиции, описанной в настоящем раскрытии, пациенту, такому как человек, в котором указанный пациент страдает муковисцидозом. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет генотипы F508del/минимальная функция (МФ), генотипы F508del/F508del, генотипы F508del/воротный механизм или генотипы F508del/остаточная функция (ОФ).

[0078] Используемые в настоящем описании «мутации минимальной функции (МФ)» относятся к мутациям гена CFTR, связанным с минимальной функцией CFTR (практически без функционирования белка CFTR), и включают, например, мутации, связанные с серьезными дефектами способности канала CFTR открываться и закрываться, известными как дефектный воротный механизм канала или «мутации воротного механизма»; мутации, связанные с серьезными дефектами клеточного процессинга CFTR и его доставки к клеточной поверхности; мутации, связанные с отсутствием (или минимальным) синтеза CFTR; и мутации, связанные с серьезными дефектами проводимости канала. Таблица С ниже включает неполный перечень мутаций CFTR минимальной функции, которые выявляются с помощью FDA-одобренного генотипирования. В некоторых вариантах осуществления мутация считается мутацией МФ, если она соответствует, по меньшей мере, 1 из следующих 2 критериев:

(1) биологическая достоверность нетранслируемого белка (генетическая последовательность предсказывает полное отсутствие белка CFTR) или

(2) тестирование *in vitro*, которое подтверждает недостаточную чувствительность к Соединению II, Соединению III или комбинации Соединения II и Соединения III, и доказательство клинической тяжести на основе популяции (как сообщается в больших регистрах пациентов).

[0079] В некоторых вариантах осуществления мутации минимальной функции представляют собой мутации, которые приводят к практически отсутствию функционирования белка CFTR и не реагируют *in vitro* на Соединение II, Соединение III или комбинацию Соединения II и Соединения III.

[0080] В некоторых вариантах осуществления мутации минимальной функции представляют собой мутации, которые не реагируют *in vitro* на Соединение II, Соединение III или комбинацию Соединения II и Соединения III. В некоторых вариантах осуществления мутации минимальной функции представляют собой мутации, основанные на исследовании *in vitro*, отвечающие следующим критериям в экспериментах *in vitro*:

исходный транспорт хлоридов, который составлял <10% CFTR дикого типа и

увеличение транспорта хлоридов на <10% по сравнению с исходным уровнем после добавления TEZ, IVA или TEZ/IVA в анализе.

В некоторых вариантах осуществления пациенты, по меньшей мере, с одной мутацией минимальной функции демонстрируют признаки клинической тяжести, определяемые как:

среднее содержание хлоридов в поте >86 ммоль/л и

распространенность недостаточности поджелудочной железы (НПЖ) >50%.

[0081] Пациенты с генотипом F508del/минимальная функция определяются как пациенты, которые являются гетерозиготными по F508del-CFTR со вторым аллелем CFTR, содержащим мутацию минимальной функции. В некоторых вариантах осуществления пациенты с генотипом F508del/минимальная функция являются пациентами, которые являются гетерозиготными по F508del-CFTR со вторым аллелем CFTR, содержащим мутацию, которая приводит к белку CFTR с минимальной функцией CFTR (практически без функционирования белка CFTR) и которая не реагирует *in vitro* на Соединение II, Соединение III или комбинацию Соединения II и Соединения III.

[0082] В некоторых вариантах осуществления мутации минимальной функции могут быть определены с использованием 3 основных источников:

биологическая достоверность для мутации, которая реагирует (т.е. класс мутации)

доказательство клинической тяжести на основе популяции (по регистру пациентов CFTR2; доступ был получен 15 февраля 2016 года)

среднее содержание хлоридов в поте >86 ммоль/л и

распространенность недостаточности поджелудочной железы (НПЖ) >50%

исследование *in vitro*

мутации, приводящие к исходному транспорту хлоридов <10% CFTR дикого типа, считались минимальной функцией

мутации, приводящие к транспорту хлоридов <10% CFTR дикого типа после добавления Соединения II и/или Соединения III, считались нереагирующими.

[0083] Используемые в настоящем описании «мутации остаточной функции» относятся к мутациям класса II-V, которые имеют некоторый остаточный транспорт хлоридов и приводят к менее тяжелому клиническому фенотипу. Мутации остаточной функции представляют собой мутацию в гене CFTR, которая приводит к уменьшению количества белка или функции на поверхности клетки, которая может вызывать частичную активность CFTR.

[0084] Неограничивающие примеры мутаций гена CFTR, о которых известно, что они приводят к фенотипу остаточной функции, включают мутацию остаточной функции CFTR, выбранную из 2789+5G→A, 3849+1 OkbC→T, 3272-26A→G, 711+3A→G, E56K, P67L, R74W, D110E, D110N, R117C, L206W, R347H, R352Q, A455E, D579G, E831X, S945L, S977F, F1052V, R1070W, F1074L, D1152H, D1270N, E193K и K1060T. Например, мутации CFTR, которые вызывают дефектный сплайсинг мРНК, такие как 2789+507A, приводят к снижению синтеза белка, но доставляют некоторый функциональный CFTR на

поверхность клетки, чтобы обеспечить остаточную функцию. Другие мутации CFTR, которые снижают проводимость и/или воротный механизм, такие как R117H, приводят к нормальному количеству каналов CFTR на поверхности клетки, но функциональный уровень является низким, что приводит к остаточной функции. В некоторых вариантах осуществления мутация CFTR остаточной функции выбрана из R117H, S1235R, I1027T, R668C, G576A, M470V, L997F, R75Q, R1070Q, R31C, D614G, G1069R, R1162L, E56K, A1067T, E193K и K1060T. В некоторых вариантах осуществления мутация CFTR остаточной функции выбрана из R117H, S1235R, I1027T, R668C, G576A, M470V, L997F, R75Q, R1070Q, R31C, D614G, G1069R, R1162L, E56K и A1067T.

[0085] Остаточную функцию CFTR можно охарактеризовать на клеточном уровне (in vitro) с использованием клеточных анализов, таких как анализ FRT (Van Goar, F. et al. (2009) PNAS Vol. 106, No. 44, 18825-18830; и Van Goor, F. et al. (2011) PNAS Vol. 108, No. 46, 18843-18846) для измерения количества транспорта хлоридов через мутированные каналы CFTR. Мутации остаточной функции приводят к снижению, но не к полному устранению CFTR-зависимого транспорта ионов. В некоторых вариантах осуществления мутации остаточной функции приводят к снижению активности CFTR, по меньшей мере, приблизительно на 10% в анализе FRT. В некоторых вариантах осуществления мутации остаточной функции приводят к снижению активности CFTR до приблизительно 90% в анализе FRT.

[0086] Пациенты с генотипом F508del/остаточная функция определяются как пациенты, которые являются гетерозиготными по F508del-CFTR со вторым аллелем CFTR, который содержит мутацию, которая приводит к уменьшению количества или функции белка на поверхности клетки, которая может вызывать частичную активность CFTR.

[0087] Пациенты с генотипом мутации F508del/воротный механизм определяются как пациенты, которые являются гетерозиготными по F508del-CFTR со вторым аллелем CFTR, который содержит мутацию, связанную с дефектом воротного механизма, и клинически продемонстрировано, что он реагирует на Соединение III. Примеры таких мутаций включают: G178R, S549N, S549R, G551D, G551S, G1244E, S1251N, S1255P и G1349D.

[0088] В некоторых вариантах осуществления способы лечения, уменьшения степени тяжести или симптоматического лечения муковисцидоза, раскрытые в настоящем описании, каждый независимо приводит к увеличению транспорта хлоридов выше исходного транспорта хлоридов у пациента.

[0089] В некоторых вариантах осуществления в способах лечения, уменьшения степени тяжести или симптоматического лечения муковисцидоза, раскрытых в настоящем описании, пациент является гетерозиготным по F508del, и другая генетическая мутация CFTR представляет собой любую вызывающую МВ мутацию. В некоторых вариантах осуществления пациент является гетерозиготным по F508del, и другая генетическая мутация CFTR представляет собой любую вызывающую МВ мутацию, и ожидается, что

генотипы будут реагировать и/или реагируют на любое из новых соединений, раскрытых в настоящем описании, таких как Соединение I, Соединение II, Соединение III и/или Соединение IV на основании данных *in vitro* и/или клинических данных. В некоторых вариантах осуществления пациент является гетерозиготным по F508del, и другая генетическая мутация CFTR представляет собой любую вызывающую МВ мутацию, и ожидается, что генотипы будут реагировать и/или реагируют на любые комбинации (i) новых соединений, раскрытых в настоящем описании, таких как Соединение I и (ii) Соединение II, и/или Соединение III, и/или Соединение IV на основании данных *in vitro* и/или клинических данных.

[0090] В некоторых вариантах осуществления в способах лечения, уменьшения степени тяжести или симптоматического лечения муковисцидоза, раскрытых в настоящем описании, пациент имеет генетическую мутацию CFTR, выбранную из любой из мутаций, перечисленных в Таблице А.

Таблица А. Мутации МВ

078delT
1078delT
11234V
1154insTC
1161delC
1213delT
1248+1G→A
1249-1G→A
124del23bp
1259insA
1288insTA
1341+1G→A
1342-2A→C
1461ins4
1471delA
1497delGG
1507del
1525-1G→A
1525-2A→G
1548delG
1577delTA
1609del CA
1677delTA
1716G/A
1717-1G→A
1717-8G→A
1782delA
1811+1.6kbA→G
1811+1G→C
1811+1.6kbA→G
1811+1G→C
1812-1G→A
1898+1G→A
1812-1G→A
1824delA
182delT 1119delA
185+1G→T
1898+1G→T
1898+1G→A
1898+1G→C
1898+3A→G
1898+5G→T
1924del7
1949del84

2043delG
2055del9→A
2105-
2117del13insAGAAA
2118del14
2143delT
2183AA→G+
2183AA→G
2183AA→G ^a
2183delAA→G#
2183delAA→G
2184delA
2184insA
2307insA
2347delG
2556insAT
2585delT
2594delGT
2622+1G→A
2622+1G→A
2659delC
2711delT
271delT
2721del11
2732insA
2789+2insA
2789+5G→A
2790-1G→C
2790-1G→C
2869insG
2896insAG
2942insT
2957delT
296+1G→A
2991del32
3007delG
3028delA
3040G→C
306insA
306insA 1138insG
3120G→A
3121-1G→A
3121-2A→G

3121-977_3499+248 del2515
3132delTG
3141del9
3171delC
3195del6
3199del6
3272-26A→G
3500-2A→G
3600+2insT
365-366insT
3659delC
3667ins4
3737delA
3791delC
3821delT
3849+10kbC→T
3849+10kbC→T
3850-1G→A
3850-3T→G
3850-1G→A
3876delA
3878delG
3905insT
3905insT
394delTT
4005+1G→A
4005+2T→C
4005+1G→A
4005+1G→A
4010del4
4015delA
4016insT
4021dupT
4040delA
405+1G→A
405+3A→C
405+1G→A
406-1G→A
406-1G→A
4209TGTT→A
4209TGTT→AA
4279insA
4326delTC

4374+1G→T
4374+1G->T
4382delA
4428insGA
442delA
457TAT→G
541delC
574delA
5T
621+1G→T
621+3A->G
663delT
663delT 1548delG
675del4
711+1G->T
711+3A->G
711+1G→T
711+3A→G
711+5G→A
712-1G->T
7T
852del22
935delA
991del5
A1006E
A120T
A234D
A349V
A455E
A613T
A46D
A46Db
A559T
A559Tb
A561E
C276X
C524R
C524X
CFTRdel2,3
CFTRdele22-23
D110E
D110H
D1152H
D1270N

D192G
D443Y
D513G
D579G
D614G
D836Y
D924N
D979V
E1104X
E116K
E1371X
E193K
E193X
E403D
E474K
E56K
E585X
E588V
E60K
E822K
E822X
E831X
E92K
E92X
F1016S
F1052V
F1074L
F1099L
F191V
F311del
F311L
F508C
F508del
F575Y
G1061R
G1069R
G1244E
G1249R
G126D
G1349D
G149R
G178R
G194R
G194V

G27R
G27X
G314E
G330X
G458V
G463V
G480C
G542X
G550X
G551D
G551S
G576A
G622D
G628R
G628R(G->A)
G970D
G673X
G85E
G91R
G970R
G970R
G970R
H1054D
H1085P
H1085R
H1375P
H139R
H199R
H199Y
H609R
H939R
I1005R
I1027T
I1234V
I1269N
I1366N
I148T
I175V
I3336K
I502T
I506S
I506T
I507del
I507del
I601F

I618T
I807M
I980K
IVS14b+5G->A
K710X
K710X
K710X
L102R
L1065P
L1077P
L1077Pb
L1254X
L1324P
L1335P
L138ins
L1480P
L15P
L165S
L206W
L218X
L227R
L320V
L346P
L453S
L467P
L467Pb
L558S
L571S
L732X
L927P
L967S
L997F
M1101K
M1101R
M152V
M1T
M1V
M265R
M470V
M952I
M952T
N1303K
P205S
P574H

P5L
P67L
P750L
P99L
Q1100P
Q1291H
Q1291R
Q1313X
Q1382X
Q1411X
Q1412X
Q220X
Q237E
Q237H
Q452P
Q290X
Q359K/T360K
Q39X
Q414
Q414X
E585X
Q493X
Q525X
Q552X
Q685X
Q890X
Q890X
Q98R
Q98X
R1066C
R1066H
R1066M
R1070Q
R1070W
R1102X
R1158X
R1162L
R1162X
R117C
R117G
R117H
R117L
R117P
R1283M

R1283S
R170H
R258G
R31C
R31L
R334L
R334Q
R334W
R347H
R347L
R347P
R352Q
R352W
R516G
R553Q
R553X
R560K
R560S
R560T
R668C
R709X
R74W
R751L
R75Q
R75X
R764X
R792G
R792X
R851X
R933G
S1118F
S1159F
S1159P
S1196X
S1235R
S1251N
S1255P
S1255X
S13F
S341P
S434X
S466X
S489X
S492F

S4X
S549N
S549R
S549R(A->C)
S549R(T->G)
S589N
S737F
S912L
S912X
S945L
S977F
T1036N
T1053I
T1246I
T338I
T604I
V1153E
V1240G
V1293G
V201M
V232D
V456A
V456F
V520F
V562I
V754M
W1089X
W1098C
W1098R
W1098X
W1204X
W1282R
W1282X
W361R
W401X
W496X
W57G
W57R
W57X
W846X
Y1014C
Y1032C
Y1092X
Y109N

Y122X
Y161D
Y161S
Y563D
Y563N
Y569C
Y569D
Y569Db
Y849X
Y913C
Y913X

[0091] В некоторых вариантах осуществления в способах лечения, уменьшения степени тяжести или симптоматического лечения муковисцидоза, раскрытых в настоящем

описании, пациент имеет генетическую мутацию CFTR, выбранную из: G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R, S1251N, E193K, F1052V, G1069R, R117C, D110H, R347H, R352Q, E56K, P67L, L206W, A455E, D579G, S1235R, S945L, R1070W, F1074L, D110E, D1270N, D1152H, 1717-1G->A, 621+1G->T, 3120+1G->A, 1898+1G->A, 711+1G->T, 2622+1G->A, 405+1G->A, 406-1G->A, 4005+1G->A, 1812-1G->A, 1525-1G->A, 712-1G->T, 1248+1G->A, 1341+1G->A, 3121-1G->A, 4374+1G->T, 3850-1G->A, 2789+5G->A, 3849+10kbC->T, 3272-26A->G, 711+5G->A, 3120G->A, 1811+1.6kbA->G, 711+3A->G, 1898+3A->G, 1717-8G->A, 1342-2A->C, 405+3A->C, 1716G/A, 1811+1G->C, 1898+5G->T, 3850-3T->G, IVS14b+5G->A, 1898+1G->T, 4005+2T->C, 621+3A->G, 1949del84, 3141del9, 3195del6, 3199del6, 3905InsT, 4209TGTT->A, A1006E, A120T, A234D, A349V, A613T, C524R, D192G, D443Y, D513G, D836Y, D924N, D979V, E116K, E403D, E474K, E588V, E60K, E822K, F1016S, F1099L, F191V, F311del, F311L, F508C, F575Y, G1061R, G1249R, G126D, G149R, G194R, G194V, G27R, G314E, G458V, G463V, G480C, G622D, G628R, G628R(G->A), G91R, G970D, H1054D, H1085P, H1085R, H1375P, H139R, H199R, H609R, H939R, I1005R, I1234V, I1269N, I1366N, I175V, I502T, I506S, I506T, I601F, I618T, I807M, I980K, L102R, L1324P, L1335P, L138ins, L1480P, L15P, L165S, L320V, L346P, L453S, L571S, L967S, M1101R, M152V, M1T, M1V, M265R, M952I, M952T, P574H, P5L, P750L, P99L, Q1100P, Q1291H, Q1291R, Q237E, Q237H, Q452P, Q98R, R1066C, R1066H, R117G, R117L, R117P, R1283M, R1283S, R170H, R258G, R31L, R334L, R334Q, R347L, R352W, R516G, R553Q, R751L, R792G, R933G, S1118F, S1159F, S1159P, S13F, S549R(A->C), S549R(T->G), S589N, S737F, S912L, T1036N, T1053I, T1246I, T604I, V1153E, V1240G, V1293G, V201M, V232D, V456A, V456F, V562I, W1098C, W1098R, W1282R, W361R, W57G, W57R, Y1014C, Y1032C, Y109N, Y161D, Y161S, Y563D, Y563N, Y569C, и Y913C.

[0092] В некоторых вариантах осуществления пациент имеет, по меньшей мере, одну комбинированную мутацию, выбранную из: G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R, S1251N, E193K, F1052V, G1069R, R117C, D110H, R347H, R352Q, E56K, P67L, L206W, A455E, D579G, S1235R, S945L, R1070W, F1074L, D110E, D1270N, D1152H, 1717-1G->A, 621+1G->T, 3120+1G->A, 1898+1G->A, 711+1G->T, 2622+1G->A, 405+1G->A, 406-1G->A, 4005+1G->A, 1812-1G->A, 1525-1G->A, 712-1G->T, 1248+1G->A, 1341+1G->A, 3121-1G->A, 4374+1G->T, 3850-1G->A, 2789+5G->A, 3849+10kbC->T, 3272-26A->G, 711+5G->A, 3120G->A, 1811+1.6kbA->G, 711+3A->G, 1898+3A->G, 1717-8G->A, 1342-2A->C, 405+3A->C, 1716G/A, 1811+1G->C, 1898+5G->T, 3850-3T->G, IVS14b+5G->A, 1898+1G->T, 4005+2T->C и 621+3A->G.

[0093] В некоторых вариантах осуществления пациент имеет, по меньшей мере, одну комбинированную мутацию, выбранную из: 1949del84, 3141del9, 3195del6, 3199del6, 3905InsT, 4209TGTT->A, A1006E, A120T, A234D, A349V, A613T, C524R, D192G, D443Y, D513G, D836Y, D924N, D979V, E116K, E403D, E474K, E588V, E60K, E822K, F1016S, F1099L, F191V, F311del, F311L, F508C, F575Y, G1061R, G1249R, G126D, G149R, G194R, G194V, G27R, G314E, G458V, G463V, G480C, G622D, G628R, G628R(G->A), G91R,

G970D, H1054D, H1085P, H1085R, H1375P, H139R, H199R, H609R, H939R, I1005R, I1234V, I1269N, I1366N, I175V, I502T, I506S, I506T, I601F, I618T, I807M, I980K, L102R, L1324P, L1335P, L138ins, L1480P, L15P, L165S, L320V, L346P, L453S, L571S, L967S, M1101R, M152V, M1T, M1V, M265R, M952I, M952T, P574H, P5L, P750L, P99L, Q1100P, Q1291H, Q1291R, Q237E, Q237H, Q452P, Q98R, R1066C, R1066H, R117G, R117L, R117P, R1283M, R1283S, R170H, R258G, R31L, R334L, R334Q, R347L, R352W, R516G, R553Q, R751L, R792G, R933G, S1118F, S1159F, S1159P, S13F, S549R(A->C), S549R(T->G), S589N, S737F, S912L, T1036N, T1053I, T1246I, T604I, V1153E, V1240G, V1293G, V201M, V232D, V456A, V456F, V562I, W1098C, W1098R, W1282R, W361R, W57G, W57R, Y1014C, Y1032C, Y109N, Y161D, Y161S, Y563D, Y563N, Y569C, и Y913C.

[0094] В некоторых вариантах осуществления в способах лечения, уменьшения степени тяжести или симптоматического лечения муковисцидоза, раскрытых в настоящем описании, пациент имеет генетическую мутацию CFTR G551D. В некоторых вариантах осуществления пациент является гомозиготным по генетической мутации G551D. В некоторых вариантах осуществления пациент является гетерозиготным по генетической мутации G551D. В некоторых вариантах осуществления пациент является гетерозиготным по генетической мутации G551D, имея мутацию G551D в одном аллеле и любую другую вызывающую МВ мутацию в другом аллеле. В некоторых вариантах осуществления пациент является гетерозиготным по генетической мутации G551D в одном аллеле и другая вызывающая МВ генетическая мутация в другом аллеле представляет собой любую из F508del, G542X, N1303K, W1282X, R117H, R553X, 1717-1G->A, 621+1G->T, 2789+5G->A, 3849+10kbC->T, R1162X, G85E, 3120+1G->A, ΔI507, 1898+1G->A, 3659delC, R347P, R560T, R334W, A455E, 2184delA или 711+1G->T. В некоторых вариантах осуществления пациент является гетерозиготным по генетической мутации G551D и другая генетическая мутация CFTR представляет собой F508del. В некоторых вариантах осуществления пациент является гетерозиготным по генетической мутации G551D и другая генетическая мутация CFTR представляет собой R117H.

[0095] В некоторых вариантах осуществления в способах лечения, уменьшения степени тяжести или симптоматического лечения муковисцидоза, раскрытых в настоящем описании, пациент имеет генетическую мутацию CFTR F508del. В некоторых вариантах осуществления пациент является гомозиготным по генетической мутации F508del. В некоторых вариантах осуществления пациент является гетерозиготным по генетической мутации F508del, в которой пациент имеет генетическую мутацию F508del в одном аллеле и любую вызывающую МВ генетическую мутацию в другом аллеле. В некоторых вариантах осуществления пациент является гетерозиготным по F508del и другая генетическая мутация CFTR представляет собой любую вызывающую МВ мутацию, включая, но не ограничиваясь ими, G551D, G542X, N1303K, W1282X, R117H, R553X, 1717-1G->A, 621+1G->T, 2789+5G->A, 3849+10kbC->T, R1162X, G85E, 3120+1G->A, ΔI507, 1898+1G->A, 3659delC, R347P, R560T, R334W, A455E, 2184delA или 711+1G->T. В некоторых вариантах осуществления пациент является гетерозиготным по F508del и

другая генетическая мутация CFTR представляет собой G551D. В некоторых вариантах осуществления пациент является гетерозиготным по F508del и другая генетическая мутация CFTR представляет собой R117H.

[0096] В некоторых вариантах осуществления пациент имеет, по меньшей мере, одну комбинационную мутацию, выбранную из:

D443Y; G576A; R668C,
 F508C; S1251N,
 G576A; R668C,
 G970R; M470V,
 R74W; D1270N,
 R74W; V201M и
 R74W; V201M; D1270N.

[0097] В некоторых вариантах осуществления в способах лечения, уменьшения степени тяжести или симптоматического лечения муковисцидоза, раскрытых в настоящем описании, пациент имеет генетическую мутацию CFTR, выбранную из G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R, S1251N, E193K, F1052V и G1069R. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет генетическую мутацию CFTR, выбранную из G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R и S1251N. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет генетическую мутацию CFTR, выбранную из E193K, F1052V и G1069R. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает увеличение транспорта хлоридов по сравнению с исходным транспортом хлоридов у пациента.

[0098] В некоторых вариантах осуществления в способах лечения, уменьшения степени тяжести или симптоматического лечения муковисцидоза, раскрытых в настоящем описании, пациент имеет генетическую мутацию CFTR, выбранную из R117C, D110H, R347H, R352Q, E56K, P67L, L206W, A455E, D579G, S1235R, S945L, R1070W, F1074L, D110E, D1270N и D1152H.

[0099] В некоторых вариантах осуществления пациент имеет генетическую мутацию CFTR, выбранную из 1717-1G->A, 621+1G->T, 3120+1G->A, 1898+1G->A, 711+1G->T, 2622+1G->A, 405+1G->A, 406-1G->A, 4005+1G->A, 1812-1G->A, 1525-1G->A, 712-1G->T, 1248+1G->A, 1341+1G->A, 3121-1G->A, 4374+1G->T, 3850-1G->A, 2789+5G->A, 3849+10kbC->T, 3272-26A->G, 711+5G->A, 3120G->A, 1811+1.6kbA->G, 711+3A->G, 1898+3A->G, 1717-8G->A, 1342-2A->C, 405+3A->C, 1716G/A, 1811+1G->C, 1898+5G->T, 3850-3T->G, IVS14b+5G->A, 1898+1G->T, 4005+2T->C и 621+3A->G. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет генетическую мутацию CFTR, выбранную из 1717-1G->A, 1811+1.6kbA->G, 2789+5G->A, 3272-26A->G и 3849+10kbC->T. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет генетическую мутацию CFTR, выбранную из 2789+5G->A и 3272-26A->G.

[0100] В некоторых вариантах осуществления в способах лечения, уменьшения степени тяжести или симптоматического лечения муковисцидоза, раскрытых в настоящем

описании, пациент имеет генетическую мутацию CFTR, выбранную из G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R, S1251N, E193K, F1052V, G1069R, R117C, D110H, R347H, R352Q, E56K, P67L, L206W, A455E, D579G, S1235R, S945L, R1070W, F1074L, D110E, D1270N, D1152H, 1717-1G->A, 621+1G->T, 3120+1G->A, 1898+1G->A, 711+1G->T, 2622+1G->A, 405+1G->A, 406-1G->A, 4005+1G->A, 1812-1G->A, 1525-1G->A, 712-1G->T, 1248+1G->A, 1341+1G->A, 3121-1G->A, 4374+1G->T, 3850-1G->A, 2789+5G->A, 3849+10kbC->T, 3272-26A->G, 711+5G->A, 3120G->A, 1811+1.6kbA->G, 711+3A->G, 1898+3A->G, 1717-8G->A, 1342-2A->C, 405+3A->C, 1716G/A, 1811+1G->C, 1898+5G->T, 3850-3T->G, IVS14b+5G->A, 1898+1G->T, 4005+2T->C и 621+3A->G, и мутации CFTR человека, выбранные из F508del, R117H и G551D.

[00101] В некоторых вариантах осуществления в способах лечения, уменьшения степени тяжести или симптоматического лечения муковисцидоза, раскрытых в настоящем описании, пациент имеет генетическую мутацию CFTR, выбранную из G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R, S1251N, E193K, F1052V, G1069R, R117C, D110H, R347H, R352Q, E56K, P67L, L206W, A455E, D579G, S1235R, S945L, R1070W, F1074L, D110E, D1270N, D1152H, 1717-1G->A, 621+1G->T, 3120+1G->A, 1898+1G->A, 711+1G->T, 2622+1G->A, 405+1G->A, 406-1G->A, 4005+1G->A, 1812-1G->A, 1525-1G->A, 712-1G->T, 1248+1G->A, 1341+1G->A, 3121-1G->A, 4374+1G->T, 3850-1G->A, 2789+5G->A, 3849+10kbC->T, 3272-26A->G, 711+5G->A, 3120G->A, 1811+1.6kbA->G, 711+3A->G, 1898+3A->G, 1717-8G->A, 1342-2A->C, 405+3A->C, 1716G/A, 1811+1G->C, 1898+5G->T, 3850-3T->G, IVS14b+5G->A, 1898+1G->T, 4005+2T->C, 621+3A->G, и мутацию CFTR, выбранную из F508del, R117H и G551D; и мутации CFTR, выбранные из F508del, R117H и G551D.

[00102] В некоторых вариантах осуществления пациент имеет генетическую мутацию CFTR, выбранную из G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R, S1251N, E193K, F1052V и G1069R, и мутацию CFTR человека, выбранную из F508del, R117H и G551D. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет генетическую мутацию CFTR, выбранную из G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R и S1251N, и мутацию CFTR человека, выбранную из F508del, R117H и G551D. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет генетическую мутацию CFTR, выбранную из E193K, F1052V и G1069R, и мутацию CFTR человека, выбранную из F508del, R117H и G551D.

[00103] В некоторых вариантах осуществления пациент имеет генетическую мутацию CFTR, выбранную из R117C, D110H, R347H, R352Q, E56K, P67L, L206W, A455E, D579G, S1235R, S945L, R1070W, F1074L, D110E, D1270N и D1152H, и мутацию CFTR человека, выбранную из F508del, R117H и G551D.

[00104] В некоторых вариантах осуществления пациент имеет генетическую мутацию CFTR, выбранную из 1717-1G->A, 621+1G->T, 3120+1G->A, 1898+1G->A, 711+1G->T, 2622+1G->A, 405+1G->A, 406-1G->A, 4005+1G->A, 1812-1G->A, 1525-1G->A, 712-1G->T, 1248+1G->A, 1341+1G->A, 3121-1G->A, 4374+1G->T, 3850-1G->A, 2789+5G-

>A, 3849+10kbC->T, 3272-26A->G, 711+5G->A, 3120G->A, 1811+1.6kbA->G, 711+3A->G, 1898+3A->G, 1717-8G->A, 1342-2A->C, 405+3A->C, 1716G/A, 1811+1G->C, 1898+5G->T, 3850-3T->G, IVS14b+5G->A, 1898+1G->T, 4005+2T->C и 621+3A->G, и мутацию CFTR человека, выбранную из F508del, R117H и G551D. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет генетическую мутацию CFTR, выбранную из 1717-1G->A, 1811+1.6kbA->G, 2789+5G->A, 3272-26A->G и 3849+10kbC->T, и мутацию CFTR человека, выбранную из F508del, R117H и G551D. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет генетическую мутацию CFTR, выбранную из 2789+5G->A и 3272-26A->G, и мутацию CFTR человека, выбранную из F508del, R117H.

[00105] В некоторых вариантах осуществления пациент является гетерозиготным, имеющим вызывающую МВ мутацию в одном аллеле и вызывающую МВ мутацию в другом аллеле. В некоторых вариантах осуществления пациент является гетерозиготным по F508del и другая генетическая мутация CFTR представляет собой любую вызывающую МВ мутацию, включая, но не ограничиваясь ими, F508del в одном аллеле CFTR и мутацию CFTR во втором аллеле CFTR, которая связана с минимальной функцией CFTR, остаточной функцией CFTR или дефектом в активности воротного механизма канала CFTR.

[00106] В некоторых вариантах осуществления вызывающая МВ мутация выбрана из Таблицы А. В некоторых вариантах осуществления вызывающая МВ мутация выбрана из Таблицы В. В некоторых вариантах осуществления вызывающая МВ мутация выбрана из Таблицы С. В некоторых вариантах осуществления вызывающая МВ мутация выбрана из ФИГ. 3. В некоторых вариантах осуществления пациент является гетерозиготным, имеющим вызывающую МВ мутацию в одном аллеле CFTR, выбранную из мутаций, перечисленных в таблице на ФИГ. 3, и вызывающая МВ мутация в другом аллеле CFTR выбрана из мутаций CFTR, перечисленных в Таблице В:

Таблица В: Мутации CFTR

Q39X	621+1G→T	A559T
W57X	1248+1G→A	R560T
E60X	1341+1G→A	R560S
R75X	1717-1G→A	A561E
E92X	1811+1.6kbA→G	Y569D
Q98X	1811+1G→C	L1065P
Y122X	1812-1G→A	R1066C
L218X	1898+1G→A	R1066M
Q220X	2622+1G→A	L1077P
C276X	3120+1G→A	H1085R
Q290X	3120G→A	M1101K
G330X	3850-1G→A	N1303K
W401X	4005+1G→A	3849+10kbC→T
Q414X	4374+1G→T	3272-26A→G
S434X	663delT	711+3A→G
S466X	2183AA→G	E56K
S489X	CFTRdel2,3	P67L
Q493X	3659delC	R74W
W496X	394delTT	D110E
Q525X	2184insA	D110H
G542X	3905insT	R117C
Q552X	2184delA	L206W
R553X	1078delT	R347H
E585X	1154insTC	R352Q
G673X	2183delAA→G	A455E
R709X	2143delT	D579G
K710X	1677delTA	E831X
L732X	3876delA	S945L
R764X	2307insA	S977F
R785X	4382delA	F1052V
R792X	4016insT	R1070W
E822X	2347delG	F1074L
W846X	3007delG	D1152H
R851X	574delA	D1270N
Q890X	2711delT	G178R
S912X	3791delC	S549N
W1089X	CFTRdele22-23	S549R
Y1092X	457TAT→G	G551D
E1104X	2043delG	G551S
R1158X	2869insG	G1244E
R1162X	3600+2insT	S1251N
S1196X	3737delA	S1255P
W1204X	4040delA	G1349D
S1255X	541delC	
W1282X	A46D	
Q1313X	T338I	
621+1G→T	R347P	
711+1G→T	L927P	
711+5G→A	G85E	
712-1G→T	S341P	
405+1G→A	L467P	
405+3A→C	I507del	
406-1G→A	V520F	

Таблица С: Мутации CFTR

Критерий	Мутация					
Усеченные мутации	Q2X	L218X	Q525X	R792X	E1104X	
%PI >50% и/или SwCl ⁻	S4X	Q220X	G542X	E822X	W1145X	
>86 ммоль/л	W19X	Y275X	G550X	W882X	R1158X	
Не полноразмерный белок	G27X	C276X	Q552X	W846X	R1162X	
	Q39X	Q290X	R553X	Y849X	S1196X	
	W57X	G330X	E585X	R851X	W1204X	
	E60X	W401X	G673X	Q890X	L1254X	
	R75X	Q414X	Q685X	S912X	S1255X	
	L88X	S434X	R709X	Y913X	W1282X	
	E92X	S466X	K710X	Q1042X	Q1313X	
	Q98X	S489X	Q715X	W1089X	Q1330X	
	Y122X	Q493X	L732X	Y1092X	E1371X	
	E193X	W496X	R764X	W1098X	Q1382X	
	W216X	C524X	R785X	R1102X	Q1411X	
	Сплайсинговые мутации	185+1G→T	711+5G	1717-8G→A	2622	3121-
	%PI >50% и/или SwCl ⁻		→A		+1G	1G→A
>86 ммоль/л				→A		
Отсутствие небольшая зрелая мРНК	или	296+1G→A	712-	1717-1G→A	2790-	3500-
			1G→T		1G→	2A→G
					C	
		296+1G→T	1248+1	1811+1G→C	3040	3600+2in
			G→A		G→	sT
		405+1G→A	1249-	1811+1.6kbA→G	C	3850-
			1G→A		(G97	1G→A
					0R)	
	405+3A→C	1341+1	1811+1643G→T	3120	4005+1G	
		G→A		G→	→A	
				A		
	406-1G→A	1525-	1812-1G→A	3120	4374+1G	
		2A→G		+1G	→T	
				→A		
	621+1G→T	1525-	1898+1G→A	3121-		
		1G→A		2A→		
				G		

		711+1G→T		1898+1G→C			
Небольшие нуклеотидов) инсерционные/делеционные ые (ins/del) мутации со сдвигом рамки %PI >50% и/или SwCl ⁻ >86 ммоль/л Искаженный и/или процессированный белок	(≤3	182delT	1078del T	1677delTA	2711 delT	3737delA	
		306insA	1119del A	1782delA	2732i nsA	3791delC	
		306delTAG	1138ins G	1824delA	2869i nsG	3821delT	
		A	1154ins TC	1833delT	2896i nsAG	3876delA	
		365-366insT	1161del C	2043delG	2942i nsT	3878delG	
		442delA	1213del T	2143delT	2957 delT	3905insT	
		444delA	1259ins A	2183AA→G ^a	3007 delG	4016insT	
		457TAT→ G	1288ins TA	2184delA	3028 delA	4021dup T	
		541delC	1343del G	2184insA	3171 delC	4022insT	
		574delA	1471del A	2307insA	3171i nsC	4040delA	
		663delT	1497del GG	2347delG	3271 delG	4279insA	
		849delG	1548del G	2585delT	3349i nsT	4326delT C	
		935delA	1609del CA	2594delGT	3659 delC		
	Большие нуклеотидов) инсерционные/делеционные ые (ins/del) мутации со сдвигом рамки %PI >50% и/или SwCl ⁻ >86 ммоль/л	(>3	CFTRdele1	CFTRdele16- 17b	1461ins4		
			CFTRdele2	CFTRdele17a ,17b	1924del7		
		CFTRdele2,3	CFTRdele17a -18	2055del9→A			
		CFTRdele2-4	CFTRdele19	2105-			

Искаженный процессированный белок	и/или				2117del13insAGAAA
		CFTRdele3-10,14b- 16	CFTRdele19- 21		2372del8
		CFTRdele4-7	CFTRdele21		2721del11
			CFTRdele22- 24		2991del32
		CFTRdele4-11	CFTRdele22,		3121-
		CFTR50kdel	23		977_3499+248del2515
		CFTRdup6b-10	124del23bp		3667ins4
		CFTRdele11	602del14		4010del4
		CFTRdele13,14a	852del22		4209TGTT→AA
		CFTRdele14b-17b	991del5		

Мутации класса II, III, IV, не восприимчивые к Соединению II, Соединению III или Соединению II/Соединению III	A46D ^b	V520F	Y569D ^b	N130
				3K
	G85E	A559T ^b	L1065P	
	R347P	R560T	R1066C	
	L467P ^b	R560S	L1077P ^b	
	I507del	A561E	M1101K	

%PI>50% и/или SwCl⁻ >86
ммоль/л
и
Не восприимчивые in vitro
к Соединению II,
Соединению III, или
Соединению
II/Соединению III

CFTR: регулятор трансмембранной проводимости при муковисцидозе; SwCl⁻: содержание хлорида в поте

Источник: CFTR2.org [Internet]. Baltimore (MD): Clinical and functional translation of CFTR. The Clinical and Functional Translation of CFTR (CFTR2), US Cystic Fibrosis Foundation, Johns Hopkins University, the Hospital for Sick Children. Доступный: <http://www.cftr2.org/>. Доступ к которому осуществляется 15 февраля 2016.

Примечания: %PI: процентное содержание F508del-CFTR гетерозиготных пациентов в регистре пациентов CFTR2, у которых наблюдается недостаточность поджелудочной железы; SwCl⁻: среднее содержание хлорида в поте у F508del-CFTR гетерозиготных

пациентов в регистре пациентов CFTR2.

^a Также известный как 2183delAA→G.

^b Неопубликованные данные.

[00107] В некоторых вариантах осуществления пациент имеет генотипы F508del/MF (F/MF) (гетерозиготные по F508del и мутацию МФ, которая, как ожидается, не будет реагировать на модуляторы CFTR, такие как Соединение III); генотип F508del/F508del (F/F) (гомозиготный по F508del); и/или генотипы F508del/воротный механизм (F/G) (гетерозиготные по F508del и мутации воротного механизма, о которых известно, что они реагируют на модулятор CFTR (например, реагируют на Соединение III). В некоторых вариантах осуществления пациент с генотипами F508del/MF (F/MF) имеет мутацию МФ, которая, как ожидается, не будет реагировать на Соединение II, Соединение III и на оба Соединения II и Соединения III. В некоторых вариантах осуществления пациент с генотипами F508del/MF (F/MF) имеет любую одну из мутаций МФ в Таблице С.

[00108] В некоторых вариантах осуществления пациент является гетерозиготным по F508del и другая генетическая мутация CFTR представляет собой любую вызывающую МВ мутацию, включая усеченные мутации, сплайсинговые мутации, небольшие (≤ 3 нуклеотидов) инсерционные или делеционные (ins/del) мутации со сдвигом рамки; большие (> 3 нуклеотидов) инсерционные или делеционные (ins/del) мутации со сдвигом рамки; и мутации класса II, III, IV, не восприимчивые к Соединению III отдельно или в комбинации с Соединением II или Соединением IV.

[00109] В некоторых вариантах осуществления пациент является гетерозиготным по F508del и другая генетическая мутация CFTR представляет собой усеченную мутацию. В некоторых определенных вариантах осуществления усеченная мутация представляет собой усеченную мутацию, перечисленную в Таблице С.

[00110] В некоторых вариантах осуществления пациент является гетерозиготным по F508del и другая генетическая мутация CFTR представляет собой сплайсинговую мутацию. В некоторых определенных вариантах осуществления сплайсинговая мутация представляет собой сплайсинговую мутацию, перечисленную в Таблице С.

[00111] В некоторых вариантах осуществления пациент является гетерозиготным по F508del и другая генетическая мутация CFTR представляет собой небольшую (≤ 3 нуклеотидов) инсерционную или делеционную (ins/del) мутацию со сдвигом рамки. В некоторых определенных вариантах осуществления небольшая (≤ 3 нуклеотидов) инсерционная или делеционная (ins/del) мутация со сдвигом рамки представляет собой небольшую (≤ 3 нуклеотидов) инсерционную или делеционную (ins/del) мутацию со сдвигом рамки, перечисленную в Таблице С.

[00112] В некоторых вариантах осуществления пациент является гетерозиготным по F508del и другая генетическая мутация CFTR представляет собой любую вызывающую МВ мутацию, которая, как ожидается, будет и/или реагирует на основании данных *in vitro*

и/или клинических данных на любую комбинацию (i) нового соединения, выбранного из тех, которые раскрыты в настоящем описании (например, соединений Формулы (I), (II), (III), (IV) или (V), и их фармацевтически приемлемых солей, и их дейтерированных производных), и (ii) Соединения II, и/или Соединения III, и/или Соединения IV.

[00113] В некоторых вариантах осуществления пациент является гетерозиготным по F508del и другая генетическая мутация CFTR представляет собой любую вызывающую МВ мутацию, которая, как ожидается, будет и/или реагирует на основании данных *in vitro* и/или клинических данных на тройную комбинацию нового соединения, выбранного из тех, которые раскрыты в настоящем описании (например, соединений Формулы (I), (II), (III), (IV) или (V), и их фармацевтически приемлемых солей, и их дейтерированных производных), и Соединения II, и Соединения III.

[00114] В некоторых вариантах осуществления пациент является гетерозиготным по F508del и другая генетическая мутация CFTR представляет собой большую (>3 нуклеотидов) инсерционную или делеционную (ins/del) мутацию со сдвигом рамки. В некоторых определенных вариантах осуществления большая (>3 нуклеотидов) инсерционная или делеционная (ins/del) мутация со сдвигом рамки представляет собой большую (>3 нуклеотидов) инсерционную или делеционную (ins/del) мутацию со сдвигом рамки, перечисленную в Таблице 5B.

[00115] В некоторых вариантах осуществления пациент является гетерозиготным по F508del и другая генетическая мутация CFTR представляет собой мутации класса II, III, IV, не восприимчивые к Соединению III отдельно или в комбинации с Соединением II или Соединением IV. В некоторых определенных вариантах осуществления мутации класса II, III, IV, не восприимчивые к Соединению III отдельно или в комбинации с Соединением II или Соединением IV, представляют собой мутации класса II, III, IV, не восприимчивые к Соединению III отдельно или в комбинации с Соединением II или Соединением IV, перечисленные в Таблице С.

[00116] В некоторых вариантах осуществления пациент является гетерозиготным по F508del и другая генетическая мутация CFTR представляет собой любую мутацию, перечисленную в Таблице С.

[00117] В некоторых вариантах осуществления пациент является гетерозиготным по F508del и другая генетическая мутация CFTR представляет собой любую мутацию, отличную от F508del, перечисленную в Таблицах А, В, С и ФИГ. 3.

[00118] В некоторых вариантах осуществления пациент является гетерозиготным по F508del и другая генетическая мутация CFTR представляет собой любую мутацию, перечисленную в Таблице А. В некоторых вариантах осуществления пациент является гетерозиготным по F508del и другая генетическая мутация CFTR представляет собой любую мутацию, перечисленную в Таблице В. В некоторых вариантах осуществления пациент является гетерозиготным по F508del и другая генетическая мутация CFTR представляет собой любую мутацию, перечисленную в Таблице С. В некоторых вариантах

осуществления пациент является гетерозиготным по F508del и другая генетическая мутация CFTR представляет собой любую мутацию, перечисленную на ФИГ. 3.

[00119] В некоторых вариантах осуществления пациент является гомозиготным по F508del.

[00120] В некоторых вариантах осуществления пациент является гетерозиготным, имеющим одну вызывающую МВ мутацию в одном аллеле CFTR, выбранную из мутаций, перечисленных в таблице на ФИГ. 3, и другую вызывающую МВ мутацию в другом аллеле CFTR выбирают из мутаций CFTR, перечисленных в Таблице С.

[00121] В некоторых вариантах осуществления композиция, раскрытая в настоящем описании, является пригодной для лечения, уменьшения степени тяжести или симптоматического лечения муковисцидоза у пациентов, у которых проявляется остаточная CFTR-активность в апикальной мембране респираторного и нереспираторного эпителия. Присутствие остаточной CFTR-активности на поверхности эпителия может быть легко обнаружено с использованием способов, известных в данной области техники, например, стандартных электрофизиологических, биохимических или гистохимических методов. Такие способы идентифицируют CFTR-активность с использованием электрофизиологических методов *in vivo* или *ex vivo*, измерения концентрации Cl⁻ в поте или слюне или биохимических или гистохимических методов *ex vivo* для мониторинга плотности клеточной поверхности. Используя такие способы, можно легко обнаружить остаточную CFTR-активность у пациентов, которые являются гетерозиготными или гомозиготными по множеству различных мутаций, включая пациентов, гетерозиготных по наиболее распространенной мутации, F508del, также как другим мутациям, таким как мутация G551D или мутация R117H. В некоторых вариантах осуществления композиции, раскрытые в настоящем описании, являются пригодными для лечения, уменьшения степени тяжести или симптоматического лечения муковисцидоза у пациентов, у которых проявляется незначительная остаточная CFTR-активность или отсутствует. В некоторых вариантах осуществления композиции, раскрытые в настоящем описании, являются пригодными для лечения, уменьшения степени тяжести или симптоматического лечения муковисцидоза у пациентов, у которых проявляется незначительная остаточная CFTR-активность или отсутствует в апикальной мембране респираторного эпителия.

[00122] В некоторых вариантах осуществления композиции, раскрытые в настоящем описании, являются пригодными для лечения или уменьшения степени тяжести муковисцидоза у пациентов, у которых проявляется остаточная CFTR-активность с использованием фармакологических способов. Такие способы увеличивают количество CFTR, присутствующего в клеточной поверхности, таким образом индуцируя до этого времени отсутствующую CFTR-активность у пациента или увеличивая существующий уровень остаточной CFTR-активности у пациента.

[00123] В некоторых вариантах осуществления композиции, раскрытые в настоящем описании, являются пригодными для лечения или уменьшения степени

тяжести муковисцидоза у пациентов с определенными генотипами, проявляющими остаточную CFTR-активность.

[00124] В некоторых вариантах осуществления композиции, раскрытые в настоящем описании, являются пригодными для лечения, уменьшения степени тяжести или симптоматического лечения муковисцидоза у пациентов с определенными клиническими фенотипами, например, с легким или умеренным клиническим фенотипом, который обычно коррелирует с количеством остаточной CFTR-активности в апикальной мембране эпителия. Такие фенотипы включают пациентов, проявляющих достаточность поджелудочной железы.

[00125] В некоторых вариантах осуществления композиции, раскрытые в настоящем описании, являются пригодными для лечения, уменьшения степени тяжести или симптоматического лечения пациентов, у которых диагностирована достаточность поджелудочной железы, идиопатический панкреатит и врожденное двустороннее отсутствие семявыносящего протока или умеренное заболевание легких, при котором у пациента проявляется остаточная CFTR-активность.

[00126] В некоторых вариантах осуществления данное раскрытие относится к способу увеличения или индукции активности анионного канала *in vitro* или *in vivo*, включающему взаимодействие канала с композицией, раскрытой в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления анионный канал представляет собой хлоридный канал или бикарбонатный канал. В некоторых вариантах осуществления анионный канал представляет собой хлоридный канал.

[00127] В некоторых вариантах осуществления способов лечения муковисцидоза, раскрытых в настоящем описании, абсолютное изменение процентного прогнозируемого объема форсированного выдоха у пациента за 1 секунду (ппОФВ₁) после 15 дней введения, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения II и его фармацевтически приемлемых солей, и, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения III или III-d и его фармацевтически приемлемых солей, находится в диапазоне от 3% до 40% относительно ппОФВ₁ у пациента до указанного введения.

[00128] В некоторых вариантах осуществления способов лечения муковисцидоза, раскрытых в настоящем описании, абсолютное изменение процентного прогнозируемого объема форсированного выдоха у пациента за 1 секунду (ппОФВ₁) после 29 дней введения, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения II и его фармацевтически приемлемых солей, и, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения III и его фармацевтически приемлемых солей, находится в диапазоне от 3% до 40% относительно ппОФВ₁ у пациента до указанного введения. В некоторых вариантах осуществления абсолютное изменение ппОФВ₁ через 29 дней находится в диапазоне от 4% до 40% относительно ппОФВ₁ у пациента до введения.

диапазоне от -30 до -65 ммоль/л. В некоторых вариантах осуществления абсолютное изменение содержания хлорида в поте у указанного пациента находится в диапазоне от -38 до -65 ммоль/л.

[00130] В некоторых вариантах осуществления способов лечения муковисцидоза, раскрытых в настоящем описании, абсолютное изменение содержания хлорида в поте у пациента после 29 дней введения, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения II и его фармацевтически приемлемых солей, и, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения III и его фармацевтически приемлемых солей, находится в диапазоне от -2 до -65 ммоль/л от исходного уровня, то есть относительно содержания хлорида в поте у пациента до указанного введения. В некоторых вариантах осуществления абсолютное изменение содержания хлорида в поте у указанного пациента находится в диапазоне от -5 до -65 ммоль/л. В некоторых вариантах осуществления абсолютное изменение содержания хлорида в поте у указанного пациента находится в диапазоне от -10 до -65 ммоль/л. В некоторых вариантах осуществления абсолютное изменение содержания хлорида в поте у указанного пациента находится в диапазоне от -2 до -65 ммоль/л.

[00131] В некоторых вариантах осуществления тройные комбинации вводят пациенту, который имеет одну мутацию F508del и одну мутацию минимальной функции и который не принимает ни одно из указанного, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения II и его фармацевтически приемлемых солей, и, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения III или III-d и его фармацевтически приемлемых солей.

[00132] В некоторых вариантах осуществления тройные комбинации вводят пациенту, который имеет две копии мутации F508del, и в которых пациент принял, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения II и его фармацевтически приемлемых солей, и, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения III или III-d и его фармацевтически приемлемых солей, но не любое из указанного, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей.

[00133] В некоторых вариантах осуществления абсолютное изменение ппОФВ₁ у пациента после 15 дней введения, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения II и его фармацевтически приемлемых солей, и, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения III или III-d и его фармацевтически приемлемых солей, находится в диапазоне от 3% до 35% относительно ппОФВ₁ у пациента перед указанным введением.

[00134] В некоторых вариантах осуществления абсолютное изменение ппОФВ₁ у пациента после 29 дней введения, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из

Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения II и его фармацевтически приемлемых солей, и, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения III и его фармацевтически приемлемых солей, находится в диапазоне от 3% до 35% относительно ппОФВ₁ у пациента перед указанным введением.

[00135] В некоторых вариантах осуществления абсолютное изменение ппОФВ₁ у пациента относительно ппОФВ₁ у пациента до такого введения тройных комбинаций может быть рассчитано как (значение после исходного значения - исходное значение). Исходное значение определяется как самое последнее непропущенное измерение, полученное до первой дозы исследуемого лекарственного средства в период лечения (день 1).

[00136] Точное количество требуемой фармацевтической композиции будет варьироваться от объекта к объекту в зависимости от вида, возраста и общего состояния объекта, степени тяжести заболевания, определенного средства, способа его введения и подобного. Соединения данного раскрытия могут быть составлены в единичной дозированной форме для простоты введения и однородности дозировки. Используемое в настоящем описании выражение «единичная дозированная форма» относится к физически дискретной единице средства, подходящей для пациента, подлежащего лечению. Однако следует понимать, что общее ежедневное применение соединений и композиций данного раскрытия будет определяться лечащим врачом в рамках здравого медицинского суждения. Определенный уровень эффективной дозы для любого определенного пациента или организма будет зависеть от множества факторов, включая нарушение, подлежащее лечению, и степень тяжести нарушения; активность определенного применяемого соединения; определенную применяемую композицию; возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и режим питания пациента; время введения, способ введения и скорость экскреции определенного применяемого соединения; продолжительность лечения; лекарственные средства, используемые в комбинации или одновременно с определенным применяемым соединением, и подобные факторы, хорошо известные в области медицины. Используемый в настоящем описании термин «пациент» означает животное, такое как млекопитающее и даже предпочтительно, такое как человек.

[00137] В некоторых вариантах осуществления раскрытие также относится к способам лечения с использованием изотопно-меченных соединений вышеупомянутых соединений, которые в некоторых вариантах осуществления упоминаются как Соединение I', Соединение II', Соединение III', Соединение III-d или Соединение IV'. В некоторых вариантах осуществления Соединение I', Соединение II', Соединение III', Соединение III-d, Соединение IV' или их фармацевтически приемлемые соли, в которых формула и переменные таких соединений и солей представляют собой каждый и независимо, как описано выше, или любые другие варианты осуществления, описанные выше, при условии, что один или более атомов в них были заменены атомом или атомами, имеющими атомную массу или массовое число, которое отличается от атомной массы или

массового числа атома, который обычно встречается в природе (изотопно-меченный). Примеры изотопов, которые являются коммерчески доступными и пригодными для раскрытия, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, например, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F и ^{36}Cl соответственно.

[00138] Изотопно-меченные соединения и соли могут быть использованы в ряде предпочтительных способов. Они могут быть пригодны для лекарственных препаратов и/или различных типов анализов, таких как анализы распределения субстрата в тканях. Например, меченные тритием (^3H) и/или углеродом-14 (^{14}C) соединения являются наиболее пригодными для различных типов анализов, таких как анализы распределения субстрата в тканях благодаря относительно простой подготовке и превосходной возможности обнаружения. Например, меченные дейтерием (^2H) соединения являются терапевтически пригодными с потенциальными терапевтическими преимуществами по сравнению с не ^2H -мечеными соединениями. Как правило, меченные дейтерием (^2H) соединения и соли могут иметь более высокую метаболическую стабильность по сравнению с соединениями, которые не мечены изотопами, вследствие кинетического изотопного эффекта, описанного ниже. Более высокая метаболическая стабильность приводит непосредственно к увеличенному периоду полувыведения *in vivo* или пониженным дозировкам, что может быть желательным. Изотопно-меченные соединения и соли обычно можно получить, проводя процедуры, раскрытые в схемах синтеза и соответствующем описании, в части примеров и в части получения в настоящем тексте, заменив неизотопно-меченный реагент легкодоступным изотопно-меченым реагентом.

[00139] В некоторых вариантах осуществления изотопно-меченные соединения и соли представляют собой меченные дейтерием (^2H). В некоторых определенных вариантах осуществления изотопно-меченные соединения и соли представляют собой меченные дейтерием (^2H), в которых один или более атомов водорода в них заменены дейтерием. В химических структурах дейтерий представлен как «D.»

[00140] Меченные дейтерием (^2H) соединения и соли могут управлять окислительным метаболизмом соединения посредством первичного кинетического изотопного эффекта. Первичный кинетический изотопный эффект представляет собой изменение скорости химической реакции, которая происходит в результате обмена изотопных ядер, что, в свою очередь, вызвано изменением энергий основного состояния, необходимых для образования ковалентной связи после данного изотопного обмена. Обмен более тяжелого изотопа обычно приводит к снижению энергии основного состояния для химической связи и, таким образом, вызывает уменьшение ограничивающей скорость разрыва связи. Если разрыв связи происходит в области седловой точки по координате реакции с несколькими продуктами, отношения распределения продуктов могут быть по существу изменены. Для объяснения: если дейтерий связан с атомом углерода в неизменяемом положении, различия в скорости $k_M/k_D=2-7$ являются типичными. Для дополнительных сведений см. S. L. Harbeson and R.

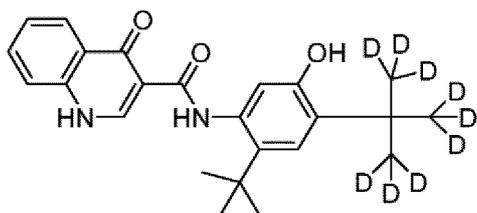
D. Tung, Deuterium In Drug Discovery and Development, Ann. Rep. Med. Chem. 2011, 46, 403-417, включенный в настоящее описание в полном объеме посредством ссылки.

[00141] Концентрация изотопа(ов) (например, дейтерия), включенного в изотопно-меченные соединения и соль раскрытия, может определяться коэффициентом изотопного обогащения. Используемый в настоящем описании термин «коэффициент изотопного обогащения» означает соотношение между изотопным составом и природным составом определенного изотопа. В некоторых вариантах осуществления, если заместитель в соединении раскрытия обозначен как дейтерий, такое соединение имеет коэффициент изотопного обогащения для каждого обозначенного атома дейтерия, по меньшей мере, 3500 (52,5% включение дейтерия в каждом обозначенном атоме дейтерия), по меньшей мере, 4000 (60% включение дейтерия), по меньшей мере, 4500 (67,5% включение дейтерия), по меньшей мере, 5000 (75% включение дейтерия), по меньшей мере, 5500 (82,5% включение дейтерия), по меньшей мере, 6000 (90% включение дейтерия), по меньшей мере, 6333,3 (95% включение дейтерия), по меньшей мере, 6466,7 (97% включение дейтерия), по меньшей мере, 6600 (99% включение дейтерия) или, по меньшей мере, 6633,3 (99,5% включение дейтерия).

[00142] При открытии и разработке терапевтических средств специалист в данной области техники пытается оптимизировать фармакокинетические параметры, сохраняя при этом желательные свойства *in vitro*. Может быть разумно предположить, что многие соединения с плохими фармакокинетическими профилями подвержены окислительному метаболизму.

[00143] В некоторых вариантах осуществления Соединение III', используемое в настоящем описании, включает дейтерированное соединение, раскрытое в патенте США № 8865902 (который включен в настоящее описание посредством ссылки) и СТР-656.

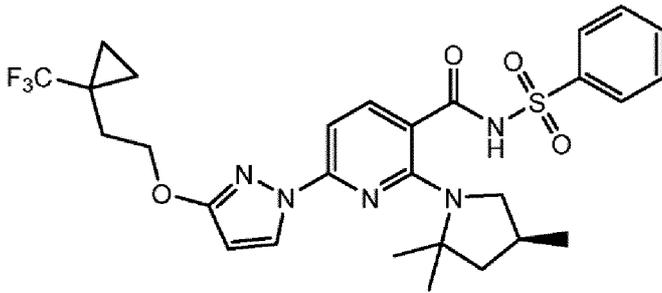
[00144] В некоторых вариантах осуществления Соединение III' представляет собой:



[00145] Примерные варианты осуществления раскрытия включают:

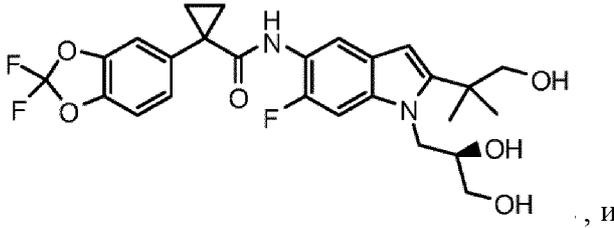
1. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении:

(А) от 10 мг до 900 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения I

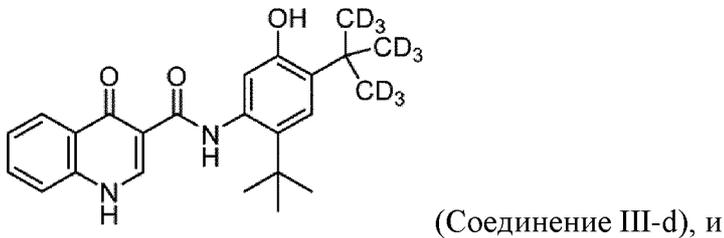
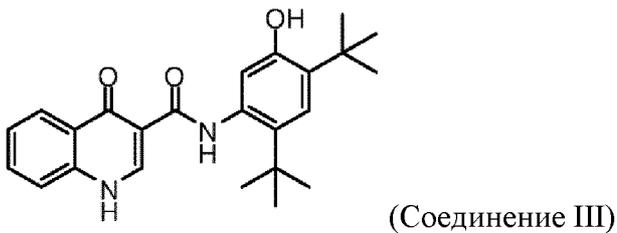


и его фармацевтически приемлемых солей ежедневно; и

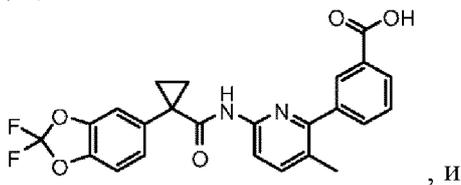
(B) по меньшей мере, одного соединения, выбранного из: (i) Соединения II:



(ii) Соединения III или Соединения III-d:



(iii) Соединения IV:



фармацевтически приемлемых солей любого из вышеперечисленного.

2. Способ по варианту осуществления 1, включающий введение указанному пациенту: по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей; по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения II и его фармацевтически приемлемых солей; и, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из (i) Соединения III и его фармацевтически приемлемых солей или (ii) Соединения III-d и его фармацевтически приемлемых солей.

3. Способ по варианту осуществления 1, включающий введение указанному пациенту: по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения I и его

III и его фармацевтически приемлемых солей, вводят ежедневно или (ii) от 150 мг до 300 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения III-d и его фармацевтически приемлемых солей, вводят ежедневно.

37. Способ по любому одному из вариантов осуществления 1, 2, 4 и 5, в котором: (i) от 200 мг до 600 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения III и его фармацевтически приемлемых солей, вводят ежедневно или (ii) от 100 мг до 300 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения III-d и его фармацевтически приемлемых солей, вводят ежедневно.

38. Способ по любому одному из вариантов осуществления 1, 2, 4 и 5, в котором: (i) 300 мг или 600 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения III и его фармацевтически приемлемых солей, вводят ежедневно или (ii) 150 мг, 200 мг или 300 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения III-d и его фармацевтически приемлемых солей, вводят ежедневно.

39. Способ по любому одному из вариантов осуществления 1, 2, 4 и 5, в котором: (i) 150 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения III и его фармацевтически приемлемых солей, вводят два раза в день или (ii) 150 мг, 200 мг или 300 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения III-d и его фармацевтически приемлемых солей, вводят один раз в день.

40. Способ по любому одному из вариантов осуществления 1, 2, 4, 5 и 32-38, в котором, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения III или Соединения III-d и его фармацевтически приемлемых солей, вводят в виде однократной дозы один раз в день.

41. Способ по любому одному из вариантов осуществления 1, 2, 4, 5 и 32-38, в котором дозу, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения III или Соединения III-d и его фармацевтически приемлемых солей, вводят за две дозы ежедневно.

42. Способ по любому одному из вариантов осуществления 1, 3, 4 и 5, в котором от 100 мг до 1000 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения IV и его фармацевтически приемлемых солей, вводят ежедневно.

43. Способ по любому одному из вариантов осуществления 1, 3, 4 и 5, в котором от 400 мг до 1000 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения IV и его фармацевтически приемлемых солей, вводят ежедневно.

44. Способ по любому одному из вариантов осуществления 1, 3, 4 и 5, в котором 800 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения IV и его фармацевтически приемлемых солей, вводят ежедневно.

45. Способ по любому одному из вариантов осуществления 1, 3, 4, 5 и 41-44, в котором 400 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения IV и его фармацевтически приемлемых солей, вводят два раза в день.

46. Способ по любому одному из вариантов осуществления 1, 3, 4, 5 и 41-44, в котором дозу, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения IV и его

фармацевтически приемлемых солей, вводят в виде одной дозы в день или в виде двух доз в день.

47. Способ по варианту осуществления 1, в котором указанный пациент, имеющий муковисцидоз, выбран из пациентов с генотипами F508del/минимальная функция, пациентов с генотипами F508del/F508del, пациентов с генотипами F508del/воротный механизм, пациентов с генотипами F508del/остаточная функция и пациентов с генотипами F508del/другая генетическая мутация CFTR, которая, как ожидается, будет и/или реагирует на тройную комбинацию Соединения I, Соединения II и Соединения III на основании данных *in vitro* и/или клинических данных.

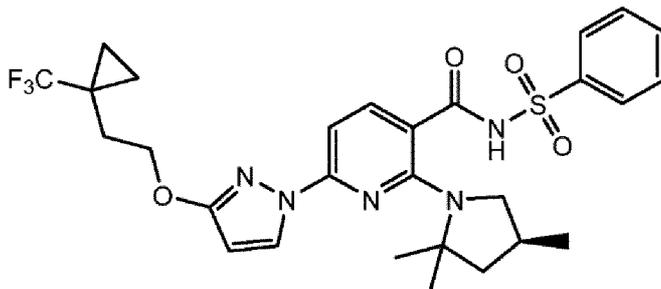
48. Способ по варианту осуществления 1, в котором от 80 мг до 600 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей, вводят ежедневно.

49. Способ по варианту осуществления 1, в котором: (i) от 50 мг до 200 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения II и его фармацевтически приемлемых солей, вводят ежедневно и/или от 150 мг до 600 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения III и его фармацевтически приемлемых солей, вводят ежедневно или (ii) от 50 мг до 200 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения II и его фармацевтически приемлемых солей, вводят ежедневно и/или от 100 до 400 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения III-d и его фармацевтически приемлемых солей, вводят ежедневно.

50. Способ по любому одному из вариантов осуществления 1, 48 и 49, в котором: (i) от 150 мг до 600 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения III и его фармацевтически приемлемых солей; и/или от 400 мг до 1000 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения IV и его фармацевтически приемлемых солей, вводят ежедневно или (ii) от 100 мг до 300 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения III-d и его фармацевтически приемлемых солей; и/или от 400 мг до 1000 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения IV и его фармацевтически приемлемых солей, вводят ежедневно.

51. Способ лечения муковисцидоза, включающий ежедневное введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, фармацевтической композиции, содержащей:

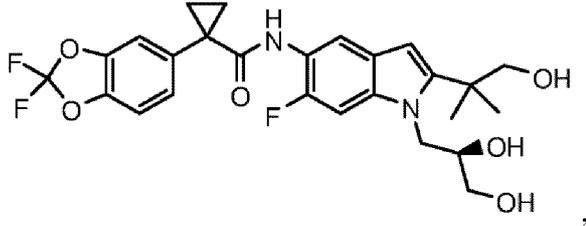
(A) от 10 мг до 900 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения I



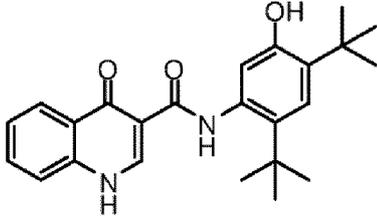
и его фармацевтически

приемлемых солей;

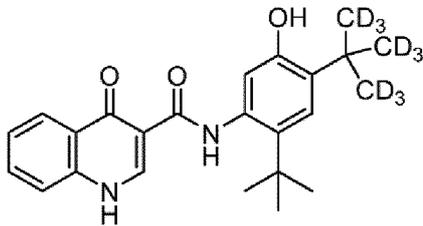
(B) по меньшей мере, одно соединение, выбранное из: (i) Соединения II:



(ii) Соединения III или Соединения III-d:

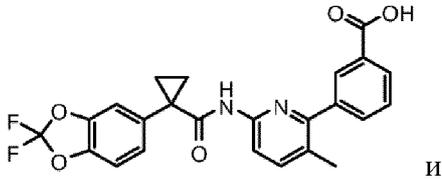


(Соединение III)



(Соединение III-d) и

(iii) Соединения IV:



и

фармацевтически приемлемых солей любого из вышеперечисленного;

и (C) фармацевтически приемлемый носитель.

52. Способ по варианту осуществления 51, в котором: (i) фармацевтическая композиция содержит: по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей; по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения II и его фармацевтически приемлемых солей; и, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения III и его фармацевтически приемлемых солей; или (ii) фармацевтическая композиция содержит: по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей; по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения II и его фармацевтически приемлемых солей; и, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения III-d и его фармацевтически приемлемых солей.

53. Способ по варианту осуществления 51, в котором фармацевтическая композиция содержит: по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей; по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения II и его фармацевтически приемлемых солей; и, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения IV и его фармацевтически приемлемых солей.

83. Способ по любому одному из вариантов осуществления 51, 52, 54 и 55, в котором: (i) от 200 мг до 600 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения III и его фармацевтически приемлемых солей, вводят ежедневно или (ii) от 100 мг до 300 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения III-d и его фармацевтически приемлемых солей, вводят ежедневно.

84. Способ по любому одному из вариантов осуществления 51, 52, 54 и 55, в котором: (i) 300 мг или 600 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения III и его фармацевтически приемлемых солей, вводят ежедневно или (ii) 150 мг, 200 мг или 300 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения III-d и его фармацевтически приемлемых солей, вводят ежедневно.

85. Способ по любому одному из вариантов осуществления 51, 52, 54 и 55, в котором: (i) 150 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения III и его фармацевтически приемлемых солей, вводят два раза в день или (ii) 150 мг, 200 мг или 300 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения III-d и его фармацевтически приемлемых солей, вводят один раз в день.

86. Способ по любому одному из вариантов осуществления 51, 53, 54 и 55, в котором от 100 мг до 1000 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения IV и его фармацевтически приемлемых солей, вводят ежедневно.

87. Способ по любому одному из вариантов осуществления 51, 53, 54 и 55, в котором от 400 мг до 1000 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения IV и его фармацевтически приемлемых солей, вводят ежедневно.

88. Способ по любому одному из вариантов осуществления 51, 53, 54 и 55, в котором 800 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения IV и его фармацевтически приемлемых солей, вводят ежедневно или 400 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения IV и его фармацевтически приемлемых солей, вводят два раза в день.

89. Способ по варианту осуществления 51, в котором указанный пациент, имеющий муковисцидоз, выбран из пациентов с генотипами F508del/минимальная функция, пациентов с генотипами F508del/F508del, пациентов с генотипами F508del/воротный механизм и пациентов с генотипами F508del/остаточная функция.

90. Способ по варианту осуществления 51, в котором указанная фармацевтическая композиция содержит от 80 мг до 600 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей, и вводится ежедневно.

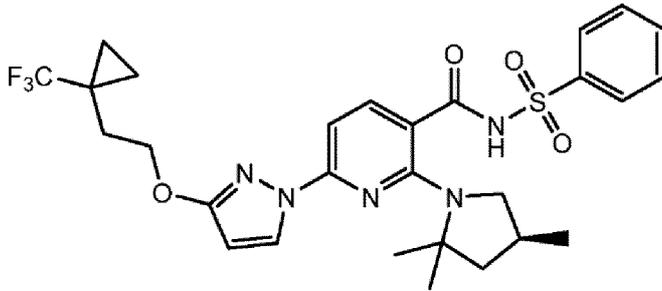
91. Способ по варианту осуществления 90, дополнительно в котором: (i) от 50 мг до 200 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения II и его фармацевтически приемлемых солей, вводят ежедневно и/или от 150 мг до 600 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения III и его фармацевтически приемлемых солей, вводят ежедневно или (ii) от 50 мг до 200 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения II и его фармацевтически приемлемых солей,

вводят ежедневно и/или от 100 мг до 400 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения III-d и его фармацевтически приемлемых солей, вводят ежедневно.

92. Способ по любому одному из вариантов осуществления 51, 90 и 91, в котором: (i) от 150 мг до 600 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения III и его фармацевтически приемлемых солей; и/или от 400 мг до 1000 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения IV и его фармацевтически приемлемых солей, вводят ежедневно или (ii) от 100 мг до 300 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения III-d и его фармацевтически приемлемых солей; и/или от 400 мг до 1000 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения IV и его фармацевтически приемлемых солей, вводят ежедневно.

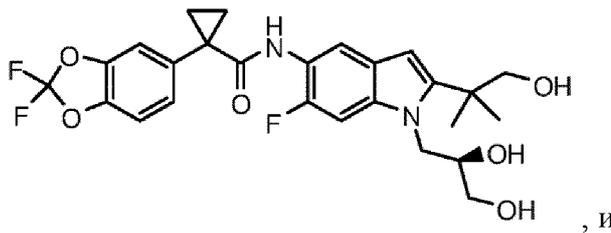
93. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении:

(A) первой фармацевтической композиции, содержащей от 10 мг до 900 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения I

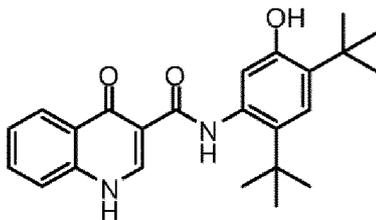


и его фармацевтически приемлемых солей, и фармацевтически приемлемый носитель, в котором указанную первую фармацевтическую композицию вводят ежедневно; и

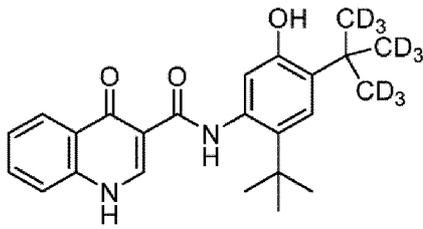
(B) второй фармацевтической композиции, содержащей, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из (i) Соединения II:



(ii) Соединения III или Соединения III-d:

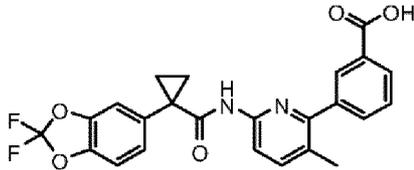


(Соединение III)



(Соединение III-d), и

(iii) Соединения IV:



, и

фармацевтически приемлемых солей любого из вышеперечисленного, и фармацевтически приемлемый носитель.

94. Способ по варианту осуществления 93, в котором первая фармацевтическая композиция содержит: (i) по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей; и вторая фармацевтическая композиция содержит, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения II и его фармацевтически приемлемых солей; и, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения III и его фармацевтически приемлемых солей; или (ii) по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей; и вторая фармацевтическая композиция содержит, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения II и его фармацевтически приемлемых солей; и, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения III-d и его фармацевтически приемлемых солей.

95. Способ по варианту осуществления 93, в котором первая фармацевтическая композиция содержит: по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей; и вторая фармацевтическая композиция содержит, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения II и его фармацевтически приемлемых солей; и, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения IV и его фармацевтически приемлемых солей.

96. Способ по варианту осуществления 93, в котором первая фармацевтическая композиция содержит: (i) по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей; и вторая фармацевтическая композиция содержит: по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения III и его фармацевтически приемлемых солей; и, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения IV и его фармацевтически приемлемых солей; или (ii) по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей; и вторая фармацевтическая композиция содержит: по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения III-d и его фармацевтически приемлемых солей; и, по меньшей мере,

Соединения III и его фармацевтически приемлемых солей, вводят ежедневно или (ii) от 150 мг до 300 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения III-d и его фармацевтически приемлемых солей, вводят ежедневно.

129. Способ по любому одному из вариантов осуществления 93, 94, 96 и 97, в котором: (i) от 200 мг до 600 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения III и его фармацевтически приемлемых солей, вводят ежедневно или (ii) от 100 мг до 300 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения III-d и его фармацевтически приемлемых солей, вводят ежедневно.

130. Способ по любому одному из вариантов осуществления 93, 94, 96 и 97, в котором: (i) 300 мг или 600 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения III и его фармацевтически приемлемых солей, вводят ежедневно или (ii) 150 мг, 200 мг или 300 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения III-d и его фармацевтически приемлемых солей, вводят ежедневно.

131. Способ по любому одному из вариантов осуществления 93, 94, 96 и 97, в котором: (i) 150 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения III и его фармацевтически приемлемых солей, вводят два раза в день или (ii) 150 мг, 200 мг или 300 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения III-d и его фармацевтически приемлемых солей, вводят один раз в день.

132. Способ по любому одному из вариантов осуществления 93, 94, 96, 97 и 124-130, в котором, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения III или III-d и его фармацевтически приемлемых солей, вводят один раз в день.

133. Способ по любому одному из вариантов осуществления 93, 94, 96, 97 и 124-130, в котором дозу, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения III или III-d и его фармацевтически приемлемых солей, вводят два раза в день.

134. Способ по любому одному из вариантов осуществления 93 и 95-97, в котором от 100 мг до 1000 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения IV и его фармацевтически приемлемых солей, вводят ежедневно.

135. Способ по любому одному из вариантов осуществления 93 и 95-97, в котором от 400 мг до 1000 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения IV и его фармацевтически приемлемых солей, вводят ежедневно.

136. Способ по любому одному из вариантов осуществления 93 и 95-97, в котором от 400 мг до 1000 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения IV и его фармацевтически приемлемых солей, вводят ежедневно.

137. Способ по любому одному из вариантов осуществления 93, 95-97 и 133-136, в котором 800 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения IV и его фармацевтически приемлемых солей, вводят один раз в день.

138. Способ по любому одному из вариантов осуществления 93, 95-97 и 133-136, в котором 400 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения IV и его фармацевтически приемлемых солей, вводят два раза в день.

139. Способ по варианту осуществления 93, в котором указанный пациент, имеющий муковисцидоз, выбран из пациентов с генотипами F508del/минимальная функция, пациентов с генотипами F508del/F508del, пациентов с генотипами F508del/воротный механизм и пациентов с генотипами F508del/остаточная функция.

140. Способ по варианту осуществления 93, в котором указанная первая фармацевтическая композиция содержит от 80 мг до 600 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей, вводимых ежедневно.

141. Способ по варианту осуществления 93, в котором: (i) от 50 мг до 200 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения II и его фармацевтически приемлемых солей, вводят ежедневно и/или от 150 мг до 600 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения III и его фармацевтически приемлемых солей, вводят ежедневно или (ii) от 50 мг до 200 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения II и его фармацевтически приемлемых солей, вводят ежедневно и/или от 100 мг до 400 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения III-d и его фармацевтически приемлемых солей, вводят ежедневно.

142. Способ по любому одному из вариантов осуществления 93, 140 и 141, в котором: (i) от 150 мг до 600 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения III и его фармацевтически приемлемых солей, и/или от 400 мг до 1000 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения IV и его фармацевтически приемлемых солей, вводят ежедневно или (ii) от 100 мг до 300 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения III-d и его фармацевтически приемлемых солей, и/или от 400 мг до 1000 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения IV и его фармацевтически приемлемых солей, вводят ежедневно.

143. Способ по любому одному из вариантов осуществления 93-142, в котором указанную вторую фармацевтическую композицию вводят до, после или одновременно с указанной первой фармацевтической композицией.

144. Способ по любому одному из вариантов осуществления 93-143, дополнительно включающий введение указанному пациенту третьей фармацевтической композиции, причем указанная композиция содержит: (i) по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения II, Соединения III, Соединения IV и их фармацевтически приемлемых солей; или (ii) по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения II, Соединения III-d, Соединения IV и их фармацевтически приемлемых солей.

145. Способ по варианту осуществления 144, в котором указанную третью фармацевтическую композицию вводят один раз в день.

146. Способ по любому одному из вариантов осуществления 1, 51 и 93, включающий введение указанному пациенту Соединения I.

147. Способ по любому одному из вариантов осуществления 1, 51 и 93, включающий введение указанному пациенту фармацевтически приемлемой соли Соединения I.

148. Способ по любому одному из вариантов осуществления 1, 51 и 93, включающий введение указанному пациенту Соединения II.

149. Способ по любому одному из вариантов осуществления 1, 51 и 93, включающий введение указанному пациенту фармацевтически приемлемой соли Соединения II.

150. Способ по любому одному из вариантов осуществления 1, 51 и 93, включающий введение указанному пациенту Соединения III или Соединения III-d.

151. Способ по любому одному из вариантов осуществления 1, 51 и 93, включающий введение указанному пациенту фармацевтически приемлемой соли Соединения III или фармацевтически приемлемой соли Соединения III-d.

152. Способ по любому одному из вариантов осуществления 1, 51 и 93, включающий введение указанному пациенту Соединения IV.

153. Способ по любому одному из вариантов осуществления 1, 51 и 93, включающий введение указанному пациенту фармацевтически приемлемой соли Соединения IV.

154. Способ по любому одному из вариантов осуществления 1, 51 и 93, включающий введение указанному пациенту: (i) фармацевтически приемлемой соли Соединения I; Соединения II и Соединения III-d или (ii) фармацевтически приемлемой соли Соединения I; Соединения II и Соединения III.

155. Способ по любому одному из вариантов осуществления 1, 51 и 93, включающий введение указанному пациенту: (i) Соединения I; Соединения II и Соединения III или (ii) Соединения I; Соединения II и Соединения III-d.

156. Способ по любому одному из вариантов осуществления 1, 51 и 93, включающий введение указанному пациенту: (i) Соединения I и Соединения III или (ii) Соединения I и Соединения III-d.

157. Способ по любому одному из вариантов осуществления 1, 51 и 93, включающий введение указанному пациенту: (i) фармацевтически приемлемой соли Соединения I и Соединения III или (ii) фармацевтически приемлемой соли Соединения I и Соединения III-d.

158. Способ по любому одному из вариантов осуществления 47, 89 или 139, в котором пациент с генотипом F508del/минимальная функция имеет мутацию минимальной функции, выбранную из:

Мутация

S4X	C276X	G542X	R792X	E1104X
G27X	Q290X	G550X	E822X	R1158X
Q39X	G330X	Q552X	W846X	R1162X
W57X	W401X	R553X	Y849X	S1196X
E60X	Q414X	E585X	R851X	W1204X
R75X	S434X	G673X	Q890X	L1254X
E92X	S466X	Q685X	S912X	S1255X
Q98X	S489X	R709X	Y913X	W1282X
Y122X	Q493X	K710X	W1089X	Q1313X
E193X	W496X	L732X	Y1092X	E1371X
L218X	C524X	R764X	W1098X	Q1382X
Q220X	Q525X	R785X	R1102X	Q1411X
185-1G→T	711+5G→A	1717-8G→A	2622+1G→A	3121-1G→A
296-1G→A	712-1G→T	1717-1G→A	2790-1G→C	3380-2A→G
405+1G→A	1248+1G→A	1811+1G→C	3040G→C	3600+2insT
405+3A→C	1249-1G→A	1811+1.6kba→G	(G970R)	3850-1G→A
406-1G→A	1341+1G→A	1812-1G→A	3120G→A	4005+1G→A
621+1G→T	1525-2A→G	1898+1G→A	3120+1G→A	4374+1G→T
711+1G→T	1525-1G→A	1898+1G→C	3121-2A→G	
182delT	1119delA	1782delA	2732insA	3876delA
306insA	1138insG	1824delA	2869insG	3878delG
365-366insT	1154insTC	2043delG	2896insAG	3905insT
394delTT	1161delC	2143delT	2942insT	4016insT
442delA	1213delT	2183AA→G*	2957delT	4021dupT
444delA	1259insA	2184delA	3007delG	4040delA
457TAT→G	1288insTA	2184insA	3028delA	4279insA
541delC	1471delA	2307insA	3171delC	4326delTC
574delA	1497delGG	2347delIG	3659delC	
663delT	1548delG	2585delT	3737delA	
935delA	1609del CA	2594delGT	3791delC	
1078delT	1677delTA	2711delT	3821delT	
CFTRdele2,3	1461ins4		2991del32	
CFTRdele22,23	1924del7		3199del6*	
124del23bp	2055del9→A		3667ins4	
852del22	2105-2117del13insAGAAA		4010del4	
991del5	2721del11		4209TGTT→AA	
A46D ^a	V520F	Y569D ^b	N1303K	
G85E	A559T ^b	L1065P		
R347P	R560T	R1066C		
L467P ^b	R560S	L1077P ^b		
I307del	A561E	M1101K		

159. Способ по любому одному из вариантов осуществления 47, 89 или 139, в котором пациент с генотипом F508del/воротный механизм имеет мутацию воротного

механизма, выбранную из G178R, S549N, S549R, G551D, G551S, G1244E, S1251N, S1255P и G1349D.

160. Способ по любому одному из вариантов осуществления 47, 89 или 139, в котором пациент с генотипом F508del/остаточная функция имеет мутацию остаточной функции, выбранную из 2789+5G→A, 3849+10kbC→T, 3272-26A→G, 711+3A→G, E56K, P67L, R74W, D110E, D110H, R117C, L206W, R347H, R352Q, A455E, D579G, E831X, S945L, S977F, F1052V, R1070W, F1074L, D1152H, D1270N, E193K, K1060T, R117H, S1235R, I1027T, R668C, G576A, M470V, L997F, R75Q, R1070Q, R31C, D614G, G1069R, R1162L, E56K, A1067T, E193K и K1060T.

161. Способ по варианту осуществления 51 или 93, в котором фармацевтически приемлемый носитель представляет собой HPMCAS-HG.

162. Способ по любому одному из вариантов осуществления 1-161, в котором: (i) от 100 мг до 600 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей, вводят один раз в день; от 50 мг до 200 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения II и его фармацевтически приемлемых солей, вводят один раз в день и от 150 мг до 600 мг Соединения III вводят два раза в день или (ii) от 100 мг до 600 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей, вводят один раз в день; от 50 мг до 200 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения II и его фармацевтически приемлемых солей, вводят один раз в день и от 150 мг до 600 мг Соединения III-d вводят два раза в день.

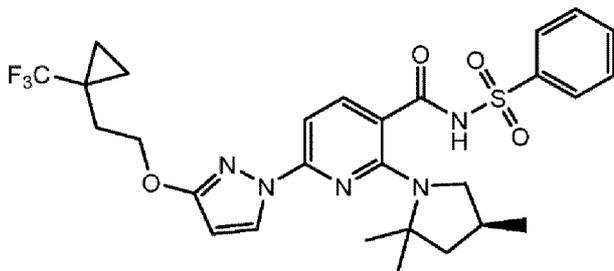
163. Способ по любому одному из вариантов осуществления 1-161, в котором: (i) 400 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей, вводят один раз в день; 100 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения II и его фармацевтически приемлемых солей, вводят один раз в день и 150 мг или 300 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения III и его фармацевтически приемлемых солей, вводят два раза в день или (ii) 400 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей, вводят один раз в день; 100 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения II и его фармацевтически приемлемых солей, вводят один раз в день и 150 мг, 200 мг или 300 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения III-d и его фармацевтически приемлемых солей, вводят один раз в день.

164. Способ по любому одному из вариантов осуществления 1-161, в котором: (i) от 50 мг до 300 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей, вводят два раза в день; 50 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения II и его фармацевтически приемлемых солей, вводят два раза в день и 150 мг или 300 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения III и его фармацевтически приемлемых солей, вводят два раза в день или (ii) от 50 мг до 300 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из

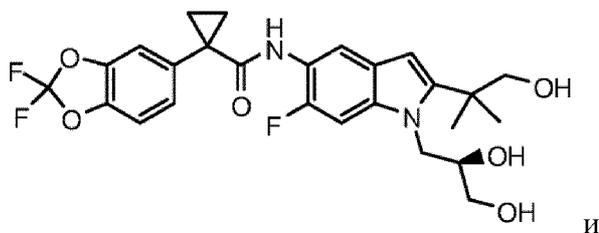
одного соединения, выбранного из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей, вводят ежедневно; 50 мг Соединения II вводят два раза в день и 150 мг или 300 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения III и его фармацевтически приемлемых солей, вводят два раза в день или (ii) 80 мг, 160 мг, 240 мг, 320 мг, 400 мг, 480 мг, 560 мг, 640 мг или 720 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей, вводят ежедневно; 50 мг Соединения II вводят два раза в день и 150 мг, 200 мг или 300 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения III-d и его фармацевтически приемлемых солей, вводят один раз в день.

181. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении:

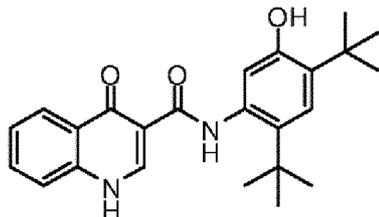
(A) 120 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей, два раза в день:



(B) 100 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения II и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день или 50 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения II и его фармацевтически приемлемых солей, два раза в день:

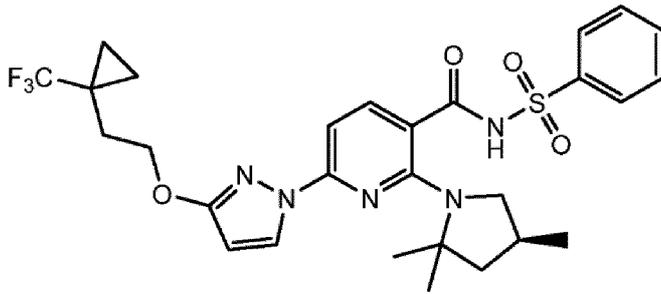


(C) 150 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения III и его фармацевтически приемлемых солей, два раза в день:

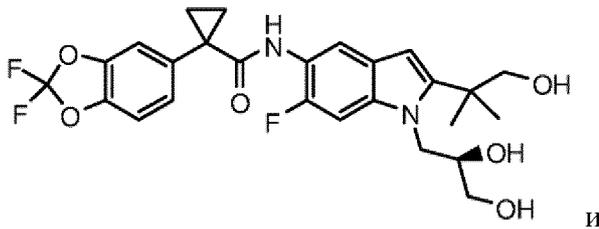


182. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении:

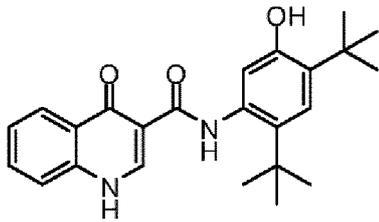
(A) 240 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день:



(B) 100 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения II и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день или 50 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения II и его фармацевтически приемлемых солей, два раза в день:

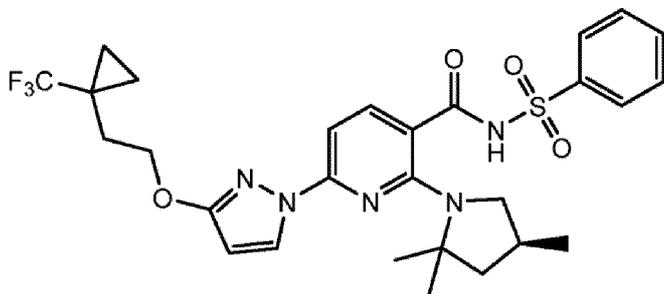


(C) 150 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения III и его фармацевтически приемлемых солей, два раза в день:

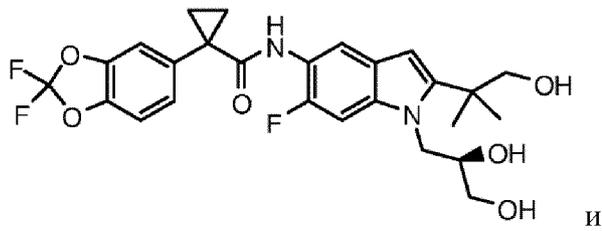


183. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении:

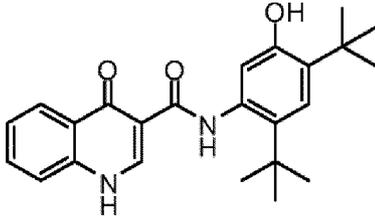
(A) 400 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день:



(B) 100 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения II и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день или 50 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения II и его фармацевтически приемлемых солей, два раза в день:

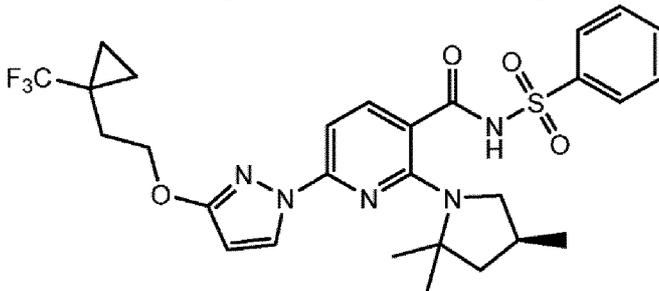


(C) 150 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения III и его фармацевтически приемлемых солей, два раза в день:

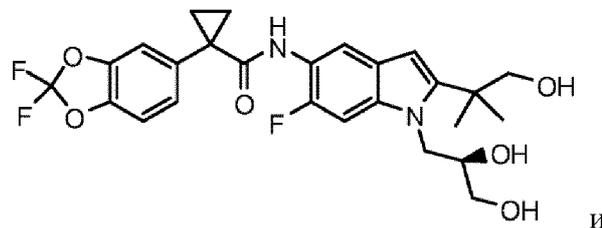


184. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении:

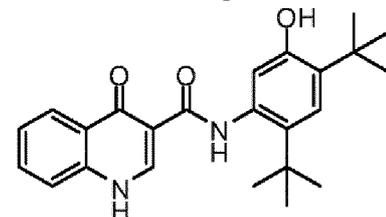
(A) 120 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей, два раза в день:



(B) 100 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения II и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день или 50 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения II и его фармацевтически приемлемых солей, два раза в день:

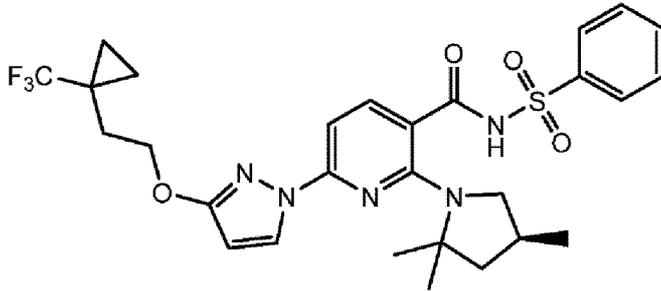


(C) 300 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения III и его фармацевтически приемлемых солей, два раза в день:

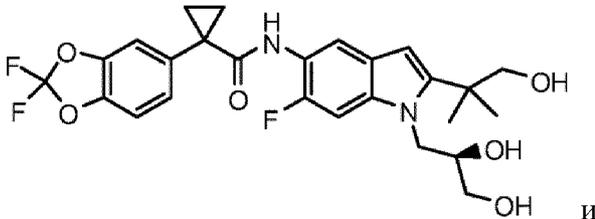


185. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении:

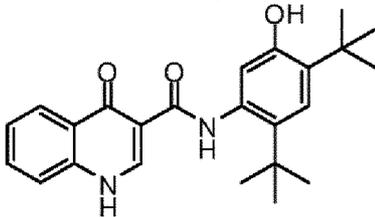
(A) 240 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день:



(B) 100 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения II и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день или 50 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения II и его фармацевтически приемлемых солей, два раза в день:

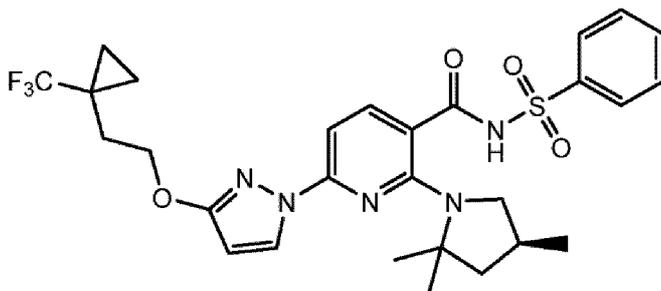


(C) 300 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения III и его фармацевтически приемлемых солей, два раза в день:



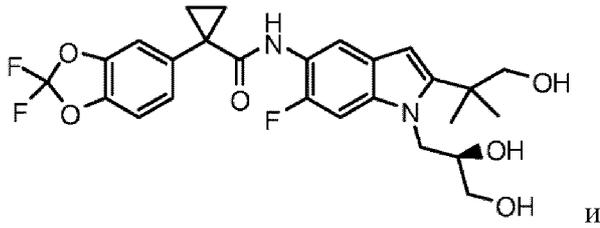
186. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении:

(A) 400 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей, два раза в день:

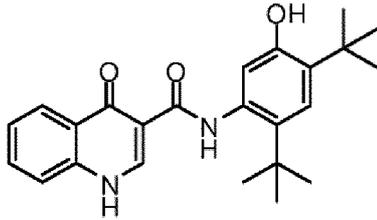


(B) 100 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения II и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день или 50 мг, по меньшей мере,

одного соединения, выбранного из Соединения II и его фармацевтически приемлемых солей, два раза в день:



(C) 300 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения III и его фармацевтически приемлемых солей, два раза в день:



187. Способ по любому одному из вариантов осуществления 181-186, в котором указанный пациент, имеющий муковисцидоз, выбран из пациентов с генотипами F508del/минимальная функция, пациентов с генотипами F508del/F508del, пациентов с генотипами F508del/воротный механизм и пациентов с генотипами F508del/остаточная функция.

188. Способ по варианту осуществления 187, в котором пациент с генотипом F508del/минимальная функция имеет мутацию минимальной функции, выбранную из:

Мутацыя				
S4X	C276X	G542X	R792X	E1104X
G27X	Q290X	G550X	E822X	R1158X
Q99X	G330X	Q552X	W846X	R1162X
W57X	W401X	R553X	Y849X	S1198X
E60X	Q414X	E585X	R851X	W1204X
R75X	S454X	G675X	Q890X	L1254X
E92X	S466X	Q685X	S912X	S1255X
Q98X	S489X	R709X	Y913X	W1282X
Y122X	Q493X	K710X	W1089X	Q1313X
E193X	W496X	L732X	Y1092X	E1371X
L218X	C524X	R764X	W1098X	Q1382X
Q220X	Q525X	R785X	R1102X	Q1411X
185+1G→T	711+5G→A	1717-8G→A	2622+1G→A	3121-1G→A
296+1G→A	712-1G→T	1717-1G→A	2790-1G→C	3500-2A→G
405+1G→A	1248+1G→A	1811+1G→C	3040G→C	3690+2incT
405+3A→C	1249-1G→A	1811+1.6kbA→G	(G970R)	3850-1G→A
406-1G→A	1341-1G→A	1812-1G→A	3120G→A	4005+1G→A
621+1G→T	1525-2A→G	1898+1G→A	3120+1G→A	4574+1G→T
711+1G→T	1525-1G→A	1898+1G→C	3121-3A→G	
182delT	1119delA	1782delA	2732incA	3876delA
306incA	1138incG	1824delA	2869incG	3878delG
365-366incT	1154incTC	2043delG	2896incAG	3905incT
394delTT	1161delC	2143delT	2942incT	4016incT
443delA	1213delT	2183AA→G*	2957delT	4021dupT
444delA	1259incA	2184delA	3007delG	4040delA
457TAT→G	1288incTA	2184incA	3028delA	4279incA
541delC	1471delA	2307incA	3171delC	4326delTC
574delA	1497delGG	2347delG	3659delC	
663delT	1548delG	2585delT	3737delA	
935delA	1609del CA	2594delGT	3791delC	
1078delT	1677delTA	2711delT	3821delT	
CFTRdele2,3	1461inc4		2991del32	
CFTRdele22,23	1924del7		3667inc4	
124del23bp	2055del9→A		4010del4	
852del22	2105-		4209TGTT→AA	
	2117del13incAGAAA			
991del5	2721del11			
A46D ^a	V520F	Y569D ^b	N1303K	
G83E	A559T ^a	L1065P		
R347P	R560T	R1066C		
L467P ^b	R560S	L1077P ^b		
I507del	A561E	M1101K		

189. Способ по варианту осуществления 187, в котором пациент с генотипом F508del/воротный механизм имеет мутацию воротного механизма, выбранную из G178R, S549N, S549R, G551D, G551S, G1244E, S1251N, S1255P и G1349D.

190. Способ по варианту осуществления 187, в котором пациент с генотипом F508del/остаточная функция имеет мутацию остаточной функции, выбранную из 2789+5G→A, 3849+10kbC→T, 3272-26A→G, 711+3A→G, E56K, P67L, R74W, D110E, D110H, R117C, L206W, R347H, R352Q, A455E, D579G, E831X, S945L, S977F, F1052V, R1070W, F1074L, D1152H, D1270N, E193K, K1060T, R117H, S1235R, I1027T, R668C, G576A, M470V, L997F, R75Q, R1070Q, R31C, D614G, G1069R, R1162L, E56K, A1067T, E193K и K1060T.

191. Способ по любому одному из вариантов осуществления 181-190, в котором абсолютное изменение процентного прогнозируемого объема форсированного выдоха у указанного пациента за одну секунду (ппОФВ₁) после 15 дней введения указанного, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения II и его фармацевтически приемлемых солей, и, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения III или III-d и его фармацевтически приемлемых солей, находится в диапазоне от 3% до 40% относительно ппОФВ₁ у пациента до указанного введения.

192. Способ по варианту осуществления 191, в котором указанный пациент имеет одну мутацию F508del и одну мутацию минимальной функции и в котором пациент не принимал ни одно из указанного, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения II и его фармацевтически приемлемых солей, и, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения III или III-d и его фармацевтически приемлемых солей.

193. Способ по варианту осуществления 191, в котором указанный пациент имеет две копии мутации F508del и в котором пациент принимал, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения II и его фармацевтически приемлемых солей, и, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения III или III-d и его фармацевтически приемлемых солей, но не любое из указанного, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей.

194. Способ по любому одному из вариантов осуществления 181-193, в котором указанное абсолютное изменение ппОФВ₁ у указанного пациента находится в диапазоне от 3% до 35%.

195. Способ по любому одному из вариантов осуществления 181-194, в котором указанное, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей, содержится в первой фармацевтической композиции; указанное, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения II

и его фармацевтически приемлемых солей, содержится во второй фармацевтической композиции и указанное, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения III или III-d и его фармацевтически приемлемых солей, содержится в третьей фармацевтической композиции.

196. Способ по любому одному из вариантов осуществления 181-194, в котором указанное, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей, содержится в первой фармацевтической композиции и указанное, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения II и его фармацевтически приемлемых солей, и указанное, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из соединения III или III-d и его фармацевтически приемлемых солей, содержатся во второй фармацевтической композиции.

197. Способ по варианту осуществления 196, в котором указанная вторая фармацевтическая композиция содержит половину суточной дозы указанного, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения III и его фармацевтически приемлемых солей, и другую половину суточной дозы указанного, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения III и его фармацевтически приемлемых солей, вводят указанному пациенту в третьей фармацевтической композиции.

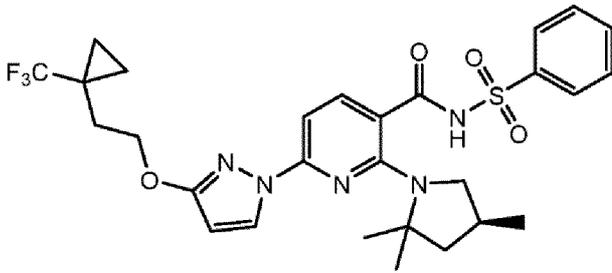
198. Способ по любому одному из вариантов осуществления 181-194, в котором указанное, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей, содержится в первой фармацевтической композиции; указанное, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения II и его фармацевтически приемлемых солей, содержится во второй фармацевтической композиции и указанное, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из (i) Соединения III и его фармацевтически приемлемых солей или (ii) Соединения III-d и его фармацевтически приемлемых солей, содержится в первой фармацевтической композиции.

199. Способ по любому одному из вариантов осуществления 181-194, в котором указанное, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей, указанное, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения II и его фармацевтически приемлемых солей, и указанное, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из i) Соединения III и его фармацевтически приемлемых солей или (ii) Соединения III-d и его фармацевтически приемлемых солей, содержатся в первой фармацевтической композиции.

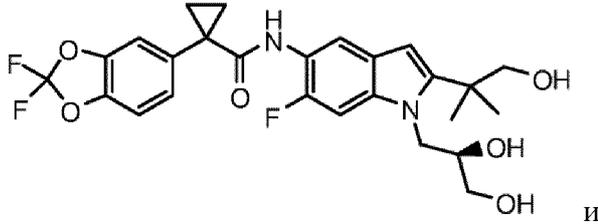
200. Способ по варианту осуществления 199, в котором первую фармацевтическую композицию вводят пациенту два раза в день.

201. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении:

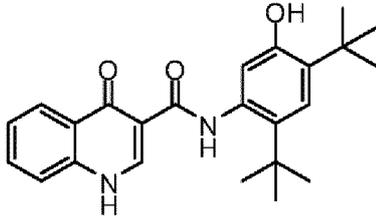
(A) 120 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей, два раза в день:



(B) 100 мг Соединения II один раз в день или 50 мг Соединения II два раза в день:

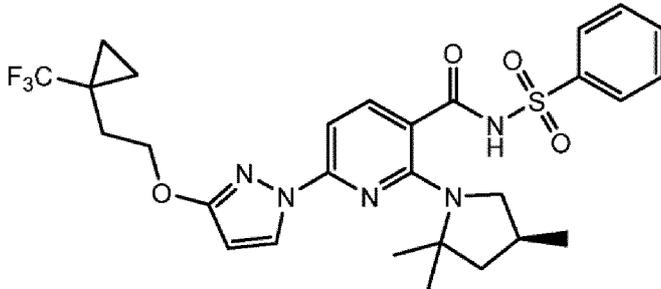


(C) 150 мг Соединения III два раза в день:

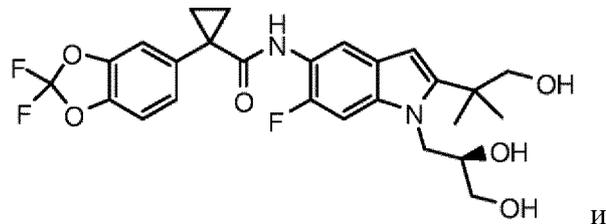


202. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении:

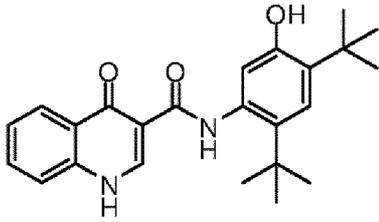
(A) 240 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день:



(B) 100 мг Соединения II один раз в день или 50 мг Соединения II два раза в день:

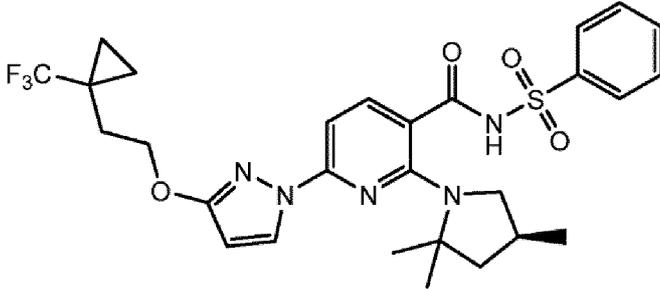


(C) 150 мг Соединения III два раза в день:

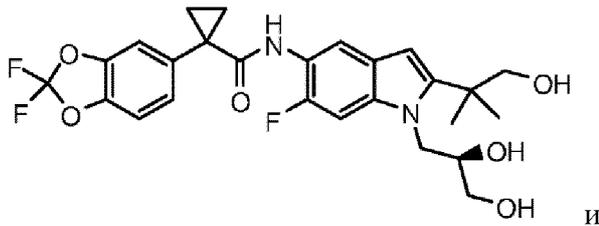


203. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении:

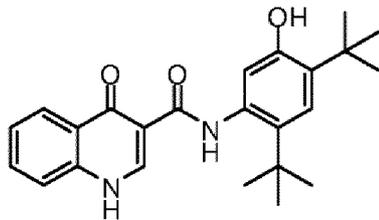
(A) 400 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день:



(B) 100 мг Соединения II один раз в день или 50 мг Соединения II два раза в день:

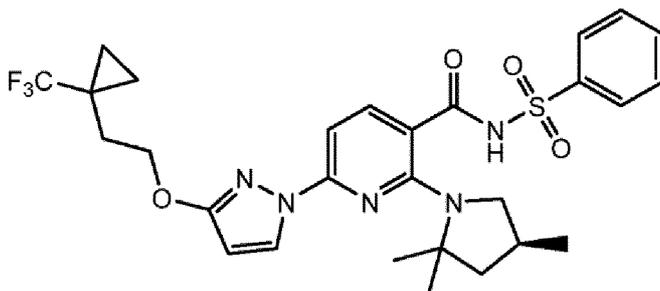


(C) 150 мг Соединения III два раза в день:

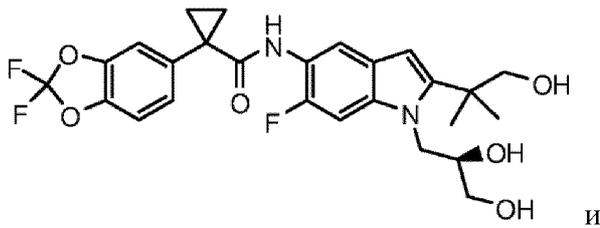


204. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении:

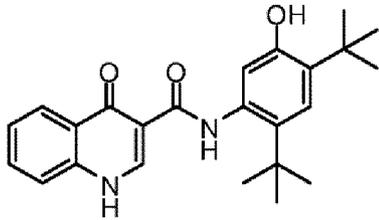
(A) 120 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей, два раза в день:



(B) 100 мг Соединения II один раз в день или 50 мг Соединения II два раза в день:

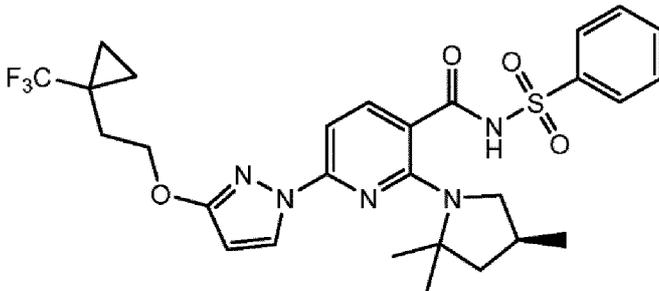


(C) 300 мг Соединения III два раза в день:

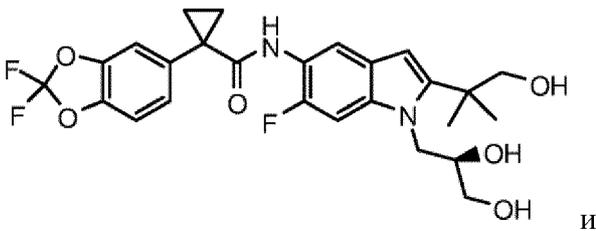


205. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении:

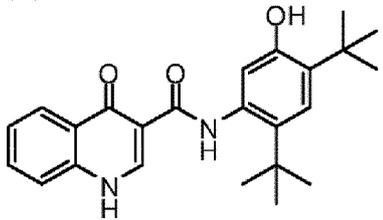
(A) 240 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день:



(B) 100 мг Соединения II один раз в день или 50 мг Соединения II два раза в день:

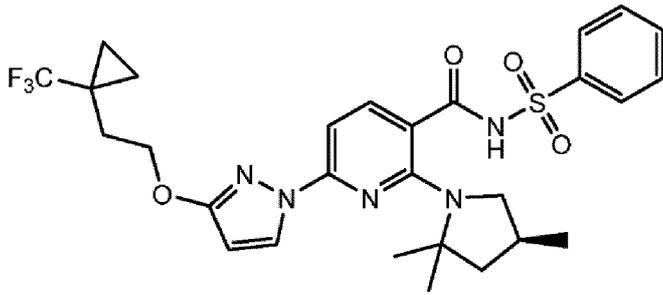


(C) 300 мг Соединения III два раза в день:

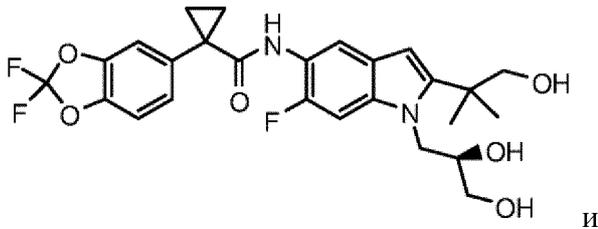


206. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении:

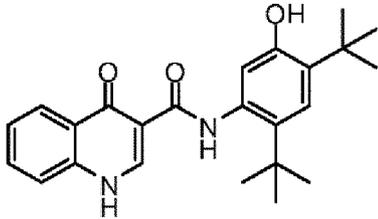
(A) 400 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей, два раза в день:



(B) 100 мг Соединения II один раз в день или 50 мг Соединения II два раза в день:

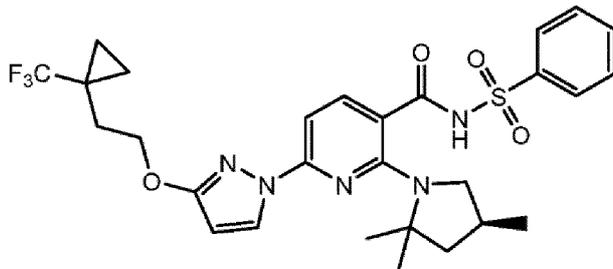


(C) 300 мг Соединения III два раза в день:

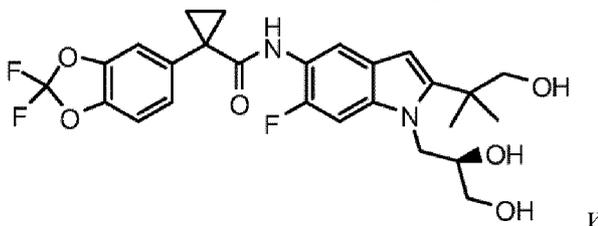


207. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении:

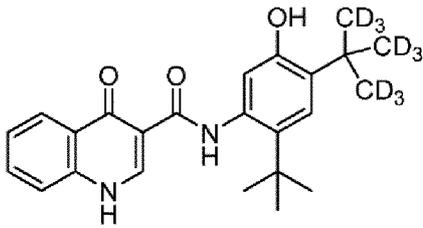
(A) 400 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день:



(B) 100 мг Соединения II один раз в день или 50 мг Соединения II два раза в день:

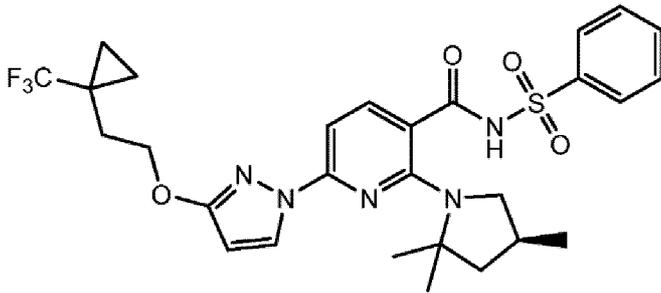


(C) 200 мг Соединения III-d один раз в день:

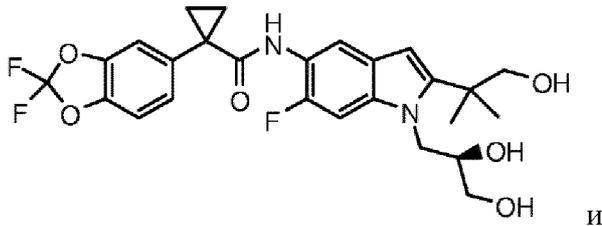


208. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении:

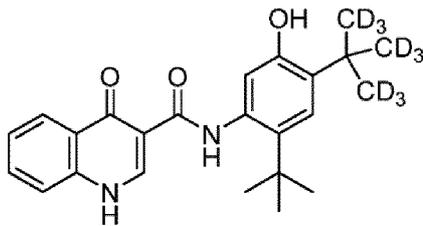
(A) 240 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день:



(B) 100 мг Соединения II один раз в день или 50 мг Соединения II два раза в день:

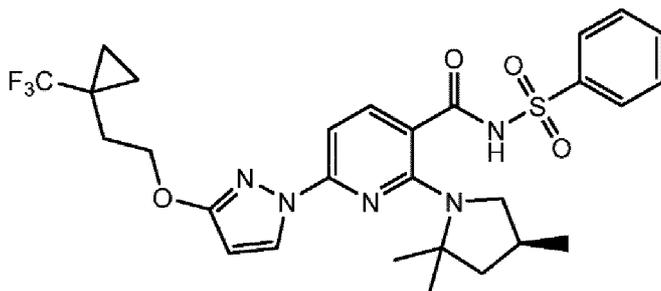


(C) 200 мг Соединения III-d один раз в день:

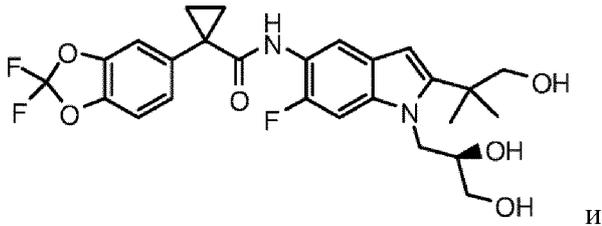


209. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении:

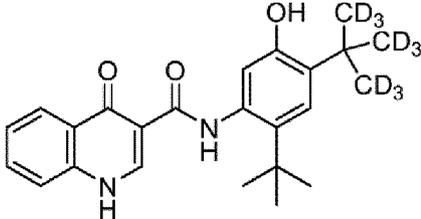
(A) 400 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день:



(B) 100 мг Соединения II один раз в день или 50 мг Соединения II два раза в день:

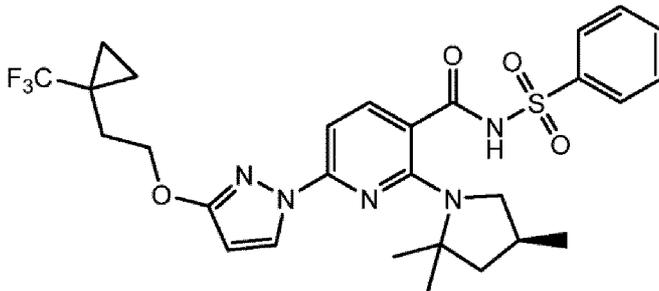


(C) 150 мг Соединения III-d один раз в день:

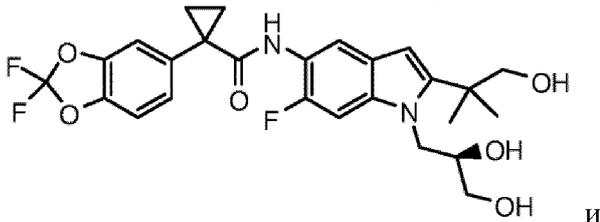


210. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении:

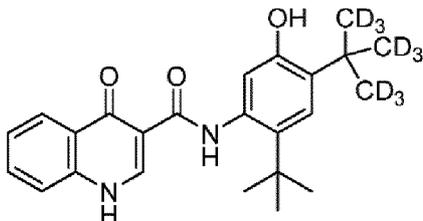
(A) 240 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день:



(B) 100 мг Соединения II один раз в день или 50 мг Соединения II два раза в день:



(C) 150 мг Соединения III-d один раз в день:



211. Способ по любому одному из вариантов осуществления 201-210, в котором указанный пациент, имеющий муковисцидоз, выбран из пациентов с генотипами F508del/минимальная функция, пациентов с генотипами F508del/F508del, пациентов с

генотипами F508del/воротный механизм, пациентов с генотипами F508del/остаточная функция.

212. Способ по варианту осуществления 211, в котором пациент с генотипом F508del/минимальная функция имеет мутацию минимальной функции, выбранную из:

Мутация

S4X	C276X	G542X	R792X	E1104X
G27X	Q290X	G550X	E822X	R1158X
Q39X	G330X	Q552X	W846X	R1162X
W57X	W401X	R553X	Y849X	S1196X
E80X	Q414X	E585X	R851X	W1204X
R75X	S434X	G673X	Q890X	L1254X
E92X	S466X	Q685X	S912X	S1255X
Q98X	S489X	R709X	Y913X	W1282X
Y122X	Q493X	K710X	W1089X	Q1313X
E193X	W496X	L732X	Y1092X	E1371X
L218X	C524X	R764X	W1098X	Q1382X
Q220X	Q525X	R785X	R1102X	Q1411X
185+1G→T	711+5G→A	1717+8G→A	2622+1G→A	3121-1G→A
296+1G→A	712-1G→T	1717-1G→A	2790-1G→C	3500-2A→G
405+1G→A	1248+1G→A	1811+1G→C	3040G→C	3600+2insT
405+3A→C	1249-1G→A	1811+1.8kba→G	(G970R)	3850-1G→A
406-1G→A	1341+1G→A	1812-1G→A	3120G→A	4005+1G→A
621+1G→T	1525-2A→G	1898+1G→A	3120+1G→A	4374+1G→T
711+1G→T	1525-1G→A	1898+1G→C	3121-2A→G	
182delT	1119delA	1782delA	2732insA	3876delA
306insA	1138insG	1824delA	2869insG	3878delG
365-366insT	1154insTC	2043delG	2896insAG	3905insT
394delTT	1161delC	2143delT	2942insT	4016insT
442delA	1213delT	2183AA→G [*]	2957delT	4021dupT
444delA	1239insA	2184delA	3007delG	4040delA
457TAT→G	1288insTA	2184insA	3028delA	4279insA
541delC	1471delA	2307insA	3171delC	4326delTC
574delA	1497delGG	2347delG	3659delC	
663delT	1548delG	2583delT	3737delA	
935delA	1609del CA	2594delGT	3791delC	
1078delT	1677delTA	2711delT	3821delT	
CFTRdele2,3	1461ins4		2991del32	
CFTRdele22,23	1924del7		3667ins4	
124del133bp	2055del9→A		4010del4	
852del22	2105-		4209TGTT→AA	
	2117del13insAGAAA			
991del5	2721del11			
A46D ^a	V520F	Y569D ^b	N1303K	
G83E	A559T ^b	L1063P		
R347P	R560T	R1066C		
L467P ^b	R560S	L1077P ^b		
I507del	A561E	M1101K		

213. Способ по варианту осуществления 211, в котором пациент с генотипом F508del/воротный механизм имеет мутацию воротного механизма, выбранную из G178R, S549N, S549R, G551D, G551S, G1244E, S1251N, S1255P и G1349D.

214. Способ по варианту осуществления 211, в котором пациент с генотипом F508del/остаточная функция имеет мутацию остаточной функции, выбранную из 2789+5G→A, 3849+10kbC→T, 3272-26A→G, 711+3A→G, E56K, P67L, R74W, D110E, D110H, R117C, L206W, R347H, R352Q, A455E, D579G, E831X, S945L, S977F, F1052V, R1070W, F1074L, D1152H, D1270N, E193K, K1060T, R117H, S1235R, I1027T, R668C, G576A, M470V, L997F, R75Q, R1070Q, R31C, D614G, G1069R, R1162L, E56K, A1067T, E193K и K1060T.

215. Способ по любому одному из вариантов осуществления 201-214, в котором абсолютное изменение процентного прогнозируемого объема форсированного выдоха у указанного пациента за одну секунду (ппОФВ₁) после 15 дней введения указанного, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей; Соединения II и Соединения III находится в диапазоне от 3% до 40% относительно ппОФВ₁ у пациента до указанного введения.

216. Способ по варианту осуществления 211, в котором указанный пациент имеет одну мутацию F508del и одну мутацию минимальной функции и в котором пациент не принимал ни одно из указанного, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей; Соединения II и Соединения III.

217. Способ по варианту осуществления 211, в котором указанный пациент имеет две копии мутации F508del и в котором пациент принимал Соединение II и Соединение III, но не любое из указанного, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей.

218. Способ по любому одному из вариантов осуществления 201-210, в котором указанное абсолютное изменение ппОФВ₁ у указанного пациента находится в диапазоне от 3% до 35%.

219. Способ по любому одному из вариантов осуществления 201-210, в котором указанное, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей, содержится в первой фармацевтической композиции; указанное Соединение II содержится во второй фармацевтической композиции и указанное Соединение III или Соединение III-d содержится в третьей фармацевтической композиции.

220. Способ по любому одному из вариантов осуществления 201-210, в котором указанное, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей, содержится в первой фармацевтической композиции и указанное Соединение II и указанное Соединение III или указанное Соединение III и указанное Соединение III-d содержатся во второй фармацевтической композиции.

221. Способ по варианту осуществления 216, в котором указанная вторая фармацевтическая композиция содержит половину суточной дозы указанного Соединения

III и другую половину суточной дозы Соединения III вводят указанному пациенту в третьей фармацевтической композиции.

222. Способ по любому одному из вариантов осуществления 201-210, в котором указанное, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей, содержится в первой фармацевтической композиции; указанное Соединение II содержится во второй фармацевтической композиции и указанное Соединение III или Соединение III-d содержится в первой фармацевтической композиции.

223. Способ по любому одному из вариантов осуществления 201-210, в котором указанное, по меньшей мере, одно соединение выбранное из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей; указанное Соединение II и указанное Соединение III или Соединение III-d содержатся в первой фармацевтической композиции.

224. Способ по варианту осуществления 219, в котором первую фармацевтическую композицию вводят пациенту два раза в день.

225. Способ по любому одному из вариантов осуществления 181-191, в котором абсолютное изменение процентного прогнозируемого объема форсированного выдоха у указанного пациента за одну секунду (ппОФВ₁) после 15 дней введения указанного, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей; по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения II и его фармацевтически приемлемых солей, и, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения III и его фармацевтически приемлемых солей, находится в диапазоне от 3% до 40% относительно ппОФВ₁ у пациента до указанного введения.

226. Способ по любому одному из вариантов осуществления 181-193 и 225, в котором указанное абсолютное изменение ппОФВ₁ у указанного пациента находится в диапазоне от 3% до 35%.

227. Способ по любому одному из вариантов осуществления 201-210, в котором абсолютное изменение процентного прогнозируемого объема форсированного выдоха у указанного пациента за одну секунду (ппОФВ₁) после 15 дней введения указанного, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей; по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения II и его фармацевтически приемлемых солей, и, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения III и его фармацевтически приемлемых солей, находится в диапазоне от 3% до 40% относительно ппОФВ₁ у пациента до указанного введения.

228. Способ по любому одному из вариантов осуществления 201-210 и 227, в котором указанное абсолютное изменение ппОФВ₁ у указанного пациента находится в диапазоне от 3% до 35%.

[00146] Способы получения соединений

[00147] Общие экспериментальные методики

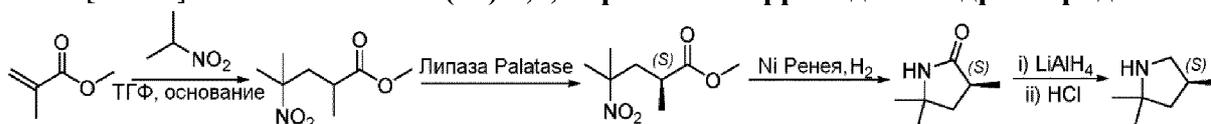
[00148] Реагенты и исходные материалы были получены из коммерческих источников, если не указано иначе, и использовались без очистки. Спектры ЯМР

протонов и углерода получали или на спектрометре Bruker Biospin DRX 400 МГц FTNMR, работающем при резонансной частоте ^1H и ^{13}C 400 и 100 МГц соответственно, или на ЯМР-спектрометре 300 МГц. Одномерные спектры протонов и углерода были получены с использованием широкополосного зонда (BBFO) с вращением образца при 20 Гц при цифровом разрешении 0,1834 и 0,9083 Гц/Pt соответственно. Все протонные и углеродные спектры были получены с контролем температуры при 30°C с использованием стандартных, ранее опубликованных последовательностей импульсов и стандартных параметров обработки. Конечную чистоту соединений определяли с помощью обращенно-фазовой СВЭЖХ с использованием колонки Acquity UPLC VEN C₁₈ (50 × 2,1 мм, 1,7 мкм частицы), изготовленной Waters (pn: 186002350) и двойного градиента от 1-99% подвижной фазы В в течение 3,0 минут. Подвижная фаза А=H₂O (0,05% CF₃CO₂H). Подвижная фаза В=CH₃CN (0,035% CF₃CO₂H). Скорость потока=1,2 мл/мин, вводимый объем=1,5 мкл и температура колонки=60°C. Конечную чистоту рассчитывали путем усреднения площади под кривой (AUC) двух УФ-следов (220 нм, 254 нм). Масс-спектры низкого разрешения были получены с использованием одноквадрупольного масс-спектрометра с точностью до 0,1 Да и минимальным разрешением 1000 а.е.м. в диапазоне детектирования с использованием электрораспылительной ионизации (ESI) с использованием иона водорода (H⁺). Оптическую чистоту метил-(2S)-2,4-диметил-4-нитропентаноата определяли с использованием анализа хиральной газовой хроматографии (ГХ) на приборе Agilent 7890A/MSD 5975C, используя колонку Restek Rt-βDEXcst (30 м × 0,25 мм × 0,25 мкм_df), со скоростью потока 2,0 мл/мин (газ-носитель H₂), при температуре ввода 220°C и температуре в печи 120°C, 15 минут.

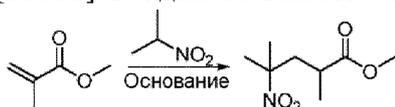
[00149] Соединения I, II, III и III-d могут быть получены любым подходящим способом в данной области техники, например, с помощью публикаций PCT № WO 2011/133751 и WO 2015/160787 и патента США № 8865902.

[00150] Пример 1: Синтез Соединения I

[00151] Часть А: Синтез (4S)-2,2,4-триметилпирролидина гидрохлорида



[00152] Стадия 1: Синтез метил-2,4-диметил-4-нитропентаноата



[00153] Тетрагидрофуран (ТГФ, 4,5 л) добавляли в стеклянный реактор объемом 20 л и перемешивали в атмосфере N₂ при комнатной температуре. 2-Нитропропан (1,5 кг, 16,83 моль) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU) (1,282 кг, 8,42 моль) затем загружали в реактор и температуру в рубашке повышали до 50°C. Как только содержимое реактора приближалось к 50°C, более 100 минут медленно добавляли метилметакрилат (1,854 кг, 18,52 моль). Температуру реакции поддерживали на уровне или близко к 50°C в

течение 21 часа. Реакционную смесь концентрировали *под вакуумом*, затем переносили обратно в реактор и разбавляли метил-*трет*-бутиловым эфиром (МТБЭ) (14 л). Добавляли 2 М HCl (7,5 л) и данную смесь перемешивали в течение 5 минут, затем оставляли отстояться. Были видны два прозрачных слоя - нижняя желтая водная фаза и верхняя зеленая органическая фаза. Водный слой удаляли и органический слой снова перемешивали с 2 М HCl (3 л). После разделения промывные растворы HCl рекомбинировали и перемешивали с МТБЭ (3 л) в течение 5 минут. Водный слой удаляли и все органические слои объединяли в реакторе и перемешивали с водой (3 л) в течение 5 минут. После разделения органические слои концентрировали *под вакуумом* с получением мутного зеленого масла. Его высушивали над MgSO₄ и отфильтровывали с получением метил-2,4-диметил-4-нитропентаноата в виде прозрачного зеленого масла (3,16 кг, выход 99%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 3,68 (с, 3H), 2,56-2,35 (м, 2H), 2,11-2,00 (м, 1H), 1,57 (с, 3H), 1,55 (с, 3H), 1,19 (д, J= 6,8 Гц, 3H).

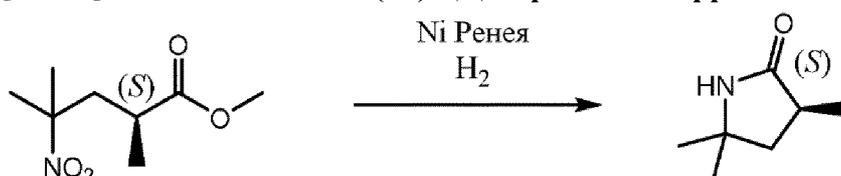
[00154] Стадия 2: Синтез метил-(2S)-2,4-диметил-4-нитропентаноата



[00155] В реактор загружали очищенную воду (2090 л; 10 об.) и затем одноосновный фосфат калия (27 кг, 198,4 моль; 13 г/л для загрузки воды). pH содержимого реактора довели до 6,5 (±0,2) с помощью 20% (масс./об.) раствора карбоната калия. В реактор загружали рацемический метил-2,4-диметил-4-нитропентаноат (209 кг; 1104,6 моль) и липазу Palatase 20000L (13 л, 15,8 кг; 0,06 об.).

[00156] Реакционную смесь довели до 32±2°C, и перемешивали в течение 15-21 часа, и поддерживали pH 6,5, используя показатель pH с автоматическим добавлением 20% раствора карбоната калия. Когда рацемический исходный материал был превращен в >98% э.и. S-энантиомера, как определено с помощью хиральной ГХ, внешний нагрев отключали. Затем в реактор загружали МТБЭ (35 л; 5 об.) и водный слой экстрагировали МТБЭ (3 раза, 400-1000 л). Объединенные органические экстракты промывали водным Na₂CO₃ (4 раза, 522 л, 18% масс./масс. 2,5 об.), водой (523 л; 2,5 об.) и 10% водным NaCl (314 л, 1,5 об.). Органический слой концентрировали *под вакуумом* с получением метил-(2S)-2,4-диметил-4-нитропентаноата в виде подвижного желтого масла (>98% э.и., 94,4 кг; выход 45%).

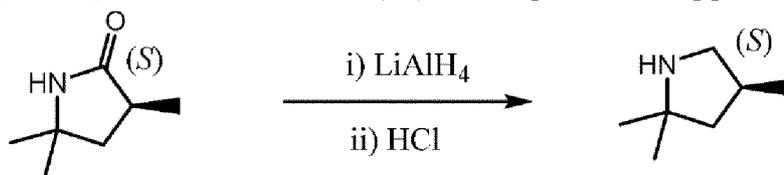
[00157] Стадия 3: Синтез (3S)-3,5,5-триметилпирролидин-2-она



[00158] Реактор объемом 20 л продували N₂. В сосуд последовательно загружали промытый деионизированной водой влажный Ni Ренея® (марка 2800, 250 г), метил-(2S)-

2,4-диметил-4-нитропентаноат (1741 г, 9,2 моль) и этанол (13,9 л, 8 об.) Реакционную смесь перемешивали при 900 об/мин и реактор продували H_2 и поддерживали при $\square 2,5$ бар. Реакционную смесь затем нагревали до $60^\circ C$ в течение 5 часов. Реакционную смесь охлаждали и отфильтровывали для удаления никеля Ренея и твердый осадок промывали этанолом (3,5 л, 2 об.). Этанольный раствор продукта объединяли со второй порцией равного объема и концентрировали *под вакуумом* для уменьшения до минимального объема этанола ($\square 1,5$ объема). Добавляли гептан (2,5 л) и суспензию снова концентрировали до $\square 1,5$ объема. Это повторяли 3 раза; полученную суспензию охлаждали до $0-5^\circ C$, отфильтровывали под вакуумом и промывали гептаном (2,5 л). Продукт высушивали под вакуумом в течение 20 минут, затем переносили в сушильные лотки и сушили в вакуумной печи при $40^\circ C$ в течение ночи с получением (3S)-3,5,5-триметилпирролидин-2-она в виде белого кристаллического твердого вещества (2,042 кг, 16,1 моль, 87%). 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 6,39 (с, 1H), 2,62 (ддк, J= 9,9, 8,6, 7,1 Гц, 1H), 2,17 (дд, J= 12,4, 8,6 Гц, 1H), 1,56 (дд, J= 12,5, 9,9 Гц, 1H), 1,31 (с, 3H), 1,25 (с, 3H), 1,20 (д, J= 7,1 Гц, 3H).

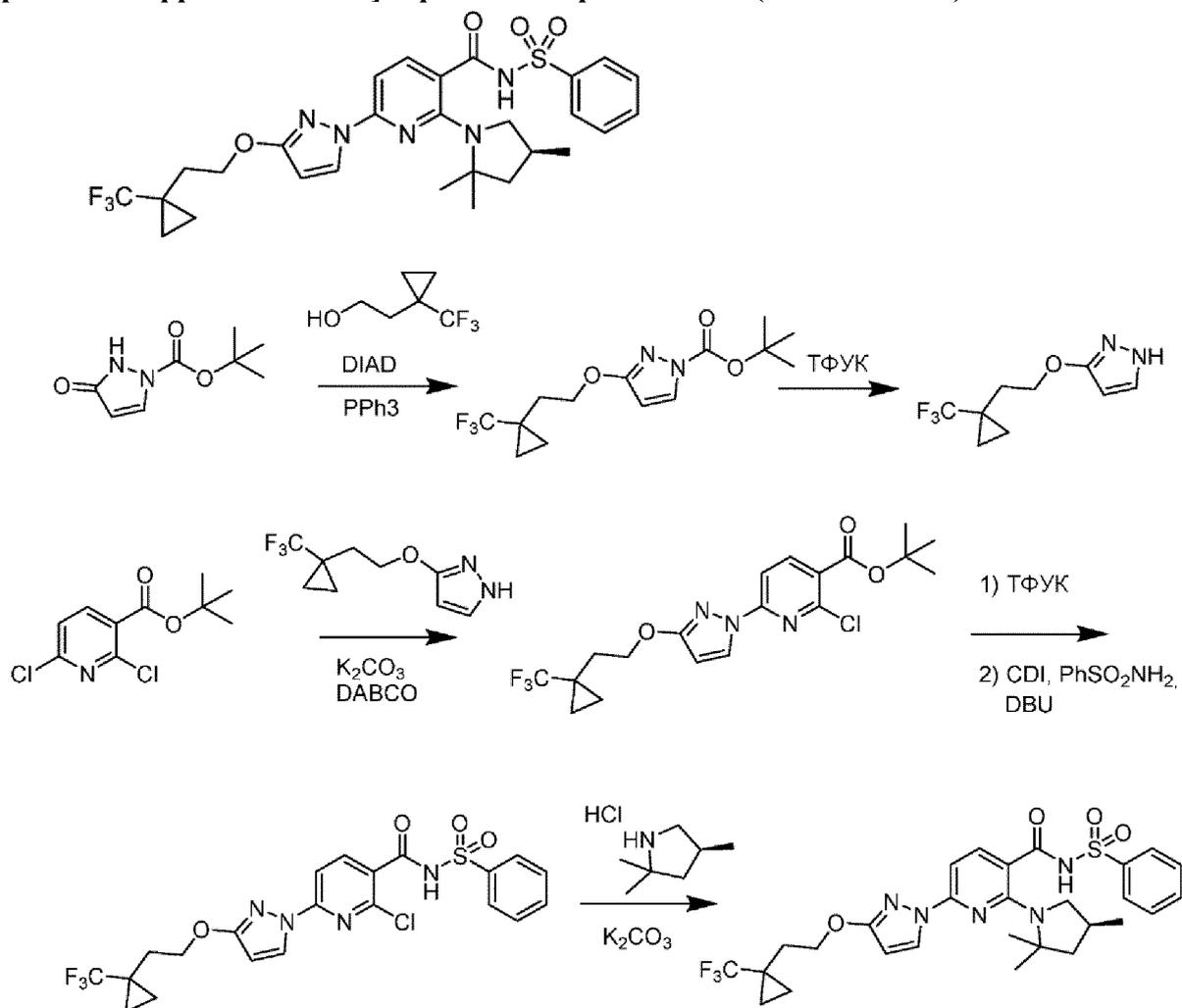
[00159] Стадия 4: Синтез (4S)-2,2,4-триметилпирролидина гидрохлорида



[00160] В эмалированный реактор объемом 120 л загружали гранулы литийалюминийгидрида (2,5 кг, 66 моль) и сухой ТГФ (60 л) и нагревали до $30^\circ C$. В полученную суспензию загружали (S)-3,5,5-триметилпирролидин-2-он (7,0 кг, 54 моль) в ТГФ (25 л) более 2 часов, поддерживая температуру реакции от 30 до $40^\circ C$. После завершения добавления температуру реакции повышали до $60-63^\circ C$ и поддерживали в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до $22^\circ C$, затем осторожно гасили с помощью добавления этилацетата (EtOAc) (1,0 л, 10 моль) с последующим добавлением смеси ТГФ (3,4 л) и воды (2,5 кг, 2,0 экв.) и затем смеси воды (1,75 кг) с 50% водным гидроксидом натрия (750 г, 2 экв. воды с 1,4 экв. гидроксида натрия относительно алюминия) с последующим добавлением 7,5 л воды. После завершения добавления реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и твердое вещество удаляли фильтрованием, и промывали ТГФ (3×25 л). Фильтрат и промывные растворы объединяли и обрабатывали 5,0 л (58 моль) водной 37% HCl (1,05 экв.), поддерживая температуру ниже $30^\circ C$. Полученный раствор концентрировали вакуумной перегонкой до образования суспензии. Добавляли изопропанол (8 л) и раствор концентрировали почти до сухости путем вакуумной перегонки. Добавляли изопропанол (4 л) и продукт суспендировали с помощью нагревания до приблизительно $50^\circ C$. Добавляли МТБЭ (6 л) и суспензию охлаждали до $2-5^\circ C$. Продукт собирали фильтрованием, и промывали 12 л МТБЭ, и высушивали в вакуумной печи ($55^\circ C/300$ торр/выпуск N_2) с получением (4S)-2,2,4-триметилпирролидин \square HCl в виде белого кристаллического твердого вещества (6,21 кг,

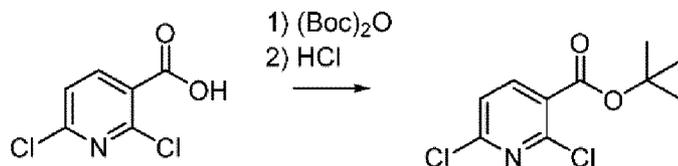
выход 75%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,34 (уш.д, 2H), 3,33 (дд, $J=11,4, 8,4$ Гц, 1H), 2,75 (дд, $J=11,4, 8,6$ Гц, 1H), 2,50-2,39 (м, 1H), 1,97 (дд, $J=12,7, 7,7$ Гц, 1H), 1,42 (с, 3H), 1,38 (дд, $J=12,8, 10,1$ Гц, 1H), 1,31 (с, 3H), 1,05 (д, $J=6,6$ Гц, 3H).

[00161] **Часть В: Синтез N-(бензолсульфонил)-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (Соединение I)**



[00162] **Синтез исходных материалов:**

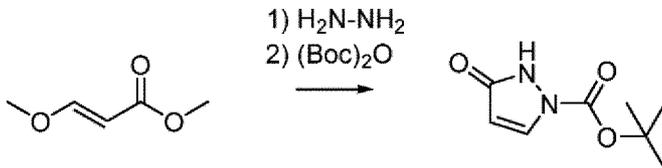
[00163] **Синтез *трет*-бутил-2,6-дихлорпиридин-3-карбоксилата**



[00164] Раствор 2,6-дихлорпиридин-3-карбоновой кислоты (10 г, 52,08 ммоль) в ТГФ (210 мл) последовательно обрабатывали ди-*трет*-бутилдикарбонатом (17 г, 77,89 ммоль) и 4-(диметиламино)пиридином (3,2 г, 26,19 ммоль) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. В этот момент добавляли 1 N HCl (400 мл) и смесь интенсивно перемешивали в течение приблизительно 10 минут. Продукт экстрагировали этилацетатом (2×300 мл), и объединенные органические слои промывали водой (300 мл) и

солевым раствором (150 мл), и высушивали над сульфатом натрия, и концентрировали при пониженном давлении с получением 12,94 г (выход 96%) *трет*-бутил-2,6-дихлорпиридин-3-карбоксилата в виде бесцветного масла. ESI-MS m/z вычисл. 247,02, найдено 248,1 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,27 минуты. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) м.д. 1,60 (с, 9H), 7,30 (д, J= 7,9 Гц, 1H), 8,05 (д, J= 8,2 Гц, 1H).

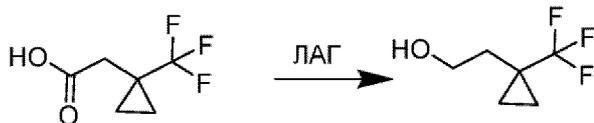
[00165] Синтез *трет*-бутил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразол-1-карбоксилата



[00166] Запускали контролируемый реактор Syrris объемом 50 л и рубашку устанавливали до 20°C при перемешивании 150 об/мин, нагревании с обратным холодильником (10°C) и продувании азотом. Добавляли MeOH (2,860 л) и метил-(E)-3-метоксипроп-2-еноат (2,663 кг, 22,76 моль) и реактор закрывали крышкой. Реакционную смесь нагревали до внутренней температуры 40°C и систему устанавливали для поддержания температуры рубашки 40°C. Гидразин гидрат (1300 г, 55% масс./масс., 22,31 моль) добавляли порциями через капельную воронку более 30 мин. Реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до 20°C и порциями добавляли триэтиамин (2,483 кг, 3,420 л, 24,54 моль), поддерживая температуру реакции <30°C. Раствор Вос ангидрида (4,967 кг, 5,228 л, 22,76 моль) в MeOH (2,860 л) добавляли порциями, поддерживая температуру <45°C. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Реакционный раствор частично концентрировали для удаления MeOH, что приводило к образованию прозрачного светло-янтарного масла. Полученное масло переносили в реактор объемом 50 л, перемешивали и добавляли воду (7,150 л) и гептан (7,150 л). Добавления вызывали выпадение небольшого количества продукта. Водный слой сливали в чистый контейнер и поверхность раздела и гептановый слой отфильтровывали для отделения твердого вещества (продукта). Водный слой переносили обратно в реактор и собранное твердое вещество помещали обратно в реактор и смешивали с водным слоем. Капельную воронку добавляли в реактор и загружали уксусной кислотой (1,474 кг, 1,396 л, 24,54 моль) и добавляли по каплям. Рубашку устанавливали до 0°C, чтобы поглотить экзотермический эффект. После завершения добавления (pH=5) реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Твердое вещество собирали фильтрованием, и промывали водой (7,150 л), и второй раз промывали водой (3,575 л). Кристаллическое твердое вещество переносили в 20 л сосуд с роторным испарителем и добавляли гептан (7,150 л). Смесь суспендировали при 45°C в течение 30 минут и 1-2 объема растворителя отгоняли. Суспензию в колбе с роторным испарителем отфильтровывали и твердые вещества промывали гептаном (3,575 л). Твердое вещество дополнительно высушивали *под вакуумом* (50°C, 15 мбар) с получением *трет*-бутил-5-оксо-1H-пиразол-2-карбоксилата (2921 г, 71%) в виде грубого кристаллического твердого

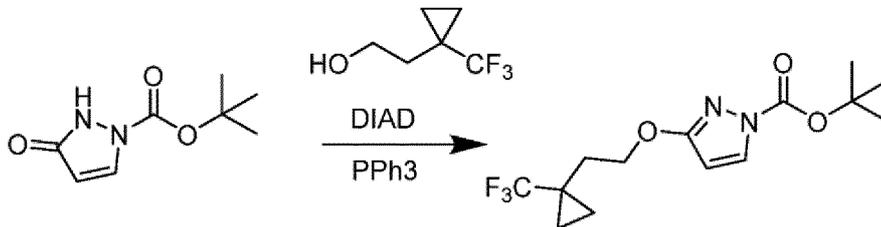
вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,95 (с, 1H), 7,98 (д, $J = 2,9$ Гц, 1H), 5,90 (д, $J = 2,9$ Гц, 1H), 1,54 (с, 9H).

[00167] Синтез 2-[1-(трифторметил)циклопропил]этанола



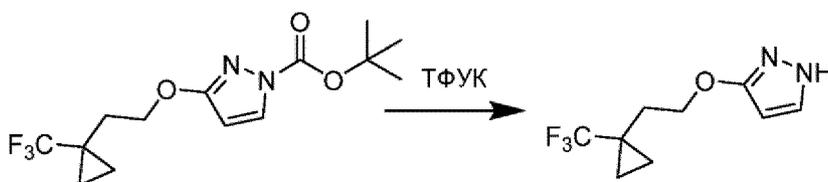
[00168] К раствору литийалюминийгидрида (293 мг, 7,732 ммоль) в ТГФ (10,00 мл) на ледяной бане добавляли по каплям 2-[1-(трифторметил)циклопропил]уксусную кислоту (1,002 г, 5,948 ммоль) в ТГФ (3,0 мл) в течение 30 минут, поддерживая температуру реакции ниже 20°C . Смесь оставляли постепенно нагреваться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 18 ч. Смесь охлаждали на ледяной бане и последовательно гасили водой (294 мг, 295 мкл, 16,36 ммоль), NaOH (297 мкл 6 М, 1,784 ммоль) и затем водой (884,0 мкл, 49,07 ммоль) с получением гранулированного твердого вещества в смеси. Твердое вещество отфильтровывали, используя целит, и осадок промывали эфиром. Фильтрат дополнительно высушивали над MgSO_4 , отфильтровывали и концентрировали под вакуумом с получением продукта с остаточным ТГФ и эфиром. Смесь брали непосредственно в следующую стадию без дополнительной очистки.

[00169] Стадия 1: *трет*-бутил-3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-карбоксилат



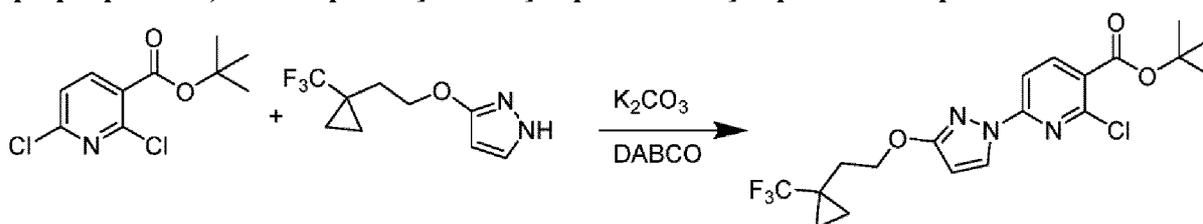
[00170] *трет*-Бутил-5-оксо-1H-пиразол-2-карбоксилат (1,043 г, 5,660 ммоль), 2-[1-(трифторметил)циклопропил]этанол (916 мг, 5,943 ммоль) и трифенилфосфин (1,637 г, 6,243 ммоль) объединяли в ТГФ (10,48 мл) и реакционную смесь охлаждали на ледяной бане. К реакционной смеси по каплям добавляли диизопропилазодикарбоксилат (1,288 г, 1,254 мл, 6,368 ммоль) и реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 16 часов. Смесь испаряли и полученный материал распределяли между этилацетатом (30 мл) и 1 N гидроксидом натрия (30 мл). Органический слой отделяли, промывали солевым раствором (30 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом этилацетат в гексане (0-30%) с получением *трет*-бутил-3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-карбоксилата (1,03 г, 57%). ESI-MS m/z вычисл. 320,13, найдено 321,1 ($\text{M}+1$) $^+$; время удерживания: 0,72 минуты.

[00171] Стадия 2: 3-[2-[1-(Трифторметил)циклопропил]этокси]-1H-пиразол



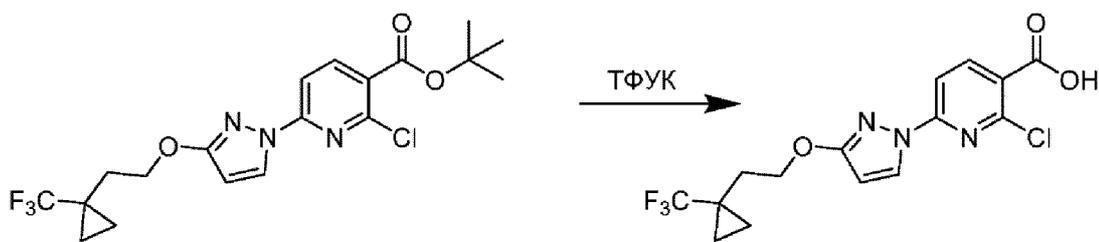
[00172] *tert*-Бутил-3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-карбоксилат (1,03 г, 3,216 ммоль) растворяли в дихлорметане (10,30 мл) с трифторуксусной кислотой (2,487 мл, 32,16 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь испаряли и полученное масло распределяли между этилацетатом (10 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и испаряли с получением 3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1Н-пиразола (612 мг, 86%). ESI-MS m/z вычисл. 220,08, найдено 221,0 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,5 минуты. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,86 (с, 1H), 7,50 (т, $J=2,1$ Гц, 1H), 5,63 (т, $J=2,3$ Гц, 1H), 4,14 (т, $J=7,1$ Гц, 2H), 2,01 (т, $J=7,1$ Гц, 2H), 0,96-0,88 (м, 2H), 0,88-0,81 (м, 2H).

[00173] Стадия 3: *tert*-Бутил-2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилат



[00174] *tert*-Бутил-2,6-дихлорпиридин-3-карбоксилат (687 мг, 2,770 ммоль), 3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1Н-пиразол (610 мг, 2,770 ммоль) и свежемолотый карбонат калия (459 мг, 3,342 ммоль) объединяли в безводном ДМСО (13,75 мл). Добавляли 1,4-диазабисцикло[2.2.2]октан (DABCO, 62 мг, 0,5540 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и перемешивали в течение 15 минут. Полученное твердое вещество собирали и промывали водой. Твердое вещество растворяли в дихлорметане и высушивали над сульфатом магния. Смесь отфильтровывали и концентрировали с получением *tert*-бутил-2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилата (1,01 г, 84%). ESI-MS m/z вычисл. 431,12, найдено 432,1 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,88 минуты.

[00175] Стадия 4: 2-Хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновая кислота



[00176]

tert-Бутил-2-хлор-6-[3-[2-[1-

(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилат (1,01 г, 2,339 ммоль) и трифторуксусную кислоту (1,8 мл, 23,39 ммоль) объединяли в дихлорметане (10 мл) и нагревали при 40°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали. Добавляли гексан и смесь снова концентрировали с получением 2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (873 мг, 99%) ESI-MS m/z вычисл. 375,06, найдено 376,1 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,69 минуты.

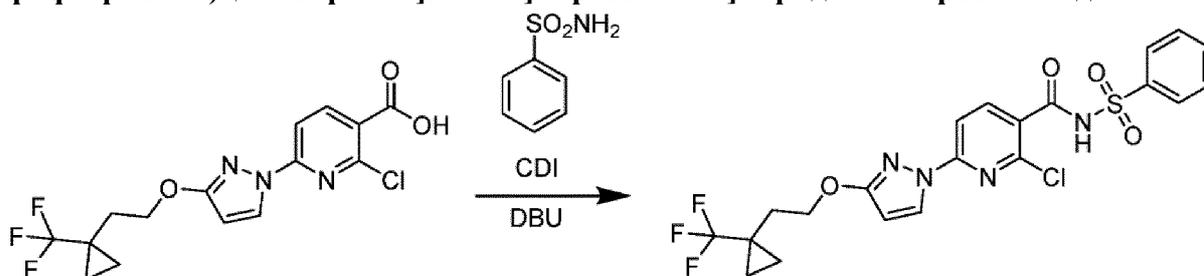
[00177]

Стадия

5:

N-(Бензолсульфонил)-2-хлор-6-[3-[2-[1-

(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид



[00178] Раствор 2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (0,15 г, 0,3992 ммоль) и карбонилдиимидазола (77 мг, 0,4790 ммоль) в ТГФ (2,0 мл) перемешивали в течение одного часа и добавляли бензолсульфонамид (81 мг, 0,5190 ммоль) и DBU (72 мкл, 0,4790 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов, подкисляли 1 М водной лимонной кислотой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты высушивали над сульфатом натрия и испаряли. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом метанол в дихлорметане (0-5%), с получением N-(бензолсульфонил)-2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (160 мг, 78%). ESI-MS m/z вычисл. 514,07, найдено 515,1 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,74 минуты.

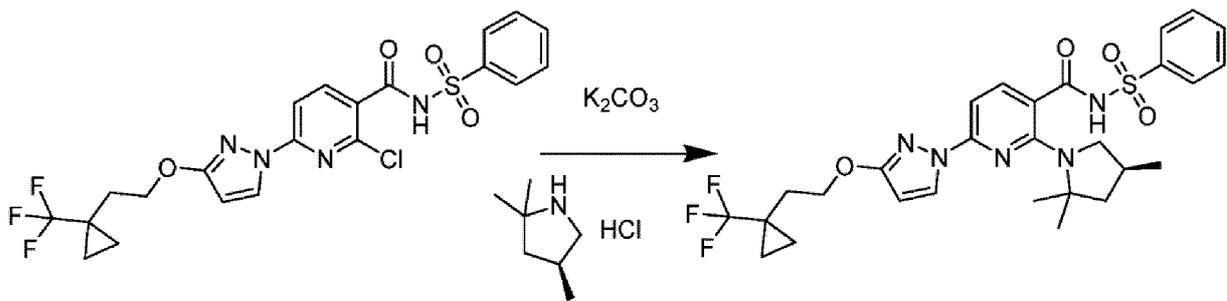
[00179]

Стадия

6:

N-(бензолсульфонил)-6-[3-[2-[1-

(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид



[00180] Смесь N-(бензолсульфонил)-2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (160 мг, 0,3107 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпирролидина соли гидрохлорида (139 мг, 0,9321 ммоль) и карбоната калия (258 мг, 1,864 ммоль) в ДМСО (1,5 мл) перемешивали при 130°C в течение 17 часов. Реакционную смесь подкисляли 1 М водной лимонной кислотой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты высушивали над сульфатом натрия и испаряли с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой, используя градиент 10-99% ацетонитрила в 5 мМ водной HCl, с получением N-(бензолсульфонил)-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (87 мг, 47%). ESI-MS m/z вычисл. 591,21, найдено 592,3 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,21 минуты. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,48 (с, 1H), 8,19 (д, J= 2,8 Гц, 1H), 8,04-7,96 (м, 2H), 7,81 (д, J= 8,2 Гц, 1H), 7,77-7,70 (м, 1H), 7,70-7,62 (м, 2H), 6,92 (д, J= 8,2 Гц, 1H), 6,10 (д, J= 2,8 Гц, 1H), 4,31 (т, J= 7,0 Гц, 2H), 2,42 (т, J= 10,5 Гц, 1H), 2,28 (дд, J= 10,2, 7,0 Гц, 1H), 2,17-2,01 (м, 3H), 1,82 (дд, J= 11,9, 5,5 Гц, 1H), 1,52 (д, J= 9,4 Гц, 6H), 1,36 (т, J= 12,1 Гц, 1H), 1,01-0,92 (м, 2H), 0,92-0,85 (м, 2H), 0,65 (д, J= 6,3 Гц, 3H).

[00181] Получение высушенной распылением дисперсии (SDD) Соединения I

[00182] Высушенную распылением дисперсию Соединения I получали с использованием Buchi Mini Spray Dryer B290. НРМСАС-HG (6,0 грамм) растворяли в 200 мл MeOH/ДХМ (1/1), и добавляли Соединение I (6,0 г), и перемешивали в течение 30 минут с образованием прозрачного раствора. Полученный раствор сушили распылением при следующих условиях, что приводило к получению высушенной распылением дисперсии 50% Соединения I/50% НРМСАС-HG (выход: 80%, загрузка твердого вещества: 6%).

	Условия
Температура на входе (°C)	77
Температура на выходе (°C)	39
Давление азота (фунт/кв. дюйм)	95
Аспиратор (%)	100
Насос (%)	30
Ротаметр (мм)	60

Давление фильтра (мБар)	-50
Температура конденсатора (°C)	-10

[00183] **Порошковая рентгеновская дифракция**

[00184] Измерения порошковой рентгеновской дифракции проводили с использованием дифрактометра PANalytical's X-pert Pro при комнатной температуре с излучением меди (1,54060 Å). Система коллимации падающего пучка состояла из переменной щели расходимости для обеспечения постоянной освещенной длины на образце и на стороне отраженного пучка; был использован быстрый линейный твердотельный детектор с активной длиной 2,12 градуса 2 тета, измеренной в режиме сканирования. Образец порошка был упакован в вогнутой области с низким уровнем кремниевого держателя, и было проведено вращение для достижения лучшей статистики. Симметричное сканирование измеряли от 4 до 40 градусов 2 тета с размером шага 0,017 градуса и временем шага сканирования 15,5 с.

[00185] На Фигуре 1 показан спектр XRPD SDD 50% Соединения I в HPMCAS-HG и показано, что соединение I является аморфным в SDD.

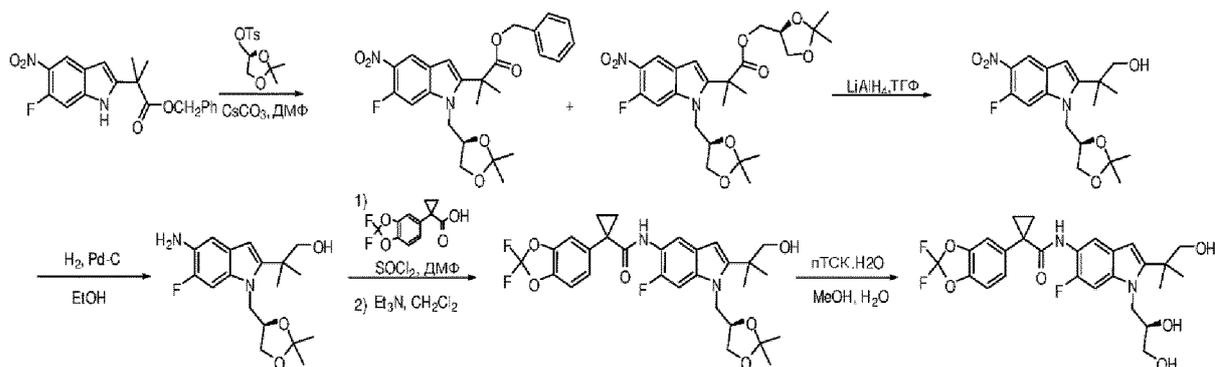
[00186] **Модулированная дифференциальная сканирующая калориметрия (МДСК)**

[00187] МДСК использовали для определения температуры стеклования аморфного материала. МДСК проводили с использованием дифференциального сканирующего калориметра TA Discovery DSC (TA Instruments, New Castle, DE). Прибор был откалиброван с помощью индия. Образцы приблизительно 1-3 мг взвешивали в герметичные сосуды, которые были закрыты с использованием крышек с одним отверстием. Образец МДСК сканировали при температуре от -20°C до 210°C со скоростью нагревания 2°C/мин с модуляцией +/- 1°C в течение 1 минуты. Данные собирали и анализировали с помощью программного обеспечения TA Instruments Trios (TA Instruments, New Castle, DE).

[00188] На Фигуре 2 показан спектр МДСК SDD 50% Соединения I в HPMCAS-HG и показано, что SDD имеет начальную температуру приблизительно 75,6°C, среднюю температуру приблизительно 82,7°C и температурную коррекцию приблизительно 89,7°C.

[00189] **Пример 2: Синтез**

Соединения II: (R)-1-(2,2-Дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-N-(1-(2,3-дигидроксипропил)-6-фтор-2-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-1H-индол-5-ил)циклопропанкарбоксамид



[00190] Стадия 1: **(R)-Бензил-2-(1-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил)-6-фтор-5-нитро-1H-индол-2-ил)-2-метилпропаноат и ((S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил-2-(1-(((R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил)-6-фтор-5-нитро-1H-индол-2-ил)-2-метилпропаноат**

[00191] Карбонат цезия (8,23 г, 25,3 ммоль) добавляли к смеси бензил-2-(6-фтор-5-нитро-1H-индол-2-ил)-2-метилпропаноата (3,0 г, 8,4 ммоль) и (S)-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил-4-метилбензолсульфоната (7,23 г, 25,3 ммоль) в ДМФ (17 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 46 часов в атмосфере азота. Затем смесь распределяли между этилацетатом и водой. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные этилацетатные слои промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, отфильтровывали и концентрировали. Неочищенный продукт, вязкое коричневое масло, которое содержит оба продукта, показанные выше, брали непосредственно в следующую стадию без дополнительной очистки. (R)-Бензил-2-(1-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил)-6-фтор-5-нитро-1H-индол-2-ил)-2-метилпропаноат, ESI-MS m/z вычисл. 470,2, найдено 471,5 (M+1)⁺. Время удерживания 2,20 минуты. ((S)-2,2-Диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил-2-(1-(((R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил)-6-фтор-5-нитро-1H-индол-2-ил)-2-метилпропаноат, ESI-MS m/z вычисл. 494,5, найдено 495,7 (M+1)⁺. Время удерживания 2,01 минуты.

[00192] Стадия 2: **(R)-2-(1-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил)-6-фтор-5-нитро-1H-индол-2-ил)-2-метилпропан-1-ол**

[00193] Неочищенную реакционную смесь, полученную в стадии (A), растворяли в ТГФ (42 мл) и охлаждали на ледяной бане. LiAlH₄ (16,8 мл 1 М раствора, 16,8 ммоль) добавляли по каплям. После завершения добавления смесь перемешивали в течение дополнительных 5 минут. Реакционную смесь гасили добавлением воды (1 мл), 15%-ного раствора NaOH (1 мл) и затем воды (3 мл). Смесь отфильтровывали через целит и твердые вещества промывали ТГФ и этилацетатом. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (30-60% этилацетат-гексан) с получением (R)-2-(1-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил)-6-фтор-5-нитро-1H-индол-2-ил)-2-метилпропан-1-ола в виде коричневого масла (2,68 г, 87% за 2 стадии). ESI-MS m/z вычисл. 366,4, найдено 367,3 (M+1)⁺. Время удерживания 1,68 минуты. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,34 (д, J= 7,6 Гц, 1H), 7,65 (д, J= 13,4 Гц, 1H), 6,57 (с, 1H), 4,94 (т, J= 5,4 Гц, 1H), 4,64-4,60

(м, 1H), 4,52-4,42 (м, 2H), 4,16-4,14 (м, 1H), 3,76-3,74 (м, 1H), 3,63-3,53 (м, 2H), 1,42 (с, 3H), 1,38-1,36 (м, 6H) и 1,19 (с, 3H) м.д.

[00194] **Стадия 3: (R)-2-(5-амино-1-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил)-6-фтор-1H-индол-2-ил)-2-метилпропан-1-ол**

[00195] (R)-2-(1-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил)-6-фтор-5-нитро-1H-индол-2-ил)-2-метилпропан-1-ол (2,5 г, 6,82 ммоль) растворяли в этаноле (70 мл) и реакционную смесь продували N₂. Затем добавляли Pd-C (250 мг, 5% масс.). Реакционную смесь снова продували азотом и затем перемешивали в атмосфере H₂ (атм). Через 2,5 часа наблюдали только частичное превращение в продукт с помощью ЖХМС. Реакционную смесь отфильтровывали через целит и концентрировали. Остаток повторно подвергали условиям, указанным выше. Через 2 часа ЖХМС показала полное превращение в продукт. Реакционную смесь отфильтровывали через целит. Фильтрат концентрировали с получением продукта в виде черного твердого вещества (1,82 г, 79%). ESI-MS m/z вычисл. 336,2, найдено 337,5 (M+1)⁺. Время удерживания 0,86 минуты. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,17 (д, J= 12,6 Гц, 1H), 6,76 (д, J= 9,0 Гц, 1H), 6,03 (с, 1H), 4,79-4,76 (м, 1H), 4,46 (с, 2H), 4,37-4,31 (м, 3H), 4,06 (дд, J= 6,1, 8,3 Гц, 1H), 3,70-3,67 (м, 1H), 3,55-3,52 (м, 2H), 1,41 (с, 3H), 1,32 (с, 6H) и 1,21 (с, 3H) м.д.

[00196] **Стадия 4: (R)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-N-(1-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил)-6-фтор-2-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-1H-индол-5-ил)циклопропанкарбоксамид**

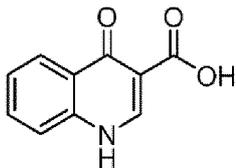
[00197] ДМФ (3 капли) добавляли к перемешиваемой смеси 1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)циклопропанкарбоновой кислоты (1,87 г, 7,7 ммоль) и тионилхлорида (1,30 мл, 17,9 ммоль). Через 1 час образовывался прозрачный раствор. Раствор концентрировали под вакуумом, и затем добавляли толуол (3 мл), и смесь снова концентрировали. Стадию толуола повторяли еще раз и остаток помещали под высокий вакуум на 10 минут. Хлорангидрид затем растворяли в дихлорметане (10 мл) и добавляли к смеси (R)-2-(5-амино-1-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил)-6-фтор-1H-индол-2-ил)-2-метилпропан-1-ола (1,8 г, 5,4 ммоль) и триэтиламина (2,24 мл, 16,1 ммоль) в дихлорметане (45 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь промывали 1 N раствором HCl, насыщенным раствором NaHCO₃ и соевым раствором, высушивали над MgSO₄ и концентрировали с получением продукта в виде черного пенистого твердого вещества (3 г, 100%). ESI-MS m/z вычисл. 560,6, найдено 561,7 (M+1)⁺. Время удерживания 2,05 минуты. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,31 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,42-7,40 (м, 2H), 7,34-7,30 (м, 3H), 6,24 (с, 1H), 4,51-4,48 (м, 1H), 4,39-4,34 (м, 2H), 4,08 (дд, J= 6,0, 8,3 Гц, 1H), 3,69 (т, J= 7,6 Гц, 1H), 3,58-3,51 (м, 2H), 1,48-1,45 (м, 2H), 1,39 (с, 3H), 1,34-1,33 (м, 6H), 1,18 (с, 3H) и 1,14-1,12 (м, 2H) м.д.

[00198] **Стадия 5: (R)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-N-(1-(2,3-дигидроксипропил)-6-фтор-2-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-1H-индол-5-ил)циклопропанкарбоксамид**

[00199] (R)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-N-(1-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил)-6-фтор-2-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-1H-индол-5-ил)циклопропанкарбоксамид (3,0 г, 5,4 ммоль) растворяли в метаноле (52 мл). Добавляли воду (5,2 мл) с последующим добавлением п-TsOH.H₂O (204 мг, 1,1 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 45 минут. Раствор концентрировали и затем распределяли между этилацетатом и насыщенным раствором NaHCO₃. Этилацетатный слой высушивали над MgSO₄ и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (50-100% этилацетат-гексан) с получением продукта в виде кремового пенистого твердого вещества. (1,3 г, 47%, э.и. >98% с помощью СФХ). ESI-MS m/z вычисл. 520,5, найдено 521,7 (M+1)⁺. Время удерживания 1,69 минуты. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,31 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,42-7,38 (м, 2H), 7,33-7,30 (м, 2H), 6,22 (с, 1H), 5,01 (д, J= 5,2 Гц, 1H), 4,90 (т, J= 5,5 Гц, 1H), 4,75 (т, J= 5,8 Гц, 1H), 4,40 (дд, J= 2,6, 15,1 Гц, 1H), 4,10 (дд, J= 8,7, 15,1 Гц, 1H), 3,90 (с, 1H), 3,65-3,54 (м, 2H), 3,48-3,33 (м, 2H), 1,48-1,45 (м, 2H), 1,35 (с, 3H), 1,32 (с, 3H) и 1,14-1,11 (м, 2H) м.д.

[00200] **Пример 3: Синтез Соединения III: N-(2,4-ди-*tert*-бутил-5-гидроксифенил)-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксамид**

[00201] **Часть А: Синтез 4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты**



[00202] **Стадия 1: Диэтиловый эфир 2-фениламинометиленмалоновой кислоты**

[00203] Смесь анилина (25,6 г, 0,275 моль) и диэтил-2-(этоксиметил)малоната (62,4 г, 0,288 моль) нагревали при 140-150°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и высушивали при пониженном давлении с получением диэтилового эфира 2-фениламинометиленмалоновой кислоты в виде твердого вещества, которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 11,00 (д, 1H), 8,54 (д, J= 13,6 Гц, 1H), 7,36-7,39 (м, 2H), 7,13-7,17 (м, 3H), 4,17-4,33 (м, 4H), 1,18-1,40 (м, 6H).

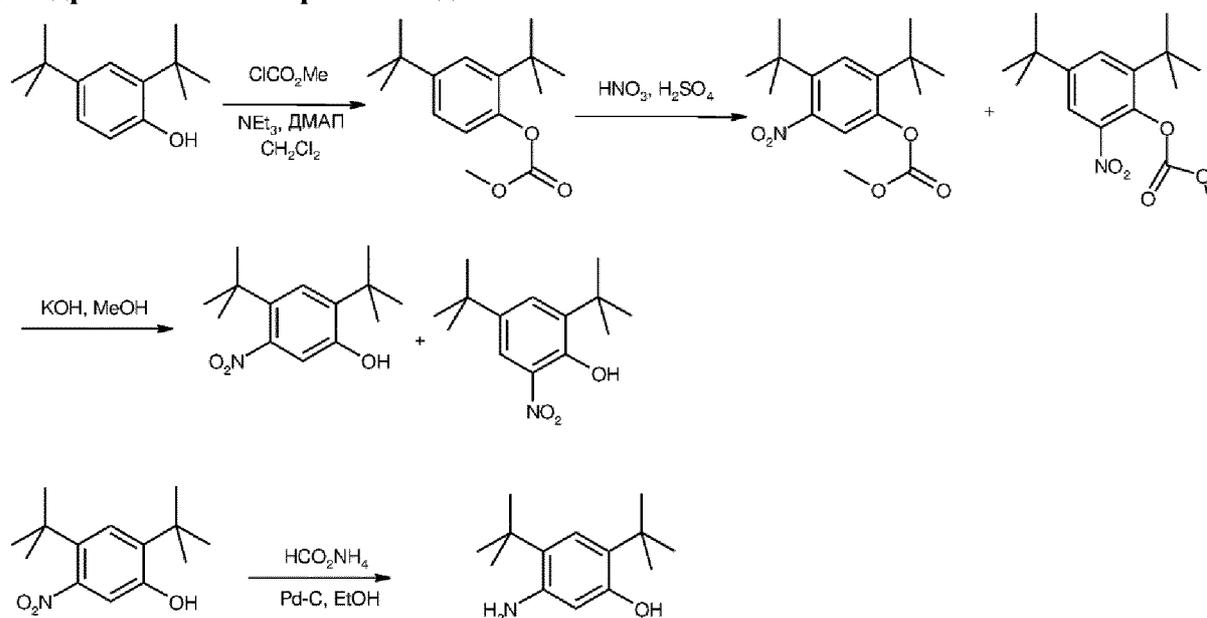
[00204] **Стадия 2: Этиловый эфир 4-гидроксихинолин-3-карбоновой кислоты**

[00205] В трехгорлую колбу объемом 1 л, снабженную механической мешалкой, загружали диэтиловый эфир 2-фениламинометиленмалоновой кислоты (26,3 г, 0,100 моль), полифосфорную кислоту (270 г) и фосфорилхлорид (750 г). Смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение 4 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и отфильтровывали. Остаток обрабатывали водным раствором Na₂CO₃, отфильтровывали, промывали водой и высушивали. Этиловый эфир 4-гидроксихинолин-3-карбоновой кислоты получали в виде бледно-коричневого твердого вещества (15,2 г, 70%). Неочищенный продукт использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

[00206] **Стадия 3: 4-Оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота**

[00207] Этиловый эфир 4-гидроксихиолин-3-карбоновой кислоты (15 г, 69 ммоль) суспендировали в растворе гидроксида натрия (2 N, 150 мл) и перемешивали в течение 2 ч при нагревании с обратным холодильником. После охлаждения смесь отфильтровывали и фильтрат подкисляли до pH 4 с помощью 2 N HCl. Полученный осадок собирали фильтрованием, промывали водой и высушивали под вакуумом с получением 4-оксо-1,4-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты в виде бледно-белого твердого вещества (10,5 г, 92%). ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 15,34 (с, 1H), 13,42 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,28 (д, J= 8,0 Гц, 1H), 7,88 (м, 1H), 7,81 (д, J= 8,4 Гц, 1H), 7,60 (м, 1H).

[00208] **Часть В: Синтез N-(2,4-ди-*tert*-бутил-5-гидроксифенил)-4-оксо-1,4-дигидрохиолин-3-карбоксамид**



[00209] **Стадия 1: Метилловый эфир 2,4-ди-*tert*-бутилфенилового эфира угольной кислоты**

[00210] Метилхлорформиат (58 мл, 750 ммоль) добавляли по каплям к раствору 2,4-ди-*tert*-бутилфенола (103,2 г, 500 ммоль), Et₃N (139 мл, 1000 ммоль) и ДМАП (3,05 г, 25 ммоль) в дихлорметане (400 мл), охлажденном на ледяной бане до 0°C. Смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры при перемешивании в течение ночи, затем отфильтровывали через силикагель (приблиз. 1 л), используя 10% этилацетат-гексан (□4 л) в качестве элюента. Объединенные фильтраты концентрировали с получением метилового эфира 2,4-ди-*tert*-бутилфенилового эфира угольной кислоты в виде желтого масла (132 г, колич.). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,35 (д, J= 2,4 Гц, 1H), 7,29 (дд, J= 8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,06 (д, J= 8,4 Гц, 1H), 3,85 (с, 3H), 1,30 (с, 9H), 1,29 (с, 9H).

[00211] **Стадия 2: Метилловый эфир 2,4-ди-*tert*-бутил-5-нитрофенилового эфира угольной кислоты и метилловый эфир 2,4-ди-*tert*-бутил-6-нитрофенилового эфира угольной кислоты**

[00212] К перемешиваемой смеси метилового эфира 2,4-ди-*tert*-бутилфенилового эфира угольной кислоты (4,76 г, 180 ммоль) в конц. серной кислоте (2 мл), охлажденной

на ледяной бане, добавляли охлажденную смесь серной кислоты (2 мл) и азотной кислоты (2 мл). Добавление проводили медленно, чтобы температура реакции не превышала 50°C. Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 2 ч при нагревании до комнатной температуры. Затем реакционную смесь добавляли в ледяную воду и экстрагировали в диэтиловый эфир. Эфирный слой высушивали (MgSO₄), концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (0-10% этилацетат-гексан), получая смесь метилового эфира 2,4-ди-*трет*-бутил-5-нитрофенилового эфира угольной кислоты и метилового эфира 2,4-ди-*трет*-бутил-6-нитрофенилового эфира угольной кислоты в виде бледно-желтого твердого вещества (4,28 г), которое использовали непосредственно в следующей стадии.

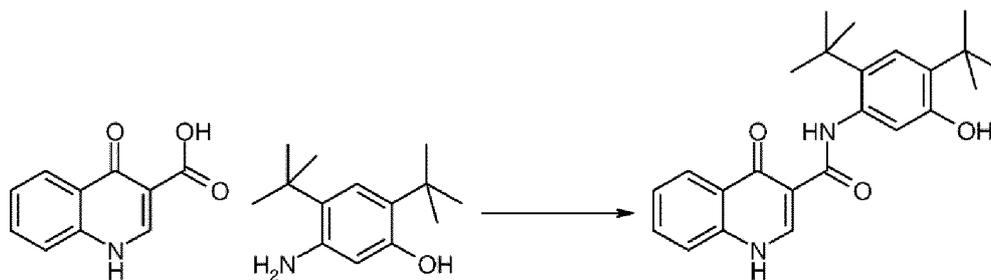
[00213] Стадия 3: 2,4-Ди-трет-бутил-5-нитрофенол и 2,4-ди-трет-бутил-6-нитрофенол

[00214] Смесь метилового эфира 2,4-ди-*трет*-бутил-5-нитрофенилового эфира угольной кислоты и метилового эфира 2,4-ди-*трет*-бутил-6-нитрофенилового эфира угольной кислоты (4,2 г, 14,0 ммоль) растворяли в MeOH (65 мл) перед добавлением KOH (2,0 г, 36 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем реакционную смесь подкисляли (pH 2-3) с помощью добавления конц. HCl и распределяли между водой и диэтиловым эфиром. Эфирный слой высушивали (MgSO₄), концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (0-5% этилацетат-гексан), получая 2,4-ди-*трет*-бутил-5-нитрофенол (1,31 г, 29% за 2 стадии) и 2,4-ди-*трет*-бутил-6-нитрофенол. 2,4-Ди-*трет*-бутил-5-нитрофенол: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,14 (с, 1H, OH), 7,34 (с, 1H), 6,83 (с, 1H), 1,36 (с, 9H), 1,30 (с, 9H). 2,4-Ди-*трет*-бутил-6-нитрофенол: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 11,48 (с, 1H), 7,98 (д, J= 2,5 Гц, 1H), 7,66 (д, J= 2,4 Гц, 1H), 1,47 (с, 9H), 1,34 (с, 9H).

[00215] Стадия 4: 5-Амино-2,4-ди-трет-бутилфенол

[00216] К раствору при нагревании с обратным холодильником 2,4-ди-*трет*-бутил-5-нитрофенола (1,86 г, 7,40 ммоль) и формиата аммония (1,86 г) в этаноле (75 мл) добавляли Pd-5% масс. на активированном угле (900 мг). Реакционную смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 2 ч, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит. Целит промывали метанолом и объединенные фильтраты концентрировали с получением 5-амино-2,4-ди-*трет*-бутилфенола в виде серого твердого вещества (1,66 г, колич.). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,64 (с, 1H, OH), 6,84 (с, 1H), 6,08 (с, 1H), 4,39 (с, 2H, NH₂), 1,27 (м, 18H); ВЭЖХ время удерж. 2,72 мин, 10-99% CH₃CN, 5 мин. опыт; ESI-MS 222,4 m/z [M+H]⁺.

[00217] Стадия 5: N-(5-гидрокси-2,4-ди-трет-бутилфенил)-4-оксо-1H-хинолин-3-карбоксамид



[00218] К суспензии 4-оксо-1,4-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты (35,5 г, 188 ммоль) и НВТУ (85,7 г, 226 ммоль) в ДМФ (280 мл) добавляли Et_3N (63,0 мл, 451 ммоль) при температуре окружающей среды. Смесь становилась гомогенной и ее оставляли перемешиваться в течение 10 минут, после чего небольшими порциями добавляли 5-амино-2,4-ди-*трет*-бутилфенол (50,0 г, 226 ммоль). Смесь оставляли перемешиваться в течение ночи при температуре окружающей среды. В ходе реакции смесь становилась гетерогенной. После того как вся кислота была израсходована (ЖХ-МС анализ, МН+ 190, 1,71 мин), растворитель удаляли *под вакуумом*. EtOH добавляли к оранжевому твердому материалу для получения суспензии. Смесь перемешивали на роторном испарителе (температура бани 65°C) в течение 15 мин, не помещая систему под вакуум. Смесь отфильтровывали и захваченное твердое вещество промывали гексаном, чтобы получить белое твердое вещество, которое представляло собой кристаллический EtOH . Et_2O добавляли к полученному выше твердому веществу до образования суспензии. Смесь перемешивали в роторном испарителе (температура бани 25°C) в течение 15 мин, не помещая систему под вакуум. Смесь отфильтровывали и твердое вещество захватывали. Данную методику проводили в общей сложности пять раз. Твердое вещество, полученное после пятого осаждения, помещали под вакуум на ночь, чтобы получить N-(5-гидрокси-2,4-ди-*трет*-бутилфенил)-4-оксо-1H-хиолин-3-карбоксамид в виде белого порошкообразного твердого вещества (38 г, 52%). ВЭЖХ время удерж. 3,45 мин, 10-99% CH_3CN , 5 мин. опыт; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,88 (с, 1H), 11,83 (с, 1H), 9,20 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,33 (дд, $J=8,2, 1,0$ Гц, 1H), 7,83-7,79 (м, 1H), 7,76 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,54-7,50 (м, 1H), 7,17 (с, 1H), 7,10 (с, 1H), 1,38 (с, 9H), 1,37 (с, 9H); ESI-MS m/z вычисл. 392,21; найдено 393,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00219] **Пример 4:** Синтез N-(2-(трет-бутил)-4-(трет-бутил- d_9)-5-гидроксифенил)-4-оксо-1,4-дигидрохиолин-3-карбоксамид (Соединение III-d)

[00220] Стадия 1. 2-(трет-Бутил- d_9)-4-(трет-бутил)-6-d-фенол

[00221] К раствору 4-трет-бутилфенола (3,43 г, 22,7 ммоль) и трет-бутилового спирта- d_{10} (3,00 мл, 31,8 ммоль, 98 атом.% D, Cambridge Isotope Laboratories, Inc.) в дихлорметане (40,0 мл) добавляли D_2SO_4 (1,50 мл, 99,5 атом.% D, Sigma-Aldrich). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов, затем разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном (3×100 мл). Органические слои объединяли, промывали насыщенным NaHCO_3 , высушивали (Na_2SO_4), отфильтровывали и концентрировали под вакуумом. Полученное масло очищали с помощью колоночной

хроматографии (SiO_2 , 0-15% этилацетат/гептан), получая 2-(трет-бутил- d_9)-4-(трет-бутил)-6- d -фенол (4,04 г, 83% выход) в виде прозрачного масла. ^1H ЯМР (d_6 -ДМСО, 400 МГц) δ 9,04 (с, 1H), 7,12 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 6,98 (дд, $J = 3,8, 2,5$ Гц, 1H), 6,67 (д, $J = 8,3$ Гц, 0,3H), 1,22 (с, 10H).

[00222] Стадия 2. 2-(трет-Бутил- d_9)-4-(трет-бутил)-6- d -фенилметилкарбонат

[00223] К раствору 2-(трет-бутил- d_9)-4-(трет-бутил)-6- d -фенола (4,04 г, 18,8 ммоль), триэтиламина (5,24 мл, 37,6 ммоль) и N, N-диметиламинопиридина (115 мг, 0,940 ммоль) в CH_2Cl_2 (40,0 мл) при 0°C добавляли метилхлорформиат (2,17 мл, 28,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов и добавляли дополнительное количество триметиламина (1,30 мл, 9,33 ммоль) и метилхлорформиата (0,550 мл, 7,15 ммоль). После перемешивания в течение дополнительного 1 часа реакционную смесь разбавляли 10% этилацетатом/гептаном и отфильтровывали через пробку из силикагеля. Затем пробку из силикагеля промывали дополнительным количеством 10% этилацетата/гептана. Фильтрат объединяли и концентрировали под вакуумом, получая 2-(трет-бутил- d_9)-4-(трет-бутил)-6- d -фенилметилкарбонат (4,69 г, выход 91%) в виде светло-желтого масла, которое переносили дальше без очистки. ^1H ЯМР (d_6 -ДМСО, 400 МГц) δ 7,33 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,30-7,20 (м, 1H), 7,06 (д, $J = 8,5$ Гц, 0,3H), 3,84 (д, $J = 0,7$ Гц, 3H), 1,28 (с, 9H).

[00224] Стадия 3. 2-(трет-Бутил- d_9)-4-(трет-бутил)-6- d -5-нитрофенол

[00225] К раствору 2-(трет-бутил- d_9)-4-(трет-бутил)-6- d -фенилметилкарбоната (4,69 г, 17,2 ммоль) в серной кислоте (2,00 мл) при 0°C по каплям добавляли смесь серной кислоты и азотной кислоты 1:1 (4,00 мл). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение двух часов, затем медленно добавляли в ледяную воду при интенсивном перемешивании. Полученную суспензию экстрагировали этилацетатом (3×100 мл) и объединенные органические слои высушивали (Na_2SO_4), отфильтровывали и концентрировали, получая янтарное масло, содержащее смесь региоизомеров. Затем данное неочищенное масло растворяли в MeOH (100 мл) и добавляли KOH (3,50 г). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем подкисляли до pH=2 концентрированной HCl. Полученный раствор экстрагировали диэтиловым эфиром (3×100 мл), высушивали (MgSO_4), отфильтровывали и концентрировали. Затем остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , 0-5% этилацетат/гептан), получая 2-(трет-бутил- d_9)-4-(трет-бутил)-6- d -5-нитрофенол (1,33 г, 30%) в виде светло-желтого твердого вещества. MS (ESI) 260,2 [(M-H)].

[00226] Стадия 4. 5-Амино-2-(трет-бутил- d_9)-4-(трет-бутил)-6- d -фенол

[00227] Раствор 2-(трет-бутил- d_9)-4-(трет-бутил)-6- d -5-нитрофенола (1,33 г, 5,11 ммоль) и формиата аммония (1,29 г, 20,4 ммоль) в этаноле (60,0 мл) нагревали с обратным холодильником. В это время небольшими порциями добавляли 10% Pd/C (650 мг, влажность 50%) и реакционную смесь продолжали перемешивать при нагревании с обратным холодильником в течение двух часов. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли ТГФ, отфильтровывали через Целит® и

концентрировали под вакуумом, получая 5-амино-2-(трет-бутил-d₉)-4-(трет-бутил)-6-d-фенол (1,19 г, 100%) в виде розового твердого вещества. MS (ESI) 232,3 [(M+H)⁺].

[00228] Стадия 5. 5-Амино-2-(трет-бутил-d₉)-4-(трет-бутил)фенол

[00229] 5-Амино-2-(трет-бутил-d₉)-4-(трет-бутил)-6-d-фенол (298 мг, 1,29 ммоль) растворяли в 5 М HCl в 2-пропаноле (20 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. Затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом и собирали обратно в 5 М HCl в 2-пропаноле (20 мл). После перемешивания в течение дополнительных 15 часов при комнатной температуре реакционную смесь концентрировали под вакуумом и разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (100 мл). Полученный водный раствор экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл). Органические слои объединяли, высушивали (Na₂SO₄), отфильтровывали и концентрировали под вакуумом, получая 5-амино-2-(трет-бутил-d₉)-4-(трет-бутил)фенол (240 мг, 81%) в виде розового твердого вещества. ¹H ЯМР (d₆-DMCO, 400 МГц) δ 8,62 (с, 1H), 6,83 (с, 1H), 6,08 (с, 1H), 1,27 (с, 9H).

[00230] Стадия 6. N-(2-(трет-Бутил)-4-(трет-бутил-d₉)-5-гидроксифенил)-4-оксо-1,4-дигидрохиолин-3-карбоксамид (Соединение III-d)

[00231] К раствору 5-амино-2-(трет-бутил-d₉)-4-(трет-бутил)фенола (240 мг, 1,04 ммоль), 4-оксо-1,4-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты (приобретенной у Matrix Scientific, 99 мг, 0,521 ммоль) и N, N-диизопропилэтиламина (181 мкл, 1,04 ммоль) в ДМФ (6,00 мл) добавляли NATU (198 мг, 0,521 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение трех часов, затем разбавляли насыщенным NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (3×20 мл), высушивали (Na₂SO₄), отфильтровывали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, 0-70% этилацетат/гептан), получая N-(2-(трет-бутил)-4-(трет-бутил-d₉)-5-гидроксифенил)-4-оксо-1,4-дигидрохиолин-3-карбоксамид (Соединение III-d) (80 мг, выход 38%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (d₆-DMCO, 400 МГц) δ 12,88 (с, 1H), 11,81 (с, 1H), 9,19 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,32 (дд, J= 8,1, 1,4 Гц, 1H), 7,86-7,77 (м, 1H), 7,75 (д, J= 8,2 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 1,37 (с, 9H); MS (ESI) 402,3 [(M+H)⁺].

[00232] **Пример 5. Анализы для обнаружения и измерения свойств соединений модулятора F508del-CFTR**

[00233] Оптические методы мембранного потенциала для анализа свойств модуляторов F508del-CFTR

[00234] Оптический анализ использовали для измерения изменений мембранного потенциала, чтобы определить свойства соединений, являющихся модулятором CFTR. В анализе использовали флуоресцентные чувствительные к напряжению красители для измерения изменений мембранного потенциала с использованием флуоресцентного планшет-ридера (например, FLIPR III, Molecular Devices, Inc.) в качестве показания для увеличения функционального F508del в клетках NIH 3T3. Движущей силой реакции было

создание градиента хлорид-ионов в сочетании с активацией канала и одновременно с обработкой соединения одной стадией добавления жидкости после того, как клетки были предварительно обработаны чувствительным к напряжению красителем.

Методика анализа

[00235] Фибробласты мышцы линии NIH3T3, стабильно экспрессирующие F508del, использовали для оптических измерений мембранного потенциала. Клетки поддерживали при 37°C в 5% CO₂ и 90% влажности в среде Игла в модификации Дульбекко, дополненной 2 mM глутамина, 10% эмбриональной бычьей сывороткой, 1 X NEAA, β-ME, 1 X пенициллин/стрептомицин и 25 mM HEPES в колбах для культур объемом 175 см². Для всех оптических анализов клетки высевали при 12000 клеток/лунка в 384-луночные планшеты, покрытые матригелем. Для анализа коррекции клетки культивировали при 37°C в течение 18-24 часов и обрабатывали чувствительным к напряжению красителем. Затем клетки активировали и обрабатывали Соединением I. Через 18-24 часа измеряли флуоресценцию чувствительного к напряжению красителя в клетках, чтобы оценить изменения мембранного потенциала как показание для увеличения функционального F508del CFTR в клетках NIH3T3.

[00236] При использовании данного способа Соединение I имело EC₅₀ менее 3 мкМ и % эффективности ≥100% относительно Соединения II.

Анализ с использованием камеры Уссинга

[00237] Эксперименты с использованием камеры Уссинга проводили на поляризованных эпителиальных клетках дыхательных путей, экспрессирующих F508del, чтобы дополнительно охарактеризовать модуляторы F508del, идентифицированные в оптическом анализе выше. Эпителии дыхательных путей без MB и с MB выделяли из бронхиальной ткани, культивировали с использованием способов, хорошо известных в данной области техники, и помещали на фильтры Costar® Snapwell™, которые предварительно покрывали NIH3T3-кондиционированной средой. Через четыре дня апикальную среду удаляли и клетки выращивали на границе раздела воздух-жидкость в течение >14 дней перед их использованием. Это приводило к образованию монослоя полностью дифференцированных цилиндрических клеток, которые были реснитчатыми, особенность, которая является характерной для эпителия дыхательных путей. Клетки бронхиального эпителия человека (HBE) без MB были выделены у некурящих, у которых не было ни одного известного заболевания легких. Клетки CF-HBE были выделены у пациентов, гомозиготных по F508del (F508del/F508del HBE) или гетерозиготных по F508del, и мутации, связанной с минимальной функцией трансмембранного регулятора проводимости MB (CFTR) (MF), которая, как ожидается, не реагирует на Соединение II, Соединение III Соединение III-d и комбинацию Соединения II и III или Соединения II и III-d (F508del/MF-HBE).

[00238] Клетки HBE, выращенные на вставках для культивирования клеток Costar® Snapwell™, помещали в камеру Уссинга (Physiologic Instruments, Inc., San Diego, CA) и измеряли трансэпителиальное сопротивление и ток короткого замыкания в присутствии

базолатерального - апикального градиента $Cl^- (I_{sc})$ с использованием системы фиксации потенциала (Department of Bioengineering, University of Iowa, IA). Вкратце, клетки НВЕ исследовали в условиях регистрации фиксации потенциала ($V_{hold}=0$ мВ) при 37°C. Базолатеральный раствор содержал (в mM) 145 NaCl, 0,83 K_2HPO_4 , 3,3 KH_2PO_4 , 1,2 $MgCl_2$, 1,2 $CaCl_2$, 10 Глюкозы, 10 HEPES (pH доводили до 7,35 с помощью NaOH), и апикальный раствор содержал (в mM) 145 NaГлюконата, 1,2 $MgCl_2$, 1,2 $CaCl_2$, 10 глюкозы, 10 HEPES (pH доводили до 7,35 с помощью NaOH).

Методика анализа при использовании камеры Уссинга

[00239] Градиент концентрации Cl^- на базолатеральной-апикальной мембране устанавливали следующим образом. Нормальный раствор Рингера использовали на базолатеральной мембране, тогда как апикальный NaCl заменяли эквимольным глюконатом натрия (титровали до pH 7,4 с помощью NaOH), чтобы получить большой градиент концентрации Cl^- через эпителий. Соединение I добавляли или к базолатеральной стороне за 18-24 часа до анализа, или к апикальной стороне во время анализа. Форсколин (10 мкМ) добавляли к апикальной стороне во время анализа, чтобы стимулировать CFTR-опосредованный транспорт Cl^- . Хлоридный ток измеряли для оценки увеличения функционального CFTR в клеточной мембране.

[00240] Пример 6: Эксперименты по транспорту хлоридов

[00241] В одном эксперименте с использованием камеры Уссинга с клетками F508del/F508del-НВЕ Соединение I усиливало транспорт хлоридов. Влияние Соединения I на транспорт хлоридов было аддитивным к влиянию Соединения II. Кроме того, F508del-CFTR, доставленный к клеточной поверхности или Соединением I отдельно, или в комбинации с Соединением II, был потенцирован Соединением III. Тройная комбинация Соединения I/Соединения II/Соединения III обеспечила превосходное (приблизительно в 3 раза) увеличение транспорта хлоридов по сравнению с 3 двойными схемами в большинстве исследуемых условий.

[00242] Пример 7: Эксперименты по процессингу и миграции F508del-CFTR in vitro

[00243] In vitro, Соединение I улучшило процессинг и миграцию F508del CFTR, увеличивая тем самым количество функционального белка F508del-CFTR на клеточной поверхности. Белок CFTR, доставленный к клеточной поверхности Соединением I отдельно или в комбинации с Соединением II (Соединение I/Соединение II), был потенцирован Соединением III. В клетках бронхиального эпителия человека (НВЕ), изученных in vitro, тройная комбинация Соединения I, Соединения II и Соединения III (Соединение I/Соединение II/Соединение III) увеличивала транспорт хлоридов CFTR в большей степени, чем любая из двойных комбинаций (Соединение I/Соединение II, Соединение I/Соединение III и Соединение II/Соединение III) или отдельные компоненты (Соединение I, Соединение II и Соединение III) в большинстве исследуемых условий.

[00244] Процессинг и миграцию F508del-CFTR непосредственно контролировали по появлению полосы от 170 до 180 кДа. Такой мониторинг установил, что Соединение I

является корректором CFTR, поскольку оно облегчает процессинг и миграцию F508del-CFTR для увеличения количества функционального F508del-CFTR на клеточной поверхности.

[00245] Инкубация клеток F508del/F508del-НВЕ в течение 16-24 часов с 1 мкМ Соединения I отдельно или в комбинации с 3 мкМ Соединения II приводила к повышению уровней в стационарном состоянии, достигая 6,5 и 18,7 раза по сравнению с необработанными уровнями соответственно.

[00246] **Пример 8: Исследование 1 безопасности и эффективности Соединения I**

[00247] Было показано, что у здоровых объектов монотерапия Соединением I является безопасной и хорошо переносимой при многократных дозах вплоть до 400 мг в день в течение 10 дней.

[00248] Для оценки безопасности и эффективности Соединения I в комбинации с Соединением III и в тройной комбинации («ТК») с Соединением II и Соединением III у объектов с муковисцидозом проводили рандомизированное двойное слепое плацебо- и Соединение II/III-контролируемое, 3 часть, многоцентровое исследование. Часть 1 включает объектов с генотипами F508del/MF (F/MF), Часть 2 с генотипом F508del/F508del (F/F), Часть 3 с генотипами F508del/воротный механизм (F/G), Часть 4 с генотипом F508del/остаточная функция (RF) и Часть 5 включает объектов с генотипами F508del/MF (F/MF), которым вводят дозы два раза в день. Генотип F508del/воротный механизм (F/G) означает, что пациент является гетерозиготным по F508del со вторым аллелем CFTR, несущим мутацию, придающую дефект воротного механизма, клинически продемонстрированный как чувствительный к Соединению III.

[00249] Каждая из Частей 1-4 включает период лечения и 4-недельный период последующего наблюдения для оценки безопасности после данного периода лечения. Части 1, 2, 3 и 4 исследования включают период лечения, состоящий из 2 периодов дозирования - периода дозирования Соединения I (Период 1) и отмывочного периода Соединения I (Период 2). Части 3 и 4 также включают 4-недельный вводный период до периода лечения 1. Пациентам вводят Соединение II (100 мг в день/Соединение III 150 мг каждые 12 часов) в течение вводного периода.

[00250] Для всех Частей, чтобы иметь право вступать в период лечения, после периода скрининга объекты должны иметь стабильное заболевание МВ и оставаться на стабильной схеме лечения МВ в течение 28 дней до дня 1 визита и не должны иметь острое заболевание, не относящееся к МВ, в течение 14 дней до дня 1 визита.

[00251] Период дозирования Соединения I (Период 1) составляет 4 недели. Общая продолжительность лечения (Период 1+Период 2) составляет приблизительно 5 недель для Части 1, 8 недель для Части 2 и 8 недель для Частей 3 и 4.

[00252] Группы лечения и дозы для Части исследования Соединения I, Соединения II и Соединения III показаны ниже. Следующие определения применяются к режимам дозирования ниже: «q12h» означает каждые 12 часов; «qd» означает один раз в день.

		Период 1			Период 2	
		Соединение I	Соединение II	Соединение III	Соединение II	Соединение III
		Дозировка	Дозировка	Дозировка	Дозировка	Дозировка
Часть 1						
ТК- высокая	400 мг qd	100 мг qd	150 мг q12h	100 мг qd	150 мг q12h	
ТК- средняя	240 мг qd	100 мг qd	150 мг q12h	100 мг qd	150 мг q12h	
ТК-низкая	80 мг qd	100 мг qd	150 мг q12h	100 мг qd	150 мг q12h	
ДК- высокая	400 мг qd	Плацебо	150 мг q12h	Плацебо	150 мг q12h	
Тройное плацебо	Плацебо	Плацебо	Плацебо	Плацебо	Плацебо	
Часть 2						
Соед. II/III	Плацебо	100 мг qd	150 мг q12h	100 мг qd	150 мг q12h	
ТК- высокая	400 мг qd	100 мг qd	150 мг q12h	100 мг qd	150 мг q12h	
ДК- высокая	400 мг qd	Плацебо	150 мг q12h	100 мг qd	150 мг q12h	
Часть 3						
Соед. II/III	Плацебо	100 мг qd	150 мг q12h	100 мг qd	150 мг q12h	
ТК- высокая	400 мг qd	100 мг qd	150 мг q12h	100 мг qd	150 мг q12h	
Часть 4						
Соед. II/III	Плацебо	100 мг qd	150 мг q12h	100 мг qd	150 мг q12h	
ТК- высокая	400 мг qd	100 мг qd	150 мг q12h	100 мг qd	150 мг q12h	
Часть 5						
Плацебо	Плацебо	Плацебо	Плацебо			
ТК- высокая	160 или 240 мг q12h	50 мг q12h	150 мг q12h			

[00253] Соединения I, II и III вводят перорально в течение 30 минут после начала жиросодержащей еды или перекуса, такого как стандартная еда «МВ» или перекус или стандартная еда. Стандартная еда «МВ» или перекус включает продукты, содержащие жир, такие как яйца, масло, арахисовое масло, пицца с сыром, цельные молочные продукты (такие как цельное молоко, сыр и йогурт) и т. д. Соединение I находится в форме 80 мг таблетки(ок). Соединение II находится в форме 50 мг таблетки(ок). Соединение III находится в форме 150 мг таблетки(ок). Соединение II и III также может быть в форме таблетки(ок) с фиксированной дозой, содержащей 100 мг Соединения II/150 мг Соединения III.

[00254] Первичные конечные точки для исследования включают: оценки безопасности и переносимости, основанные на нежелательных явлениях (НЯ), клинических лабораторных значениях, ЭКГ в стандартных 12-ти отведениях, показателях жизнедеятельности и пульсоксиметрии; и оценку эффективности, основанную на абсолютном изменении в процентах прогнозируемого объема форсированного выдоха у пациента за 1 секунду (ппОФВ₁) от исходного уровня до 29 дня визита. Вторичные конечные точки включают: абсолютное изменение концентраций хлорида в поте от исходного уровня до 29 дня визита; относительное изменение ппОФВ₁ от исходного уровня до 29 дня визита; абсолютное изменение оценки респираторного домена в пересмотренном опроснике по муковисцидозу (CFQ-R) от исходного уровня до 29 дня визита; и ФК-параметры Соединений I, II и III.

[00255] *Результаты Части 1*

[00256] В Части 1, как показано в таблицах ниже, в течение 4 недель Соединение I в тройной комбинации с Соединением II и Соединением III у объектов, гетерозиготных по F508del и с мутацией минимальной функции (F/MF)¹, в возрасте 18 лет и старше приводило к статистически значимым и клинически значимым улучшениям ппОФВ₁ (10,2-13,3 процентных пункта) и содержания хлорида в поте (43,7-51,4 ммоль/л).

[00257] В частности, на 29-й день среднее абсолютное улучшение ппОФВ₁ составляло +10,2, +11,6 и +13,3 процентных пункта по сравнению с исходным уровнем у пациентов, которые соответственно получали схемы тройной комбинации Соединения I (80 мг в день), Соединения II (100 мг в день) и Соединения III (150 мг каждые 12 часов); Соединения I (240 мг в день), Соединения II (100 мг в день) и Соединения III (150 мг каждые 12 часов) и Соединения I (400 мг в день), Соединения II (100 мг в день) и Соединения III (150 мг каждые 12 часов). Для пациентов, получавших плацебо, среднее абсолютное увеличение ппОФВ₁ составляло +0,3.

	Плацебо N=10	Соединение I (80 мг, qd)/ Соединение II (100 мг, qd)/, Соединение III	Соединение I (240 мг, qd)/ Соединение II (100 мг, qd)/ Соединение III	Соединение I (400 мг, qd)/ Соединение II (100 мг, qd)/ Соединение III

		(150 мг, q12h) N=11	(150 мг, q12h) N=20	(150 мг, q12h) N=22
Исходное значение ппОФВ ₁ ; Среднее значение (SD)	53,9 (12,0)	57,9 (10,8)	58,0 (16,8)	59,6 (15,4)
Среднее абсолютное внутригрупповое изменение от исходного уровня до 29 дня [#] (SD)	0,3 (2,8)	10,2 (2,7)	11,6 (2,1)	13,3 (1,9)
p-значение (внутри вариантов испытаний) [#]	0,9053	0,0004	<0,0001	<0,0001

[#] Все p-значения представляют собой внутригрупповые p-значения на основе моделей со смешанными эффектами; значения, выраженные как «через 29 дней», являются средними значениями для 15 дней и 29 дней.

[00258] На 29-й день среднее снижение содержания хлорида в поте составляло -45,8, -437 и -51,4 ммоль/л по сравнению с исходным уровнем у пациентов, которые соответственно получали схемы тройной комбинации Соединения I (80 мг в день), Соединения II (100 мг в день) и Соединения III (150 мг каждые 12 часов); Соединения I (240 мг в день), Соединения II (100 мг в день) и Соединения III (150 мг каждые 12 часов) и Соединения I (400 мг в день), Соединения II (100 мг в день) и Соединения III (150 мг каждые 12 часов). Для пациентов, получавших плацебо, среднее абсолютное увеличение содержания хлорида в поте составляло 2,9.

	Плацебо N=10	Соединение I (80 мг, qd)/ Соединение II (100 мг, qd)/, Соединение III (150 мг, q12h) N=11	Соединение I (240 мг, qd)/ Соединение II (100 мг, qd)/ Соединение III (150 мг, q12h) N=20	Соединение I (400 мг, qd)/ Соединение II (100 мг, qd)/ Соединение III (150 мг, q12h) N=22
Исходное значение SwCl; Среднее значение	98,2 (13,3)	102,7 (7,0)	100,5 (9,0)	100,7 (11,6)

(SD)				
Среднее абсолютное внутригрупповое изменение от исходного уровня до 29 дня [#] (SD)	2,9 (4,6)	-45,8 (4,4)	-43,7 (3,5)	-51,4 (3,2)
p-значение (внутри вариантов испытаний) [#]	0,5338	<0,0001	<0,0001	<0,0001

[#] Все p-значения представляют собой внутригрупповые p-значения на основе моделей со смешанными эффектами; значения, выраженные как «через 29 дней», являются средними значениями для 15 дней и 29 дней.

[00259] Вторичная конечная точка в исследовании Части 1 тройной комбинации измеряла среднее абсолютное изменение в респираторном домене подтвержденного CFQ-R измерения результата у пациента на 29-й день. Средние абсолютные улучшения у пациентов, которые получали тройную комбинацию, составляли 24,6 пункта (80 мг Соединения I), 19,8 пункта (240 мг Соединения I) и 21,8 пункта (400 мг Соединения I). Улучшение у пациентов, которые получали плацебо, составляло 4,7 пункта. Представленные результаты CFQ-R основаны на моделях со смешанными эффектами, не скорректированные с учетом исходного CFQR.

[00260] Ниже представлен обзор нежелательных явлений, возникших в ходе лечения («НЯВЛ») через 29 дней.

	Плацебо N=10	Соединение I (80 мг, qd)/ Соединение II (100 мг, qd)/ Соединение III (150 мг, q12h) N=11	Соединение I (240 мг, qd)/ Соединение II (100 мг, qd)/ Соединение III (150 мг, q12h) N=20	Соединение I (400 мг, qd)/ Соединение II (100 мг, qd)/ Соединение III (150 мг, q12h) N=22	Соединение I Тройная комбинация Общее количество N=53
Объекты с любым НЯВЛ	9 (90,0)	9 (81,8)	14 (70,0)	17 (77,3)	40 (75,5)
Объекты с тяжелым	0	0	1	1	2

НЯВЛ					
Объекты с серьезным НЯВЛ	3	1	3	0	4
Объекты с НЯВЛ, приводящим к прекращению лечения	0	0	0	0	0
Объекты с НЯВЛ, приводящим к прекращению приема лекарственного средства	0	0	1	0	1

[00261] Таким образом, в Части 1 исследования схема тройной комбинации как правило хорошо переносилась. Большинство нежелательных явлений были легкими или умеренными. Серьезные нежелательные явления были зарегистрированы у семи пациентов: у трех пациентов в группе плацебо (2 с инфекционными легочными обострениями и 1 со сниженной функцией внешнего дыхания) и у четырех в группах тройной комбинации (3 с инфекционными легочными обострениями и 1 с гриппом). Ни одно из данных серьезных нежелательных явлений не считалось связанным с лечением, и ни одно из них не привело к прекращению лечения. Наиболее распространенными нежелательными явлениями (>10%) независимо от группы лечения были кашель, головная боль, боль в ротоглотке (горле) и увеличение мокроты. Не было прекращений из-за нежелательных явлений. Один пациент прервал лечение из-за нежелательного явления в группах лечения тройной комбинацией (сыпь). Сыпь исчезла после прекращения лечения, и данный пациент впоследствии возобновил и завершил лечение тройной комбинацией без дальнейшей сыпи.

[00262] *Результаты Части 2*

[00263] В Части 2, как показано в таблицах ниже, в течение 4 недель Соединение I в тройной комбинации с Соединением II и Соединением III у объектов, гомозиготных по F508del, в возрасте 18 лет и старше приводило к статистически значимым и клинически значимым улучшениям ппОФВ₁ (9,7 процентных пункта) и содержания хлорида в поте (42,2 ммоль/л).

[00264] В частности, на 29-й день среднее абсолютное улучшение ппОФВ₁ составляло +9,7 процентных пункта по сравнению с исходным уровнем у пациентов, которые получали схемы тройной комбинации Соединения I (400 мг в день), Соединения II (100 мг в день) и Соединения III (150 мг каждые 12 часов). Для пациентов, получавших плацебо вместе с Соединением II (100 мг в день) и Соединением III (150 мг каждые 12 часов), среднее абсолютное увеличение ппОФВ₁ составляло 0,0.

	Плацебо/ Соединение II (100 мг, qd)/ Соединение III (150 мг, q12h) N=11	Соединение I (400 мг, qd)/ Соединение II (100 мг, qd)/ Соединение III (150 мг, q12h) N=18
Исходное значение ппОФВ ₁ ; Среднее значение (SD)	60,0 (12,6)	58,6 (13,3)
Среднее абсолютное внутригрупповое изменение от исходного уровня до 29 дня [#] (SE)	0,0 (1,9)	9,7 (1,5)
р-значение (внутри вариантов испытаний) [#]	0,9926	<0,0001

[#] Все р-значения представляют собой внутригрупповые р-значения на основе моделей со смешанными эффектами; значения, выраженные как «через 29 дней», являются средними значениями для 15 дней и 29 дней.

[00265] На 29-й день среднее снижение содержания хлорида в поте составляло -42,2 ммоль/л по сравнению с исходным уровнем у пациентов, получавших схемы тройной комбинации Соединения I (400 мг в день), Соединения II (100 мг в день) и Соединения III (150 мг каждые 12 часов). Для пациентов, получавших плацебо вместе с Соединением II (100 мг в день) и Соединением III (150 мг каждые 12 часов), среднее абсолютное увеличение содержания хлорида в поте составляло +3,0.

	Плацебо/ Соединение II (100 мг, qd)/ Соединение III (150 мг, q12h) N=11	Соединение I (400 мг, qd)/ Соединение II (100 мг, qd)/ Соединение III (150 мг, q12h) N=18
Исходное значение SwCl; Среднее значение (SD)	96,6 (11,4)	91,9 (11,6)
Среднее абсолютное внутригрупповое изменение от исходного уровня до 29 дня [#] (SE)	3,0 (2,8)	-42,2 (2,2)
р-значение (внутри вариантов испытаний) [#]	0,2977	<0,0001

[#] Все *p*-значения представляют собой внутригрупповые *p*-значения на основе моделей со смешанными эффектами; значения, выраженные как «через 29 дней», являются средними значениями для 15 дней и 29 дней.

[00266] Вторичная конечная точка в исследовании Части 2 тройной комбинации измеряла среднее абсолютное изменение в респираторном домене подтвержденного CFQ-R измерения результата у пациента на 29-й день. Среднее абсолютное улучшение у пациентов, которые получали тройную комбинацию, составляло 20,1 пункта. Улучшение у пациентов, которые получали плацебо, а не Соединение I, составляло 2,0 пункта. Представленные результаты CFQ-R основаны на моделях со смешанными эффектами, не скорректированные с учетом исходного CFQR.

[00267] Ниже представлен обзор нежелательных явлений, возникших в ходе лечения («НЯВЛ») через 29 дней.

	Плацебо/ Соединение II (100 мг, qd)/ Соединение III (150 мг, q12h) N=11	Соединение I (400 мг, qd)/ Соединение II (100 мг, qd)/ Соединение III (150 мг, q12h) N=18
Объекты с любым НЯВЛ	8 (72,7)	14 (77,8)
Объекты с тяжелым НЯВЛ		
Объекты с серьезным НЯВЛ	1 ^a	0
Объекты с НЯВЛ, приводящим к прекращению лечения	0	0
Объекты с НЯВЛ, приводящим к прекращению приема лекарственного средства	0	0

^aPEX

^bБоль в животе

^cПовышенные уровни АСТ/КК

[00268] Таким образом, в Части 2 исследования схема тройной комбинации как правило хорошо переносилась. Не было серьезных нежелательных явлений в группе тройной комбинации, и все нежелательные явления в группе тройной комбинации были легкими или умеренными. Не было прекращений или прерываний лечения. Наиболее распространенными нежелательными явлениями (>10%) независимо от группы лечения были кашель, инфекционное легочное обострение, заложенность носа, тошнота, увеличение мокроты, рвота и головная боль.

[00269] **Пример 9: Исследование 2 безопасности и эффективности Соединения****I**

[00270] Для оценки безопасности и эффективности Соединения I в тройной комбинации («ТК») с Соединением II и Соединением III-d у объектов с муковисцидозом проводили рандомизированное двойное слепое тройное плацебо-контролируемое исследование у объектов с генотипами F508del/MF (F/MF) (например, гетерозиготных по F508del со вторым аллелем CFTR, несущим мутацию MF, описанную в Таблице С).

[00271] Группа лечения и дозы Соединения I, Соединения II и Соединения III-d показаны ниже. Следующие определения применяются к режимам дозирования ниже: «q12h» означает каждые 12 часов; «qd» означает один раз в день.

	Период лечения		
	Соединение I	Соединение II	Соединение III-d
ТК2-высокая	400 мг qd	100 мг qd	200 мг qd
Тройное плацебо	Плацебо	Плацебо	Плацебо

[00272] Первичные конечные точки для исследования включают: оценки безопасности и переносимости, основанные на нежелательных явлениях (НЯ), клинических лабораторных значениях, ЭКГ в стандартных 12-ти отведениях, показателях жизнедеятельности и пульсоксиметрии; и оценку эффективности, основанную на абсолютном изменении в процентах прогнозируемого объема форсированного выдоха у пациента за 1 секунду (ппОФВ₁) от исходного уровня до 29 дня визита. Вторичные конечные точки включают: абсолютное изменение концентраций хлорида в поте от исходного уровня до 29 дня визита; относительное изменение ппОФВ₁ от исходного уровня до 29 дня визита; абсолютное изменение оценки респираторного домена в пересмотренном опроснике по муковисцидозу (CFQ-R) от исходного уровня до 29 дня визита; и ФК-параметры Соединений I, II и III-d.

[00273] **Результаты**

[00274] Как показано в таблице ниже, в течение 4 недель Соединение I в тройной комбинации с Соединением II и Соединением III-d у объектов, гетерозиготных по F508del и с мутацией минимальной функции (F/MF), в возрасте 18 лет и старше приводило к статистически значимым и клинически значимым улучшениям ппОФВ₁ (12,2 процентных пункта) и содержания хлорида в поте (38,1 ммоль/л).

[00275] В частности, на 29-й день среднее абсолютное улучшение ппОФВ₁ составляло +12,2 процентных пункта по сравнению с исходным уровнем у пациентов, которые получали схемы тройной комбинации Соединения I (400 мг в день), Соединения II (100 мг в день) и Соединения III-d (200 мг в день). Для пациентов, получавших тройное плацебо, среднее абсолютное изменение ппОФВ₁ составляло -5,0. Для пациентов, участвовавших в Части 1, в группе «ТК-высокая», о которой говорилось выше, которые получали схемы тройной комбинации Соединения I (400 мг в день), Соединения II (100 мг

в день) и Соединения III (150 мг каждые 12 часов), среднее абсолютное изменение ппОФВ₁ составляло +13,3.

	Тройное плацебо N=6	Соединение I (400 мг, qd)/ Соединение II (100 мг, qd)/ Соединение III-d (200 мг, qd) N=19	ЧАСТЬ D, ТК- высокая - Соединение I (400 мг, qd)/ Соединение II (100 мг, qd)/ Соединение III (150 мг, q12h) N=22
Исходное значение ппОФВ ₁ ; Среднее значение (SD)	53,0 (12,3)	59,8 (12,6)	59,6 (15,4)
Среднее абсолютное внутригрупповое изменение от исходного уровня до 29 дня [#] (SE)	-5,0 (3,4)	12,2 (1,9)	13,3 (1,9)
p-значение (внутри вариантов испытаний) [#]	0,1561	<0,0001	<0,0001

[#] Все p-значения представляют собой внутригрупповые p-значения на основе моделей со смешанными эффектами; значения, выраженные как «через 29 дней», являются средними значениями для 15 дней и 29 дней.

[00276] На 29-й день среднее снижение содержания хлорида в поте составляло -33,6 ммоль/л по сравнению с исходным уровнем у пациентов, получавших схемы тройной комбинации Соединения I (200 мг в день), Соединения II (100 мг в день) и Соединения III-d (150 мг в день). Для пациентов, получавших тройное плацебо, среднее абсолютное снижение содержания хлорида в поте составляло -2,2. Для пациентов в Части D, ТК-высокая, которые получали схемы тройной комбинации Соединения I (200 мг в день), Соединения II (100 мг в день) и Соединения III (150 мг каждые 12 часов), среднее абсолютное снижение содержания хлорида в поте составляло -39,1.

	Тройное плацебо N=6	Соединение I (400 мг, qd)/ Соединение II (100 мг, qd)/ Соединение III-d (200 мг, qd) N=19	ЧАСТЬ D, ТК- высокая - Соединение I (400 мг, qd)/ Соединение II (100 мг, qd)/ Соединение III (150
			Соединение III (150

			мг, q12h N=22
Исходное значение SwCl; Среднее значение (SD)	96,6 (4,3)	101,2 (9,5)	100,7 (11,6)
Среднее абсолютное внутригрупповое изменение от исходного уровня до 29 дня [#] (SD)	-1,3 (5,3)	-38,1 (3,0)	-51,4 (3,2)
р-значение (внутри вариантов испытаний) [#]	0,8077	<0,0001	<0,0001

[#] Все р-значения представляют собой внутригрупповые р-значения на основе моделей со смешанными эффектами; значения, выраженные как «через 29 дней», являются средними значениями для 15 дней и 29 дней.

[00277] Вторичная конечная точка в тройной комбинации измеряла среднее абсолютное изменение в респираторном домене CFQ-крысы на 29-й день. Среднее абсолютное улучшение для пациентов, которые получали тройную комбинацию с Соединением III-d, составляло 14,7 пункта. Улучшение у пациентов, которые получали тройное плацебо, составляло -4,1 пункта. Улучшение у пациентов в Части 1, ТК-высокая, которые получали тройную комбинацию с Соединением III, составляло 21,0 пункта. Представленные результаты CFQ-R основаны на моделях со смешанными эффектами, не скорректированные с учетом исходного CFQR.

[00278] Ниже представлен обзор нежелательных явлений, возникших в ходе лечения («НЯВЛ») через 29 дней.

	Тройное плацебо N=6	Соединение I (400 мг, qd)/ Соединение II (100 мг, qd)/ Соединение III-d (200 мг, qd) N=19	ЧАСТЬ D, ТК- высокая - Соединение I (400 мг, qd)/ Соединение II (100 мг, qd)/ Соединение III (150 мг, q12h) N=22
Объекты с любым НЯВЛ	6 (100,0)	15 (78,9)	17 (77,3)
Объекты с тяжелым НЯВЛ	1	3 ^{a, b, c}	1 ^s
Объекты с серьезным НЯВЛ	3	2 ^{c, d}	0
Объекты с НЯВЛ, приводящим к прекращению лечения	0	1 ^b	0

Объекты с НЯВЛ, приводящим к прекращению приема лекарственного средства	0	2 ^{a, b}	0
---	---	-------------------	---

^aРазрыв; и тот же объект имел сыпь, приведшую к прерыванию

^bГоловокружение, рвота; и тот же объект имел сыпь, приведшую к прерыванию, которое позже было прекращено из-за гиперчувствительности к лекарственному средству (отек глаз)

^cГипертермия, диспноэ и плевритическая боль в груди

^dPEh и пневмония

^eГипертермия/Боль в ротоглотке /Перелом стопы

[00279] Таким образом, схема тройной комбинации как правило хорошо переносилась. Большинство нежелательных явлений были легкими или умеренными. Было 2 прерывания дозы - оба из-за сыпи. Было 1 прекращение лечения из-за гиперчувствительности к лекарственному средству у одного из объектов, которому прервали дозу из-за сыпи. В общей сложности 2 объекта, получавших тройную комбинацию, включая Соединение III-d, имели серьезные НЯ, все из которых возникали после периода лечения тройной комбинацией.

[00280] Пример 10: Исследование 3 безопасности и эффективности Соединения I

[00281] Была оценена безопасность и переносимость однократных и многократных возрастающих доз 10 мг-240 мг Соединения I отдельно и в тройной комбинации с Соединением II и Соединением III (Соединение II 100 мг в день/Соединение III 150 мг каждые 12 часов) у здоровых добровольцев в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании.

[00282] Также была оценена безопасность и переносимость Соединения I как части тройной комбинации в течение двух недель у людей с МВ в возрасте 18 лет и старше, у которых есть одна мутация F508del и одна мутация минимальной функции (3 в плацебо и 9 в Соединении I 120 мг каждые 12 часов). В данной части исследования содержание хлорида в поте было оценено как дополнительная конечная точка и абсолютное изменение ппОФВ₁ было оценено как часть анализа безопасности.

Скрининг	Период лечения	Последующее наблюдение для оценки безопасности
4 недели	2 недели	3-5 недель
N=9	Соединение I+Соединение II+Соединение III	
N=3	Тройное плацебо	

Соединение I 120 мг q12h/Соединение II 50 мг q12h/Соединение III 150 мг q12h

[00283] На 15-й день среднее абсолютное улучшение ппОФВ₁ составляло +9,6 процентных пункта по сравнению с исходным уровнем у пациентов, которые получали

схемы тройной комбинации Соединения I (120 мг каждые 12 часов), Соединения II и Соединения III и среднее снижение содержания хлорида в поте составляло -41,6 ммоль/л. Для пациентов, получавших плацебо, среднее абсолютное снижение пОФВ₁ составляло -0,4 и среднее снижение содержания хлорида в поте составляло -11,0.

	Плацебо N=3	Соединение I/ Соединение II/ Соединение III N=9*
Исходное значение пОФВ ₁ ; Среднее значение (SD)	44,9 (9,6)	48,0 (12,7)
Среднее изменение на 15-й день (SD)	-0,4 (1,0)	9,6 (10,0)
p-значение (внутри вариантов испытаний) [#]	0,5398	0,0304

[#]одновыборочный t-критерий

*N=8 для тройной комбинации на 15-й день

	Плацебо N=3	Соединение I/ Соединение II/ Соединение III N=9*
Исходное содержание хлорида в поте; Среднее значение (SD)	104,3 (4,9)	107,7 (10,5)
Среднее изменение на 15-й день (SD)	-11,0 (12,5)	-41,6 (10,3)
p-значение (внутри вариантов испытаний) [#]	0,2667	<0,0001

[#]одновыборочный t-критерий

*N=8 для тройной комбинации на 15-й день

[00284] Ниже представлен обзор нежелательных явлений, возникших в ходе лечения («НЯВЛ») через 15 дней.

	Плацебо N=3 n(%)	Соединение I/ Соединение II/ Соединение III N=9 n(%)
Объекты с любым НЯВЛ	0	8 (88,9)
Объекты с тяжелым НЯВЛ	0	0
Объекты с серьезным НЯВЛ	0	2 (22,2)

Объекты с НЯВЛ, приводящим к прекращению лечения	0	0
Объекты с НЯВЛ, приводящим к прекращению приема лекарственного средства	0	0

[00285] Пример 11: Исследование 3 безопасности и эффективности Соединения I

[00286] В исследовании 3А следующие группы ТК и ДК будут изучены у 100 объектов в возрасте 12 лет и старше с муковисцидозом, которые являются гомозиготными по мутации F508del (F/F). Общая продолжительность исследования составляет приблизительно 16 недель (4 недели для скрининга, затем 4 недели для вводного периода Соединения II/Соединения III, затем 4 недели для периода лечения, за которым следуют 4 недели для периода последующего наблюдения для оценки безопасности). В вводном периоде Соединения II/Соединения III все объекты будут получать Соединение II 100 мг один раз в день (qd)/Соединение III 150 мг каждые 12 часов (q12h). После завершения вводного периода Соединения II/Соединения III объекты будут рандомизированы на группу ТК или группу плацебо/ДК (приблизительно 50 пациентов в каждой группе) в течение периода лечения. Группы лечения и дозы, которые необходимо оценить, показаны в таблице ниже.

Группа лечения	Вводный период Соединения II/Соединения III			Период лечения			
	Соединение I Доза	Соединение II Доза	Соединение III Доза	Группа лечения	Соединение I Доза	Соединение II Доза	Соединение III Доза
Тройная комбинация (ТК)	0 мг	100 мг qd	150 мг q12h	Тройная комбинация (ТК)	240 мг qd	100 мг qd	150 мг q12h
Соединение II/Соединение III (ДК)	0 мг	100 мг qd	150 мг q12h	Соединение II/Соединение III	0 мг	100 мг qd	150 мг q12h

[00287] Первичной конечной точкой исследования является среднее абсолютное изменение функции легких (ппОФВ₁) по сравнению с исходным уровнем на четвертой неделе лечения тройной комбинацией по сравнению с пациентами, которые получали плацебо, тезакафтор и ивакафтор. Вторичные конечные точки также будут измерять на четвертой неделе и включать изменения в сообщаемых пациентами результатах, которые

измеряются с помощью респираторного домена в пересмотренном опроснике по муковисцидозу (CFQ-R) и изменения содержания хлорида в поте, среди прочего.

[00288] В исследовании 3В следующие группы ТК и ДК будут изучены у объектов с муковисцидозом (МВ), которые являются гетерозиготными по мутации F508del и мутации MF (объекты F/MF). Общая продолжительность исследования составляет приблизительно 32 недели (4 недели для периода скрининга, затем 24 недели для периода лечения, за которым следуют 4 недели для периода последующего наблюдения для оценки безопасности). В отличие от исследования 3А в исследовании 3В отсутствует вводный период. Объекты будут рандомизированы в группу ТК или группу тройного плацебо. Дозы, подлежащие оценке, приведены в таблице ниже.

Группы лечения и дозы			
Группа лечения	Соединение I Доза	Соединение II Доза	Соединение III Доза
ТК	240 мг qd	100 мг qd	150 мг q12h
Тройное плацебо	0 мг	0 мг	0 мг

q12h: каждые 12 часов; qd: один раз в день; ТК: тройная комбинация

[00289] Пример 12: Исследование 4 безопасности и эффективности Соединения I

[00290] Чтобы оценить безопасность при длительном применении и эффективность Соединения I, в исследовании 4 пациенты, которые завершили период лечения в исследовании 3А или 3В, будут получать ТК в тех же дозах, которые оценивали в исследовании 3А или 3В. Общая продолжительность исследования составляет приблизительно 100 недель (включая 96-недельный период лечения (не включая 4 недели для исследования 3А или 3В) с последующим 4-недельным периодом наблюдения для оценки безопасности).

[00291] Пример 13: Доклинические токсикологические данные

[00292] Доклинические репродуктивные токсикологические исследования Соединения I не выявили каких-либо неблагоприятных результатов.

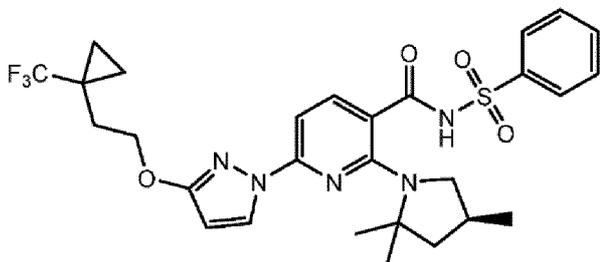
[00293] Другие варианты осуществления

[00294] Вышеизложенное обсуждение раскрывает и описывает только примерные варианты осуществления данного раскрытия. Специалист в данной области техники легко поймет из такого обсуждения и прилагаемых чертежей и формулы изобретения, что в них могут быть внесены различные изменения, модификации и вариации, не выходя за пределы сущности и объема данного раскрытия, как определено в следующей формуле изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

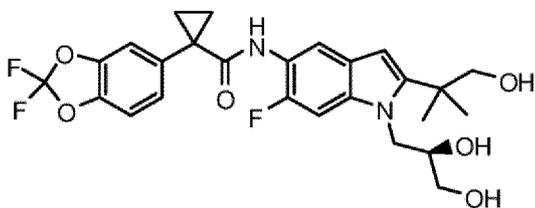
1. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении:

(A) от 80 мг до 400 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения I



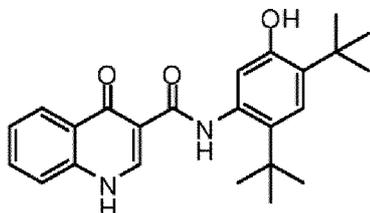
и его фармацевтически приемлемых солей, ежедневно и (B) по меньшей мере, одного соединения, выбранного из:

(i) Соединения II:



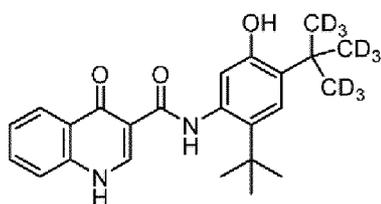
и его фармацевтически приемлемых солей, ежедневно,

(ii) Соединения III:



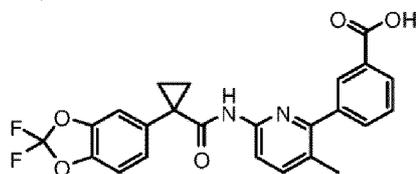
и его фармацевтически приемлемых солей или

Соединения III-d:



и его фармацевтически приемлемых солей и

(iii) Соединения IV:



и его фармацевтически приемлемых солей.

2. Способ по п.1, в котором, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей, вводят в одной композиции, по меньшей мере, с одним соединением, выбранным из Соединения II, Соединения III, Соединения III-d, Соединения IV и их фармацевтически приемлемых солей.

3. Способ по п.1, в котором, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей, и, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения II, Соединения III, Соединения III-d, Соединения IV и их фармацевтически приемлемых солей, вводят в отдельных композициях.

4. Способ по п.1, в котором фармацевтическую композицию, содержащую, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей, вводят в комбинации со второй фармацевтической композицией, содержащей, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения II, Соединения III, Соединения III-d, Соединения IV и их фармацевтически приемлемых солей.

5. Способ по любому одному из пп.1-4, включающий введение указанному пациенту:

(A) по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей; и, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения II и его фармацевтически приемлемых солей;

(B) по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей; и, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из (i) Соединения III и его фармацевтически приемлемых солей или (ii) Соединения III-d и его фармацевтически приемлемых солей; или

(C) по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей; и, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения IV и его фармацевтически приемлемых солей.

6. Способ по любому одному из пп.1-4, включающий введение указанному пациенту:

(A) по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей;

(B) по меньшей мере, одного соединения, выбранного из (i) Соединения III и его фармацевтически приемлемых солей или (ii) Соединения III-d и его фармацевтически приемлемых солей; и

(C) по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения IV и его фармацевтически приемлемых солей.

7. Способ по любому одному из пп.1-4, включающий введение указанному пациенту:

(A) по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей;

(B) по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения II и его

фармацевтически приемлемых солей; и

(C) по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения III и его фармацевтически приемлемых солей.

8. Способ по любому одному из пп.1-4, включающий введение указанному пациенту:

(A) по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей;

(B) по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения II и его фармацевтически приемлемых солей; и

(C) по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения III-d и его фармацевтически приемлемых солей.

9. Способ по любому одному из пп.1-8, в котором от 120 мг до 240 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей, вводят ежедневно.

10. Способ по любому одному из пп.1-8, в котором от 80 мг до 300 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей, вводят ежедневно.

11. Способ по любому одному из пп.1-8, в котором от 120 мг до 360 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей, вводят ежедневно.

12. Способ по любому одному из пп.1-8, в котором 120 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей, вводят ежедневно.

13. Способ по любому одному из пп.1-8, в котором 240 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей, вводят ежедневно.

14. Способ по любому одному из пп.1-8, в котором 120 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей, на дозировку вводят два раза в день.

15. Способ по любому одному из пп.1-13, в котором, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей, вводят в виде однократной дозы один раз в день.

16. Способ по любому одному из пп.1-13, в котором, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей, вводят в двух дозах ежедневно.

17. Способ по любому одному из пп.1-5 и 7-16, в котором от 50 мг до 150 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения II и его фармацевтически приемлемых солей, вводят ежедневно.

18. Способ по любому одному из пп.1-5 и 7-16, в котором 50 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения II и его фармацевтически приемлемых

солей, на дозировку вводят один раз в день или два раза в день.

19. Способ по любому одному из пп.1-5 и 7-16, в котором 100 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения II и его фармацевтически приемлемых солей, вводят ежедневно.

20. Способ по любому одному из пп.1-5 и 7-19, в котором, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения II и его фармацевтически приемлемых солей, вводят в виде однократной дозы один раз в день.

21. Способ по любому одному из пп.1-5 и 7-19, в котором, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения II и его фармацевтически приемлемых солей, вводят в двух дозах ежедневно.

22. Способ по любому одному из пп.1-21, в котором: (i) от 50 мг до 600 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения III и его фармацевтически приемлемых солей, вводят ежедневно или (ii) от 50 мг до 600 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения III-d и его фармацевтически приемлемых солей, вводят ежедневно.

23. Способ по любому одному из пп.1-21, в котором: (i) от 100 мг до 400 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения III и его фармацевтически приемлемых солей, вводят ежедневно или (ii) от 100 мг до 400 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения III-d и его фармацевтически приемлемых солей, вводят ежедневно.

24. Способ по любому одному из пп.1-21, в котором: (i) от 125 мг до 300 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения III и его фармацевтически приемлемых солей, вводят ежедневно или (ii) от 125 мг до 300 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения III-d и его фармацевтически приемлемых солей, вводят ежедневно.

25. Способ по любому одному из пп.1-21, в котором: (i) от 150 мг до 300 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения III и его фармацевтически приемлемых солей, вводят ежедневно или (ii) от 150 мг до 300 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения III-d и его фармацевтически приемлемых солей, вводят ежедневно.

26. Способ по любому одному из пп.1-21, в котором: (i) 300 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения III и его фармацевтически приемлемых солей, вводят ежедневно или (ii) 150 мг, 200 мг или 300 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения III-d и его фармацевтически приемлемых солей, вводят ежедневно.

27. Способ по любому одному из пп.1-21, в котором: (i) 150 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения III и его фармацевтически приемлемых солей, на дозировку вводят два раза в день или (ii) 150 мг, 200 мг или 300 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения III-d и его фармацевтически приемлемых солей, на дозировку вводят один раз в день.

28. Способ по любому одному из пп.1-21, в котором: (i) 150 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения III и его фармацевтически приемлемых солей, на дозировку вводят два раза в день или (ii) 200 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения III-d и его фармацевтически приемлемых солей, на дозировку вводят один раз в день.

29. Способ по любому одному из пп.1-21, в котором: (i) 75 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения III и его фармацевтически приемлемых солей, на дозировку вводят два раза в день или (ii) 100 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения III-d и его фармацевтически приемлемых солей, на дозировку вводят один раз в день.

30. Способ по любому одному из пп.1-29, в котором, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения III или Соединения III-d и его фармацевтически приемлемых солей, вводят в виде однократной дозы один раз в день.

31. Способ по любому одному из пп.1-29, в котором дозу, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения III или Соединения III-d и его фармацевтически приемлемых солей, вводят в виде двух доз ежедневно.

32. Способ по любому одному из пп.1-4 и 6, в котором от 400 мг до 1000 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения IV и его фармацевтически приемлемых солей, вводят ежедневно.

33. Способ по любому одному из пп.1-4, 6 и 32, в котором дозу, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения IV и его фармацевтически приемлемых солей, вводят в виде однократной дозы ежедневно или в виде двух доз ежедневно.

34. Способ по любому одному из пп.1-33, в котором указанный пациент, имеющий муковисцидоз, выбран из пациентов с генотипами F508del/минимальная функция, пациентов с генотипами F508del/F508del, пациентов с генотипами F508del/воротный механизм и пациентов с генотипами F508del/остаточная функция.

35. Способ по любому одному из пп.1-5 и 7-16, в котором:

(A) от 50 мг до 200 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения II и его фармацевтически приемлемых солей, вводят ежедневно и/или от 150 мг до 600 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения III и его фармацевтически приемлемых солей, вводят ежедневно или

(B) от 50 мг до 200 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения II и его фармацевтически приемлемых солей, вводят ежедневно и/или от 100 мг до 400 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения III-d и его фармацевтически приемлемых солей, вводят ежедневно.

36. Способ по любому одному из пп.1-35, в котором, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей, представляет собой Соединение I.

37. Способ по любому одному из пп.1-35, в котором, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей,

представляет собой фармацевтически приемлемую соль Соединения I.

38. Способ по любому одному из пп.1-37, в котором, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения II и его фармацевтически приемлемых солей, представляет собой Соединение II.

39. Способ по любому одному из пп.1-37, в котором, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения II и его фармацевтически приемлемых солей, представляет собой фармацевтически приемлемую соль Соединения II.

40. Способ по любому одному из пп.1-39, в котором, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения III и его фармацевтически приемлемых солей, представляет собой Соединение III.

41. Способ по любому одному из пп.1-39, в котором, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения III и его фармацевтически приемлемых солей, представляет собой фармацевтически приемлемую соль Соединения III.

42. Способ по любому одному из пп.1-39, в котором, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения III-d и его фармацевтически приемлемых солей, представляет собой Соединение III-d.

43. Способ по любому одному из пп.1-39, в котором, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения III-d и его фармацевтически приемлемых солей, представляет собой фармацевтически приемлемую соль Соединения III-d.

44. Способ по любому одному из пп.1-37 и 40-43, в котором, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения IV и его фармацевтически приемлемых солей, представляет собой Соединение IV.

45. Способ по любому одному из пп.1-37 и 40-43, в котором, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения IV и его фармацевтически приемлемых солей, представляет собой фармацевтически приемлемую соль Соединения IV.

46. Способ по любому одному из пп.1-5 и 7-45, включающий введение указанному пациенту:

(A) (i) фармацевтически приемлемой соли Соединения I, (ii) Соединения II и (iii) Соединения III в одной композиции или в виде отдельных композиций или

(B) (i) фармацевтически приемлемой соли Соединения I, (ii) Соединения II и (iii) Соединения III-d в одной композиции или в виде отдельных композиций.

47. Способ по любому одному из пп.1-5 и 7-45, включающий введение указанному пациенту: (A) Соединения I, Соединения II и Соединения III или

(B) Соединения I, Соединения II и Соединения III-d.

48. Способ по любому одному из пп.1-47, в котором пациент имеет мутацию F508del/минимальная функция, выбранную из:

Мутация				
S4X	C276X	G542X	R792X	E1104X
G27X	Q290X	G550X	E822X	R1158X
Q99X	G330X	Q552X	W846X	R1162X
W57X	W401X	R553X	Y849X	S1198X
E60X	Q414X	E585X	R851X	W1204X
R75X	S454X	G675X	Q890X	L1254X
E92X	S466X	Q685X	S912X	S1255X
Q98X	S489X	R709X	Y913X	W1282X
Y122X	Q493X	K710X	W1089X	Q1313X
E193X	W496X	L732X	Y1092X	E1371X
L218X	C524X	R764X	W1098X	Q1382X
Q220X	Q525X	R785X	R1102X	Q1411X
185+1G→T	711+5G→A	1717-8G→A	2622+1G→A	3121-1G→A
296+1G→A	712-1G→T	1717-1G→A	2790-1G→C	3500-2A→G
405+1G→A	1248+1G→A	1811+1G→C	3040G→C	3690+2insT
405+3A→C	1249-1G→A	1811+1.6kbA→G	(G970R)	3850-1G→A
406-1G→A	1341-1G→A	1812-1G→A	3120G→A	4005+1G→A
621+1G→T	1525-2A→G	1898+1G→A	3120+1G→A	4574+1G→T
711+1G→T	1525-1G→A	1898+1G→C	3121-3A→G	
182delT	1119delA	1782delA	2732insA	3876delA
306insA	1138insG	1824delA	2869insG	3878delG
365-366insT	1154insTC	2043delG	2896insAG	3905insT
394delTT	1161delC	2143delT	2942insT	4016insT
443delA	1213delT	2183AA→G*	2957delT	4021dupT
444delA	1259insA	2184delA	3007delG	4040delA
457TAT→G	1288insTA	2184insA	3028delA	4279insA
541delC	1471delA	2307insA	3171delC	4326delTC
574delA	1497delGG	2347delG	3659delC	
663delT	1548delG	2585delT	3737delA	
935delA	1609del CA	2594delGT	3791delC	
1078delT	1677delTA	2711delT	3821delT	
CFTRdele2,3	1461ins4		2991del32	
CFTRdele22,23	1924del7		3667ins4	
124del23bp	2055del9→A		4010del4	
852del22	2105-		4209TGTT→AA	
	2117del13insAGAAA			
991del5	2721del11			
A46D ^a	V526F	Y569D ^b	N1303K	
G83E	A559T ^a	L1065P		
R347P	R560T	R1066C		
L467P ^b	R560S	L1077P ^b		
I507del	A561E	M1101K		

49. Способ по любому одному из пп.1-47, в котором пациент имеет мутацию F508del/воротный механизм, выбранную из G178R, S549N, S549R, G551D, G551S,

G1244E, S1251N, S1255P и G1349D.

50. Способ по любому одному из пп.1-47, в котором пациент имеет мутацию F508del/остаточная функция, выбранную из 2789+5G→A, 3849+10kbC→T, 3272-26A→G, 711+3A→G, E56K, P67L, R74W, D110E, D110H, R117C, L206W, R347H, R352Q, A455E, D579G, E831X, S945L, S977F, F1052V, R1070W, F1074L, D1152H, D1270N, E193K, K1060T, R117H, S1235R, I1027T, R668C, G576A, M470V, L997F, R75Q, R1070Q, R31C, D614G, G1069R, R1162L, E56K, A1067T, E193K и K1060T.

51. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении

(A) от 50 мг до 300 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей, ежедневно; 50 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения II и его фармацевтически приемлемых солей, ежедневно и 150 мг или 300 мг Соединения III вводят ежедневно или

(B) от 50 мг до 300 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей вводят ежедневно; 50 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения II и его фармацевтически приемлемых солей, вводят ежедневно и 150 мг, 200 мг или 300 мг Соединения III-d вводят ежедневно.

52. Способ по п.51, в котором:

(A) 120 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей, вводят ежедневно; 50 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения II и его фармацевтически приемлемых солей, вводят ежедневно и 150 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения III и его фармацевтически приемлемых солей, вводят ежедневно или

(B) 120 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения I и его фармацевтически солей, вводят ежедневно; 50 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения II и его фармацевтически приемлемых солей, вводят ежедневно и 100 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения III-d и его фармацевтически приемлемых солей, на дозировку вводят один раз в день.

53. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении

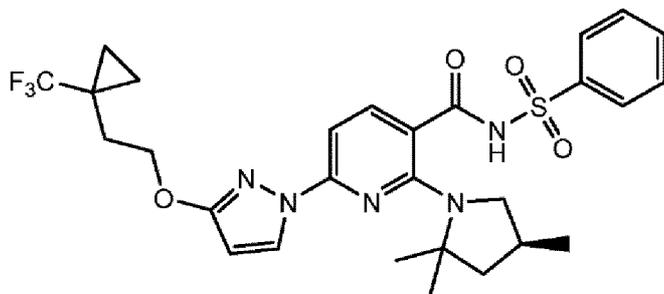
(A) 240 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей, вводят ежедневно; 100 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения II и его фармацевтически приемлемых солей, вводят ежедневно и 150 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения III и его фармацевтически приемлемых солей, на дозировку вводят два раза в день или

(B) 240 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей, вводят ежедневно; 100 мг, по меньшей мере,

одного соединения, выбранного из Соединения II и его фармацевтически приемлемых солей, вводят ежедневно и 200 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения III-d и его фармацевтически приемлемых солей, вводят ежедневно.

54. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении:

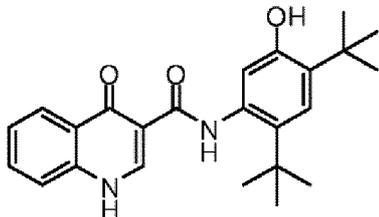
(A) 240 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей, на дозировку один раз в день:



(B) 100 мг Соединения II на дозировку один раз в день:

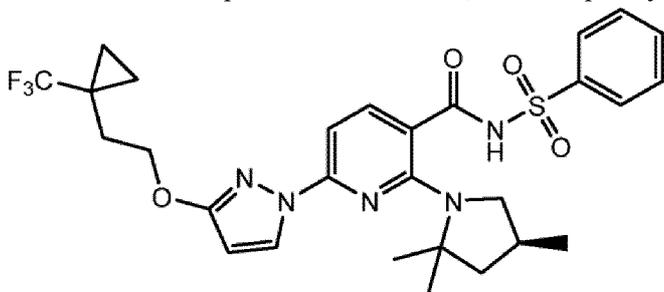


(C) 150 мг Соединения III на дозировку два раза в день:

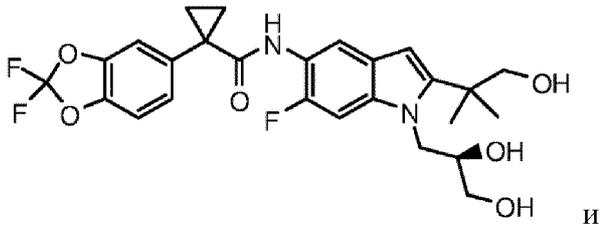


55. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении:

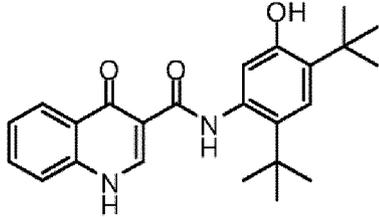
(A) 120 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей, на дозировку два раза в день:



(B) 50 мг Соединения II на дозировку два раза в день:

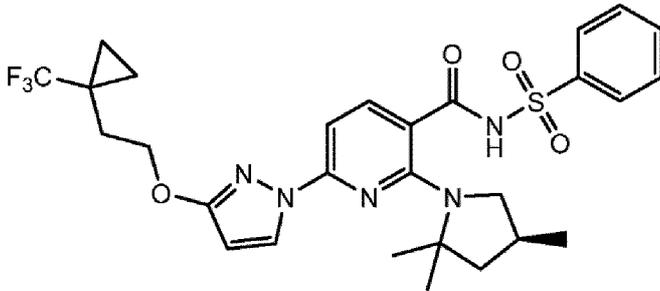


(C) 150 мг Соединения III на дозировку два раза в день:

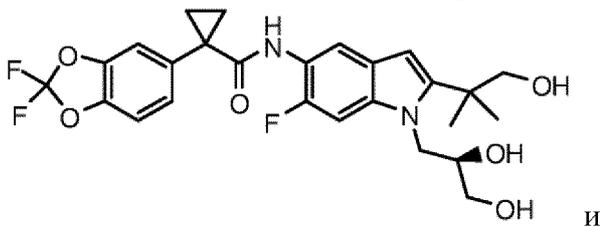


56. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении:

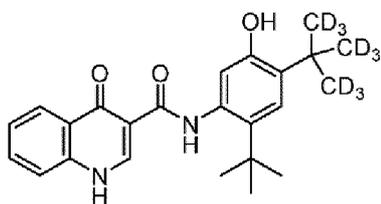
(A) 240 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей, на дозировку один раз в день:



(B) 100 мг Соединения II на дозировку один раз в день:

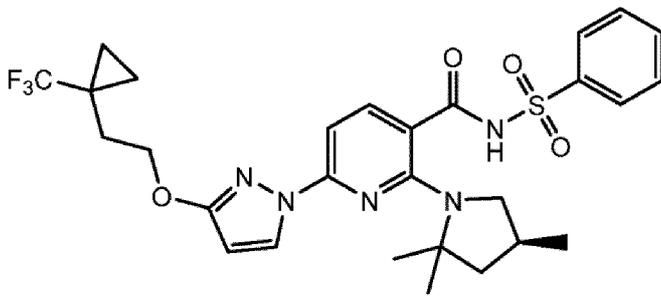


(C) 200 мг Соединения III-d на дозировку один раз в день:



57. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении:

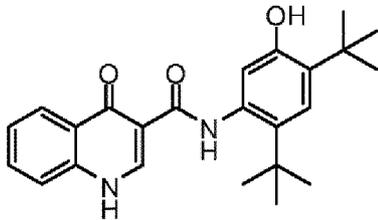
(A) 120 мг, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей, на дозировку один раз в день:



(B) 50 мг Соединения II на дозировку один раз в день:

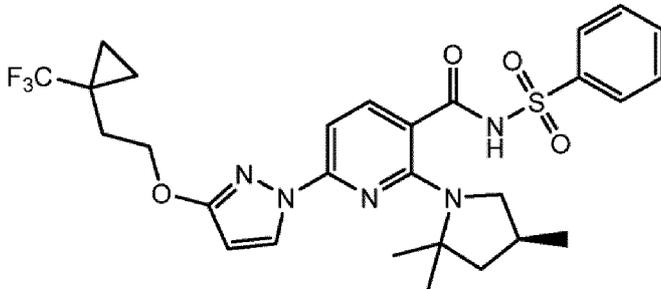


(C) 75 мг Соединения III на дозировку два раза в день:

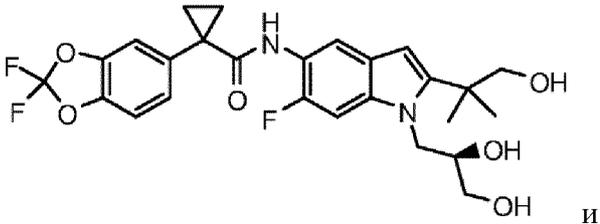


58. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении:

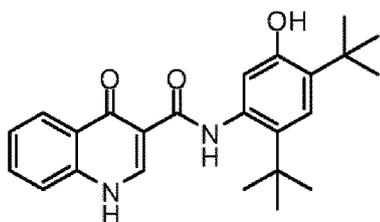
(A) 240 мг фармацевтически приемлемой соли Соединения I ежедневно:



(B) 100 мг Соединения II ежедневно:

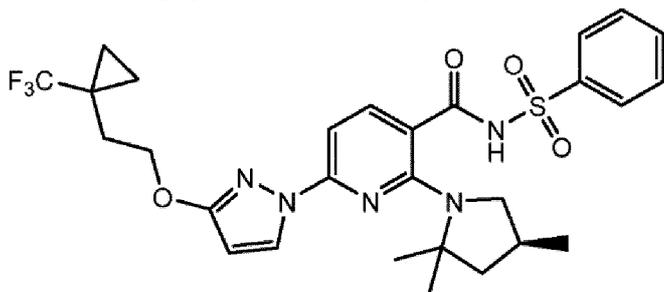


(C) 150 мг Соединения III на дозировку два раза в день:

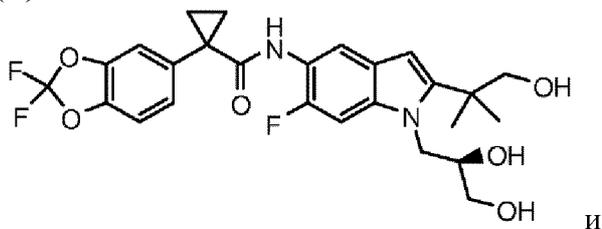


59. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении:

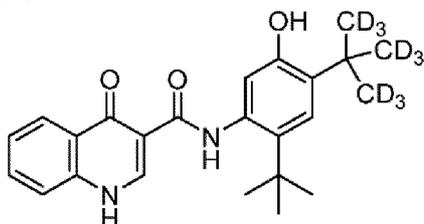
(A) 240 мг фармацевтически приемлемой соли Соединения I ежедневно:



(B) 100 мг Соединения II ежедневно:



(C) 200 мг Соединения III-d ежедневно:



60. Способ по любому одному из пп.51-59, в котором указанное, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей, содержится в первой фармацевтической композиции; указанное, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения II и его фармацевтически приемлемых солей, содержится во второй фармацевтической композиции и указанное, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения III или III-d и его фармацевтически приемлемых солей, содержится в третьей фармацевтической композиции.

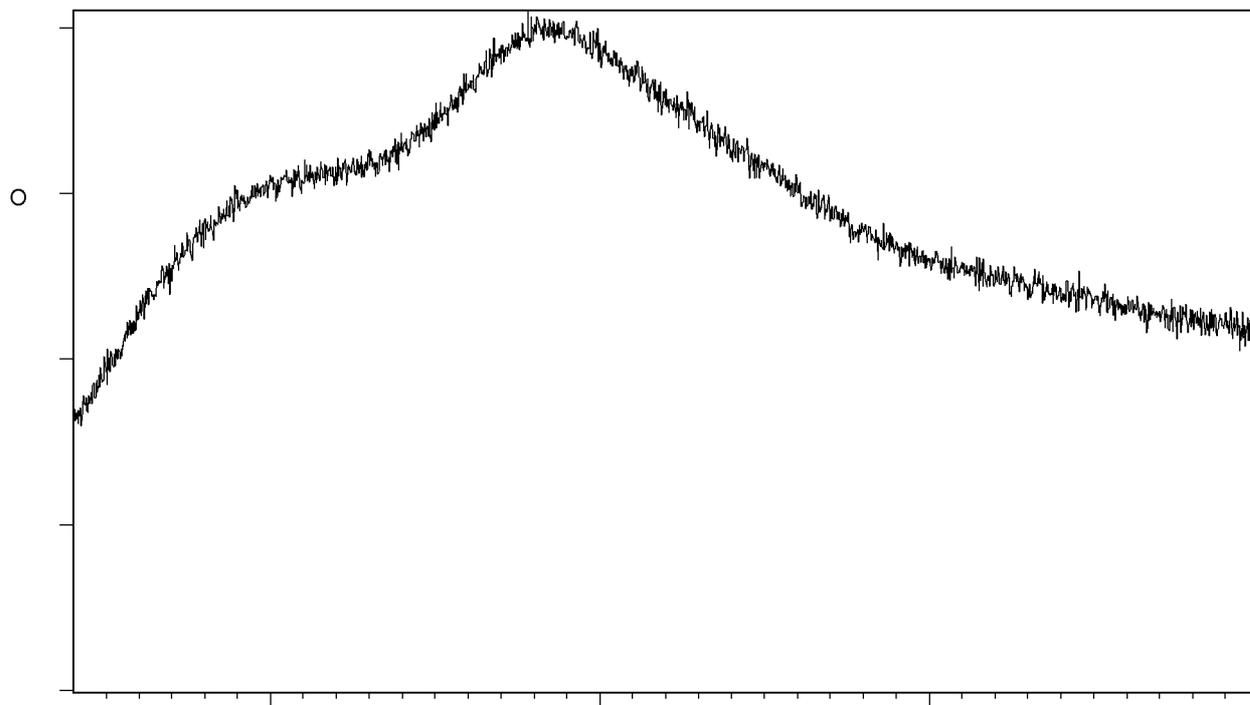
61. Способ по любому одному из пп.51-59, в котором указанное, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей, содержится в первой фармацевтической композиции и указанное, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения II и его фармацевтически приемлемых солей, и указанное, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения III или III-d и

его фармацевтически приемлемых солей, содержатся во второй фармацевтической композиции.

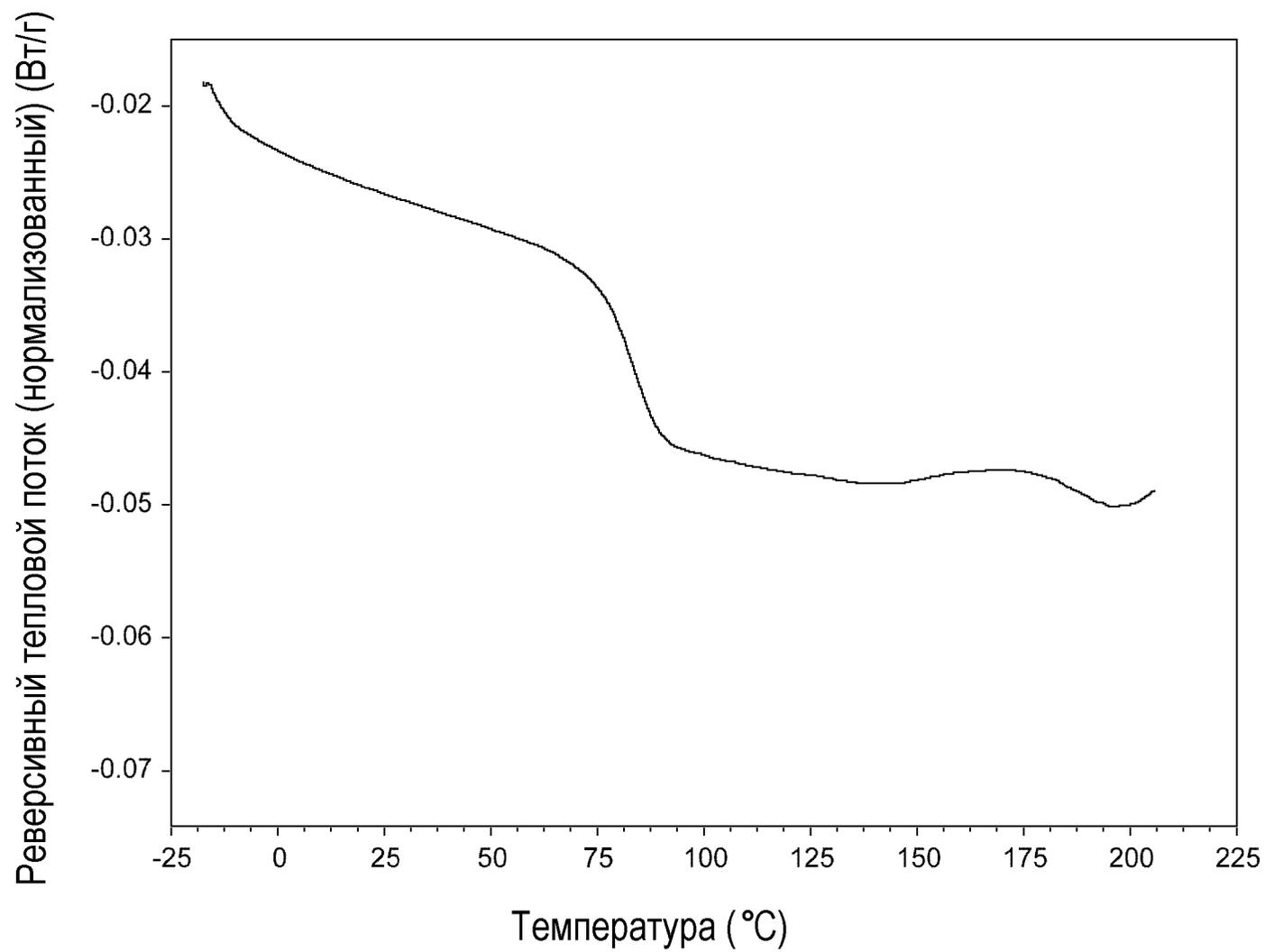
62. Способ по любому одному из пп.51-59, в котором указанное, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения I и его фармацевтически приемлемых солей, указанное, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Соединения II и его фармацевтически приемлемых солей, и указанное, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из (i) Соединения III и его фармацевтически приемлемых солей или (ii) Соединения III-d и его фармацевтически приемлемых солей, содержатся в одной фармацевтической композиции.

По доверенности

ФИГ.1



ФИГ.2



2/10

ФИГ.3

Мутация кДНК Название	Мутация Белок Название	Мутация Наследственность Название
c.1A>G	p.? (неизвестный)	M1V
c.54- 5940_273+10250de l21kb	p.Ser18ArgfsX16	CFTRdele2,3
c.91C>T	p.Arg31Cys	R31C
c.115C>T	p.Gln39X	Q39X
c.137C>A	p.Ala46Asp	A460
c.165-1G>A	Нет названия белка	297-1G->A
c.166G>A	p.Glu56Lys	E56K
c.174_175insA	p.Arg59LysfsX10	306insA
c.178G>T	p.Glu60X	E60X
c.200C>T	p.Pro67Ileu	P67L
c.220C>T	p.Arg74Trp	R74W
c.223C>T	p.Arg75X	R75X
c.224G>A	p.Arg75Gln	R75Q
c.254G>A	p.Gly85Glu	G85E
c.262_263delTT	p.Leu88IlefsX22	394delTT
c.273+1G>A	Нет названия белка	405+1G->A
c.274-1G>A	Нет названия белка	406-1G->A
c.274G>A	p.Glu92Lys	E92K
c.274G>T	p.Glu92X	E92X
c.292C>T	p.Gln98X	Q98X
c.313delA	p.Ile105SerfsX2	444delA
c.325_327delTATins G	p.Tyr109GlyfsX4	457TAT->G
c.328G>C	p.Asp110His	D110H
c.349C>T	p.Arg117Cys	R117C
c.350G>A	p.Arg117His	R117H
c.366T>A	p.Tyr122X	Y122X
c.442delA	p.Ile148LeuX5	574delA
c.443T>C	p.Ile148Thr	I148T
c.489+1G>T	Нет названия белка	621+1G->T

Мутация кДНК Название	Мутация Белок Название	Мутация Наследственность Название
c.531delT	p.Ile177MetfsX12	663delT
c.532G>A	p.Gly178Glu	G178R
c.543_546delTAGT	p.Leu183PhefsX5	675del4
c.579+1G>T	Нет названия белка	711+1G->T
c.579+3A>G	Нет названия белка	711+3A->G
c.579+5G>A	Нет названия белка	711+5G->A
c.580-1G>T	Нет названия белка	712-1G->T
C.59SOT	p.His199Tyr	H199Y
C.613CM	p.Pro205Ser	P205S
c.617T>G	p.Leu20GTrp	L206W
C.658OT	p.Gln220X	Q220X
c.580T>G	p.Leu227Arg	L227R
c.720_741delAGGG AGAATGATGATGAA GTAC	p.Gly241GlufsX13	852del22
c.828C>A	p.Cys276X	C276X
c.948delT	p.Phe316LeufsX1 2	1078delT
c.988G>T	p.Gly330X	G330X
c.1000C>T	p.Arg334Trp	R334W
c.1007T>A	p.Ile336Lys	I336K
c.1013C>T	p.Thr338Ele	T338I
c.1021T>C	p.Ser341Pro	S341P
c.1022_1023insTC	p.Phe342HisfsX2 8	1154insTC
c.1040G>A	p.Arg347His	R347H
c.1040G>C	p.Arg347Pro	R347P
c.1055G>A	p.Arg352Gln	R352Q
c.[1075C>A; 10799C> A]	p.[Gln359Lys;Thr 360Lys]	Q359K/T360K
c.1081delT	p.Trp361GlyfsX8	1213delT
c.1116+1G>A	Нет названия белка	1248+1G->A
c.1127_1128insA	p.Gln378AlafsX4	1259insA
c.1153_1154insAT	p.Asn386IlefsX3	1288insTA

Мутация кДНК Название	Мутация Белок Название	Мутация Наследственность Название
c.1202G>A или c.1203G>A	p.Trp401X	W401X
c.1209+1G>A	Нет названия белка	1341+1G->A
c.1210-12[5]	Нет названия белка	5T
c.1210-12(7)	Нет названия белка	7T
c.1240C>T	p.Gln414X	Q414X
c.1329_1330insAGA T	p.Ile444ArgfsX3	1461ins4
c.1340delA	p.Lys447ArgfsX2	1471delA
c.1364C>A	p.Ala455Glu	A455E
c.1393-1G>A	Нет названия белка	1525-1G->A
c.1397C>A или c.1397C>G	p.Ser466X	S466X
c.1400T>C	p.Leu467Pro	L467P
c.1408A>G	p.Met470Val	M470V
c.1418delG	p.Gly473GlufsX54	1548delG
c.1466C>A	p.Ser489X	S489X
c.1475C>T	p.Ser492Phe	S492F
c.1477C>T	p.Gln493X	Q493X
c.1519_1521delATC	p.Ile507del	I507del
c.1521_1523delCTT	p.Phe508del	F508del
c.1545_1546delTA	p.Tyr515X	1677delTA
c.1558G>T	p.Val520Phe	V520F
c.1573C>T	p.Gln525X	Q525X
c.1585-8G>A	Нет названия белка	1717-8G->A
c.1585-1G>A	Нет названия белка	1717-1G->A
c.1624G>T	p.Gly542X	G542X
c.1645A>C или c.1G47T>G	p.Ser549Arg	S549R
c.1646G>A	p.Ser549Asn	S549N
c.1650delA	p.Gly551ValfsX8	1782delA
c.1651G>A	p.Gly551Ser	G551S

Мутация кДНК Название	Мутация Белок Название	Мутация Наследственность Название
c.1652G>A	p.Gly551Asp	G551D
c.1654C>T	p.Gln552X	Q552X
c.1657C>T	p.Arg553X	R553X
c.1673T>C	p.Leu558Ser	L558S
c.1675G>A	p.Ala559Thr	A559T
c.1679G>A	p.Arg560Lys	R560K
c.1679G>C	p.Arg560Thr	R560T
c.1679+1G>C	Нет названия белка	1811+1G->C
c.1679+1.6kbA>G	Нет названия белка	1811+1.6kbA->G
c.1680-1G>A	Нет названия белка	1812-1G->A
c.1682C>A	p.Ala561Glu	A561E
c.1692delA	p.Asp565MetfsX7	1824delA
c.1705T>G	p.Tyr569Asp	Y569D
c.1727G>C	p.Gly576Ala	G576A
c.1736A>G	p.Asp579Gly	D579G
c.1753G>T	p.Glu585X	E585X
c.1766+1G>A	Нет названия белка	1898+1G->A
c.1766+1G>C	Нет названия белка	1898+1G->C
c.1766+3A>G	Нет названия белка	1898+3A->G
c.1841A>G	p.Asp614Gly	D614G
c.1923_1931del9ins	pSer641ArgfsX5	2055del9->A
c.1973_1985del13insAGAAA	p.Arg658 LysfsX4	2105-2117del13insAGAAA
c.1986_1989delAACT	p.Thr663ArgfsX8	2118del4
c.2002C>T	p.Arg668Cys	R668C
c.2012delT	p.Leu671X	2143delT
c.2051_2052delAAinsG	p.Lys684SerfsX38	2183AA->G+
c.2051_2052delAAinsG	p.Lys684SerfsX38	2183delAA->G#

Мутация кДНК Название	Мутация Белок Название	Мутация Наследственность Название
c.2052_2053insA	p.Gln685ThrfsX4	2184insA
c.2052delA	p.Lys684AsnfsX38	2184delA
c.21250T	p.Arg709X	R709X
c.2128A>T	p.Lys710X	K710X
c.2175_2176insA	p.Glu726ArgfsX4	2307insA
c.2195T>G	p.Leu732X	L732X
c.2215delG	p.Val739TyrfsX16	2347delG
c.2260G>A	p.Val754Met	V754M
c.2290C>T	p.Arg764X	R764X
c.2353C>T	p.Arg785X	R785X
c.2374C>T	p.Arg792X	R792X
c.2424_2425insAT	p.Ser809IlefsX13	2556insAT
c.2453delT	p.Leu818TrpfsX3	2585delT
c.2462_2463delGT	p.Ser821ArgfsX4	Нет названия наследственности
c.2464G>T	p.Glu822X	E822X
c.2490+1G>A	Нет названия белка	2622+1G->A
c.2491G>T	p.Glu831X	E831X
c.2537G>A или c.2538G>A	p.Trp846X	W846X
c.25470A	p.Tyr849X	Y849X
c.2551C>T	p.Arg851X	R851X
c.2583delT	p.Phe861LeuifsX3	2711delT
c.2657+2_2657+3in sA	Нет названия белка	2789+2insA
c.2657+5G>A	Нет названия белка	2789+5G->A
c.2658-1G>C	Нет названия белка	2790-1G->C
c.2668C>T	p.Gln890X	Q890X
c.2735C>A	p.Ser912X	S912X
c.2737_2738insG		2869insG
c.2739T>A	p.Tyr913X	Y913X
c.2764_2765insAG	p.Val922GluifsX2	2896insAG
c.2780T>C	p.Leu927Pro	L927P
c.2834C>T	p.Ser945Leu	S945L

Мутация кДНК Название	Мутация Белок Название	Мутация Наследственность Название
c.2875delG	p.Ala959HisfsX9	3007delG
c.2908G>C	p.Gly970Arg	G970R
c.2930C>T	p.Ser977Phe	S977F
c.2988G>A	Нет названия белка	3120G->A
c.2988+1G>A	Нет названия белка	3120+1G->A
c.2989- 977_3367+248del	Нет названия белка	3121- 977_3499+248 del2515
c.2989-1G>A	Нет названия белка	3121-1G->A
c.2991G>C	p.Leu997Phe	L997F
c.3002_3003delTG	p.Val1001AspfsX4 5	3132delTG
c.3080T>C	p.Ile1027Thr	I1027T
c.3140-26A>G	Нет названия белка	3272-26A->G
c.3154T>G	p.Phe1052Val	F1052V
c.3160C>G	p.His1054Asp	H1054D
c.3181G>C	p.Gly1061Arg	G1061R
c.3194T>C	p.Leu1065Pro	L1065P
c.3196C>T	p.Arg1066Cys	R1066C
c.3197G>A	p.Arg1066His	R1066H
c.3205G>A	p.Gly1069Arg	G1069R
c.3208C>T	p.Arg1070Trp	R1070W
c.3209G>A	p.Arg1070Gln	R1070Q
c.3222T>A	p.Phe1074Leu	F1074L
c.3230T>C	p.Leu1077Pro	L1077P
c.3266G>A	p.Trp1089X	W1089X
c.3276C>A или c.3276C>G	p.Tyr1092X	Y1092X
c.3302T>A	p.Met1101Lys	M1101K
c.3310G>T	p.Glu1104X	E1104X
c.3454G>C	p.Asp1152His	D1152H
c.3472C>T	p.Arg1158X	R1158X
c.3484C>T	p.Arg1162X	R1162X

Мутация кДНК Название	Мутация Белок Название	Мутация Наследственность Название
c.3485G>T	p.Arg162Leu	R1162L
c.3528delC	p.Lys177SerfsX1 5	3659delC
c.3535_3536insTCA A	p.Thr179IlefsX1 7	3667ins4
c.3587C>G	p.Ser196X	S1196X
c.3605delA	p.Asp202AlafsX 9	3737delA
c.3611G>A или c.3612G>A	p.Trp1204X	W1204X
c.3659delC	p.Thr1220LysfsX8	3791delC
c.3691delT	p.Ser1231ProfsX4	3821delT
c.3700A>G	p.Ile1234Val	11234V
c.3705T>G	p.Ser1235Arg	S1235R
c.3717+12191C>T	Нет названия белка	3849+10kbC->T
c.371S-1G>A	Нет названия белка	3850-IG->A
c.3731G>A	p.Gly1244Glu	G1244E
c.3744delA	p.Lys1250ArgfsX9	3876delA
c.3752G>A	p.Ser1251Asn	S1251N
c.3763T>C	p.Ser1255Pro	S1255P
c.37640A	p.Ser1255X	S1255X
c.3773_3774insT	p.Leu1258PhefsX 7	3905insT
c.3808G>A	p.Asp1270Asn	D1270N
c.3346G>A	p.Trp12S2X	W1282X
c.3873+IG>A	Нет названия белка	4005+IG->A
c.3883delA	p.Ile1295PhefsX3 3	4015delA
c.3884_3885insT	p.Ser1297PhefsX 5	4016insT
c.3909C>G	p.Asn1303Lys	N1303K
c.3937C>T	p.Gln1313X	Q1313X
c.3964- 78_4242+577del	NULL	CFTRdele22,23

Мутация кДНК Название	Мутация Белок Название	Мутация Наследственность Название
c.4046G>A	p.Gly1349Asp	G1349D
c.4077_4080delTGT TinsAA	Нет названия белка	4209TGTT->AA
c.4111G>T	p.Glu1371X	E1371X
c.4196_4197delTC	p.Cys1400X	4326delTC
c.4234C>T	p.Gln1412X	Q1412X
c.4242+IG>T	Нет названия белка	4374+IG->T
c.4251delA	p.Glu1418ArgfsX 14	4382delA
c.4296_4297insGA	p.Ser1435GlyfsXl 4	4428insGA