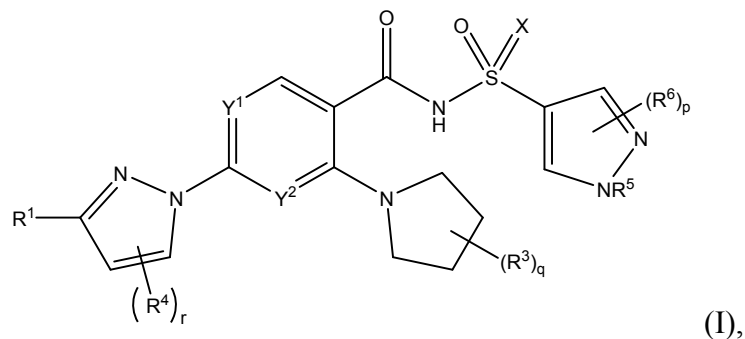


REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



una sal farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado de cualquiera de los que
5 anteceden,

donde:

- uno de Y¹ e Y² es N el otro es CH;
- X se selecciona de grupos N(alquilo C₁-C₄), O y NH;
- R¹ es—(C(R²)₂)_k-O-(C(R²)₂)_mR⁷,

10 - cada R² se selecciona independientemente de hidrógeno; halógenos; ciano; hidroxilo; grupos alcoxi C₁-C₂; y grupos alquilo C₁-C₂ sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes, donde cada uno se selecciona independientemente de halógenos, hidroxilo y grupos cicloalquilo C₃₋₅ sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes, donde cada uno se selecciona independientemente de grupos alquilo C₁-C₂, grupos alquilo C₁-C₂ halogenados y halógenos;

15 - cada R³ se selecciona independientemente de grupos alquilo C₁-C₄ sustituidos opcionalmente con uno o más grupos hidroxilo, u opcionalmente, dos R³ germinales, junto con el átomo de carbono al cual se acoplan, forman un cicloalquilo C₃₋₄;

- cada R⁴ se selecciona independientemente de halógenos;

- R⁵ se selecciona de grupos alquilo C₁-C₄ e hidrógeno;

20 - cada R⁶ se selecciona independientemente de halógenos, ciano, hidroxilo, hidroximetilo, grupos alcoxi C₁-C₂, grupos alquilo C₁-C₂ y grupos alquilo C₁-C₂ halogenados;

- R^7 se selecciona de hidrógeno; halógenos; ciano; grupos alquilo C_1 - C_2 sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes, donde cada uno se selecciona independientemente de halógenos e hidroxí; y grupos cicloalquilo C_3 - C_{10} sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes, donde cada uno se selecciona independientemente de grupos alquilo C_1 - C_2 , grupos alquilo C_1 - C_2 halogenados y halógenos;

5 - k es 0 o 1;

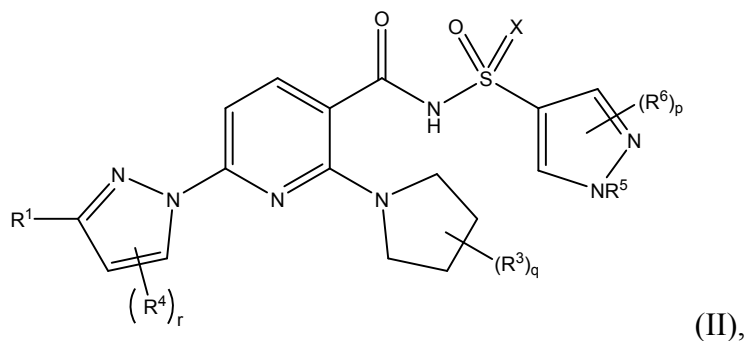
- r es 0 o 1;

- m es 0, 1, 2 o 3;

- p es 0, 1 o 2; y

- q es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8.

10 2. Un compuesto de Fórmula II:



una sal farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden,

donde:

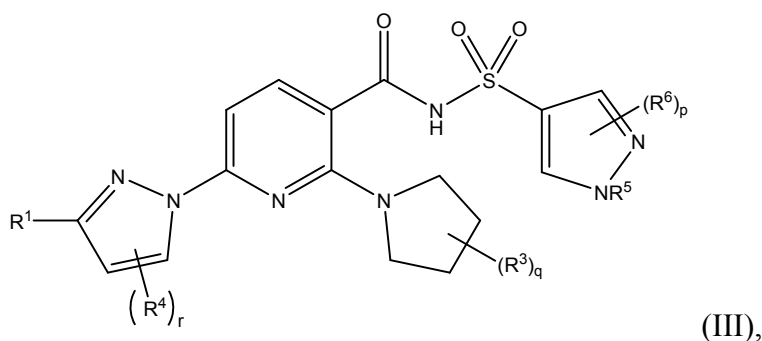
15 - X se selecciona de grupos N(alquilo C_1 - C_4), O y NH;

- R^1 es $-(C(R^2)_2)_k-O-(C(R^2)_2)_m-R^7$,

- cada R^2 se selecciona independientemente de hidrógeno; halógenos; ciano; hidroxí; grupos alcoxi C_1 - C_2 ; y grupos alquilo C_1 - C_2 sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes, donde cada uno se selecciona independientemente de halógenos, hidroxí y grupos cicloalquilo C_{3-5} sustituidos
 20 opcionalmente con uno o más sustituyentes, donde cada uno se selecciona independientemente de grupos alquilo C_1 - C_2 , grupos alquilo C_1 - C_2 halogenados y halógenos;

- cada **R³** se selecciona independientemente de grupos alquilo C₁-C₄ sustituidos opcionalmente con uno o más grupos hidroxilo, u opcionalmente, dos **R³** germinales, junto con el átomo de carbono al cual se acoplan, forman un cicloalquilo C₃₋₄;
- cada **R⁴** se selecciona independientemente de halógenos;
- 5 - **R⁵** se selecciona de grupos alquilo C₁-C₄ e hidrógeno;
- cada **R⁶** se selecciona independientemente de halógenos, ciano, hidroxilo, hidroximetilo, grupos alcoxi C₁-C₂, grupos alquilo C₁-C₂ y grupos alquilo C₁-C₂ halogenados;
- **R⁷** se selecciona de hidrógeno; halógenos; ciano; grupos alquilo C₁-C₂ sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes, donde cada uno se selecciona independientemente de halógenos e hidroxilo; y
- 10 grupos cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes, donde cada uno se selecciona independientemente de grupos alquilo C₁-C₂, grupos alquilo C₁-C₂ halogenados y halógenos;
- k es 0 o 1;
- r es 0 o 1;
- m es 0, 1, 2 o 3;
- 15 - p es 0, 1 o 2; y
- q es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8.

3. Un compuesto de Fórmula III:



- una sal farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado de cualquiera de los que
- 20 anteceden,
- donde:

- R^1 es $-(C(R^2)_2)_k-O-(C(R^2)_2)_mR^7$,

- cada R^2 se selecciona independientemente de hidrógeno; halógenos; ciano; hidroxí; grupos alcoxi C_1-C_2 ; y grupos alquilo C_1-C_2 sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes, donde cada uno se selecciona independientemente de halógenos, hidroxí y grupos cicloalquilo C_{3-5} sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes, donde cada uno se selecciona independientemente de grupos alquilo C_1-C_2 , grupos alquilo C_1-C_2 halogenados y halógenos;

- cada R^3 se selecciona independientemente de grupos alquilo C_1-C_4 sustituidos opcionalmente con uno o más grupos hidroxí, u opcionalmente, dos R^3 germinales, junto con el átomo de carbono al cual se acoplan, forman un cicloalquilo C_{3-4} ;

10 - cada R^4 se selecciona independientemente de halógenos;

- R^5 se selecciona de grupos alquilo C_1-C_4 e hidrógeno;

- cada R^6 se selecciona independientemente de halógenos, ciano, hidroxí, hidroximetilo, grupos alcoxi C_1-C_2 , grupos alquilo C_1-C_2 y grupos alquilo C_1-C_2 halogenados;

15 - R^7 se selecciona de hidrógeno, halógenos, ciano, grupos alquilo C_1-C_2 sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes, donde cada uno se selecciona independientemente de halógenos e hidroxí, y grupos cicloalquilo C_3-C_{10} sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes, donde cada uno se selecciona independientemente de grupos alquilo C_1-C_2 , grupos alquilo C_1-C_2 halogenados y halógenos;

- k es 0 o 1;

- r es 0 o 1;

20 - m es 0, 1, 2 o 3;

- p es 0, 1 o 2; y

- q es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1-3, una sal farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden, donde:

25 - cada R^2 se selecciona independientemente de grupos alquilo C_1-C_2 e hidrógeno;

- R^5 se selecciona de grupos alquilo C_1 - C_2 e hidrógeno; y

- cada R^6 se selecciona independientemente de grupos alquilo C_1 - C_2 .

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1-3, una sal farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden, donde:

5 - R^1 es $-O-(CH_2)(C(R^2)_2)_{(m-1)}R^7$,

- R^7 se selecciona independientemente de grupos alquilo C_1 - C_2 sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes, donde cada uno se selecciona independientemente de halógenos, hidroxilo, y grupos cicloalquilo C_3 - C_{10} sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes, donde cada uno se selecciona independientemente de grupos alquilo C_1 - C_2 , grupos alquilo C_1 - C_2 halogenados y halógenos,

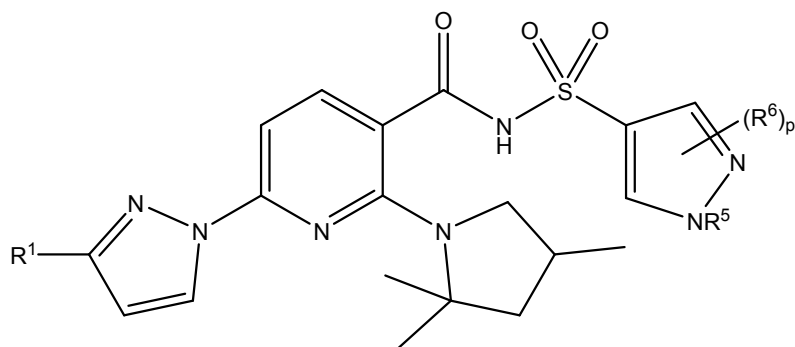
10 y

- cada R^2 se selecciona independientemente de grupos alquilo C_1 - C_2 , OH, grupos alcoxi C_1 - C_2 y halógenos;

- r es 0; y

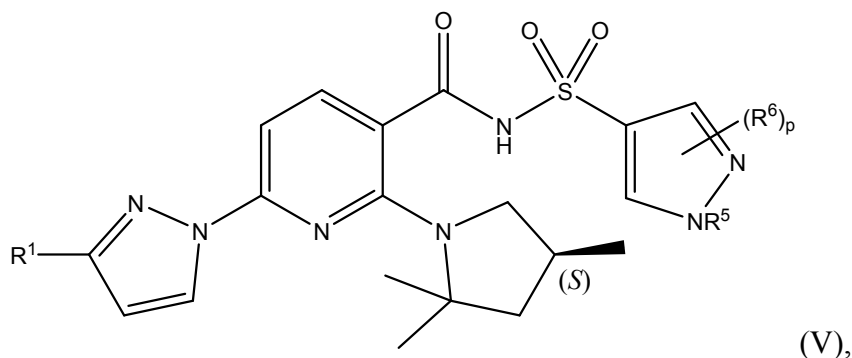
- q es 0, 1, 2, 3 o 4.

15 6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, que posee la Fórmula IV o V:



(IV)

o



una sal farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden,

donde:

- 5 - **R¹** es $-\text{O}-(\text{CH}_2)(\text{C}(\text{R}^2)_2)_{(m-1)}\text{R}^7$,
 - cada **R²** se selecciona independientemente de grupos alquilo C₁-C₂, OH, grupos alcoxi C₁-C₂ y halógenos;
 - **R⁷** se selecciona de grupos alquilo C₁-C₂ sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes, donde cada uno se selecciona independientemente de halógenos, y grupos cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituidos
 - 10 opcionalmente con uno o más sustituyentes, donde cada uno se selecciona independientemente de grupos alquilo C₁-C₂, grupos alquilo C₁-C₂ halogenados y halógenos;
 - **R⁵** se selecciona de grupos alquilo C₁-C₂ e hidrógeno;
 - cada **R⁶** se selecciona independientemente de grupos alquilo C₁-C₂; y
 - p es 0, 1 o 2.
- 15 7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, una sal farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden, donde p es 0 o 1.
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, una sal farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden, donde p es 1.
9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, una sal farmacéuticamente
- 20 aceptable de este o un aditivo deuterado de cualquiera de los que anteceden, donde cada **R²** se selecciona independientemente de CH₃, OH, F y OCH₃.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, una sal farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden, donde p es 0 o 1.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, una sal farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden, donde:

5 - p es 1;

- R^5 es metilo; y

- R^6 es metilo.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, una sal farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden, donde R^7 es un grupo ciclopropilo.

10 13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, una sal farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden, donde R^7 es un grupo ciclopropilo sustituido con un grupo alquilo C_1 halogenado.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, una sal farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden, donde R^7 es un grupo ciclopropilo sustituido con

15 un grupo CF_3 .

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, una sal farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden, donde R^7 es un grupo ciclopropilo sustituido con uno o más halógenos y/o uno o más grupos alquilo C_1 .

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, una sal farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden, donde R^7 es un grupo CF_3 .

20

17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, una sal farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden, donde R^7 se selecciona de grupos cicloalquilo C_4 sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes, donde cada uno se selecciona independientemente de grupos alquilo C_1 - C_2 , grupos alquilo C_1 - C_2 halogenados y halógenos.

25

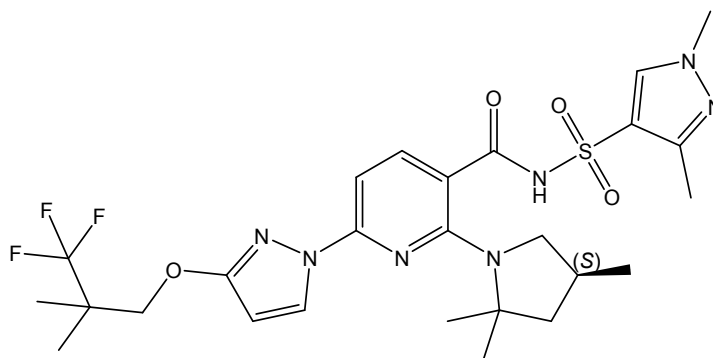
18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, una sal farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden, donde R^7 se selecciona de grupos cicloalquilo C_5

10

15

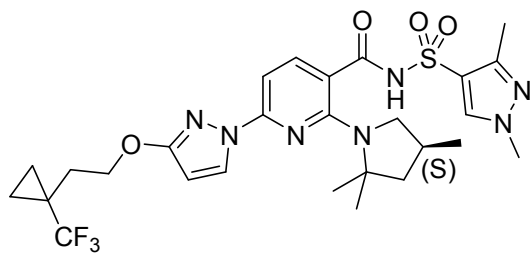
20

24. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que posee la siguiente fórmula:



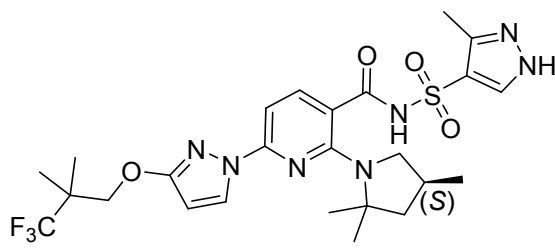
una sal farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden.

25. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que posee la siguiente fórmula:



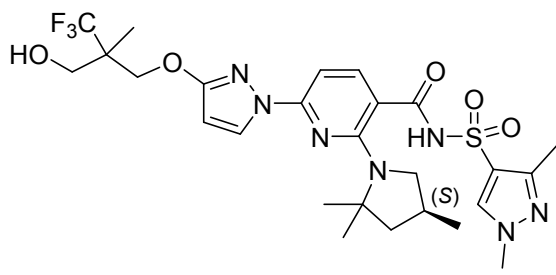
una sal farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden.

5 26. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que posee la siguiente fórmula:



una sal farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden.

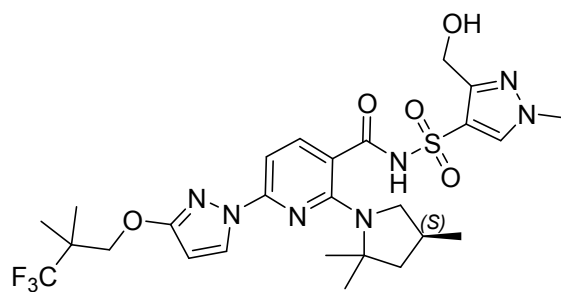
27. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que posee la siguiente fórmula:



10

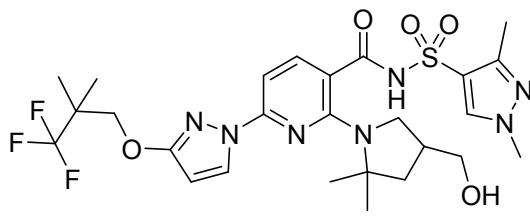
una sal farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden.

28. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que posee la siguiente fórmula:



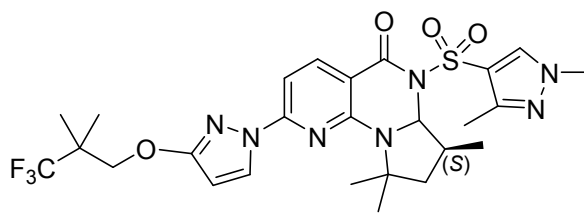
una sal farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden.

29. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que posee la siguiente fórmula:



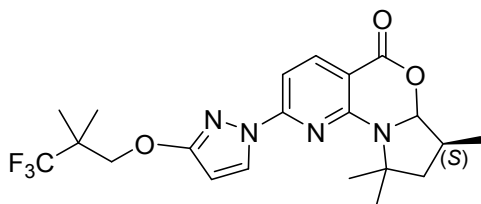
una sal farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden.

30. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que posee la siguiente fórmula:



10 una sal farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden.

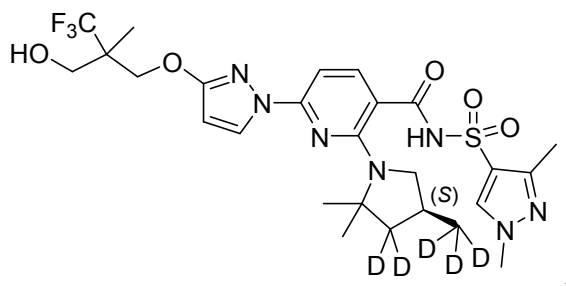
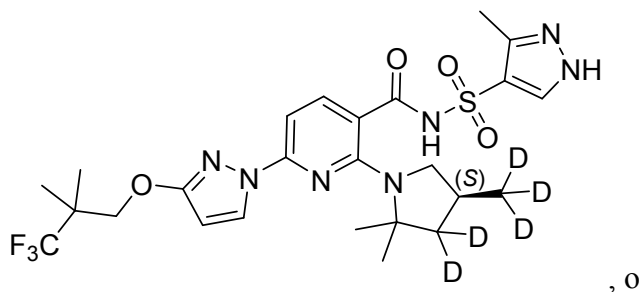
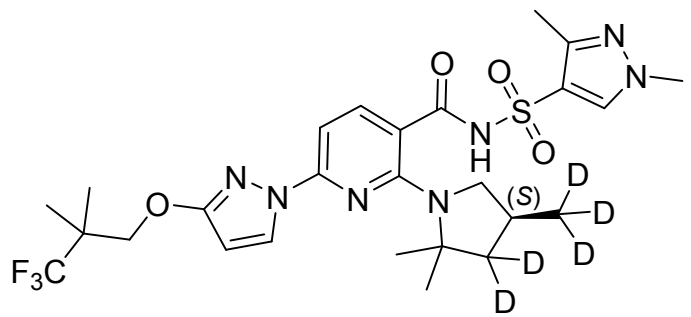
31. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que posee la siguiente fórmula:



una sal farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado de cualquiera de los que

antecedentes.

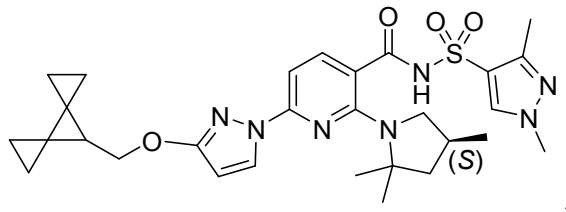
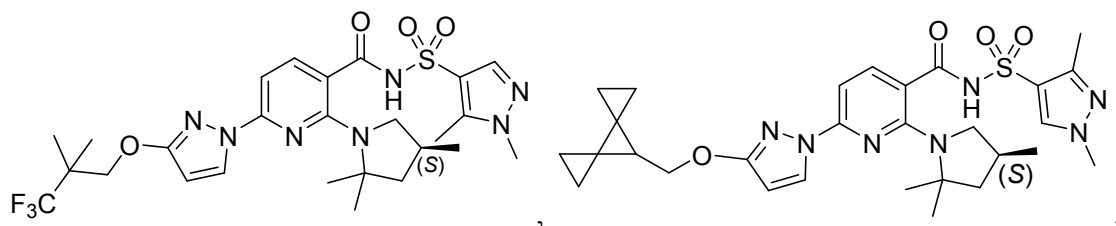
32. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que posee cualquiera de las siguientes fórmulas:

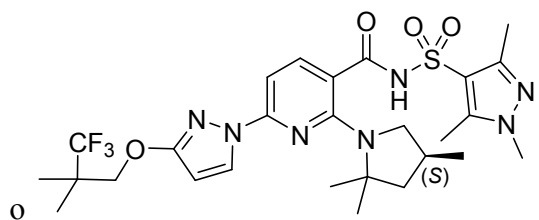


5

una sal farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado de cualquiera de los que preceden.

33. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que posee cualquiera de las siguientes fórmulas:

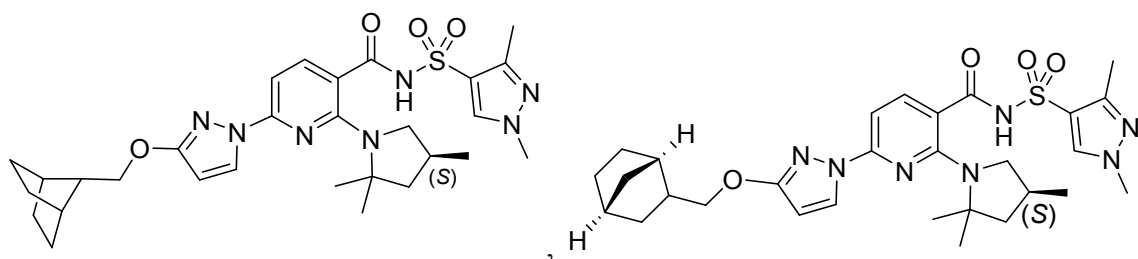
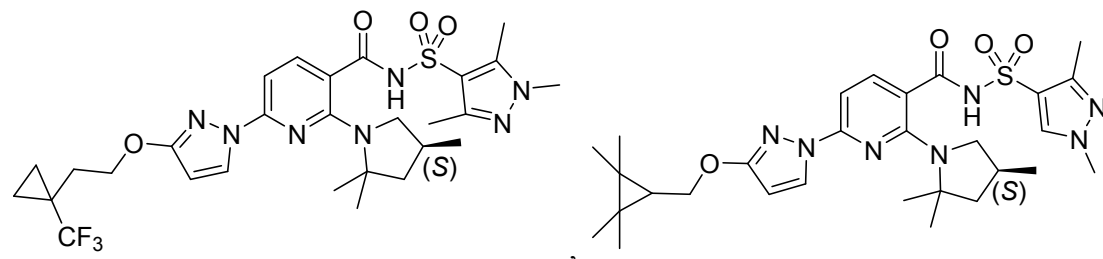
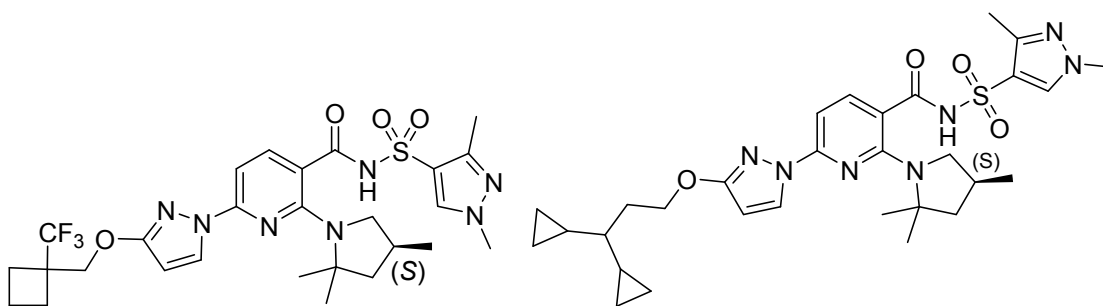


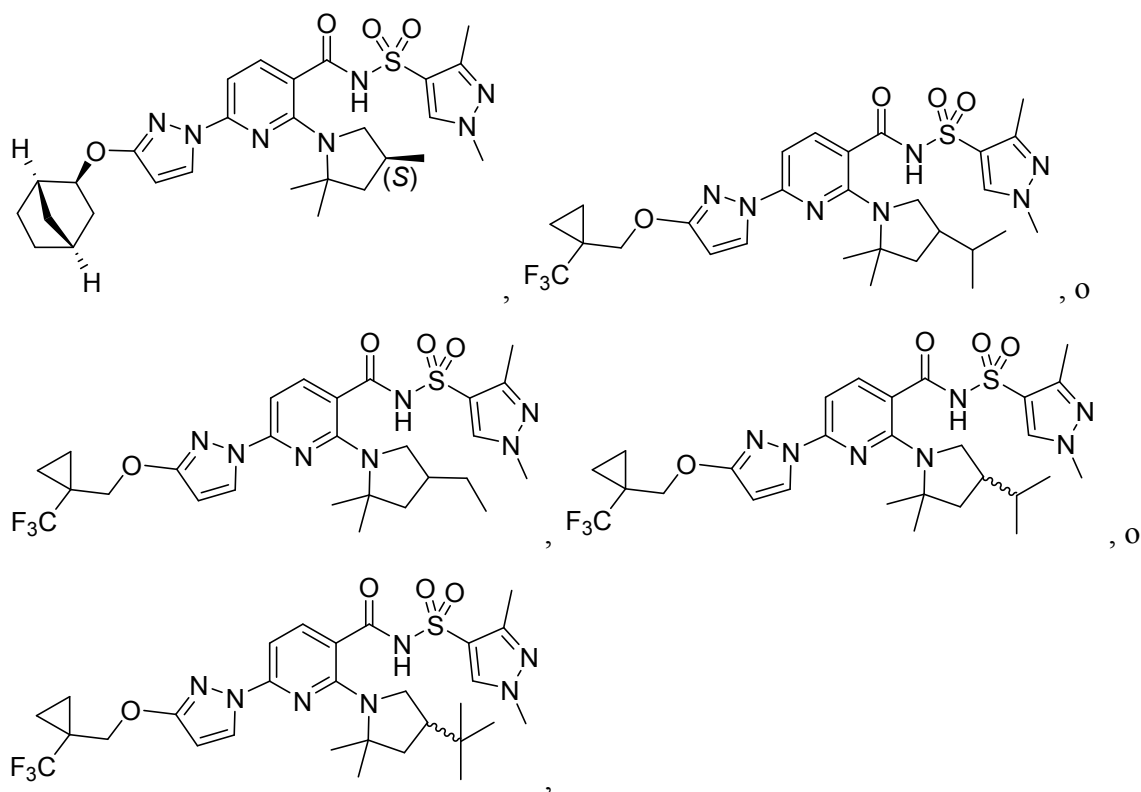


una sal farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden.

34. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que posee cualquiera de las siguientes fórmulas:

5

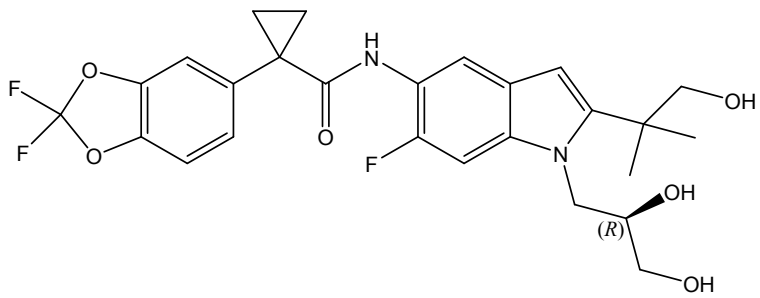




una sal farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden.

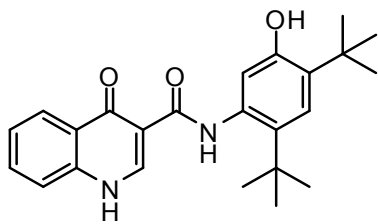
35. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto que se selecciona de los compuestos de cualquiera de las reivindicaciones 1-34, una sal farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden, y opcionalmente uno o más de:

(a) Compuesto II:



una sal farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden;

(b) Compuesto III:

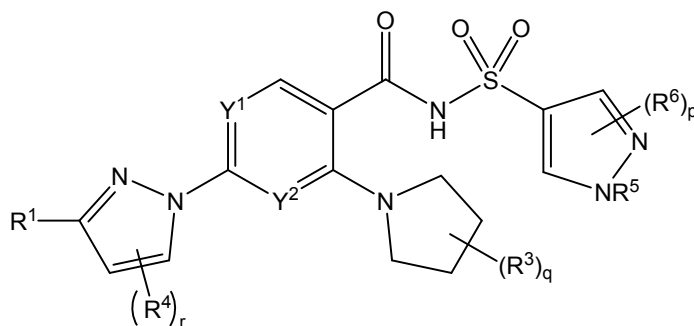


una sal farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden; y

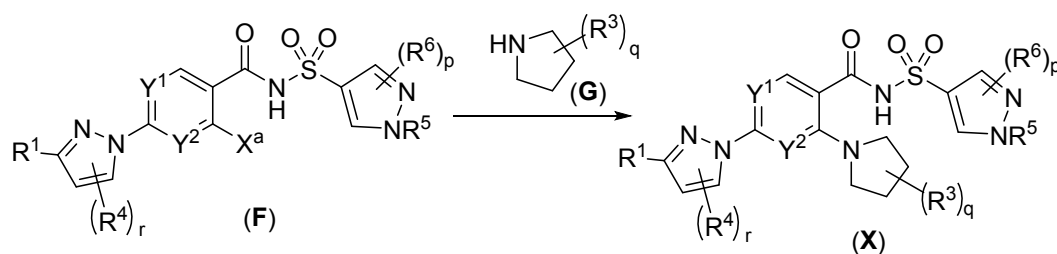
5 (c) un portador farmacéuticamente aceptable.

36. Un método para el tratamiento de la fibrosis quística que comprende administrar a un paciente que lo necesite un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-34, una sal farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden; o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 35.

10 37. Un método para preparar un compuesto de Fórmula (X):



una sal farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden, que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (F) o una sal de este con un compuesto de Fórmula (G) o una sal de este para generar dicho compuesto de Fórmula (X), una sal
15 farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado cualquiera de los que anteceden:



donde en cada una de dichas fórmulas:

- uno de Y¹ e Y² es N el otro es CH;

- **R**¹ es $-(C(R^2)_2)_k-O-(C(R^2)_2)_mR^7$,

5 - cada **R**² se selecciona independientemente de hidrógeno; halógenos; ciano; hidroxilo; grupos alcoxi C₁-C₂; y grupos alquilo C₁-C₂ sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes, donde cada uno se selecciona independientemente de halógenos, hidroxilo y grupos cicloalquilo C₃₋₅ sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes, donde cada uno se selecciona independientemente de grupos alquilo C₁-C₂, grupos alquilo C₁-C₂ halogenados y halógenos;

10 - cada **R**³ se selecciona independientemente de grupos alquilo C₁-C₄ sustituidos opcionalmente con uno o más grupos hidroxilo, u opcionalmente, dos **R**³ germinales, junto con el átomo de carbono al cual se acoplan, forman un cicloalquilo C₃₋₄;

- cada **R**⁴ se selecciona independientemente de halógenos;

- **R**⁵ se selecciona de grupos alquilo C₁-C₄ e hidrógeno;

15 - cada **R**⁶ se selecciona de halógenos, ciano, hidroxilo, hidroximetilo, grupos alcoxi C₁-C₂, grupos alquilo C₁-C₂ y grupos alquilo C₁-C₂ halogenados;

- **R**⁷ se selecciona de hidrógeno, halógenos, ciano, grupos alquilo C₁-C₂ sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes, donde cada uno se selecciona independientemente de halógenos e hidroxilo, y grupos cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes, donde cada uno se selecciona independientemente de grupos alquilo C₁-C₂, grupos alquilo C₁-C₂ halogenados y halógenos;

20

- X^a es F o Cl;

- k es 0 o 1;

- r es 0 o 1;

- m es 0, 1, 2 o 3;

- p es 0, 1 o 2; y

- q es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8.

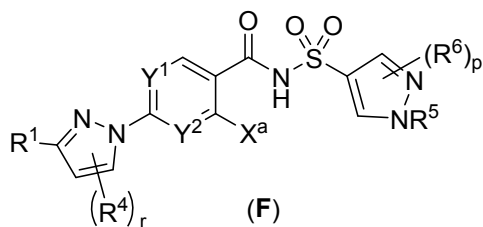
5 38. El método de la reivindicación 37, donde Y^2 es N; y cada Y^1 es CH.

39. El método de las reivindicaciones 37 o 38, donde dicha reacción de un compuesto de Fórmula (F) o una sal de este con un compuesto de Fórmula (G) o una sal de este se lleva a cabo en presencia de una base.

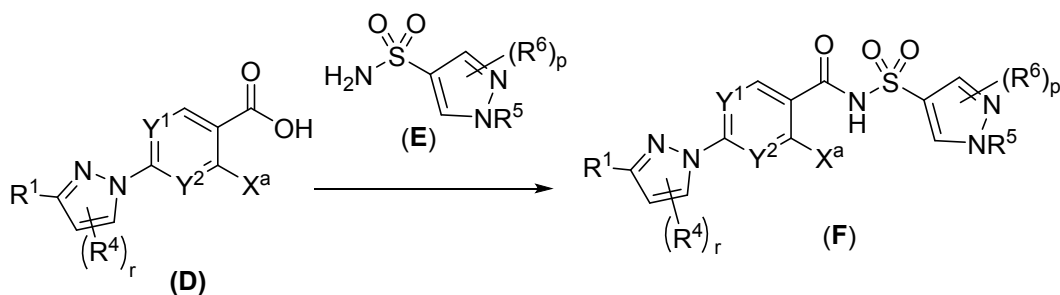
10 40. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 37-39, donde se emplea una sal del compuesto de Fórmula (G).

41. El método de la reivindicación 40, donde dicha sal del compuesto de Fórmula (G) es una sal de HCl de un compuesto de Fórmula (G).

42. Un método para preparar un compuesto de Fórmula (F) o una sal de este:



15 o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden, que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (D) o sal de este con un compuesto de Fórmula (E) o una sal de este para generar un compuesto de Fórmula (F) o una sal de este:



donde en cada una de dichas fórmulas:

- uno de Y^1 e Y^2 es N el otro es CH;

- R^1 es $-(C(R^2)_2)_k-O-(C(R^2)_2)_mR^7$,

5 - cada R^2 se selecciona independientemente de hidrógeno; halógenos; ciano; hidroxilo; grupos alcoxi C_1-C_2 ; y grupos alquilo C_1-C_2 sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes, donde cada uno se selecciona independientemente de halógenos, hidroxilo y grupos cicloalquilo C_{3-5} sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes, donde cada uno se selecciona independientemente de grupos alquilo C_1-C_2 , grupos alquilo C_1-C_2 halogenados y halógenos;

- cada R^4 se selecciona independientemente de halógenos;

10 - cada R^5 se selecciona independientemente de grupos alquilo C_1-C_4 e hidrógeno;

- cada R^6 se selecciona de halógenos, ciano, hidroxilo, hidroximetilo, grupos alcoxi C_1-C_2 , grupos alquilo C_1-C_2 y grupos alquilo C_1-C_2 halogenados;

15 - R^7 se selecciona de hidrógeno, halógenos, ciano, grupos alquilo C_1-C_2 sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes, donde cada uno se selecciona independientemente de halógenos e hidroxilo, y grupos cicloalquilo C_3-C_{10} sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes, donde cada uno se selecciona independientemente de grupos alquilo C_1-C_2 , grupos alquilo C_1-C_2 halogenados y halógenos;

- X^a es F o Cl;

- k es 0 o 1;

- r es 0 o 1;

20 - m es 0, 1, 2 o 3; y

- p es 0, 1 o 2.

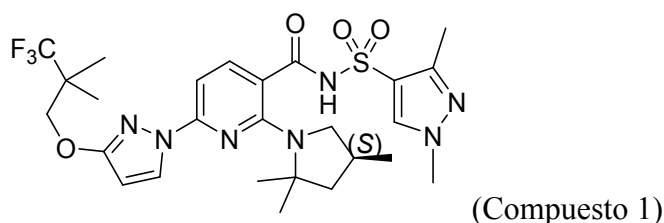
43. El método de la reivindicación 42, donde Y^2 es N; e Y^1 es CH.

44. El método de la reivindicación 42 o 43, donde dicha reacción de un compuesto de Fórmula (D) o una sal de este con un compuesto de Fórmula (E) o una sal de este se lleva a cabo en presencia de una base.

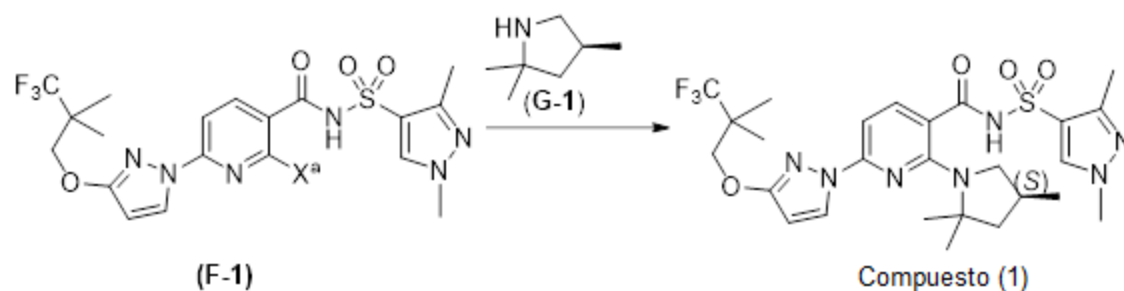
25 45. El método de la reivindicación 42 o 43, donde dicha reacción de un compuesto de Fórmula (D) o una

sal de este con un compuesto de Fórmula (E) o una sal de este comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (D) con un reactivo de acoplamiento y luego con un compuesto de Fórmula (E) en presencia de una base.

46. Un método para preparar un compuesto de la siguiente fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden, que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (F-1) o una sal de este, donde X^a es F o Cl, con un compuesto de Fórmula (G-1) o una sal de este para generar dicho compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado cualquiera de los que anteceden:



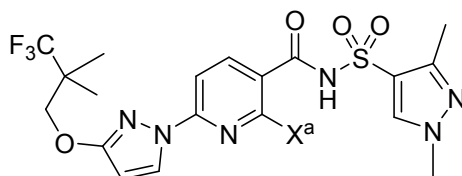
donde X^a en la Fórmula (F-1) es F o Cl.

47. El método de la reivindicación 46, donde dicha reacción de un compuesto de Fórmula (F-1) o una sal de este con un compuesto de Fórmula (G-1) o una sal de este se lleva a cabo en presencia de una base.

48. El método de la reivindicación 46 o 47, donde se emplea una sal del compuesto de Fórmula (G-1).

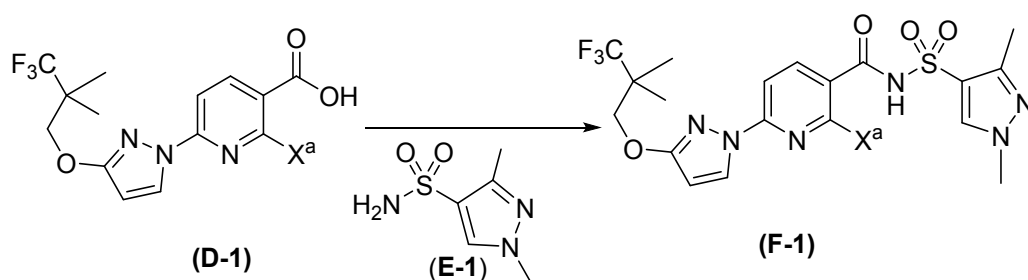
49. El método de la reivindicación 48, donde dicha sal del compuesto de Fórmula (G-1) es una sal de HCl de un compuesto de Fórmula (G-1).

50. Un método para preparar un compuesto de Fórmula (F-1) o una sal de este:



(F-1)

o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden, que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (D-1) y un compuesto de Fórmula (E-1) para generar un compuesto de Fórmula (F-1) o una sal de este:



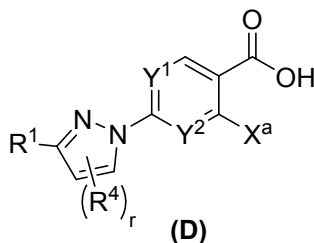
5

donde, en cada una de dichas fórmulas, X^a es F o Cl.

51. El método de la reivindicación 50, donde dicha reacción de un compuesto de Fórmula (D-1) o una sal de este con un compuesto de Fórmula (E-1) o una sal de este se lleva a cabo en presencia de una base.

10 52. El método de la reivindicación 50, donde dicha reacción de un compuesto de Fórmula (D-1) o una sal de este con un compuesto de Fórmula (E-1) o una sal de este comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (D-1) con un reactivo de acoplamiento y luego con un compuesto de Fórmula (E-1) en presencia de una base.

53. Un método para preparar un compuesto de Fórmula (D) o una sal de este:

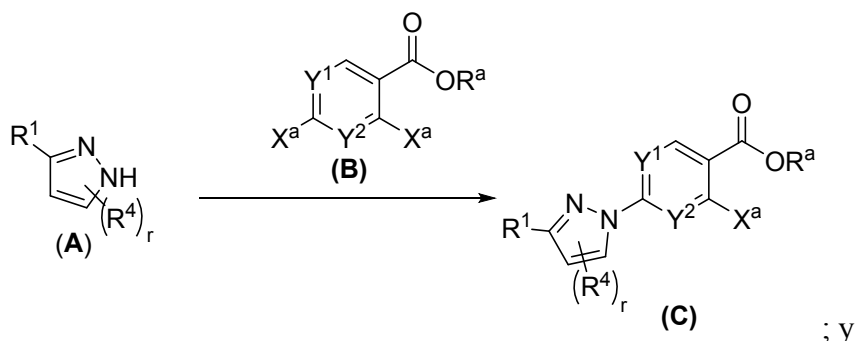


(D)

15

o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden, que comprende:

- (i) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (A) o una sal de este con un compuesto de Fórmula (B) o una sal de este para generar un compuesto de Fórmula (C) o una sal de este:



- (ii) hidrolizar el grupo $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ de un compuesto de Fórmula (C) para generar un compuesto de Fórmula (D) o una sal de este,

donde, en cada una de dichas fórmulas:

- uno de Y^1 e Y^2 es N el otro es CH;
- R^1 es $-(\text{C}(\text{R}^2)_2)_k-\text{O}-(\text{C}(\text{R}^2)_2)_m\text{R}^7$,
- cada R^2 se selecciona independientemente de hidrógeno; halógenos; ciano; hidroxil; grupos alcoxi C_1 - C_2 ; y grupos alquilo C_1 - C_2 sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes, donde cada uno se selecciona independientemente de halógenos, hidroxil y grupos cicloalquilo C_{3-5} sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes, donde cada uno se selecciona independientemente de grupos alquilo C_1 - C_2 , grupos alquilo C_1 - C_2 halogenados y halógenos;
- cada R^4 se selecciona independientemente de halógenos;
- R^7 se selecciona de hidrógeno, halógenos, ciano, grupos alquilo C_1 - C_2 sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes, donde cada uno se selecciona independientemente de halógenos e hidroxil, y grupos cicloalquilo C_3 - C_{10} sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes, donde cada uno se selecciona independientemente de grupos alquilo C_1 - C_2 , grupos alquilo C_1 - C_2 halogenados y halógenos;
- X^a es F o Cl;
- k es 0 o 1;
- r es 0 o 1; y

- m es 0, 1, 2 o 3.

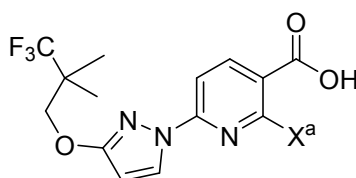
54. El método de la reivindicación 53, donde Y^2 es N; e Y^1 es CH.

55. El método de la reivindicación 53 o 54, donde la hidrólisis del grupo $-C(O)OR^a$ se lleva a cabo en presencia de una base y un ácido.

5 56. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 53-55, donde dicha reacción de un compuesto de Fórmula (A) o una sal de este con un compuesto de Fórmula (B) o una sal de este se lleva a cabo en presencia de una base.

57. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 53-56, en donde R^a es etilo o *t*-butilo.

58. Un método para preparar un compuesto de Fórmula (D-1) o una sal de este:

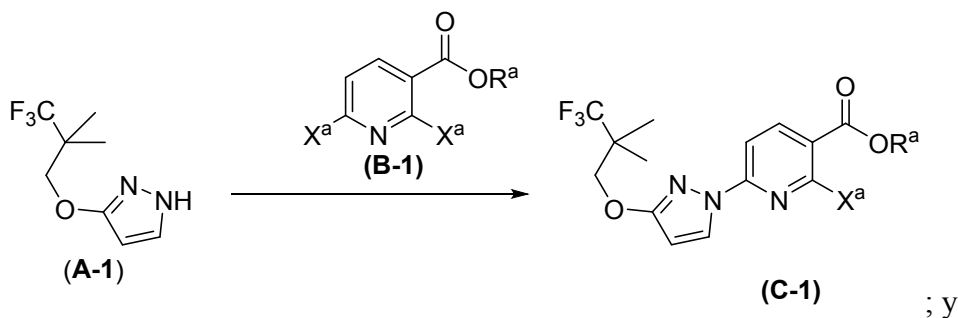


(D-1)

10

o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden, que comprende:

(i) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (A-1) o una sal de este y un compuesto de Fórmula (B-1) o una sal de este para generar un compuesto de Fórmula (C-1) o una sal de este:



15 (ii) hidrolizar el grupo $-C(O)OR^a$ de un compuesto de Fórmula (C-1) o una sal de este para generar un compuesto de Fórmula (D-1) o una sal de este,

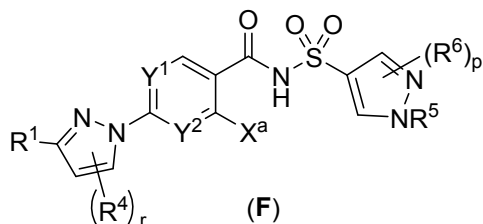
donde, en cada una de dichas fórmulas, cada R^a se selecciona independientemente de alquilo C_1 - C_4 ; y cada X^a es independientemente F o Cl.

59. El método de la reivindicación 58, donde la hidrólisis del grupo $-C(O)OR^a$ se lleva a cabo en presencia de una base o ácido.

60. El método de 58 o 59, donde dicha reacción de un compuesto de Fórmula (A-1) o una sal de este con un compuesto de Fórmula (B-1) o una sal de este se lleva a cabo en presencia de una base.

5 61. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 58-60, en donde R^a es etilo o *t*-butilo.

62. Un compuesto de Fórmula (F) o una sal de este:



o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden, donde, en cada una de dichas fórmulas:

- R^1 es $-(C(R^2)_2)_k-O-(C(R^2)_2)_mR^7$,

10 - cada R^2 se selecciona independientemente de hidrógeno; halógenos; ciano; hidroxilo; grupos alcoxi C_1-C_2 ; y grupos alquilo C_1-C_2 sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes, donde cada uno se selecciona independientemente de halógenos, hidroxilo y grupos cicloalquilo C_{3-5} sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes, donde cada uno se selecciona independientemente de grupos alquilo C_1-C_2 , grupos alquilo C_1-C_2 halogenados y halógenos;

15 - cada R^4 se selecciona independientemente de halógenos;

- R^5 se selecciona de grupos alquilo C_1-C_4 e hidrógeno;

- cada R^6 se selecciona de halógenos, ciano, hidroxilo, hidroximetilo, grupos alcoxi C_1-C_2 , grupos alquilo C_1-C_2 y grupos alquilo C_1-C_2 halogenados;

20 - R^7 se selecciona de hidrógeno, halógenos, ciano, grupos alquilo C_1-C_2 sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes, donde cada uno se selecciona independientemente de halógenos e hidroxilo, y grupos cicloalquilo C_3-C_{10} sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes, donde cada uno se selecciona independientemente de grupos alquilo C_1-C_2 , grupos alquilo C_1-C_2 halogenados y halógenos;

- X^a es F o Cl;

- k es 0 o 1;

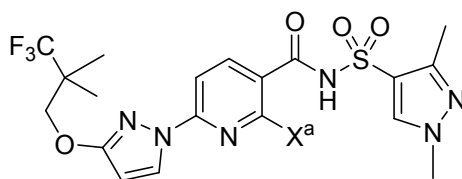
- r es 0 o 1;

- m es 0, 1, 2 o 3; y

- p es 0, 1 o 2.

- 5 63. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 62, una sal farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden, donde Y^2 es N; y cada Y^1 es CH.

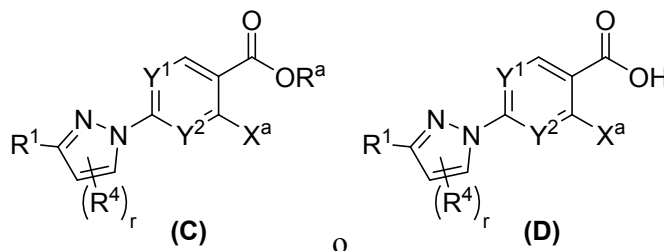
64. Un compuesto de Fórmula (F-1) o una sal de este:



(F-1)

o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden, donde X^a es F o Cl.

- 10 65. Un compuesto de Fórmula (C) o (D), o una sal de este:



o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden, donde, en cada una de dichas fórmulas:

- uno de Y^1 e Y^2 es independientemente N y el otro es independientemente CH;

- R^1 es $-(C(R^2)_2)_k-O-(C(R^2)_2)_mR^7$,

- 15 - cada R^2 se selecciona independientemente de hidrógeno; halógenos; ciano; hidroxilo; grupos alcoxi C_1-C_2 ; y grupos alquilo C_1-C_2 sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes, donde cada uno se selecciona independientemente de halógenos, hidroxilo y grupos cicloalquilo C_{3-5} sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes, donde cada uno se selecciona independientemente de

grupos alquilo C₁-C₂, grupos alquilo C₁-C₂ halogenados y halógenos;

- cada **R**⁴ se selecciona independientemente de halógenos;

- **R**⁷ se selecciona de hidrógeno, halógenos, ciano, grupos alquilo C₁-C₂ sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes, donde cada uno se selecciona independientemente de halógenos e hidroxilo, y grupos cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes, donde cada uno se selecciona independientemente de grupos alquilo C₁-C₂, grupos alquilo C₁-C₂ halogenados y halógenos;

- R^a es alquilo C₁-C₄;

- X^a es F o Cl;

- k es 0 o 1;

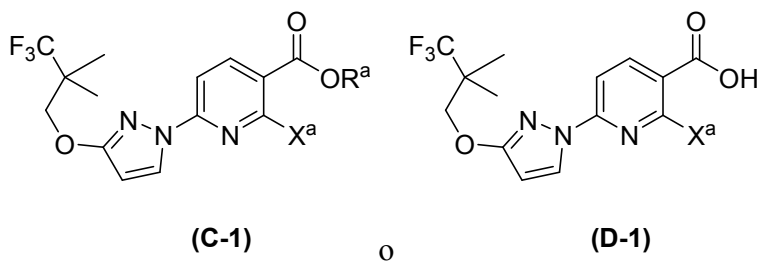
10 - r es 0 o 1; y

- m es 0, 1, 2 o 3.

66. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 65, una sal farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden, donde cada Y² es independientemente N; y cada Y¹ es independientemente CH.

15 67. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 65, una sal farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden, donde R^a es etilo o *t*-butilo.

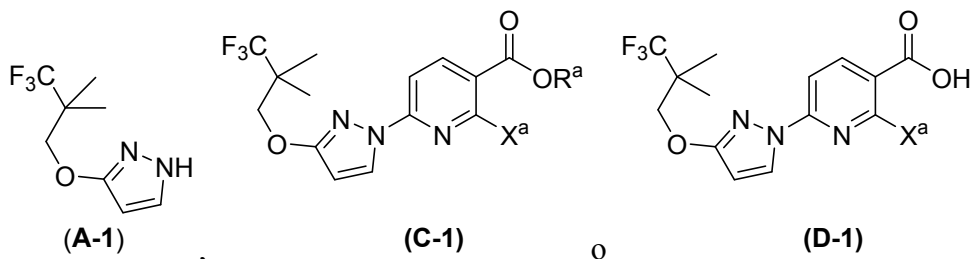
68. Un compuesto de Fórmula (C-1) o (D-1), o una sal de este:



20 o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden, donde R^a es alquilo C₁-C₄; y cada X^a es independientemente F o Cl.

69. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 68, una sal farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden, donde R^a es etilo o *t*-butilo.

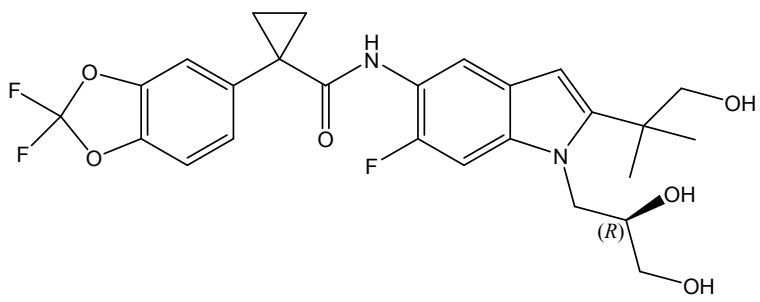
70. Un compuesto de Fórmula (A-1), (C-1) o (D-1), o una sal de este:



o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden, donde R^a es alquilo C_1 - C_4 ; y cada X^a es independientemente F o Cl.

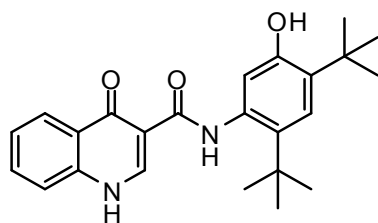
- 5 71. El uso de al menos un compuesto que se selecciona de los compuestos de cualquiera de las reivindicaciones 1-34, una sal farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden y opcionalmente uno o más de:

(a) Compuesto II:



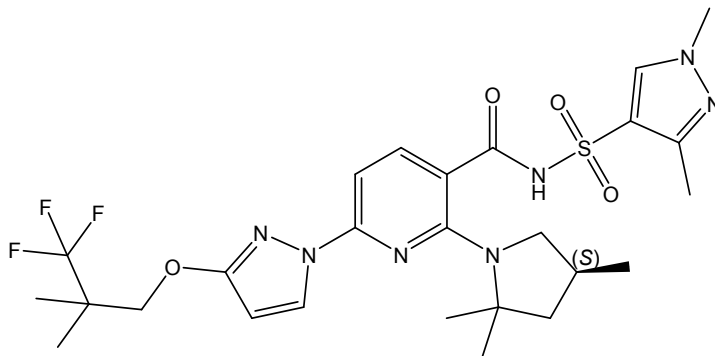
- 10 una sal farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden; y

(b) Compuesto III:



una sal farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden, para el tratamiento de la fibrosis quística.

- 15 72. Una Forma cristalina A del Compuesto 1:



1.

73. La Forma cristalina A de acuerdo con la reivindicación 72 en forma sustancialmente pura.

74. La Forma cristalina A de acuerdo con la reivindicación 72, caracterizada por un difractograma en polvo de rayos X que posee una señal a al menos tres valores dos-theta que se seleccionan de 6.6 ± 0.2 , 7.6 ± 0.2 , 9.6 ± 0.2 , 12.4 ± 0.2 , 13.1 ± 0.2 , 15.2 ± 0.2 , 16.4 ± 0.2 , 18.2 ± 0.2 y 18.6 ± 0.2 .

75. La Forma cristalina A de acuerdo con la reivindicación 72, caracterizada por un difractograma en polvo de rayos X que posee una señal a al menos tres valores dos-theta que se seleccionan de 6.6 ± 0.2 , 9.6 ± 0.2 , 13.1 ± 0.2 , 15.2 ± 0.2 , 18.2 ± 0.2 y 18.6 ± 0.2 .

76. La Forma cristalina A de acuerdo con la reivindicación 72, caracterizada por un difractograma en polvo de rayos X que posee una señal a tres valores dos-theta de 6.6 ± 0.2 , 13.1 ± 0.2 , 18.2 ± 0.2 .

77. La Forma cristalina A de acuerdo con la reivindicación 72, caracterizada por un difractograma en polvo de rayos X que posee una señal a seis valores dos-theta de 6.6 ± 0.2 , 9.6 ± 0.2 , 13.1 ± 0.2 , 15.2 ± 0.2 , 18.2 ± 0.2 y 18.6 ± 0.2 .

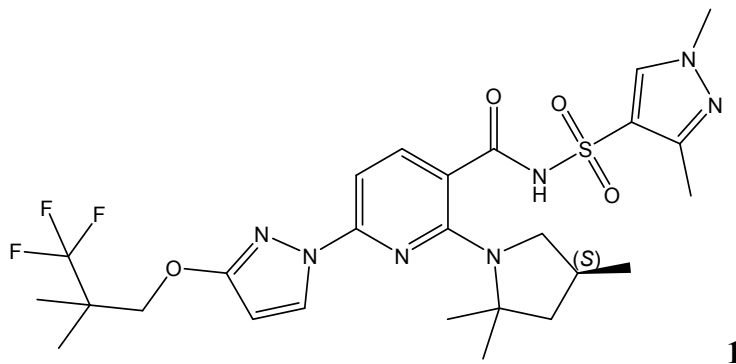
78. La Forma cristalina A de la reivindicación 72, caracterizada por un difractograma en polvo de rayos X sustancialmente similar al de la Figura 2.

79. La Forma cristalina A del Compuesto 1 preparada mediante un proceso que comprende desolvatar al menos una forma cristalina del Compuesto 1 que se selecciona de la Forma cristalina M, Forma cristalina E, Forma cristalina P1, Forma cristalina P2 y Forma cristalina AA2.

80. La Forma cristalina A del Compuesto 1 preparada mediante un proceso que comprende desolvatar al menos un solvato elegido de solvatos de metanol, solvatos de etanol, solvatos de ácido acético, solvatos de tolueno, solvatos de sulfolano, solvatos de 1-propanol, solvatos de 2-propanol, solvatos de ácido propiónico, solvatos de metil terc-butil éter y solvatos de ácido isobutírico del Compuesto 1 y someter

luego el desolvatado resultante a secado al vacío a temperatura ambiente durante 12 a 100 horas.

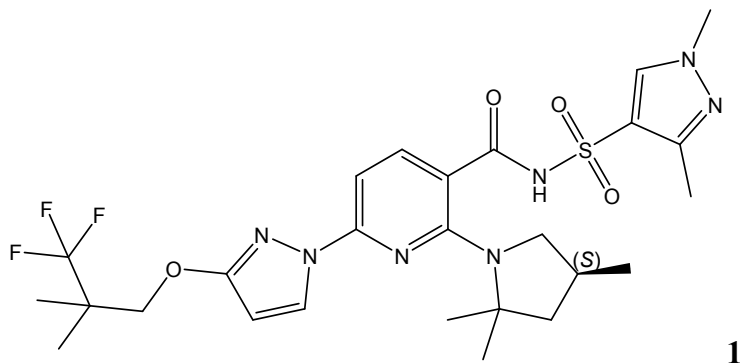
81. Al menos un solvato del Compuesto 1:



que se selecciona de solventos de metanol, solventos de etanol, solventos de 1-propanol, solventos de 2-propanol, solventos de ácido acético, solventos de tolueno, solventos de sulfolano, solventos de ácido propiónico, solventos de éter metil terc-butílico, solventos de ácido isobutírico, solventos de anisol, solventos de metilbutilcetona y solventos de xileno del Compuesto **1**.

82. El al menos un solvente del Compuesto **1** de acuerdo con la reivindicación 81, que se selecciona de solventes de metanol, solventes de etanol, solventes de 1-propanol y solventes de 2-propanol del Compuesto **1**.

83. Una Forma cristalina M del Compuesto 1:



84. La Forma cristalina M de acuerdo con la reivindicación 83 en forma sustancialmente pura.

85. La Forma cristalina M de acuerdo con la reivindicación 83, caracterizada por un difractograma en polvo de rayos X que posee una señal a al menos tres valores dos-theta que se seleccionan de 7.0 ± 0.2 , 11.6 ± 0.2 , 13.1 ± 0.2 , 13.7 ± 0.2 , 15.2 ± 0.2 , 15.9 ± 0.2 , 16.4 ± 0.2 , 17.8 ± 0.2 y 19.3 ± 0.2 .

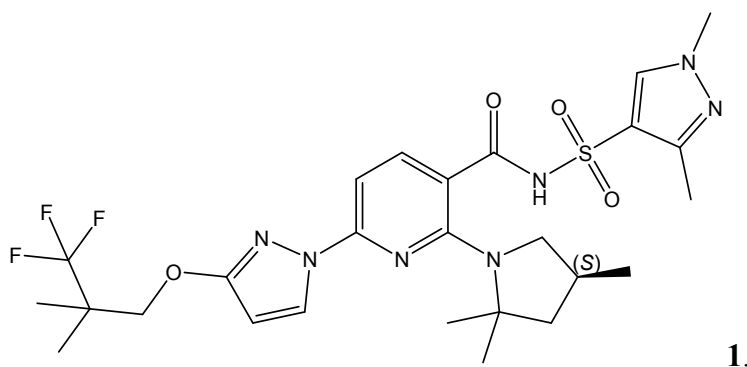
86. La Forma cristalina M de acuerdo con la reivindicación 83, caracterizada por un difractograma en polvo de rayos X que posee una señal a al menos tres valores dos-theta que se seleccionan de 11.6 ± 0.2 , 13.1 ± 0.2 , 13.7 ± 0.2 , 15.2 ± 0.2 , 17.8 ± 0.2 y 19.3 ± 0.2 .

5 87. La Forma cristalina M de acuerdo con la reivindicación 83, caracterizada por un difractograma en polvo de rayos X que posee una señal a tres valores dos-theta de 11.6 ± 0.2 , 17.8 ± 0.2 y 13.1 ± 0.2 .

88. La Forma cristalina M de acuerdo con la reivindicación 83, caracterizada por un difractograma en polvo de rayos X que posee una señal a seis valores dos-theta de 11.6 ± 0.2 , 13.1 ± 0.2 , 13.7 ± 0.2 , 15.2 ± 0.2 , 17.8 ± 0.2 y 19.3 ± 0.2 .

10 89. La Forma cristalina M de la reivindicación 83, caracterizada por un difractograma en polvo de rayos X sustancialmente similar al de la Figura 13.

90. Una Forma cristalina E del Compuesto 1:



91. La Forma cristalina E de acuerdo con la reivindicación 90 en forma sustancialmente pura.

15 92. La Forma cristalina E de acuerdo con la reivindicación 90, caracterizada por un difractograma en polvo de rayos X que posee una señal a al menos tres valores dos-theta que se seleccionan de 7.0 ± 0.2 , 11.2 ± 0.2 , 12.8 ± 0.2 , 13.2 ± 0.2 , 14.1 ± 0.2 , 15.1 ± 0.2 , 16.1 ± 0.2 , 17.8 ± 0.2 y 18.9 ± 0.2 .

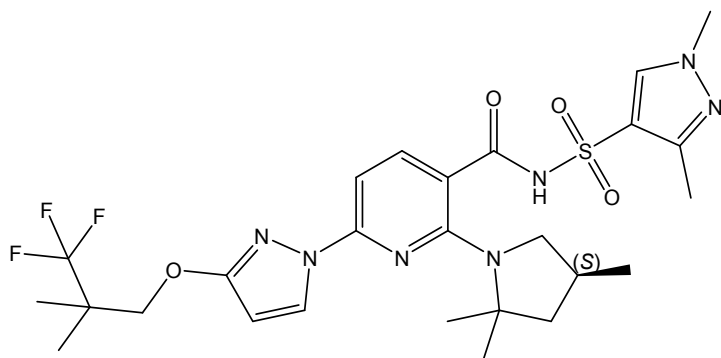
93. La Forma cristalina E de acuerdo con la reivindicación 90, caracterizada por un difractograma en polvo de rayos X que posee una señal a al menos tres valores dos-theta que se seleccionan de 11.2 ± 0.2 , 12.8 ± 0.2 , 13.2 ± 0.2 , 15.1 ± 0.2 , 16.1 ± 0.2 y 17.8 ± 0.2 .

20 94. La Forma cristalina E de acuerdo con la reivindicación 90, caracterizada por un difractograma en polvo de rayos X que posee una señal a tres valores dos-theta de 12.8 ± 0.2 , 16.1 ± 0.2 y 17.8 ± 0.2 .

95. La Forma cristalina E de acuerdo con la reivindicación 90, caracterizada por un difractograma en polvo de rayos X que posee una señal a seis valores dos-theta de 11.2 ± 0.2 , 12.8 ± 0.2 , 13.2 ± 0.2 , 15.1 ± 0.2 , 16.1 ± 0.2 y 17.8 ± 0.2 .

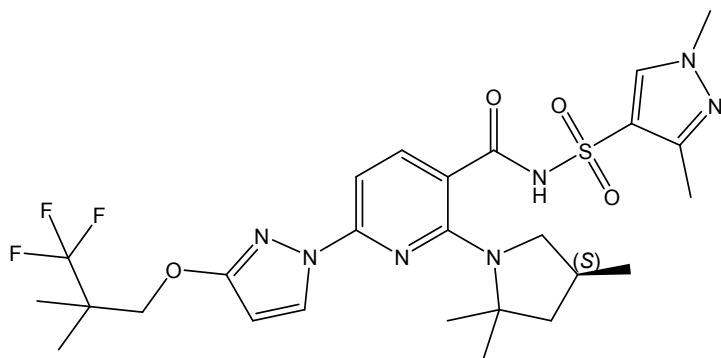
96. La Forma cristalina E de la reivindicación 90, caracterizada por un difractograma en polvo de rayos X sustancialmente similar al de la Figura 14.

97. Un método para preparar la Forma cristalina A del Compuesto 1:



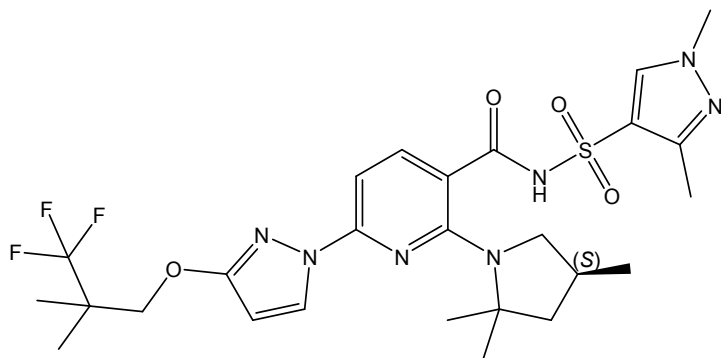
1, que comprende agitar una solución o suspensión del Compuesto 1 en un sistema de solventes a una temperatura dentro del intervalo de 50 °C a 85 °C.

98. Un método para preparar la Forma cristalina A del Compuesto 1:



1, que comprende desolvatar un solvato del Compuesto 1 que se selecciona de solvatos de metanol, solvatos de etanol, solvatos de 1-propanol, solvatos de 2-propanol, solvatos de ácido acético, solvatos de tolueno, solvatos de sulfolano, solvatos de ácido propiónico, solvatos de éter metil terc-butílico, solvatos de ácido isobutírico, solvatos de anisol, solvatos de metilbutilcetona y solvatos de xileno del Compuesto 1.

99. Una Forma cristalina X de una sal de potasio del Compuesto 1:



100. La Forma cristalina X de acuerdo con la reivindicación 99 en forma sustancialmente pura.

101. La Forma cristalina X de acuerdo con la reivindicación 99, caracterizada por un difractograma en polvo de rayos X que posee una señal a al menos tres valores dos-theta que se seleccionan de 4.9 ± 0.2 , 5.9 ± 0.2 , 8.1 ± 0.2 , 8.5 ± 0.2 , 10.3 ± 0.2 , 13.0 ± 0.2 , 13.9 ± 0.2 , 14.6 ± 0.2 y 17.0 ± 0.2 .

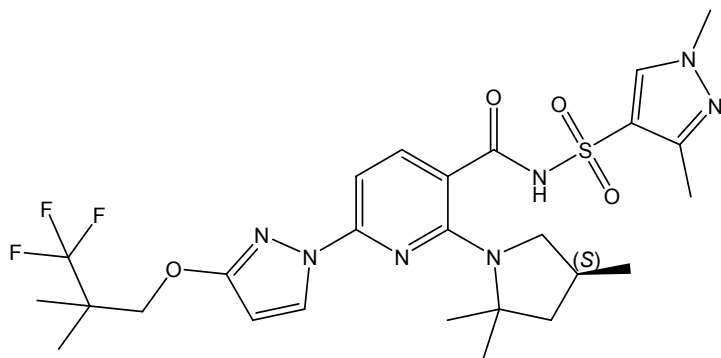
102. La Forma cristalina X de acuerdo con la reivindicación 99, caracterizada por un difractograma en polvo de rayos X que posee una señal a al menos tres valores dos-theta que se seleccionan de 4.9 ± 0.2 , 5.9 ± 0.2 , 8.1 ± 0.2 , 13.0 ± 0.2 , 13.9 ± 0.2 y 17.0 ± 0.2 .

103. La Forma cristalina X de acuerdo con la reivindicación 99, caracterizada por un difractograma en polvo de rayos X que posee una señal a tres valores dos-theta de 4.9 ± 0.2 , 5.9 ± 0.2 y 13.0 ± 0.2 .

104. La Forma cristalina X de acuerdo con la reivindicación 99, caracterizada por un difractograma en polvo de rayos X que posee una señal a seis valores dos-theta de 4.9 ± 0.2 , 5.9 ± 0.2 , 8.1 ± 0.2 , 13.0 ± 0.2 , 13.9 ± 0.2 y 17.0 ± 0.2 .

105. La Forma cristalina X de la reivindicación 99, caracterizada por un difractograma en polvo de rayos X sustancialmente similar al de la Figura 15.

106. Una Forma cristalina Y de una sal de sodio del Compuesto **1**:



107. La Forma cristalina Y de acuerdo con la reivindicación 106 en forma sustancialmente pura.

108. La Forma cristalina Y de acuerdo con la reivindicación 106, caracterizada por un difractograma en polvo de rayos X que posee una señal a al menos tres valores dos-theta que se seleccionan de 3.5 ± 0.2 , 7.0 ± 0.2 , 11.7 ± 0.2 , 12.8 ± 0.2 , 13.2 ± 0.2 , 14.2 ± 0.2 , 15.4 ± 0.2 , 16.6 ± 0.2 y 18.0 ± 0.2 .

109. La Forma cristalina Y de acuerdo con la reivindicación 106, caracterizada por un difractograma en polvo de rayos X que posee una señal a al menos tres valores dos-theta que se seleccionan de 3.5 ± 0.2 , 7.0 ± 0.2 , 11.7 ± 0.2 , 13.2 ± 0.2 , 14.2 ± 0.2 y 18.0 ± 0.2 .

110. La Forma cristalina Y de acuerdo con la reivindicación 106, caracterizada por un difractograma en polvo de rayos X que posee una señal a tres valores dos-theta de 7.0 ± 0.2 , 11.7 ± 0.2 y 13.2 ± 0.2 .

111. La Forma cristalina Y de acuerdo con la reivindicación 106, caracterizada por un difractograma en polvo de rayos X que posee una señal a seis valores dos-theta de 3.5 ± 0.2 , 7.0 ± 0.2 , 11.7 ± 0.2 , 13.2 ± 0.2 , 14.2 ± 0.2 y 18.0 ± 0.2 .

112. La Forma cristalina Y de la reivindicación 106, caracterizada por un difractograma en polvo de rayos X sustancialmente similar al de la Figura 16.

113. Una dispersión sólida que comprende el Compuesto **1** y un polímero.

114. La dispersión sólida de la reivindicación 113, que comprende 50 % en peso del Compuesto **1** y 50 % en peso de un polímero en el peso total de la dispersión sólida u 80 % en peso del Compuesto **1** y 20 % en peso de un polímero en el peso total de la dispersión sólida.

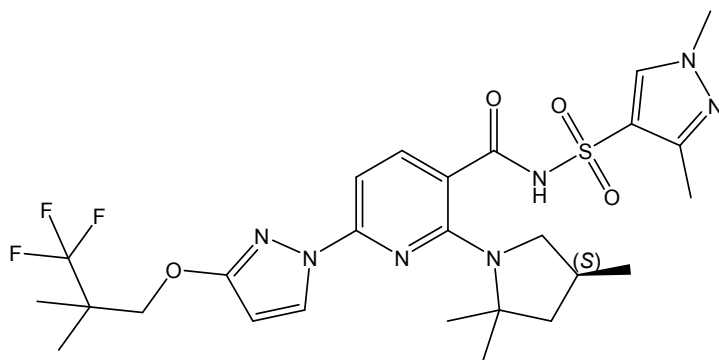
115. La dispersión sólida de la reivindicación 113 o 114, donde el polímero es un succinato de acetato de hipromelosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o polivinilpirrolidona.

116. Una formulación farmacéutica que comprende al menos una forma cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 72 - 96 y 99 - 112, y un portador farmacéuticamente aceptable.

117. Un método para el tratamiento de la fibrosis quística que comprende administrar a un paciente que lo necesite al menos una forma cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 72-96 y 99 - 112.

118. Un método para el tratamiento de la fibrosis quística que comprende administrar a un paciente que lo necesite una dispersión sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 113 - 115.

119. Una Forma cristalina P2 del Compuesto **1**:



120. La Forma cristalina P2 de acuerdo con la reivindicación 119 en forma sustancialmente pura.

121. La Forma cristalina P2 de acuerdo con la reivindicación 119, caracterizada por un difractograma en polvo de rayos X que posee una señal a al menos tres valores dos-theta que se seleccionan de 10.2 ± 0.2 , 10.9 ± 0.2 , 12.6 ± 0.2 , 12.9 ± 0.2 , 15.0 ± 0.2 , 15.9 ± 0.2 , 16.2 ± 0.2 , 16.5 ± 0.2 y 17.6 ± 0.2 .

122. La Forma cristalina P2 de acuerdo con la reivindicación 119, caracterizada por un difractograma en polvo de rayos X que posee una señal a al menos tres valores dos-theta que se seleccionan de 10.9 ± 0.2 , 12.6 ± 0.2 , 12.9 ± 0.2 , 15.0 ± 0.2 , 16.5 ± 0.2 y 17.6 ± 0.2 .

123. La Forma cristalina P2 de acuerdo con la reivindicación 119, caracterizada por un difractograma en polvo de rayos X que posee una señal a tres valores dos-theta de 10.9 ± 0.2 , 12.6 ± 0.2 y 17.6 ± 0.2 .

124. La Forma cristalina P2 de acuerdo con la reivindicación 119, caracterizada por un difractograma en polvo de rayos X que posee una señal a seis valores dos-theta de 10.9 ± 0.2 , 12.6 ± 0.2 , 12.9 ± 0.2 , 15.0 ± 0.2 , 16.5 ± 0.2 y 17.6 ± 0.2 .

125. La Forma cristalina P2 de la reivindicación 119, caracterizada por un difractograma en polvo de rayos X sustancialmente similar al de la Figura 17.