MODULADOR DEL REGULADOR DE CONDUCTANCIA TRANSMEMBRANA DE FIBROSIS QUÍSTICA, COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS, MÉTODOS DE TRATAMIENTO Y PROCESO PARA PRODUCIR EL MODULADOR

[1] En la presente se describe un modulador del regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR, por sus siglas en inglés), composiciones farmacéuticas que contienen el modulador, métodos para el tratamiento de la fibrosis quística y un proceso para confeccionar el modulador.

[2] La fibrosis quística (CF, por sus siglas en inglés) es un enfermedad genética recesiva que afecta a aproximadamente 70 000 niños y adultos a nivel mundial. A pesar del progreso en el tratamiento de la CF, no hay una cura.

[3] En pacientes con CF, las mutaciones en el CFTR expresado de forma endógena en el epitelio respiratorio llevan a una reducción secreción apical de aniones que provoca un desequilibrio en el transporte de iones y fluido. La disminución resultante del transporte de aniones contribuye a una acumulación potenciada de mucosa en los pulmones e infecciones microbianas asociadas que en última instancia provocan la muerte de los pacientes con CF. Además de enfermedades respiratorias, los pacientes con CF típicamente padecen problemas gastrointestinales e insuficiencia pancreática que, de no tratarse, producen la muerte. Adicionalmente, la mayoría de los hombres con fibrosis quística es infértil y la fertilidad se reduce en mujeres con fibrosis quística.

[4] El análisis de la secuencia del gen CFTR ha relevado una variedad de mutaciones que provocan la enfermedad (Cutting, G. R. et al. (1990) Nature 346:366-369; Dean, M. et al. (1990) Cell 61:863:870; y Kerem, B-S. et al. (1989) Science 245:1073-1080; Kerem, B-S et al. (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:8447-8451). A la fecha, se han identificado más de 2000 mutaciones en el gen de CF; actualmente, la base de datos de CFTR2 contiene información sobre solo 322 de estas mutaciones identificadas, con evidencia suficiente para definir que 281 mutaciones provocan la enfermedad. La mutación causante de la enfermedad más prevalente es una deleción de fenilalanina en la posición 508 de la secuencia de aminoácidos de CFTR y se denomina comúnmente mutación F508del. Esta mutación se produce en aproximadamente 70 % de los casos de fibrosis quística y se asocia con una enfermedad grave.

[5] La deleción del residuo 508 en CFTR evita que la proteína incipiente se pliegue de forma

correcta. Esto da como resultado la incapacidad de la proteína mutante de salir del retículo endoplásmico (ER, por sus siglas en inglés) y desplazarse hacia la membrana plasmática. Como resultado, la cantidad de canales de CFTR para el transporte de aniones presentes en la membrana es mucho menor que la observada en células que expresan el CFTR de tipo salvaje, es decir, CFTR sin mutaciones. Además de una alteración del desplazamiento, la mutación produce una regulación defectuosa del canal. En conjunto, la cantidad reducida de canales de la membrana y la regulación defectuosa llevan a la reducción del transporte de aniones y fluido a través de los epitelios. (Quinton, P. M. (1990), FASEB J. 4: 2709-2727). Los canales que son defectuosos debido a la mutación F508del todavía son funcionales, pero son menos funcionales que los canales de CFTR de tipo salvaje. (Dalemans et al. (1991), Nature Lond. 354: 526-528; Pasyk y Foskett (1995), J. Cell. Biochem. 270: 12347-50). Además de F508del, otras mutaciones que provocan la enfermedad en CFTR que producen defectos en el desplazamiento, síntesis y/o regulación de canales se podrían regular por aumento o reducción para alterar la secreción de aniones y modificar la evolución y/o gravedad de la enfermedad.

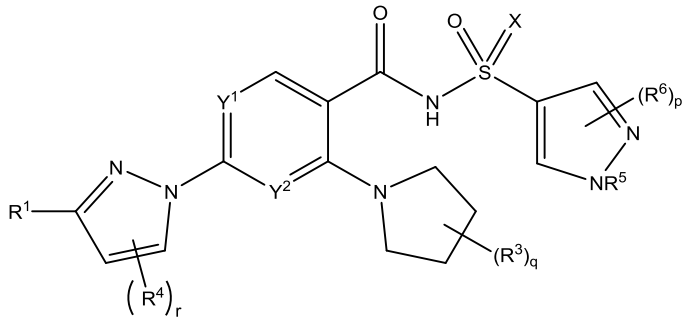
[6] El CFTR es un canal aniónico mediado por cAMP/ATP que se expresa en una variedad de tipos celulares, incluidas las células epiteliales de absorción y secreción, donde regula el flujo de aniones a través de la membrana, así como la actividad de otros canales de iones y proteínas. En las células epiteliales, el funcionamiento normal de CFTR es esencial para el mantenimiento del transporte de electrolitos a través del cuerpo, incluido el tejido respiratorio y digestivo. El CFTR está compuesto por aproximadamente 1480 aminoácidos que codifican una proteína que está constituida por una repetición en tándem de dominios transmembrana, donde cada uno contiene seis hélices transmembrana y un dominio de unión a nucleótidos. Los dos dominios transmembrana están enlazados mediante un dominio regulador (R) grande polar con múltiples sitios de fosforilación que regulan la actividad del canal y el desplazamiento celular.

[7] El transporte de cloruro se produce mediante la actividad coordinada de ENaC y CFTR presentes en la membrana apical y la bomba de Na^+-K^+-ATPasa y los canales de Cl- expresados en la superficie basolateral de la célula. El transporte activo secundario de cloruro desde el lado luminal lleva a la acumulación de cloruro intracelular, que luego puede abandonar la célula de forma pasiva a través de los canales de Cl^-, lo que tiene como resultado un transporte vectorial. La disposición del cotransportador de $Na^+/2Cl^-/K^+$, la bomba de Na^+-K^+-ATPasa y los canales de K^+ membranarios basolaterales en la superficie basolateral y el CFTR en el lado luminal coordinan la secreción de cloruro a través de CFTR

en el lado luminal. Debido a que el agua probablemente nunca se transporta activamente a sí misma, su flujo a través de los epitelios depende de pequeños gradientes osmóticos transepiteliales generados por el flujo masivo de sodio y cloruro.

[8] Por consiguiente, hay una necesidad de tratamientos novedosos para las enfermedades mediadas por CFTR.

[9] Se describen en la presente compuestos novedosos, que incluyen los compuestos de las Fórmulas (I)-(VI) y sales farmacéuticamente aceptables de estos. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula (I) pueden representarse de la siguiente forma:



(I),

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

donde:

- uno de Y^1 e Y^2 es N el otro es CH;
- **X** se selecciona de grupos N(alquilo C_1-C_4), O y NH;
- $\mathbf{R^1}$ es–$(C(\mathbf{R}^2)_2)_k$-O-$(C(\mathbf{R}^2)_2)_m\mathbf{R^7}$,
- cada $\mathbf{R^2}$ se selecciona independientemente de hidrógeno; halógenos; ciano; hidroxi; 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, hidroxi 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 $\mathbf{R^3}$ se selecciona independientemente de grupos alquilo C_1-C_4 sustituidos opcionalmente

con uno o más grupos hidroxi, u opcionalmente, dos **R^3** germinales, junto con el átomo de carbono al cual se acoplan, forman un cicloalquilo C_{3-4};

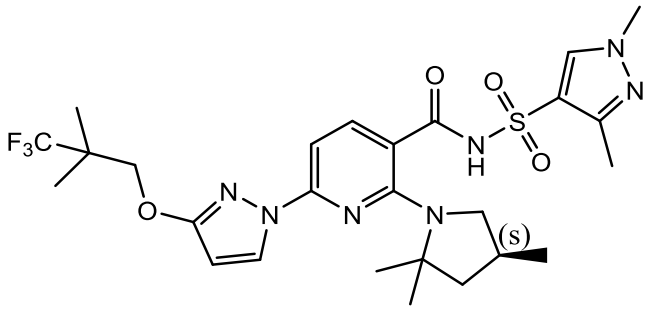
- cada **R^4** se selecciona independientemente de halógenos;
- **R^5** se selecciona de grupos alquilo C_1-C_4 e hidrógeno;
- cada **R^6** se selecciona independientemente de halógenos, ciano, hidroxi, hidroximetilo, grupos alcoxi C_1-C_2, grupos alquilo C_1-C_2 y grupos alquilo C_1-C_2 halogenados;
- **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 hidroxi; 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;
- 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] También se describen en la presente composiciones farmacéuticas que comprenden al menos uno de los compuestos novedosos descritos en la presente y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable de estos, donde estas composiciones pueden incluir además al menos un ingrediente farmacéutico activo adicional y/o al menos un portador. También se describen métodos para tratar la fibrosis quística, enfermedad mediada por CFTR, que comprenden administrar al menos uno de los compuestos novedosos descritos en la presente y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable de estos, opcionalmente como parte de una composición farmacéutica que comprende al menos un componente adicional, a un sujeto que lo necesite.

[11] También se describen métodos para tratar la enfermedad mediada por CFTR, fibrosis quística, que comprenden administrar al menos uno de los compuestos novedosos descritos en la presente y/o al

menos una sal farmacéuticamente aceptable de estos, (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(1-(2,3-dihidroxipropil)-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropanocarboxamida (Compuesto II) y N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida (Compuesto III), opcionalmente como parte de al menos una composición farmacéutica que comprende al menos un componente adicional, a un paciente que lo necesite.

[12] Se describe en la presente el Compuesto 1:



[13] *N*-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]-2-[(*4S*)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida.

[14] También se describen en la presente composiciones farmacéuticas del Compuesto 1, y formas de estas, que pueden incluir al menos un ingrediente farmacéutico activo adicional y al menos un portador, y métodos para tratar la enfermedad mediada por CFTR, fibrosis quística, que comprenden la administración del Compuesto 1 a un sujeto que lo necesite. También se describe un proceso para confeccionar el Compuesto 1.

[15] **<u>Breve descripción de las figuras</u>**

[16] **La Figura 1** muestra las estructuras de ejemplos no taxativos de compuestos novedosos descritos en la presente.

[17] **La Figura 2** es una XRPD de la Forma A del Compuesto 1.

[18] **La Figura 3** es una XRPD experimental de la Forma A del Compuesto 1 (superior) en comparación con la XRD calculada (inferior), que se calcula a partir de los datos de un cristal único.

[19] **La Figura 4** es una superposición de la XRPD experimental y calculada de la Forma A del Compuesto 1 de la Figura 3.

[20] **La Figura 5** es una XRPD de una dispersión secada por pulverización (SDD) de 50 % del Compuesto 1 con HPMCAS-HG.

[21] **La Figura 6** es un espectro de MDSC de un SDD de 50 % en peso del Compuesto 1 con HPMCAS-HG.

[22] **La Figura 7** es una lista representativa de las mutaciones de CFTR.

[23] **La Figura 8** es un espectro de NMR de Carbono-13 en estado sólido de la Forma A del Compuesto 1, con rotación MAS a 12.5 kHz, comparado con adamantano 29.5 ppm, a 275 K. El espectro se tomó en un Bruker 400MHz WB SSNMR; BH085908; activo V019431 (consola), V015741 (imán).

[24] **La Figura 9** es un espectro de NMR de Flúor-19 en estado sólido de la Forma A del Compuesto 1, con rotación MAS a 12.5 kHz, comparado con adamantano 29.5 ppm, a 275 K. El espectro se tomó en un Bruker 400MHz WB SSNMR; BH085908; activo V019431 (consola), V015741 (imán).

[25] **La Figura 10** muestra una gráfica de barras y esferas de la Forma cristalina A del Compuesto 1.

[26] **La Figura 11** muestra una gráfica de TGA de la Forma cristalina A del Compuesto 1.

[27] **La Figura 12** muestra una gráfica de adsorción de vapor dinámico (DVS, por sus siglas en inglés) de la Forma cristalina A del Compuesto 1.

[30] **La Figura 13** muestra un difractograma en polvo de rayos X de la Forma cristalina M del Compuesto 1.

[31] **La Figura 14** muestra un difractograma en polvo de rayos X de la Forma cristalina E del Compuesto 1.

[32] **La Figura 15** muestra un difractograma en polvo de rayos X de la Forma cristalina X de una sal de potasio del Compuesto 1.

[33] **La Figura 16** muestra un difractograma en polvo de rayos X de la Forma cristalina Y de una sal de sodio del Compuesto 1.

[34] **La Figura 17** muestra un difractograma en polvo de rayos X de la Forma cristalina P2 del Compuesto 1.

Definiciones

[37] Tal como se usa en la presente, "alquilo" es un hidrocarburo alifático saturado ramificado o no ramificado que contiene átomos de carbono (tal como, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 átomos de carbono). Los grupos alquilo pueden estar sustituidos o no sustituidos.

[38] Tal como se usa en la presente, el término "alcoxi" hace referencia a un alquilo o cicloalquilo unido por enlace covalente a un átomo de oxígeno. Los grupos alcoxi pueden estar sustituidos o no sustituidos.

[39] Tal como se usa en la presente, "cicloalquilo" hace referencia a grupos hidrocarburo no aromáticos cíclicos, bicíclicos o policíclicos con 3 a 12 carbonos (tal como, por ejemplo, 3-10 carbonos). Los grupos "cicloalquilo" abarcan anillos monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos, punteados, fusionados y espiro, incluidos anillos monoespiro y diespiro. Los ejemplos no taxativos de grupos cicloalquilo son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, adamantilo, norbornilo y diespiro[2.0.2.1]heptano. Los grupos cicloalquilo pueden estar sustituidos o no sustituidos.

[40] "Sustituido", ya sea antecedido por el término "opcionalmente" o no, indica que al menos un hidrógeno del grupo "sustituido" se reemplaza con un sustituyente. A menos que se indique lo contrario, un grupo "opcionalmente sustituido" puede tener un sustituyente adecuado en cada posición sustituible del grupo, y cuando se puede sustituir más de una posición en cualquier estructura dada con más de un sustituyente elegido de un grupo especificado, el sustituyente puede ser el mismo o distinto en cada posición.

[41] Tal como se usa en la presente, "derivado o derivados deuterados" significa la misma estructura química, pero con uno o más átomos de hidrógeno reemplazados con un átomo de deuterio.

[42] Tal como se usa en la presente, "CFTR" significa regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística.

[43] Tal como se usa en la presente, "mutaciones" puede hacer referencia a mutaciones en el gen de *CFTR* o la proteína de CFTR. Una "mutación en el gen de *CFTR*" hace referencia a una mutación en el gen de *CFTR*, y una "mutación en la proteína de CFTR" hace referencia a una mutación en la proteína de CFTR. Un defecto genético o mutación, o un cambio en los nucleótidos de un gen, en general,

producen una mutación en la proteína de CFTR traducida de dicho gen o uno o más desplazamientos de marco.

[44] El término "F508del" hace referencia a una proteína de CFTR mutante que carece del aminoácido fenilalanina en la posición 508.

[45] Tal como se usa en la presente, un paciente que es "homocigoto" para una mutación génica específica posee la misma mutación en cada alelo.

[46] Tal como se utiliza en la presente, un paciente que es "heterocigoto" para una mutación génica específica posee esta mutación en un alelo y una mutación diferente en el otro alelo.

[47] Tal como se utiliza en la presente, el término "modulador" hace referencia a un compuesto que aumenta la actividad de un compuesto biológico tal como una proteína. Por ejemplo, un modulador de CFTR es un compuesto que aumenta la actividad de CFTR. El aumento de la actividad que se produce a partir de un modulador de CFTR incluye, de modo no taxativo, compuestos que corrigen, potencian, estabilizan y/o amplifican al CFTR.

[48] Tal como se utiliza en la presente, el término "corrector de CFTR" hace referencia a un compuesto que facilita el procesamiento y desplazamiento del CFTR para aumentar la cantidad de CFTR en la superficie celular. Los compuestos de las Fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V) y (VI), y el Compuesto II, y sus sales farmacéuticamente aceptables descritos en la presente, son correctores de CFTR.

[49] Tal como se utiliza en la presente, el término "potenciador de CFTR" hace referencia a un compuesto que aumenta la actividad del canal de la proteína de CFTR ubicada en la superficie celular, lo que produce un mayor transporte de iones. El Compuesto III descrito en la presente es un potenciador de CFTR.

[50] Tal como se usa en la presente, la expresión "ingrediente farmacéutico activo" ("IFA") hace referencia a un compuesto biológicamente activo.

[51] Tal como se utiliza en la presente, el término "sal farmacéuticamente aceptable" hace referencia a una forma salina de un compuesto de la presente descripción en la que la sal no es tóxica. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente descripción incluyen las derivadas de bases y ácidos orgánicos e inorgánicos adecuados. Se conocen en la técnica las sales farmacéuticamente

aceptables. Por ejemplo, S. M. Berge et al., describen sales farmacéuticamente aceptables de manera detallada en *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, *66*, 1-19.

[52] Tal como se utiliza en la presente, el término "amorfo" hace referencia a un material sólido que no tiene ningún orden de intervalo largo en la posición de sus moléculas. Los sólidos amorfos son generalmente líquidos superrefrigerados en los que las moléculas se disponen de forma aleatoria, de manera que no hay una disposición bien definida, por ejemplo, compactación molecular, y ningún orden de intervalo largo. Los sólidos amorfos son generalmente isotrópicos, es decir, presentan propiedades similares en todas las direcciones y no poseen puntos de fusión definidos. Por ejemplo, un material amorfo es un material sólido que sin picos cristalinos característicos definidos en su patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) (es decir, no es cristalino según se determina mediante XRPD). En cambio, aparecen uno o varios picos amplios (por ejemplo, halos) en su patrón de XRPD. Los picos amplios son característicos de un sólido amorfo. Ver US 2004/0006237 para una comparación de los XRPD de un material amorfo y un material cristalino.

[53] Tal como se utiliza en la presente, la expresión "sustancialmente amorfo" hace referencia a un material sólido que posee poco o ningún orden de intervalo largo en la posición de sus moléculas. Por ejemplo, los materiales sustancialmente amorfos posen una cristalinidad menor que 15 % (por ejemplo, una cristalinidad menor que 10 % o una cristalinidad menor que 5 %). Cabe destacar también que el término "sustancialmente amorfo" incluye el descriptor "amorfo", que hace referencia a materiales que no poseen cristalinidad (0 %).

[54] Tal como se utiliza en la presente, el término "dispersión" hace referencia a un sistema disperso en el cual una sustancia, la fase dispersa, se distribuye, en unidades diferenciadas, a través de una segunda sustancia (la fase continua o vehículo). El tamaño de la fase dispersa puede variar considerablemente (por ejemplo, partículas coloidales de dimensión de nanómetros, a un tamaño de múltiples micrones). En general, las fases dispersas pueden ser sólidas, líquidas o gaseosas. En el caso de una dispersión sólida, las fases dispersa y continua son ambas sólidas. En aplicaciones farmacéuticas, una dispersión sólida puede incluir un fármaco cristalino (fase dispersa) en un polímero amorfo (fase continua); o, alternativamente, un fármaco amorfo (fase dispersa) en un polímero amorfo (fase continua). En algunas modalidades, una dispersión sólida incluye el polímero que constituye la fase dispersa y el fármaco constituye la fase continua. O, una dispersión sólida incluye el fármaco que constituye la fase

dispersa y el polímero que constituye la fase continua.

[55] Los términos “paciente” y “sujeto” se utilizan de forma intercambiable y hacen referencia a un animal, incluidos humanos.

[56] Las expresiones “dosis eficaz” y “cantidad eficaz” se utilizan de forma intercambiable en la presente y hacen referencia a la cantidad de un compuesto que produce el efecto deseado para el cual se administra (por ejemplo, mejora de la CF o de un síntoma de la CF, o disminución de la gravedad de la CF o de un síntoma de la CF). La cantidad exacta de una dosis eficaz dependerá del propósito del tratamiento, y el experto en la técnica la determinará mediante técnicas conocidas (ver, por ejemplo, Lloyd (1999) The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding).

[57] Tal como se usan en la presente, los términos “tratamiento”, “tratar” y similares, en general, significan la mejora de la CF o sus síntomas o la disminución de la gravedad de la CF o sus síntomas en un sujeto. Tal como se utiliza en la presente, “tratamiento" incluye, de modo no taxativo, lo siguiente: mayor crecimiento del sujeto, mayor aumento de peso, reducción de la mucosa en los pulmones, mejor función pancreática y/o hepática, reducción de las infecciones torácicas y/o reducciones de la tos o la falta de aliento. Las mejoras o la disminución de la gravedad de cualquiera de estos síntomas se pueden evaluar fácilmente según métodos y técnicas estándares conocidos en la técnica.

[58] Tal como se utiliza en la presente, la expresión “en combinación con”, cuando hace referencia a dos o más compuestos, agentes o ingredientes farmacéuticos activos adicionales, implica la administración de dos o más compuestos, agentes o ingredientes farmacéuticos activos al paciente, antes, al mismo tiempo o después de administrar el otro.

[59] Las expresiones “alrededor de” y “aproximadamente”, cuando se utilizan con relación a las dosis, cantidades o porcentaje en peso de ingredientes de una composición o forma de dosificación, incluyen el valor de una dosis, cantidad o porcentaje en peso especificado o un intervalo de la dosis, cantidad o porcentaje en peso que un experto en la técnica reconoce que proporcionará un efecto farmacológico equivalente al obtenido con la dosis, cantidad o porcentaje en peso especificado.

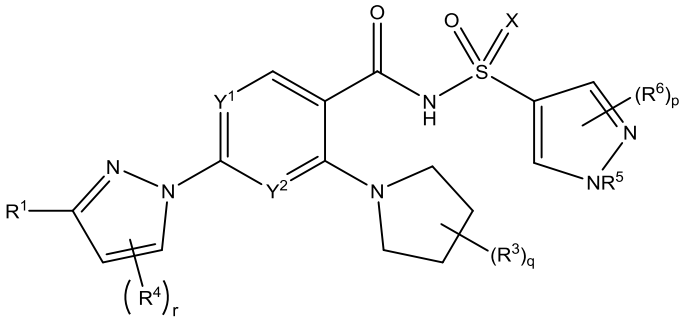
[60] Cada uno de los compuestos de las Fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V) y (VI), y los Compuestos II, III, IV, y sales farmacéuticamente aceptables de estos, y sus derivados deuterados descritos en la presente, pueden administrarse de manera independiente una vez al día, dos veces al día o tres veces al

día. En algunas modalidades, al menos un compuesto seleccionado de los Compuestos de las Fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V) y (VI), sales farmacéuticamente aceptables de estos y sus derivados deuterados, se administra una vez al día. En algunas modalidades, al menos un compuesto seleccionado de los Compuestos de las Fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V) y (VI), sales farmacéuticamente aceptables de estos y sus derivados deuterados, se administra dos veces al día. En algunas modalidades, al menos un compuesto seleccionado del Compuesto II y sales farmacéuticamente aceptables de este se administra una vez al día. En algunas modalidades, al menos un compuesto seleccionado del Compuesto II y sales farmacéuticamente aceptables de este se administra dos veces al día. En algunas modalidades, al menos un compuesto seleccionado del Compuesto III y sales farmacéuticamente aceptables de este se administra una vez al día. En algunas modalidades, al menos un compuesto seleccionado del Compuesto III y sales farmacéuticamente aceptables de este se administra dos veces al día. En algunas modalidades, al menos un compuesto seleccionado del Compuesto IV y sales farmacéuticamente aceptables de este se administra una vez al día. En algunas modalidades, al menos un compuesto seleccionado del Compuesto IV y sales farmacéuticamente aceptables de este se administra dos veces al día. En algunas modalidades, un derivado deuterado del Compuesto II, III y/o IV o una sal farmacéuticamente aceptable de este se emplea en cualquiera de estas modalidades.

[61] En algunas modalidades, se administran diariamente de 10 mg a 1 500 mg de un compuesto descrito en la presente, una sal farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado de dicho compuesto o sal.

[62] Un experto en la técnica reconocerá que, cuando se describe una cantidad de “un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de este”, la cantidad de la forma salina farmacéuticamente aceptable del compuesto es la cantidad equivalente a la concentración de la base libre del compuesto. Cabe destacar que las cantidades descritas de los compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables en la presente se basan en su forma de base libre. Por ejemplo, “10 mg de al menos un compuesto seleccionado de los compuestos de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de estos” incluye 10 mg de un compuesto de Fórmula (I) y una concentración de una sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos de Fórmula (I) equivalente a 10 mg de compuestos de Fórmula (I).

[63] Según se indicó anteriormente, se describen en la presente compuestos de Fórmula (I):



(I),

sales farmacéuticamente aceptables de estos y derivados deuterados de cualquiera de los que anteceden,

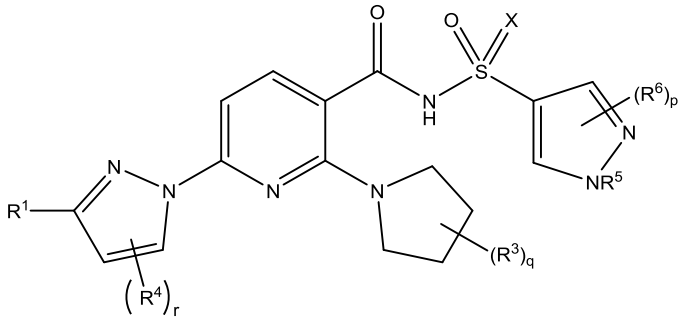
donde:

- uno de Y^1 e Y^2 es N el otro es CH;
- **X** se selecciona de grupos N(alquilo C_1-C_4), O y NH;
- $\mathbf{R^1}$ es–$(C(\mathbf{R}^2)_2)_k$-O-$(C(\mathbf{R}^2)_2)_m\mathbf{R^7}$,
- cada $\mathbf{R^2}$ se selecciona independientemente de hidrógeno, halógenos, ciano, hidroxilo, grupos alcoxilo 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 $\mathbf{R^3}$ se selecciona independientemente de grupos alquilo C_1-C_4 sustituidos opcionalmente con uno o más grupos hidroxilo, u opcionalmente, dos $\mathbf{R^3}$ germinales, junto con el átomo de carbono al cual se acoplan, forman un cicloalquilo C_{3-4};
- cada $\mathbf{R^4}$ se selecciona independientemente de halógenos;
- $\mathbf{R^5}$ se selecciona de grupos alquilo C_1-C_4 e hidrógeno;
- cada $\mathbf{R^6}$ se selecciona independientemente de halógenos, ciano, hidroxilo, hidroximetilo, grupos alcoxilo C_1-C_2, grupos alquilo C_1-C_2 y grupos alquilo C_1-C_2 halogenados;
- $\mathbf{R^7}$ 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;

- 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.

[64] También se describen en la presente compuestos de Fórmula (II):



(II),

sales farmacéuticamente aceptables de estos y derivados deuterados de cualquiera de los que anteceden,

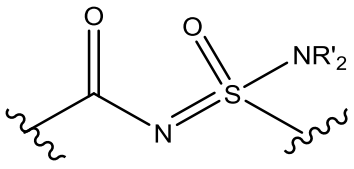
donde:

- **X** se selecciona de grupos N(alquilo C_1-C_4), O y NH;
- $\mathbf{R^1}$ es–$(C(\mathbf{R}^2)_2)_k$-O-$(C(\mathbf{R}^2)_2)_m\mathbf{R}^7$,
- cada $\mathbf{R^2}$ se selecciona independientemente de hidrógeno, halógenos, ciano, hidroxilo, grupos alcoxilo 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 $\mathbf{R^3}$ se selecciona independientemente de grupos alquilo C_1-C_4 sustituidos opcionalmente con uno o más grupos hidroxilo, u opcionalmente, dos $\mathbf{R^3}$ germinales, junto con el átomo de

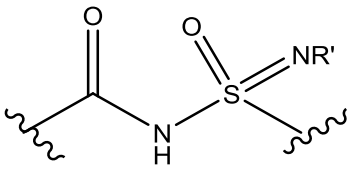
carbono al cual se acoplan, forman un cicloalquilo C_{3-4};

- cada $\mathbf{R^4}$ se selecciona independientemente de halógenos;
- $\mathbf{R^5}$ se selecciona de grupos alquilo C_1-C_4 e hidrógeno;
- cada $\mathbf{R^6}$ se selecciona independientemente de halógenos, ciano, hidroxilo, hidroximetilo, grupos alcoxilo C_1-C_2, grupos alquilo C_1-C_2 y grupos alquilo C_1-C_2 halogenados;
- $\mathbf{R^7}$ 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 hidroxi, 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;
- 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.

Se encuentran dentro del alcance de las Fórmulas (I) y (II) los compuestos que comprenden un grupo

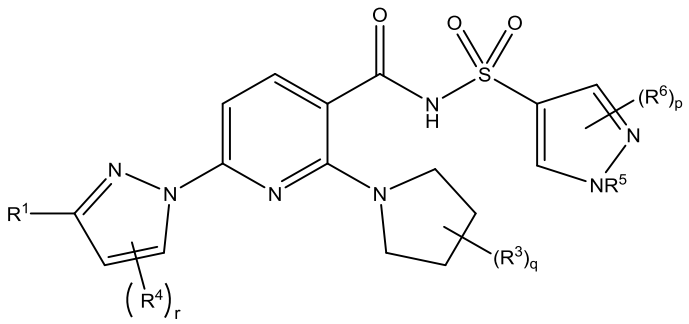


o



(donde R' es H o alquilo C_1-C_4), es decir, donde X se selecciona de grupos NH y N(alquilo C_1-C_4), sales farmacéuticamente aceptables de estos y derivados deuterados de cualquiera de los que anteceden. En algunas modalidades, se abarca un compuesto que posee cualquiera de las fórmulas estructurales que se muestran en la Figura 1 a excepción de uno del grupo (S=O) del grupo de sulfonamida de cada fórmula se reemplaza con NH o NR', una sal farmacéuticamente aceptable de estos o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden, ya sea como una mezcla isomérica o isómeros enantioenriquecidos (por ejemplo, >90 % ee, >95 % ee o >98 % ee).

[65] También se describen en la presente compuestos de Fórmula (III):



(III),

sales farmacéuticamente aceptables de estos y derivados deuterados de cualquiera de los que anteceden,

donde:

- $\mathbf{R^1}$ es–$(C(\mathbf{R}^2)_2)_k$-O-$(C(\mathbf{R}^2)_2)_m\mathbf{R^7}$,
- cada $\mathbf{R^2}$ se selecciona independientemente de hidrógeno; halógenos; ciano; hidroxi; 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, hidroxi 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 $\mathbf{R^3}$ se selecciona independientemente de grupos alquilo C_1-C_4 sustituidos opcionalmente con uno o más grupos hidroxi, u opcionalmente, dos $\mathbf{R^3}$ germinales, junto con el átomo de carbono al cual se acoplan, forman un cicloalquilo C_{3-4};
- cada $\mathbf{R^4}$ se selecciona independientemente de halógenos;
- $\mathbf{R^5}$ se selecciona de grupos alquilo C_1-C_4 e hidrógeno;
- cada $\mathbf{R^6}$ se selecciona independientemente de halógenos, ciano, hidroxi, hidroximetilo, grupos alcoxi C_1-C_2, grupos alquilo C_1-C_2 y grupos alquilo C_1-C_2 halogenados;
- $\mathbf{R^7}$ 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 hidroxi, 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;
- 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.

[66] En algunas modalidades, en los compuestos de las Fórmulas (I), (II) y (III), sales farmacéuticamente aceptables de estos y/o derivados deuterados de cualquiera de los que anteceden:

- cada $\mathbf{R^2}$ se selecciona independientemente de grupos alquilo C_1-C_2 e hidrógeno;
- $\mathbf{R^5}$ se selecciona de grupos alquilo C_1-C_2 e hidrógeno; y
- cada $\mathbf{R^6}$ se selecciona independientemente de grupos alquilo C_1-C_2.

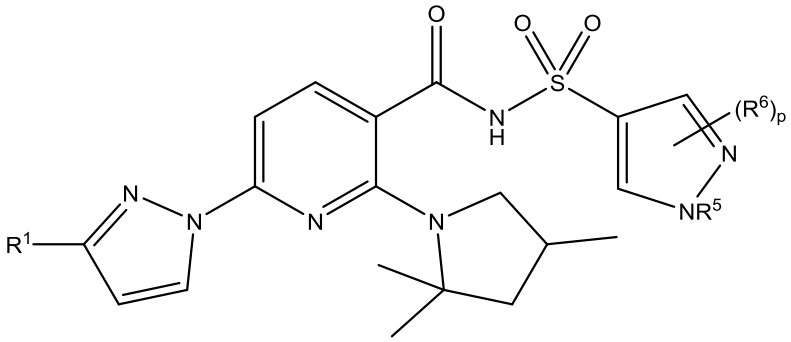
[67] En algunas modalidades, en los compuestos de las Fórmulas (I), (II) y (III), sales farmacéuticamente aceptables de estos y/o derivados deuterados de cualquiera de los que anteceden:

- $\mathbf{R^1}$ es $–O-(CH_2)(C(R^2)_2)_{(m-1)}\mathbf{R^7}$,
- $\mathbf{R^7}$ 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, y
- cada $\mathbf{R^2}$ se selecciona independientemente de grupos alquilo C_1-C_2, OH, grupos alcoxilo C_1-C_2 y halógenos;
- $\mathbf{R^4}$ es H; y
- q es 0, 1, 2, 3 o 4.

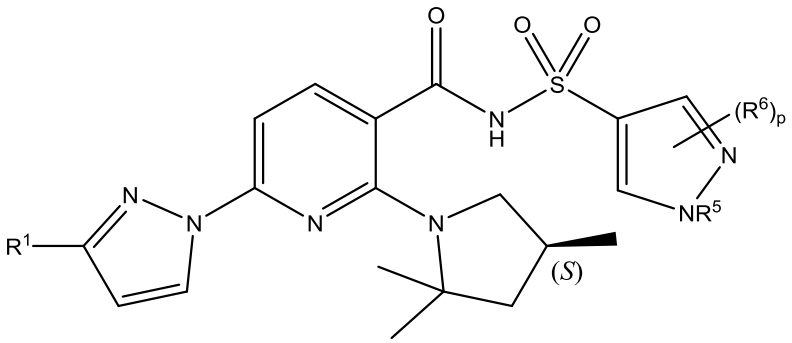
[68] En algunas modalidades, en los compuestos de las Fórmulas (I), (II) y (III), sales

farmacéuticamente aceptables de estos y/o derivados deuterados de cualquiera de los que anteceden, r es 0.

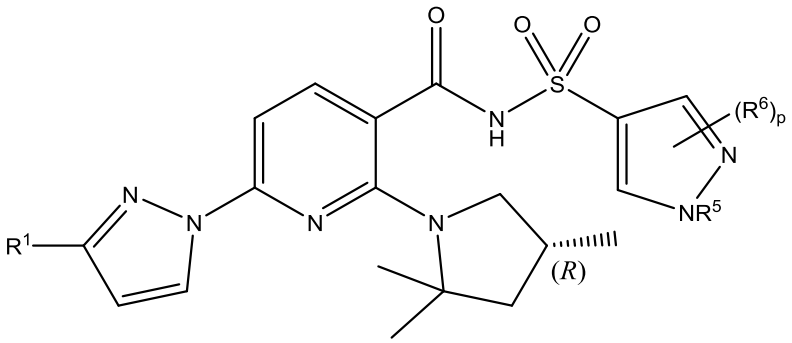
[69] También se describen en la presente compuestos de Fórmula (IV):



(IV)



(V), o



(VI),

sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los que anteceden y derivados deuterados de cualquiera de los que anteceden,

donde:

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

- cada $\mathbf{R^2}$ se selecciona independientemente de grupos alquilo C_1-C_2, OH, grupos alcoxi C_1-C_2 y halógenos;
- $\mathbf{R^7}$ se selecciona de grupos alquilo C_1-C_2 sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes, donde cada uno se selecciona independientemente de halógenos, 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;
- R^5 se selecciona de grupos alquilo C_1-C_2 e hidrógeno;
- cada $\mathbf{R^6}$ se selecciona independientemente de grupos alquilo C_1-C_2; y
- p es 0, 1 o 2.

[70] En algunas modalidades, p es 0 o 1. En algunas modalidades, p es 0.

[71] En algunas modalidades, en compuestos de las Fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V) y (VI), y sales farmacéuticamente aceptables de estos, cada $\mathbf{R^2}$ se selecciona independientemente de CH_3, OH, F y OCH_3. En algunas modalidades, p es 0 o 1. En algunas modalidades, p es 0.

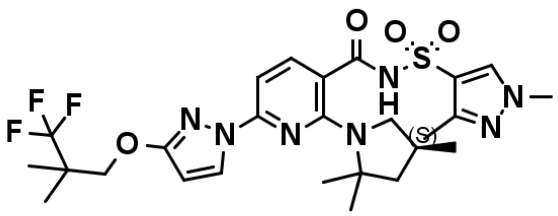
[72] En algunas modalidades, en compuestos de las Fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V) y (VI), y sales farmacéuticamente aceptables de estos, p es 1; $\mathbf{R^5}$ es metilo; y $\mathbf{R^6}$ es metilo.

[73] En algunas modalidades, en compuestos de las Fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V) y (VI), y sales farmacéuticamente aceptables de estos, $\mathbf{R^7}$ es un grupo ciclopropilo. En algunas modalidades, $\mathbf{R^7}$ es un grupo ciclopropilo sustituido con un grupo alquilo C_1 halogenado. En algunas modalidades, $\mathbf{R^7}$ es un grupo ciclopropilo sustituido con uno o más halógenos. En algunas modalidades, $\mathbf{R^7}$ es un grupo ciclopropilo sustituido con uno o más grupos alquilo C_1. En algunas modalidades, $\mathbf{R^7}$ es un grupo ciclopropilo sustituido con uno o más halógenos y uno o más grupos alquilo C_1. En algunas modalidades, $\mathbf{R^7}$ es un grupo CF_3. En algunas modalidades, $\mathbf{R^7}$ 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. En algunas modalidades, $\mathbf{R^7}$ se selecciona de grupos cicloalquilo C_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. En algunas modalidades, los grupos cicloalquilo C_5 son bicíclicos.

[74] En algunas modalidades, $\mathbf{R^7}$ se selecciona de grupos cicloalquilo C_7 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. En algunas modalidades, los grupos cicloalquilo C_7 son bicíclicos. En algunas modalidades, los grupos cicloalquilo C_7 son tricíclicos.

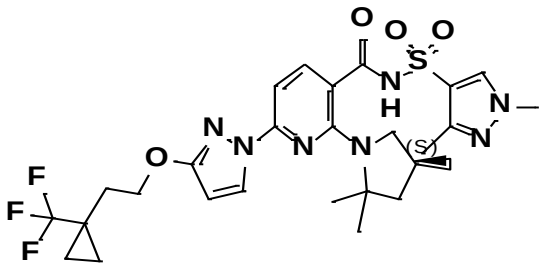
[75] También se describen en la presente compuestos que poseen una fórmula que se selecciona de una cualquiera de las fórmulas representadas en la Figura 1 y sales farmacéuticamente aceptables de estos.

[76] También se describe en la presente un compuesto que posee la siguiente fórmula:



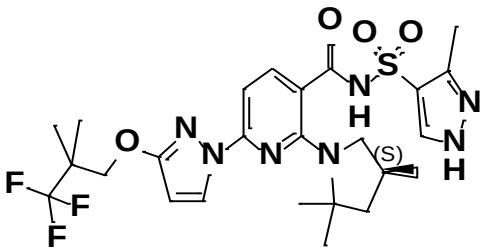
una sal farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden.

[77] También se describe en la presente un compuesto que posee la siguiente fórmula:



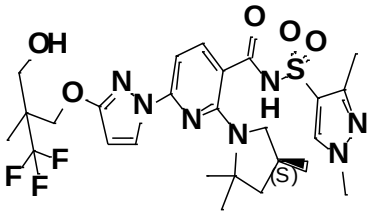
una sal farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden.

[78] También se describe en la presente un compuesto que posee la siguiente fórmula:



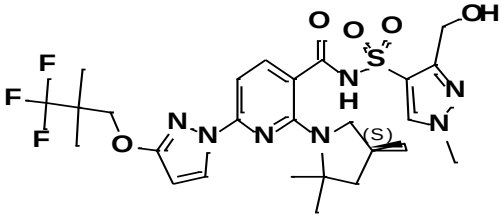
una sal farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden.

[79] También se describe en la presente un compuesto que posee la siguiente fórmula:



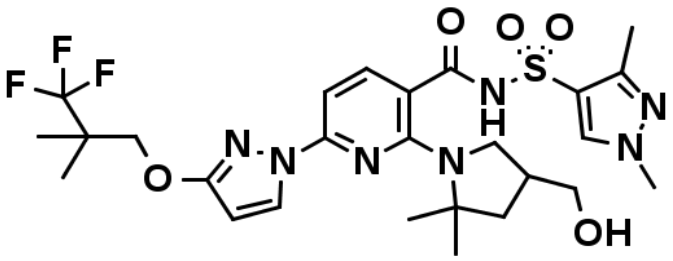
una sal farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden.

[80] También se describe en la presente un compuesto que posee la siguiente fórmula:



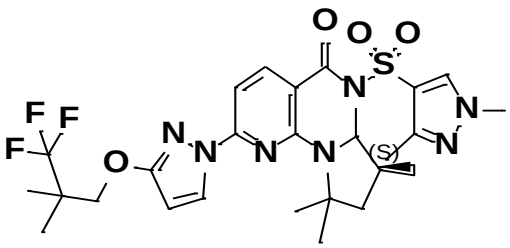
una sal farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden.

[81] También se describe en la presente un compuesto que posee la siguiente fórmula:



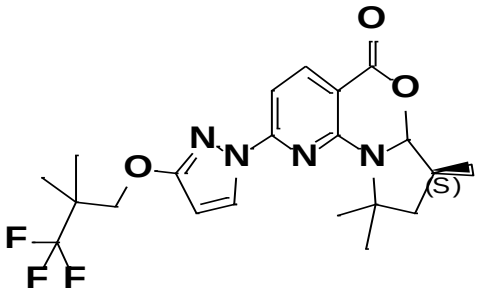
una sal farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden.

[82] También se describe en la presente un compuesto que posee la siguiente fórmula:



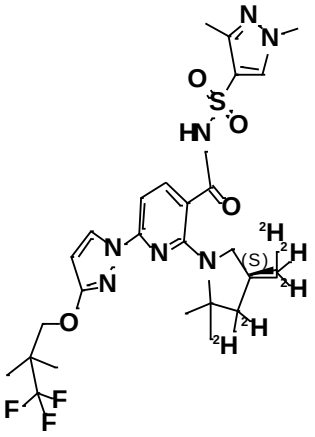
una sal farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden.

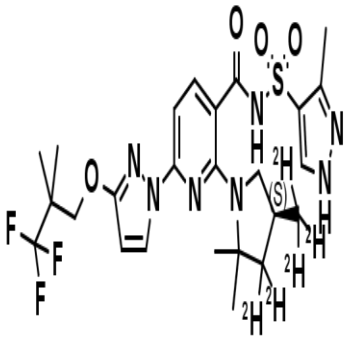
[83] También se describe en la presente un compuesto que posee la siguiente fórmula:



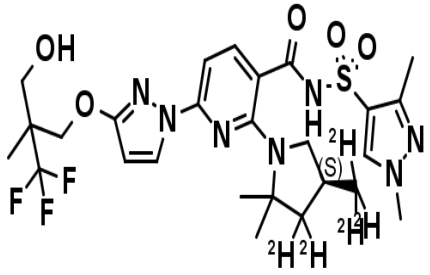
una sal farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden.

[84] También se describe en la presente un compuesto que posee la siguiente fórmula:





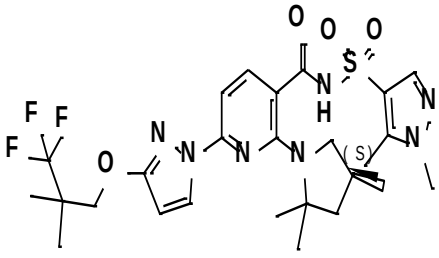
, o

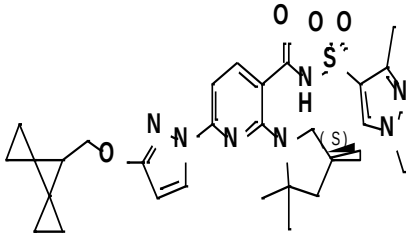


,

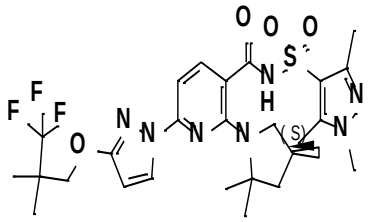
una sal farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden.

[85] También se describe en la presente un compuesto que posee cualquiera de las siguientes fórmulas:





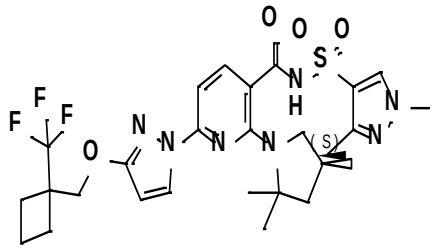
, , o



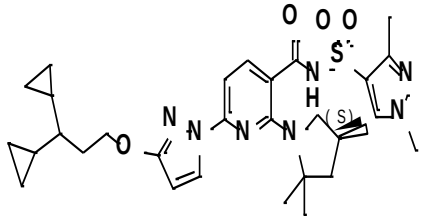
,

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

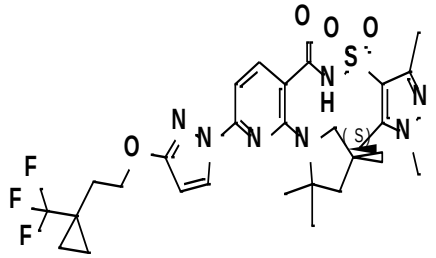
[86] También se describe en la presente un compuesto que posee cualquiera de las siguientes fórmulas:



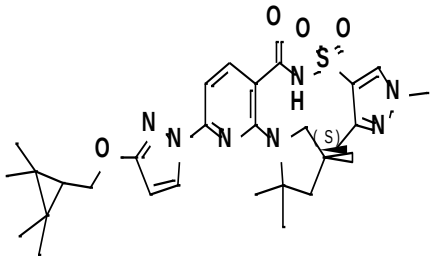
,



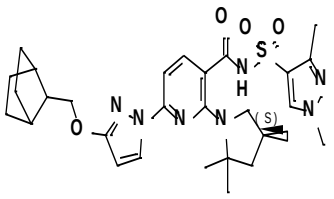
,



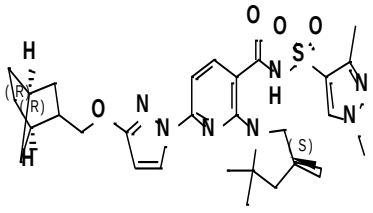
,



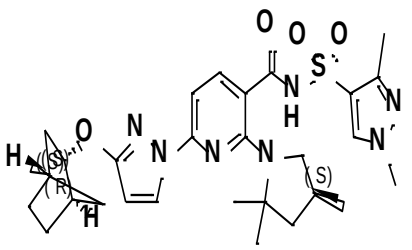
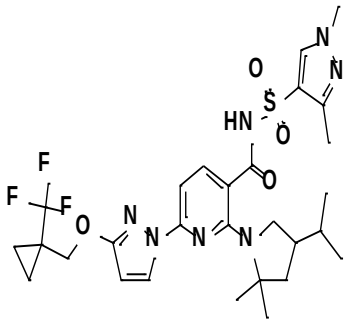
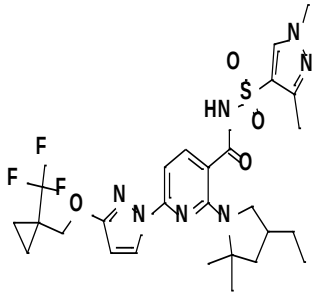
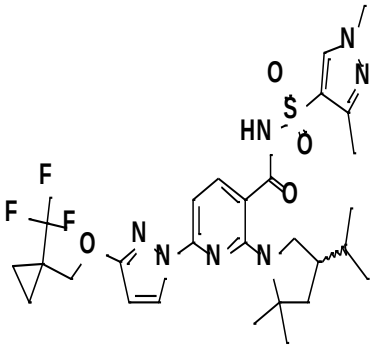
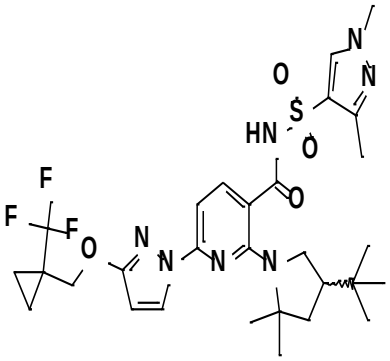
,



,



,



, , o

,

, o

,

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

[87] Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas son, por ejemplo, las que se describen en S. M. Berge, et al. *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, *66*, 1-19. Por ejemplo, la Tabla 1 de dicho artículo proporciona las siguientes sales farmacéuticamente aceptables:

Tabla 1:

Acetato	Yoduro	Benzatina
Bencensulfonato	Isetionato	Cloroprocaína
Benzoato	Lactato	Colina
Bicarbonato	Lactobionato	Dietanolamina

Bitartrato	Malato	Etilenodiamina
Bromuro	Maleato	Meglumina
Edetato de calcio	Mandelato	Procaína
Camsilato	Mesilato	Aluminio
Carbonato	Metilbromuro	Calcio
Cloruro	Metilnitrato	Litio
Citrato	Metilsulfato	Magnesio
Diclorhidrato	Mucato	Potasio
Edetato	Napsilato	Sodio
Edisilato	Nitrato	Cinc
Estolato	Pamoato (Embonato)	
Esilato	Pantotenato	
Fumarato	Fosfato/Difosfato	
Gluceptato	Poligalacturonato	
Gluconato	Salicilato	
Glutamato	Estearato	
Glicolilarsanilato	Subacetato	
Hexilresorcinato	Succinato	
Hidrabamina	Sulfato	
Bromhidrato	Tanato	
Clorhidrato	Tartrato	

Hidroxinaftoato	Teociato	
	Trietyoduro	

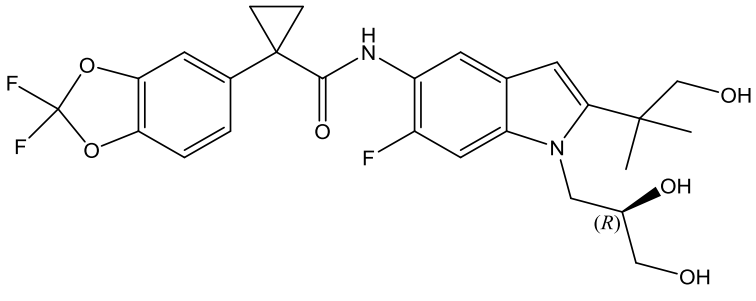
[88] Los ejemplos no taxativos de sales farmacéuticamente aceptables derivadas de ácidos adecuados incluyen: sales formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico o ácido perclórico; sales formadas con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico; y sales formadas mediante el uso de otros métodos utilizados en la técnica, tales como intercambio iónico. Los ejemplos no taxativos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidroyoduro, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato y valerato. Las sales farmacéuticamente aceptables derivadas de bases adecuadas incluyen sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos, amonio y N^+(alquilo C_{1-4})$_4$. La presente descripción contempla también la cuaternización de cualquiera de los grupos que contienen nitrógeno básico de los compuestos descritos en la presente. Los ejemplos no taxativos adecuados de sales de metales alcalinos y alcalinotérreos incluyen sodio, litio, potasio, calcio y magnesio. Otros ejemplos no taxativos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen amonio, amonio cuaternario y cationes de amina formados mediante el uso de contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo. Otros ejemplos no taxativos adecuados de sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de besilato y glucosamina.

[89] En algunas modalidades, al menos un compuesto seleccionado de los compuestos novedosos descritos en la presente, sales farmacéuticamente aceptables de estos y derivados deuterados de los que anteceden, se administra junto con al menos un compuesto seleccionado del Compuesto II, sales farmacéuticamente aceptables de este y derivados deuterados de los que anteceden. En algunas modalidades, al menos un compuesto seleccionado de los compuestos novedosos descritos en la presente, sales farmacéuticamente aceptables de estos y derivados deuterados de los que anteceden, se administra

junto con al menos un compuesto seleccionado del Compuesto III y sales farmacéuticamente aceptables de este. En algunas modalidades, al menos un compuesto seleccionado de los compuestos novedosos descritos en la presente, sales farmacéuticamente aceptables de estos y derivados deuterados de los que anteceden, se administra junto con al menos un compuesto seleccionado del Compuesto IV y sales farmacéuticamente aceptables de este. En algunas modalidades, al menos un compuesto seleccionado de los compuestos novedosos descritos en la presente, sales farmacéuticamente aceptables y derivados deuterados de los que anteceden se administra junto con el Compuesto II o una sal farmacéuticamente aceptable o derivado deuterado de este, y al menos un compuesto seleccionado del Compuesto III, sales farmacéuticamente aceptables de este y derivados deuterados de cualquiera de los que anteceden. En algunas modalidades, al menos un compuesto seleccionado de los compuestos novedosos descritos en la presente y sales farmacéuticamente aceptables y derivados deuterados de cualquiera de los que anteceden se administra junto con al menos un compuesto seleccionado del Compuesto III, sales farmacéuticamente aceptables de este y derivados deuterados de cualquiera de los que anteceden y al menos un compuesto seleccionado del Compuesto IV, sales farmacéuticamente aceptables de este y derivados deuterados de cualquiera de los que anteceden.

[90] En algunas modalidades, al menos un compuesto novedoso (y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable de este y/o al menos un derivado deuterado de dicho compuesto o sal) puede administrarse junto con al menos un ingrediente farmacéutico activo adicional. En algunas modalidades, al menos un ingrediente farmacéutico activo adicional se selecciona de:

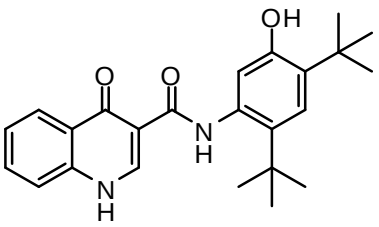
(a) Compuesto II:



y sales farmacéuticamente aceptables de estos.

Un nombre químico para el Compuesto II es (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(1-(2,3-dihidroxipropil)-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropanocarboxamida;

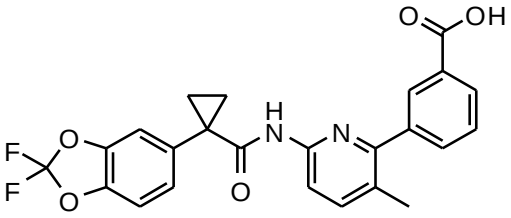
(b) Compuesto III:



y sales farmacéuticamente aceptables de estos.

Un nombre químico para el Compuesto III es *N*-(5-hidroxi-2,4-di-terc-butil-fenil)-4-oxo-1H-quinolin-3-carboxamida; y

(c) Compuesto IV:



y sales farmacéuticamente aceptables de estos.

[91] Un nombre químico para el Compuesto IV es ácido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico. En algunas modalidades, el Compuesto 1 y/o una sal farmacéuticamente aceptable de este puede administrarse junto con el Compuesto II y/o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el Compuesto 1 y/o una sal farmacéuticamente aceptable de este puede administrarse junto con el Compuesto III y/o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el Compuesto 1 y/o una sal farmacéuticamente aceptable de este puede administrarse junto con el Compuesto IV y/o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el Compuesto 1 y/o una sal farmacéuticamente aceptable de este puede administrarse junto con el Compuesto II y/o una sal farmacéuticamente aceptable de este y el Compuesto III y/o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el Compuesto 1 y/o una sal farmacéuticamente aceptable de este puede administrarse junto con el Compuesto II y/o una sal farmacéuticamente aceptable de este y el Compuesto IV y/o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[92] En un aspecto, la descripción incluye una composición farmacéutica que comprende el

Compuesto 1 y/o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un portador farmacéuticamente aceptable.

[93] En un aspecto, la descripción incluye una composición farmacéutica que comprende el Compuesto 1 y/o una sal farmacéuticamente aceptable de este, el Compuesto II y/o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un portador farmacéuticamente aceptable.

[94] En un aspecto, la descripción incluye una composición farmacéutica que comprende el Compuesto 1 y/o una sal farmacéuticamente aceptable de este, el Compuesto III y/o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un portador farmacéuticamente aceptable.

[95] En un aspecto, la descripción incluye una composición farmacéutica que comprende el Compuesto 1 y/o una sal farmacéuticamente aceptable de este, el Compuesto II y/o una sal farmacéuticamente aceptable de este, el Compuesto III y/o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un portador farmacéuticamente aceptable.

[96] Cualquiera de los compuestos novedosos descritos en la presente, tales como, por ejemplo, los compuestos de Fórmula (I), (II), (III), (IV), (V) o (VI), y sus sales farmacéuticamente aceptables, y derivados deuterados de dichos compuestos y sales, pueden estar incluidos en una única composición farmacéutica o en composiciones farmacéuticas separadas junto con otro u otros ingredientes farmacéuticos activos adicionales (por ejemplo, el Compuesto II, III o IV o sus sales farmacéuticamente aceptables o un derivado deuterado de dicho Compuesto o sal). Dichas composiciones farmacéuticas pueden administrarse una vez al día o múltiples veces al día, tal como dos veces al día. En algunas modalidades, la descripción presenta una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto seleccionado de cualquiera de los compuestos descritos en la presente y sales farmacéuticamente aceptables de estos, y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

[97] En algunas modalidades, la descripción presenta una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto seleccionado de los compuestos novedosos descritos en la presente y sales farmacéuticamente aceptables de estos, al menos un compuesto seleccionado del Compuesto II y sales farmacéuticamente aceptables de este, y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

[98] En algunas modalidades, la descripción presenta una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto seleccionado de los compuestos novedosos descritos en la presente y sales

farmacéuticamente aceptables de estos, al menos un compuesto seleccionado del Compuesto III y sales farmacéuticamente aceptables de este, y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

[99] En algunas modalidades, la descripción presenta una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto seleccionado de los compuestos novedosos descritos en la presente y sales farmacéuticamente aceptables de estos, al menos un compuesto seleccionado del Compuesto II y sales farmacéuticamente aceptables de este, al menos un compuesto seleccionado del Compuesto III y sales farmacéuticamente aceptables de este, y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

[100] En algunas modalidades, la descripción presenta una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto seleccionado de los compuestos novedosos descritos en la presente y sales farmacéuticamente aceptables de estos, al menos un compuesto seleccionado del Compuesto III y sales farmacéuticamente aceptables de este, al menos un compuesto seleccionado del Compuesto IV y sales farmacéuticamente aceptables de este, y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

[101] En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente comprenden al menos un ingrediente farmacéutico activo adicional. En algunas modalidades, el al menos un ingrediente farmacéutico activo adicional es un modulador de CFTR. En algunas modalidades, el al menos un ingrediente farmacéutico activo adicional es un corrector de CFTR. En algunas modalidades, el al menos un ingrediente farmacéutico activo adicional es un potenciador de CFTR. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende (i) un compuesto de las Fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V) o (VI), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o un derivado deuterado de dicho compuesto o sal; y (ii) al menos dos ingredientes farmacéuticos activos adicionales, uno de los cuales es un corrector de CFTR y uno de los cuales es un potenciador de CFTR.

[102] En algunas modalidades, el al menos un ingrediente farmacéutico activo adicional se selecciona de agentes mucolíticos, broncodilatadores, antibióticos, agentes antiinfecciosos y agentes antiinflamatorios.

[103] Una composición farmacéutica puede comprender además al menos un portador farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, el al menos un portador farmacéuticamente aceptable se selecciona de vehículos farmacéuticamente aceptables y adyuvantes farmacéuticamente aceptables. En algunas modalidades, el al menos un farmacéuticamente aceptable se selecciona de desintegrantes, tensioactivos, aglutinantes, lubricantes y agentes de relleno farmacéuticamente

aceptables.

[104] También se entenderá que una composición farmacéutica de la presente descripción, que incluye una composición farmacéutica que comprende las combinaciones descritas anteriormente, puede emplearse en terapias de combinación; es decir, las composiciones pueden administrarse al mismo tiempo, antes o después de al menos un ingrediente farmacéutico activo adicional o procedimientos médicos.

[105] Las composiciones farmacéuticas que comprenden estas combinaciones son útiles para el tratamiento de la fibrosis quística.

[106] Tal como se describió anteriormente, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente pueden comprender además, opcionalmente, al menos un portador farmacéuticamente aceptable. El al menos un portador farmacéuticamente aceptable puede seleccionarse de adyuvantes y vehículos. Tal como se utiliza en la presente, el al menos un portador farmacéuticamente aceptable incluye todos y cada uno de solventes, diluyentes, otros vehículos líquidos, auxiliares de dispersión, auxiliares de suspensión, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, agentes espesantes, agentes emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos y lubricantes, según sea adecuado para la forma de dosificación particular deseada. Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 21.ª edición, 2005, ed. D.B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, y *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, eds. J. Swarbrick y J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, Nueva York, describe diversos portadores usados para formular composiciones farmacéuticas y técnicas conocidas para su preparación. Salvo que algún medio portador convencional sea incompatible con los compuestos de la presente descripción, tal como al producir cualquier efecto biológico no deseado o de otra forma interactuar de manera perjudicial con cualquier otro componente o componentes de la composición farmacéutica, su uso está contemplado dentro del alcance de la presente descripción. Los ejemplos no taxativos de portadores farmacéuticamente aceptables incluyen, de modo no taxativo, intercambiadores de iones, aluminio, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas (tales como seroalbúmina humana), sustancias amortiguadoras (tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico y sorbato de potasio), mezclas de glicérido parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales y electrolitos (tales como sulfato de protamina, hidrógenofosfato disódico, hidrógenofosfato potásico, cloruro de sodio y sales de cinc), sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-

polioxipropileno, lanolina, azúcares (tales como lactosa, glucosa y sacaros), almidones (tales como almidón de maíz y almidón de papa), celulosa y sus derivados (tales como carboximetilcelulosa sódica, celulosa etílica y acetato de celulosa), tragacanto en polvo, malta, gelatina, talco, excipientes (tales como manteca de cacao y ceras para supositorios), aceites (tales como el aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja), glicoles (tales como propilenglicol y polietilenglicol), ésteres (tales como oleato de etilo y laurato de etilo), agar, agentes amortiguadores (tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio), ácido algínico, agua apirógena, solución salina isotónica, solución de Ringer, alcohol etílico, soluciones amortiguadoras de fosfato, lubricantes no tóxicos compatibles (tales como laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio), agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes perfumantes, conservantes y antioxidantes.

[107] En algunas modalidades, los métodos de la descripción emplean administrar a un paciente que lo necesite al menos un compuesto seleccionado de cualquiera de los compuestos descritos en la presente y sales farmacéuticamente aceptables de estos, y al menos un compuesto seleccionado del Compuesto II, el Compuesto III, el Compuesto IV y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los que anteceden.

[108] Puede utilizarse cualquier composición farmacéutica adecuada conocida en la técnica para los compuestos novedosos descritos en la presente, el Compuesto II, el Compuesto III, el Compuesto IV y las sales farmacéuticamente aceptables de estos. Algunos ejemplos de composiciones farmacéuticas para el Compuesto 1 y sus sales farmacéuticamente aceptables se describen en los Ejemplos. Algunos ejemplos de composiciones farmacéuticas para el Compuesto II y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden hallar en WO 2011/119984 y WO 2014/015841, todas las cuales se incorporan a la presente mediante esta referencia. Algunos ejemplos de composiciones farmacéuticas para el Compuesto III y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden hallar en WO 2007/134279, WO 2010/019239, WO 2011/019413, WO 2012/027731 y WO 2013/130669, todas las cuales se incorporan a la presente mediante esta referencia. Algunos ejemplos de composiciones farmacéuticas para el Compuesto IV y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden hallar en WO 2010/037066, WO 2011/127241, WO 2013/112804 y WO 2014/071122, todas las cuales se incorporan a la presente mediante esta referencia.

[109] En algunas modalidades, una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto

seleccionado de los compuestos novedosos descritos en la presente y sales farmacéuticamente aceptables de estos se administra con una composición farmacéutica que comprende el Compuesto II y el Compuesto III. Las composiciones farmacéuticas que comprenden el Compuesto II y el Compuesto III se describen en la publicación PCT n.º WO 2015/160787, que se incorpora a la presente mediante esta referencia. Se muestra en la siguiente Tabla 2 un ejemplo de modalidad:

[110] Tabla 2. Ejemplo de comprimido que comprende 100 mg de Compuesto II y 150 mg de Compuesto III.

	Ingrediente	**Cantidad por comprimido (mg)**
Intragranular	SDD (dispersión secada por pulverización) de Compuesto II (80 % p de Compuesto II, 20 % p de HPMC)	125
	SDD de Compuesto III (80 % p de Compuesto III, 19.5 % p de HPMCAS-HG; 0.5 % p de laurilsulfato de sodio)	187.5
	Celulosa microcristalina	131.4
	Croscarmelosa sódica	29.6
	Total	**473.5**
Extragranular	Celulosa microcristalina	112.5
	Estearato de magnesio	5.9
	Total	**118.4**
Comprimido no recubierto total		**591.9**

Recubrimiento de película	Opadry	17.7
Comprimido recubierto total		**609.6**

[111] En algunas modalidades, una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto seleccionado de los compuestos novedosos descritos en la presente y sales farmacéuticas de estos se administra con una composición farmacéutica que comprende el Compuesto III. Las composiciones farmacéuticas que comprenden el Compuesto III se describen en la publicación PCT n.º WO 2010/019239, que se incorpora a la presente mediante esta referencia. Se muestra en la siguiente Tabla 3 un ejemplo de modalidad:

[112] Tabla 3: Ingredientes para el Comprimido de Compuesto III de ejemplo.

Formulación del comprimido	**Porcentaje de dosis % peso/peso**	**Dosis (mg)**	**Lote (g)**
SDD de Compuesto III (80 % p de Compuesto III, 19.5 % p de HPMCAS-HG; 0.5 % p de laurilsulfato de sodio)	34.09 %	187.5	23.86
Celulosa microcristalina	30.51 %	167.8	21.36
Lactosa	30.40 %	167.2	21.28
Croscarmelosa sódica	3.000 %	16.50	2.100
SLS	0.500 %	2.750	0.3500
Dióxido de silicio coloidal	0.500 %	2.750	0.3500
Estearato de magnesio	1.000 %	5.500	0.7000

Total	**100 %**	**550**	**70**

[113] Se describen composiciones farmacéuticas adicionales que comprenden el Compuesto III en la Publicación PCT n.º WO 2013/130669, incorporada a la presente memoria por referencia. Los minicomprimidos de ejemplo (~2 mm de diámetro, ~2 mm de espesor, cada minicomprimido con un peso de alrededor de 6.9 mg) se formularon para tener aproximadamente 50 mg de Compuesto III por 26 minicomprimidos y aproximadamente 75 mg de Compuesto III por 39 minicomprimidos utilizando las cantidades de ingredientes indicadas en la Tabla 4, a continuación.

[114] Tabla 4: Ingredientes para minicomprimidos para potencia de 50 mg y 75 mg

Formulación del comprimido	**Porcentaje de dosis % peso/peso**	**Dosis (mg) potencia de 50 mg**	**Dosis (mg) potencia de 75 mg**	**Lote (g)**
SDD de Compuesto III (80 % p de Compuesto III, 19.5 % p de HPMCAS-HG; 0.5 % p de laurilsulfato de sodio)	35	62.5	93.8	1753.4
Manitol	13.5	24.1	36.2	675.2
Lactosa	41	73.2	109.8	2050.2
Sucralosa	2.0	3.6	5.4	100.06
Croscarmelosa sódica	6.0	10.7	16.1	300.1
Dióxido de silicio coloidal	1.0	1.8	2.7	50.0
Estearato de magnesio	1.5	2.7	4.0	74.19
Total	**100**	**178.6**	**268**	**5003.15**

[115] En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas son un comprimido. En algunas

modalidades, los comprimidos son adecuados para administración oral.

[116] Los compuestos, sales farmacéuticamente aceptables de estos y análogos deuterados de cualquiera de los que anteceden, y composiciones farmacéuticas, de la presente descripción, ya sea en monoterapias o en terapias combinadas, son útiles para el tratamiento de la fibrosis quística.

[117] En algunas modalidades, se describen en la presente métodos para tratar, disminuir la gravedad o tratar de forma sintomática la fibrosis quística en un paciente, que comprenden administrar una cantidad eficaz de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable de este o un análogo deuterado de cualquiera de los que anteceden, o una composición farmacéutica de la presente descripción a un paciente, tal como un ser humano, donde dicho paciente padece fibrosis quística. En algunas modalidades, el paciente posee genotipos F508del/función mínima (MF, por sus siglas en inglés), genotipos F508del/F508del, F508del/regulación o genotipos F508del/función residual (RF, por sus siglas en inglés).

[118] Los pacientes con un genotipo F508del/función mínima se definen como pacientes que son heterocigotos para F508del-CFTR con un segundo alelo de CFTR que contiene una mutación que se prevé que dará como resultado una proteína de CFTR con función mínima y que no se espera que responda al Compuesto II, Compuesto III, ni a la combinación de Compuesto II y Compuesto III. Estas mutaciones de CFTR se definieron mediante el uso de 3 fuentes principales:

- plausibilidad biológica de responda que la mutación (es decir, clase de mutación)
- evidencia de la gravedad clínica con respecto a una población (por registro de pacientes con CFTR2; al que se accedió el 15 de febrero de 2016)
    - cloruro en sudor promedio >86 mmol/L y
    - prevalencia de insuficiencia pancreática (IP) >50 %
- ensayo in vitro
    - las mutaciones que dieron como resultado un transporte de cloruro de referencia <10 % del CFTR de tipo salvaje se consideraron función mínima
    - las mutaciones que dieron como resultado un transporte de cloruro <10 % del CFTR de tipo salvaje tras la adición del Compuesto II y/o Compuesto III se consideraron no receptivos.

[119] Los pacientes con un genotipo F508del/función residual se definen como pacientes que son heterocigotos para F508del-CFTR con un segundo alelo de CFTR que contiene una mutación que tiene como resultado una reducción de la cantidad o función de la proteína en la superficie celular que puede producir una actividad parcial de CFTR. Las mutaciones genéticas de CFTR que se conoce que producen un fenotipo de función residual incluyen, en algunas modalidades, una mutación de función residual de CFTR que se selecciona de 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 y K1060T. En algunas modalidades, la mutación de función residual de CFTR se selecciona de R117H, S1235R, I1027T, R668C, G576A, M470V, L997F, R75Q, R1070Q, R31C, D614G, G1069R, R1162L, E56K, A1067T, E193K o K1060T. En algunas modalidades, la mutación de función residual de CFTR se selecciona de R117H, S1235R, I1027T, R668C, G576A, M470V, L997F, R75Q, R1070Q, R31C, D614G, G1069R, R1162L, E56K o A1067T.

[120] Los pacientes con un genotipo de mutación F508del/regulación se definen como pacientes que son heterocigotos para F508del-CFTR con un segundo alelo de CFTR que contiene una mutación asociada con un defecto de regulación y se ha demostrado clínicamente que es receptivo al Compuesto III. Los ejemplos de dichas mutaciones incluyen: G178R, S549N, S549R, G551D, G551S, G1244E, S1251N, S1255P y G1349D.

[121] En algunas modalidades, cada uno de los métodos descritos en la presente para tratar, disminuir la gravedad o tratar de forma sintomática la fibrosis quística produce independientemente un aumento del transporte de cloruro por encima del transporte de cloruro de referencia del paciente.

[122] En algunas modalidades, en los métodos descritos en la presente para tratar, disminuir la gravedad o tratar de forma sintomática la fibrosis quística, el paciente es heterocigoto para F508del, y la otra mutación de CFTR es cualquier mutación que provoque CF. En algunas modalidades, el paciente es heterocigoto para F508del y la otra mutación de CFTR es cualquier mutación que provoque CF, y se espera que sea y/o es sensible a cualquiera de los compuestos novedosos descritos en la presente, tales como los genotipos del Compuesto 1, Compuesto II, Compuesto III y/o Compuesto IV en función de los datos in vitro y/o clínicos. En algunas modalidades, el paciente es heterocigoto para F508del y la otra mutación de CFTR es cualquier mutación que provoque CF, y se espera que sea y/o es sensible a

cualquier combinación de (i) los compuestos novedosos descritos en la presente, tales como el Compuesto 1, y (ii) los genotipos del Compuesto II, Compuesto III y/o Compuesto IV en función de los datos in vitro y/o clínicos.

En algunas modalidades, en los métodos descritos en la presente para tratar, disminuir la gravedad o tratar de forma sintomática la fibrosis quística, el paciente posee una mutación de CFTR que se selecciona de cualquiera de las mutaciones enumeradas en la Tabla 5.

Tabla 5. Mutaciones de CFTR

078delT	1342-2A->C	1811+1.6kbA→G
444delA	1461ins4	1811+1G→C
297-1G → A	1471delA	1812-1G->A
1078delT	1497delGG	1898+1G->A
11234V	1507del	1812-1G→A
1154insTC	1525-1G→A	1824delA
1119delA	1525-2A→G	182delT
1161delC	1548delG	185+1G→T
1138insG	1577delTA	1898+1G->T
1213delT	1609del CA	1898+1G→A
1248+1G→A	1677delTA	1898+1G→C
1249-1G→A	1716G/A	1898+3A->G
124del23bp	1717-1G→A	1898+5G->T
1259insA	1717-8G→A	1924del7
1288insTA	1782delA	1949del84
1341+1G->A	1811+1G->C	2043delG

2055del9→A
2105-2117del13insAGAAA
2118del14
2143delT
2183AA→G[a]
2183delAA→G
2184delA
2184insA
2307insA
2347delG
2556insAT
2585delT
2594delGT
2622+1G->A
2659delC
2711delT
271delT
2721del11
2732insA
2789+2insA
2789+5G→A

2790-1G→C
2790-lG->C
2869insG
2896insAG
2942insT
2957delT
296+1G→A
2991del32
3007delG
3028delA
3040G→C
306insA
306insA
1138insG
3120G→A
3120 + 1G → A
3121-1G→A
3121-2A→G
3121-977_3499+248del2515
3132delTG
3141del9

3171delC
3195del6
3199del6
3272-26A->G
3500-2A→G
3600+2insT
365-366insT
3659delC
3667ins4
3737delA
3791delC
3821delT
3849+10kbC→T
3849+lOkbC->T
3850-1G→A
3850-3T->G
3850-lG->A
3876delA
3878delG
3905InsT
394delTT
4005+1G->A

4005+2T->C	457TAT→G	A455E
4005+1G→A	541delC	A460
4005+lG->A	574delA	A613T
4010del4	5T	A46D
4015delA	621+1G→T	A46Db
4016insT	621+3A->G	A559T
4021dupT	663delT	A559Tb
4040delA	663delT	A561E
405+1G→A	675del4	C276X
405+3A→C	711+1G->T	C524R
405+lG->A	711+1G→T	C524X
406-1G→A	711+3A→G	CFTRdel2,3
406-lG->A	711+5G→A	CFTRdele22-23
4209TGTT->A	712-1G->T	D110E
4209TGTT→AA	7T	D110H
4279insA	852del22	D1152H
4326delTC	935delA	D1270N
4374+1G→T	991del5	D192G
4374+lG->T	A1006E	D443Y
4382delA	A120T	D513G
4428insGA	A234D	D579G
442delA	A349V	D614G

D836Y	F1074L	G458V
D924N	F1099L	G463V
D979V	F191V	G480C
E1104X	F311del	G542X
E116K	F311L	G550X
E1371X	F508C	G551D
E193K	F508del	G551S
E193X	F575Y	G576A
E403D	G1061R	G622D
E474K	G1069R	G628R
E56K	G1244E	G628R(G->A)
E585X	G1249R	G673X
E588V	G126D	G85E
E60K	G1349D	G91R
E60X	G149R	G970D
E822K	G178R	G970R
E822X	G194R	G970R
E831X	G194V	H1054D
E92K	G27R	H1085P
E92X	G27X	H1085R
F1016S	G314E	H1375P
F1052V	G330X	H139R

H199R
H199Y
H609R
H939R
I336K
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
Q290X
Q359K/T360K
Q39X
Q414
Q414X
Q452P
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

R785X
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	Y569D	Y913C
Y563N	Y569Db	Y913X
Y569C	Y849X	

[a] También conocido como 2183delAA→G.

[123] En algunas modalidades, en los métodos descritos en la presente para tratar, disminuir la gravedad o tratar de forma sintomática la fibrosis quística, el paciente posee una mutación de CFTR que se selecciona de 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 e Y913C.

[124] En algunas modalidades, el paciente posee al menos una mutación combinada que se selecciona de: 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 y 621+3A->G.

[125] En algunas modalidades, el paciente posee al menos una mutación combinada que se selecciona de: 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 e Y913C.

[126] En algunas modalidades, en los métodos descritos en la presente para tratar, disminuir la gravedad o tratar de forma sintomática la fibrosis quística, el paciente posee una mutación G551D de CFTR. En algunas modalidades, el paciente es homocigoto para la mutación G551D. En algunas modalidades, el paciente es heterocigoto para la mutación G551D. En algunas modalidades, el paciente es heterocigoto para la mutación G551D y posee la mutación G551D en un alelo y cualquier otra mutación que provoca CF en el otro alelo. En algunas modalidades, el paciente es heterocigótico para la mutación G551D en un alelo y la otra mutación causante de CF en el otro alelo es una cualquiera de 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 o 711+1G->T. En algunas modalidades, el paciente es heterocigoto para la mutación G551D y la otra mutación de CFTR es F508del. En algunas modalidades, el paciente es heterocigoto para la mutación G551D y la otra mutación de CFTR es R117H.

[127] En algunas modalidades, en los métodos descritos en la presente para tratar, disminuir la gravedad o tratar de forma sintomática la fibrosis quística, el paciente posee una mutación F508del de CFTR. En algunas modalidades, el paciente es homocigoto para la mutación F508del. En algunas modalidades, el paciente es heterocigoto para la mutación F508del, donde el paciente posee la mutación F508del en un alelo y cualquier mutación que provoca CF en el otro alelo. En algunas modalidades, el paciente es heterocigoto para F508del y la otra mutación de CFTR es cualquier mutación que provoca CF que incluye, de modo no taxativo, 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 o 711+1G->T. En algunas modalidades, el paciente es heterocigoto para F508del y la otra mutación de CFTR es G551D. En algunas modalidades, el paciente es heterocigoto para F508del y la otra mutación de CFTR es R117H.

[128] En algunas modalidades, el paciente posee al menos una mutación combinada que se selecciona de:

(i) D443Y;G576A;R668C,

(ii) F508C;S1251N,

(iii) G576A; R668C,

(iv) G970R; M470V,

(v) R74W;D1270N,

(vi) R74W;V201M y

(vii) R74W;V201M;D1270N.

[129] En algunas modalidades, en los métodos descritos en la presente para tratar, disminuir la gravedad o tratar de forma sintomática la fibrosis quística, el paciente posee una mutación de CFTR que se selecciona de G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R, S1251N, E193K, F1052V y G1069R. En algunas modalidades, el paciente posee una mutación de CFTR que se selecciona

de G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R y S1251N. En algunas modalidades, el paciente posee una mutación de CFTR que se selecciona de E193K, F1052V y G1069R. En algunas modalidades, el método produce un aumento del transporte de cloruro con respecto al transporte de cloruro de referencia del paciente.

[130] En algunas modalidades, en los métodos descritos en la presente para tratar, disminuir la gravedad o tratar de forma sintomática la fibrosis quística, el paciente posee una mutación de CFTR que se selecciona de R117C, D110H, R347H, R352Q, E56K, P67L, L206W, A455E, D579G, S1235R, S945L, R1070W, F1074L, D110E, D1270N y D1152H.

[131] En algunas modalidades, el paciente posee una mutación de CFTR que se selecciona de 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 y 621+3A->G. En algunas modalidades, el paciente posee una mutación de CFTR que se selecciona de 1717-1G->A, 1811+1.6kbA->G, 2789+5G->A, 3272-26A->G y 3849+10kbC->T. En algunas modalidades, el paciente posee una mutación de CFTR que se selecciona de 2789+5G->A y 3272-26A->G.

[132] En algunas modalidades, en los métodos descritos en la presente para tratar, disminuir la gravedad o tratar de forma sintomática la fibrosis quística, el paciente posee una mutación de CFTR que se selecciona de 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 y 621+3A->G, y mutaciones de CFTR que se seleccionan de F508del, R117H y G551D.

[133] En algunas modalidades, en los métodos descritos en la presente para tratar, disminuir la gravedad o tratar de forma sintomática la fibrosis quística, el paciente posee una mutación de CFTR que

se selecciona de 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, y una mutación de CFTR que se selecciona de F508del, R117H y G551D; y mutaciones de CFTR que se seleccionan de F508del, R117H y G551D.

[134] En algunas modalidades, el paciente posee una mutación de CFTR que se selecciona de G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R, S1251N, E193K, F1052V y G1069R, y una mutación de CFTR que se selecciona de F508del, R117H y G551D. En algunas modalidades, el paciente posee una mutación de CFTR que se selecciona de G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R y S1251N, y una mutación de CFTR que se selecciona de F508del, R117H y G551D. En algunas modalidades, el paciente posee una mutación de CFTR que se selecciona de E193K, F1052V y G1069R, y una mutación de CFTR que se selecciona de F508del, R117H y G551D.

[135] En algunas modalidades, el paciente posee una mutación de CFTR que se selecciona de R117C, D110H, R347H, R352Q, E56K, P67L, L206W, A455E, D579G, S1235R, S945L, R1070W, F1074L, D110E, D1270N y D1152H, y una mutación de CFTR que se selecciona de F508del, R117H y G551D.

[136] En algunas modalidades, el paciente posee una mutación de CFTR que se selecciona de 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 y 621+3A->G, y una mutación de CFTR que se selecciona de F508del, R117H y G551D. En algunas modalidades, el paciente posee una mutación de CFTR que se selecciona de 1717-1G->A, 1811+1.6kbA->G, 2789+5G->A, 3272-26A->G y 3849+10kbC->T, y una mutación de CFTR que se selecciona de F508del, R117H y G551D. En algunas modalidades, el paciente posee una mutación de CFTR que se selecciona de

2789+5G->A y 3272-26A->G, y una mutación de CFTR que se selecciona de F508del, R117H.

[137] En algunas modalidades, el paciente es heterocigoto y posee una mutación que provoca CF en un alelo y otra mutación que provoca CF en el otro alelo. En algunas modalidades, el paciente es heterocigoto para F508del y la otra mutación que provoca CFTR es cualquier mutación que provoca CF que incluye, de modo no taxativo, F508del en un alelo de CFTR y una mutación de CFTR en el segundo alelo de CFTR que se asocia con una función de CFTR mínima, función de CFTR residual o un defecto en la actividad de regulación del canal de CFTR. En algunas modalidades, la mutación que provoca CF se selecciona de la Tabla 5. En algunas modalidades, la mutación que provoca CF se selecciona de la Tabla 6. En algunas modalidades, la mutación que provoca CF se selecciona de la Tabla 7.

[138] En algunas modalidades, el paciente es heterocigoto y posee una mutación de CFTR en un alelo de CFTR que se selecciona de las mutaciones enumeradas en la tabla de la Figura 7 y una mutación de CFTR en el otro alelo de CFTR se selecciona de las mutaciones de CFTR enumeradas en la Tabla 6:

Tabla 6: Mutaciones de CFTR

Q39X	G330X	R553X
W57X	W401X	E585X
E60X	Q414X	G673X
R75X	S434X	R709X
E92X	S466X	K710X
Q98X	S489X	L732X
Y122X	Q493X	R764X
L218X	W496X	R785X
Q220X	Q525X	R792X
C276X	G542X	E822X
Q290X	Q552X	W846X

R851X	1341+1G→A	2183delAA→G
Q890X	1717-1G→A	2143delT
S912X	1811+1.6kbA→G	1677delTA
W1089X	1811+1G→C	3876delA
Y1092X	1812-1G→A	2307insA
E1104X	1898+1G→A	4382delA
R1158X	2622+1G→A	4016insT
R1162X	3120+1G→A	2347delG
S1196X	3120G→A	3007delG
W1204X	3850-1G→A	574delA
S1255X	4005+1G→A	2711delT
W1282X	4374+1G→T	3791delC
Q1313X	663delT	CFTRdele22-23
621+1G→T	2183AA→G	457TAT→G
711+1G→T	CFTRdel2,3	2043delG
711+5G→A	3659delC	2869insG
712-1G→T	394delTT	3600+2insT
405+1G→A	2184insA	3737delA
405+3A→C	3905insT	4040delA
406-1G→A	2184delA	541delC
621+1G→T	1078delT	A46D
1248+1G→A	1154insTC	T338I

R347P	M1101K	S945L
L927P	N1303K	S977F
G85E	3849+10kbC→T	F1052V
S341P	3272-26A→G	R1070W
L467P	711+3A→G	F1074L
I507del	E56K	D1152H
V520F	P67L	D1270N
A559T	R74W	G178R
R560T	D110E	S549N
R560S	D110H	S549R
A561E	R117C	G551D
Y569D	L206W	G551S
L1065P	R347H	G1244E
R1066C	R352Q	S1251N
R1066M	A455E	S1255P
L1077P	D579G	G1349D
H1085R	E831X	

Tabla 7: Mutaciones de CFTR

Criterios	**Mutación**				
Mutaciones por truncamiento	S4X	C276X	G542X	R792X	E1104X
	G27X	Q290X	G550X	E822X	R1158X

% IP >50 % y/o $SwCl^-$ >86 mmol/L proteína sin longitud completa	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
Mutaciones por empalme % IP >50 % y/o $SwCl^-$ >86 mmol/L sin o poco ARNm maduro	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 (G970R)	3600+2insT
	405+3A→C	1249-1G→A	1811+1.6kbA→G		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	

Mutaciones de desplazamiento de marco por inserción/deleción (ins/del) pequeña (≤3 nucleótidos) % IP >50 % y/o $SwCl^-$ >86 mmol/L proteína ilegible y/o truncada	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 [a]	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	

Mutaciones de desplazamiento de marco por inserción/deleción (ins/del) no pequeña (>3	CFTRdele2,3	1461ins4	2991del32
	CFTRdele22,23	1924del7	3667ins4
	124del23bp	2055del9→A	4010del4
	852del22	2105-2117del13insAGAAA	4209TGTT→AA
	991del5	2721del11	

nucleótidos) % IP >50 % y/o SwCl$^-$ >86 mmol/L proteína ilegible y/o truncada				
Mutaciones de Clase II, III, IV que no son sensibles al Compuesto III solo ni en combinación con el Compuesto II o el Compuesto IV % IP >50 % y/o SwCl >86 mmol/L Y No son sensible in vitro al Compuesto III solo ni en combinación con el Compuesto II o el Compuesto IV	A46D[b] G85E R347P L467P[b] I507del	V520F A559T[b] R560T R560S A561E	Y569D[b] L1065P R1066C L1077P[b] M1101K	N1303K

Nota: % IP: porcentaje de pacientes heterocigotos para *F508del-CFTR* en el registro de pacientes de CFTR2 que padecen insuficiencia pancreática; SwCl$^-$: promedio de cloruro en sudor de pacientes heterocigotos para *F508del-CFTR* en el registro de pacientes de CFTR2

[a] También conocido como 2183delAA→G.

[b] Datos no publicados.

[139] La Tabla 7 que antecede incluye determinados ejemplos de mutaciones de función mínima de CFTR, que pueden detectarse mediante un ensayo de genotipado aprobado por la FDA, pero no incluye una lista exhaustiva.

[140] En algunas modalidades, el paciente posee: los genotipos *F508del*/MF (F/MF) (heterocigoto para F508del y una mutación MF que no se espera que responda a moduladores de CFTR, tal como el Compuesto III); el genotipo *F508del*/*F508del* (F/F) (homocigoto para F508del); y/o los genotipos *F508del*/regulación (F/G) (heterocigoto para F508del y una mutación de regulación que se sabe que es receptiva al modulador de CFTR (por ejemplo, receptiva al Compuesto III). En algunas modalidades, el paciente con los genotipos F508del/MF (F/MF) posee una mutación MF que no se espera que responda al Compuesto II, Compuesto III ni a ambos Compuestos II y III. En algunas modalidades, un paciente con los genotipos *F508del*/MF (F/MF) posee cualquiera de las mutaciones MF de la Tabla 7.

[141] En algunas modalidades, el paciente es heterocigoto para F508del y la otra mutación genética de CFTR es cualquier mutación que provoca CF, incluidas mutaciones de truncamiento, mutaciones de corte y empalme, mutaciones de desplazamiento de marco por inserción o deleción (ins/del) pequeña (≤3 nucleótidos); mutaciones de desplazamiento de marco por inserción o deleción (ins/del) no pequeña (>3 nucleótidos); y mutaciones de Clase II, III, IV que no son receptivas al Compuesto III solo ni junto con el Compuesto II o el Compuesto IV.

[142] En algunas modalidades, el paciente es heterocigoto para F508del y la otra mutación genética de CFTR es una mutación de truncamiento. En algunas modalidades específicas, la mutación de truncamiento es una mutación de truncamiento enumerada en la Tabla 7.

[143] En algunas modalidades, el paciente es heterocigoto para F508del y la otra mutación genética de CFTR es una mutación de corte y empalme. En algunas modalidades específicas, la mutación de empalme es una mutación de corte y empalme enumerada en la Tabla 7.

[144] En algunas modalidades, el paciente es heterocigoto para F508del y la otra mutación genética de CFTR es una mutación de desplazamiento de marco por inserción o deleción (ins/del) pequeña (≤3 nucleótidos). En algunas modalidades específicas, la mutación de desplazamiento de marco por inserción o supresión (ins/del) pequeña (≤3 nucleótidos) es una mutación de desplazamiento de marco por inserción o supresión (ins/del) pequeña (≤3 nucleótidos) enumerada en la Tabla 7.

[145] En algunas modalidades, el paciente es heterocigoto para F508del y la otra mutación genética de CFTR es cualquier mutación que provoca CF que se espera que sea y/o es receptiva, en función de los datos in vitro y/o clínicos, a cualquier combinación de (i) un compuesto novedoso que se selecciona de los descritos en la presente (por ejemplo, compuestos de Fórmula (I), (II), (III), (IV), (V) o (VI), y sales

farmacéuticamente aceptables de estos y sus derivados deuterados), y (ii) el Compuesto II, Compuesto III y/o Compuesto IV.

[146] En algunas modalidades, el paciente es heterocigoto para F508del y la otra mutación genética de CFTR es cualquier mutación que provoca CF que se espera que sea y/o es receptiva, en función de los datos in vitro y/o clínicos, a la combinación triple de un compuesto novedoso que se selecciona de los descritos en la presente (por ejemplo, compuestos de Fórmula (I), (II), (III), (IV), (V) o (VI), y sales farmacéuticamente aceptables de estos y sus derivados deuterados), y el Compuesto II y Compuesto III.

[147] En algunas modalidades, el paciente es heterocigoto para F508del y la otra mutación genética de CFTR es un mutación de desplazamiento de marco por inserción o deleción (ins/del) no pequeña (>3 nucleótidos). En algunas modalidades específicas, la mutación de desplazamiento de marco por inserción o supresión (ins/del) no pequeña (>3 nucleótidos) es una mutación de desplazamiento de marco por inserción o supresión (ins/del) no pequeña (>3 nucleótidos) enumerada en la Tabla 6.

[148] En algunas modalidades, el paciente es heterocigoto para F508del y la otra mutación genética de CFTR es una mutación de las mutaciones de Clase II, III, IV que no son receptivas al Compuesto III solo ni en combinación con el Compuesto II o el Compuesto IV. En algunas modalidades, las mutaciones de Clase II, III, IV que no son receptivas al Compuesto III solo ni junto con el Compuesto II o el Compuesto IV es una mutación de Clase II, III, IV no receptiva al Compuesto III solo ni junto con el Compuesto II o el Compuesto IV enumeradas en la Tabla 7.

[149] En algunas modalidades, el paciente es heterocigoto para F508del y la otra mutación genética de CFTR es cualquier mutación indicada en la Tabla 7.

[150] En algunas modalidades, el paciente es heterocigoto para F508del y la otra mutación genética de CFTR es cualquier mutación, que no sea F508del, enumerada en la Tabla 5, 6, 7 y en la Figura 7.

[151] En algunas modalidades, el paciente es heterocigoto para F508del y la otra mutación genética de CFTR es cualquier mutación indicada en la Tabla 5. En algunas modalidades, el paciente es heterocigoto para F508del y la otra mutación genética de CFTR es cualquier mutación indicada en la Tabla 6. En algunas modalidades, el paciente es heterocigoto para F508del y la otra mutación genética de CFTR es cualquier mutación indicada en la Tabla 7. En algunas modalidades, el paciente es heterocigoto para F508del y la otra mutación genética de CFTR es cualquier mutación indicada en la Figura 7.

[152] En algunas modalidades, el paciente es homocigoto para F508del.

[153] En algunas modalidades, el paciente es heterocigoto y posee una mutación que provoca CF en un alelo de CFTR seleccionada de las mutaciones enumeradas en la tabla de la Figura 7 y otra mutación que provoca CF en el otro alelo de CFTR se selecciona de las mutaciones de CFTR enumeradas en la Tabla 7.

[154] En algunas modalidades, la composición descrita en la presente es útil para tratar, disminuir la gravedad o tratar de forma sintomática la fibrosis quística en pacientes que presentan actividad de CFTR residual en la membrana apical del epitelio respiratorio y no respiratorio. La presencia de actividad de CFTR residual en la superficie epitelial puede detectarse fácilmente mediante el uso de métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, técnicas electrofisiológicas, bioquímicas o histoquímicas estándar. Dichos métodos identifican la actividad de CFTR mediante el uso de técnicas electrofisiológicas *in vivo* o *ex vivo*, medición de las concentraciones de Cl^- en sudor o saliva, o técnicas bioquímicas o histológicas ex vivo para monitorizar la densidad de la superficie celular. Mediante el uso de dichos métodos, la actividad de CFTR residual puede detectarse fácilmente en pacientes que son heterocigotos u homocigotos para una variedad de mutaciones distintas, inclusive pacientes heterocigotos para la mutación más común, F508del, así como otras mutaciones tales como la mutación G551D o la mutación R117H. En algunas modalidades, las composiciones descritas en la presente son útiles para tratar, disminuir la gravedad o tratar de forma sintomática la fibrosis quística en pacientes que presentan poca actividad de CFTR residual o ninguna. En algunas modalidades, las composiciones descritas en la presente son útiles para tratar, disminuir la gravedad o tratar de forma sintomática la fibrosis quística en pacientes que presentan poca actividad de CFTR residual o ninguna en la membrana apical del epitelio respiratorio.

[155] En algunas modalidades, las composiciones descritas en la presente son útiles para tratar, disminuir la gravedad o tratar de forma sintomática la fibrosis quística en pacientes que presentan actividad de CFTR residual mediante el uso de métodos farmacológicos. Dichos métodos aumentan la cantidad de CFTR presente en la superficie celular e inducen una actividad de CFTR ausente hasta el momento en un paciente o aumentan el nivel existente de actividad de CFTR residual en un paciente.

[156] En algunas modalidades, las composiciones descritas en la presente son útiles para tratar o disminuir la gravedad de la fibrosis quística en pacientes que poseen determinados genotipos que

presentan actividad de CFTR residual.

[157] En algunas modalidades, las composiciones descritas en la presente son útiles para tratar, disminuir la gravedad o tratar de forma sintomática la fibrosis quística en pacientes dentro de determinados fenotipos clínicos, por ejemplo, un fenotipo clínico leve a moderado que típicamente se relaciona con la cantidad de actividad de CFTR residual en la membrana apical del epitelio. Dichos fenotipos incluyen pacientes que presentan suficiencia pancreática.

[158] En algunas modalidades, las composiciones descritas en la presente son útiles para tratar, disminuir la gravedad o tratar de forma sintomática a pacientes con diagnóstico de suficiencia pancreática, pancreatitis idiopática y ausencia bilateral congénita del conducto deferente o enfermedad pulmonar leve, donde el paciente presenta actividad de CFTR residual.

[159] En algunas modalidades, la presente descripción se refiere a un método para aumentar o inducir la actividad del canal aniónico *in vitro* o *in vivo*, que comprende poner en contacto el canal con una composición descrita en la presente. En algunas modalidades, el canal aniónico es un canal de cloruro o un canal de bicarbonato. En algunas modalidades, el canal aniónico es un canal de cloruro.

[160] La cantidad exacta de una composición farmacéutica necesaria varía de sujeto a sujeto, en función de la especie, edad y condición general del sujeto, la gravedad de la enfermedad, el agente en particular, su modo de administración y similares. Las composiciones de la presente descripción pueden formularse en forma de dosificación unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. Tal como se usa en la presente, la expresión "forma de dosificación unitaria" hace referencia a una unidad físicamente distinta del agente adecuado para tratar al paciente. No obstante, se entiende que el uso total diario de los compuestos y composiciones de la presente descripción lo decidirá el médico tratante dentro del alcance de la opinión médica bien fundada. El nivel de dosis eficaz específico para cualquier paciente u organismo en particular dependerá de una variedad de factores que incluyen el trastorno que se trata y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, salud general, género y dieta del paciente; el momento de administración; la vía de administración y la velocidad de eliminación del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos utilizados en conjunto o que coinciden con el compuesto específico empleado, y factores similares conocidos en la técnica médica. Tal como se usa en la presente, el término "paciente" significa un animal, tal como un mamífero, y más

preferentemente un ser humano.

[161] En algunas modalidades, la descripción también se dirige a métodos para el tratamiento mediante el uso de compuestos marcados de forma isotópica de los compuestos antemencionados, que poseen las mismas estructuras descritas en la presente, salvo que uno o más átomos de estos se reemplazaron con un átomo o átomos con una masa atómica o un número de masa que difiere de la masa atómica o el número de masa del átomo que normalmente se presenta de forma natural (marcado de forma isotópica). Los ejemplos de isótopos que están disponibles en el mercado y son adecuados para la descripción incluyen los isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, por ejemplo ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F y ^{36}Cl, respectivamente.

[162] Los compuestos y sales marcados con isótopos se pueden utilizar de diversas formas beneficiosas. Pueden ser adecuados para medicamentos y/o diversos tipos de ensayos, tales como ensayos de distribución de sustrato en tejidos. Por ejemplo, los compuestos marcados con tritio (^{3}H) y/o carbono-14 (^{14}C) son particularmente útiles para diversos tipos de ensayos, tales como los ensayos de distribución de sustrato en tejidos, debido a la preparación relativamente simple y la excelente capacidad de detección. Por ejemplo, los marcados con deuterio (^{2}H) son terapéuticamente útiles con posibles ventajas terapéuticas con respecto a compuestos no marcados con ^{2}H. En general, los compuestos y sales marcados con deuterio (^{2}H) pueden tener una estabilidad metabólica mayor en comparación con aquellos que se marcan con un isótopo debido al efecto isotópico cinético que se describe más adelante. La estabilidad metabólica mayor se traduce directamente en una mayor semivida in vivo o dosificaciones menores, lo cual podría desearse. Las sales y compuestos marcados con isótopos generalmente pueden prepararse al llevar a cabo los procedimientos descritos en los esquemas de síntesis y la descripción relacionada, en la parte de ejemplos y en la parte de preparación del presente texto, al reemplazar un reactivo no marcado con isótopos por un reactivo marcado con isótopo fácilmente disponible.

[163] En algunas modalidades, los compuestos y sales marcados con isótopos son los marcados con deuterio (^{2}H). En algunas modalidades específicas, los compuestos y sales marcados con isótopos están marcados con deuterio (^{2}H), donde uno o más átomos de hidrógeno de estos se reemplazaron por deuterio. En las estructuras químicas, el deuterio se representa como "^{2}H" o "D".

[164] Los compuestos y sales marcados con deuterio (^{2}H) pueden manipular el metabolismo oxidante del compuesto a través del efecto isotópico cinético primario. El efecto isotópico cinético primario es un

cambio de la velocidad de una reacción química que se produce a partir del intercambio de núcleos isotópicos, que a su vez lo provoca el cambio de las energías en estado estacionario necesarias para la formación de enlaces covalentes después de este intercambio isotópico. El intercambio de un isótopo más pesado generalmente produce una reducción de la energía en estado estacionario de un enlace químico y, por lo tanto, provoca una reducción de la rotura de enlaces que limita la velocidad. Si la rotura de enlaces se produce en una región de collado a lo largo de la coordenada de una reacción de múltiples productos, o cerca de esta, las relaciones de distribución de productos pueden alterarse de forma sustancial. A modo de explicación: si el deuterio se enlaza a un átomo de carbono en una posición no intercambiable, son típicas las diferencias de velocidad de k_M/k_D = 2-7. Para una explicación adicional, ver S. L. Harbeson y R. D. Tung, *Deuterium In Drug Discovery and Development*, Ann. Rep. Med. Chem. 2011, 46, 403-417; y T.G. Gant "Using deuterium in drug discovery: leaving the label in the drug" J. Med. Chem. 2014, 57, 3595-3611, cuyas partes pertinentes se incorporan de manera independiente a la presente mediante esta referencia.

[165] La concentración del uno o más isótopos (por ejemplo, deuterio) incorporados en los compuestos y sales marcados con isótopos de la descripción pueden definirse mediante el factor de enriquecimiento isotópico. Tal como se utiliza en la presente, la expresión "factor de enriquecimiento isotópico" significa la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural del isótopo especificado. En algunas modalidades, si un sustituyente de un compuesto de la descripción se indica como deuterio, dicho compuesto posee un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (incorporación de 52.5 % de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (incorporación de 60 % de deuterio), al menos 4500 (incorporación de 67.5 % de deuterio), al menos 5000 (75 % de deuterio), al menos 5500 (incorporación de 82.5 % de deuterio), al menos 6000 (incorporación de 90 % de deuterio), al menos 6333.3 (incorporación de 95 % de deuterio), al menos 6466.7 (incorporación de 97 % de deuterio), al menos 6600 (incorporación de 99 % de deuterio) o al menos 6633.3 (incorporación de 99.5 % de deuterio).

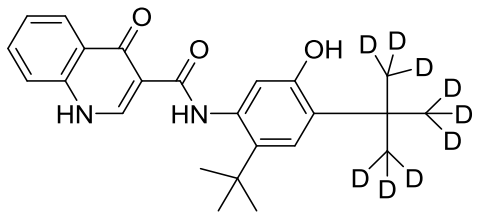
[166] En el descubrimiento y desarrollo de agentes terapéuticos, el experto en la técnica intenta optimizar determinados parámetros farmacocinéticos y conservar a la vez las propiedades in vitro deseables. Puede ser razonable asumir que muchos compuestos con perfiles farmacocinéticos deficientes son susceptibles al metabolismo oxidativo.

[167] Un experto en la técnica entenderá que la deuteración de una o más posiciones metabólicamente lábiles en un compuesto o metabolito activo puede llevar a la mejora de una o más propiedades de DMPK superiores y mantener a la vez la actividad biológica en comparación con los análogos de hidrógeno correspondientes. La propiedad o propiedades de DMPK superiores pueden afectar la exposición, semivida, depuración, metabolismo y/o incluso requisitos alimentarios para la absorción óptima del producto farmacéutico. La deuteración también puede cambiar el metabolismo en otras posiciones no deuteradas del compuesto deuterado.

[168] En algunas modalidades, la descripción incluye derivados deuterados de los compuestos novedosos descritos en la presente y de sus sales farmacéuticamente aceptables. Se describen ejemplos no taxativos de compuestos deuterados en la Figura 1.

[169] Tal como se utiliza en la presente, en algunas modalidades, el Compuesto III' incluye el compuesto deuterado descrito en la patente estadounidense n.º 8,865,902 (que se incorpora a la presente mediante esta referencia) y CTP-656.

[170] En algunas modalidades, el Compuesto III' es:



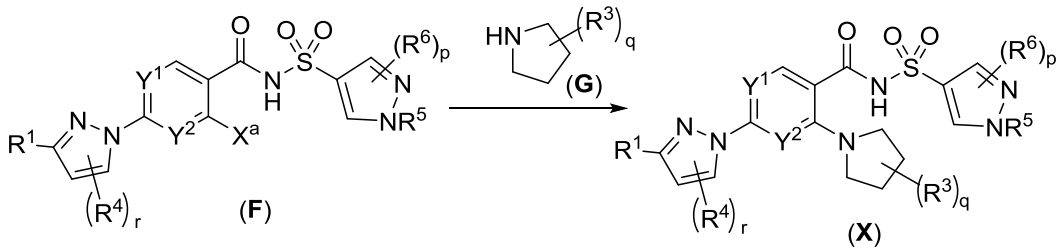
[171] Los ejemplos de modalidades de la descripción incluyen: Los compuestos novedosos descritos en la presente (por ejemplo, los compuestos de Fórmulas (I) – (VI), sales farmacéuticamente aceptables de estos y derivados deuterados de cualquiera de los que anteceden, inclusive los compuestos de la Figura 1 y aquellos representados específicamente en la presente) pueden prepararse a través de métodos adecuados conocidos en la técnica. Por ejemplo, pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos en WO 2016/057572 y mediante los ejemplos de síntesis descritas más adelante en los Ejemplos. Por ejemplo, los derivados deuterados de los compuestos novedosos de las Fórmulas (I) – (VI) y sales farmacéuticamente aceptables de estos pueden prepararse de forma similar a la de los compuestos de las Fórmulas (I) – (VI) y sales farmacéuticamente aceptables de estos mediante el empleo de intermedios y/o reactivos, donde uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan con deuterio. Por

ejemplo, ver T.G. Gant "Using deuterium in drug discovery: leaving the label in the drug," *J. Med. Chem*. 2014, 57, 3595-3611, cuyas partes pertinentes se incorporan a la presente mediante esta referencia.

[172] En algunas modalidades, los compuestos de las Fórmulas (X), (III), (IV), (V) y (VI), sales farmacéuticamente aceptables de estos y derivados deuterados de cualquiera de los que anteceden se preparan según se representa en los Esquemas 1-2, donde las variables en estos son cada una e independientemente las mismas de la Fórmula (I), (II), (III), (IV), (V) o (VI) que anteceden, y donde cada R^a se selecciona independientemente de grupos alquilo C_1-C_4; y cada X^a se selecciona independientemente de F o Cl. Pueden emplearse una o más condiciones adecuadas conocidas en la técnica para cada etapa representada en los esquemas. En algunas modalidades, cada X^a de las Fórmulas (B), (C), (D), (F), (B-1), (C-1), (D-1) y (F-1) de los Esquemas 2-4 es independientemente Cl. En algunas modalidades, cada X^a de las Fórmulas (D), (L), (O) y (P) del Esquema 6 es independientemente F. En algunas modalidades, r en las Fórmulas (X), (B), (C), (D) y (F) es independientemente 0.

[173] En algunas modalidades, como se muestra en el Esquema 1, los métodos comprenden 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 un compuesto de Fórmula (X), una sal farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado cualquiera de los que anteceden.

Esquema 1



[174] En algunas modalidades, en dichas fórmulas (F), (G) y (X):

- uno de Y^1 e Y^2 es N el otro es CH;
- $\mathbf{R^1}$ es $-(C(\mathbf{R}^2)_2)_k$-O-$(C(\mathbf{R}^2)_2)_m\mathbf{R}^7$,
- cada $\mathbf{R^2}$ se selecciona independientemente de hidrógeno; halógenos; ciano; hidroxi; 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, hidroxi 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 $\mathbf{R^3}$ se selecciona independientemente de grupos alquilo C_1-C_4 sustituidos opcionalmente con uno o más grupos hidroxi, u opcionalmente, dos $\mathbf{R^3}$ germinales, junto con el átomo de carbono al cual se acoplan, forman un cicloalquilo C_{3-4};
- cada $\mathbf{R^4}$ se selecciona independientemente de halógenos;
- $\mathbf{R^5}$ se selecciona de grupos alquilo C_1-C_4 e hidrógeno;
- cada $\mathbf{R^6}$ se selecciona de halógenos, ciano, hidroxi, hidroximetilo, grupos alcoxi C_1-C_2, grupos alquilo C_1-C_2 y grupos alquilo C_1-C_2 halogenados;
- $\mathbf{R^7}$ 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 hidroxi, 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;
- p es 0, 1 o 2; y
- q es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8.

[175] En algunas modalidades, r en la Fórmula (X) es 0.

[176] Puede utilizarse cualquier condición adecuada conocida en la técnica, tal como las condiciones de una reacción nucleofílica de amina. En algunas modalidades, la reacción representada en el Esquema

1 se lleva a cabo en presencia de una base, tal como un carbonato metálico (por ejemplo, Na_2CO_3 o K_2CO_3).

[177] En algunas modalidades, los compuestos de Fórmula (X), sales farmacéuticamente aceptable de estos o derivados deuterados de cualquiera de los que anteceden, donde Y^2 es N e Y^1 es CH en cada una de las Fórmulas (F), (G) y (X), se preparan a través de los métodos del Esquema 1. En algunas modalidades, se emplea una sal de un compuesto de Fórmula (G). En algunas modalidades, se emplea una sal de HCl de un compuesto de Fórmula (G).

[178] Puede prepararse un compuesto de Fórmula (F) o una sal de este y un compuesto de Fórmula (G) o una sal de este a través de cualquier método adecuado conocido en la técnica, por ejemplo, aquellos en WO 2016/57572 y aquellos de los ejemplos de síntesis descritos más adelante en los Ejemplos.

[179] En algunas modalidades, tal como se muestra en el Esquema 2, un compuesto de Fórmula (F), una sal farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden se prepara a través de un método que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (D) o una sal de este con un compuesto de Fórmula (E) o una sal de este. En algunas modalidades, los compuestos de Fórmula (D), sales de estos o derivados deuterados de cualquiera de los que anteceden se preparan a través de un método que comprende 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; e hidrolizar el $–C(O)OR^a$ del compuesto de Fórmula (C) para generar un compuesto de Fórmula (D) o una sal de este. Puede utilizarse cualquier condición adecuada conocida en la técnica en las etapas (a), (b) y (c) del Esquema 2 que figura más adelante, tal como las condiciones de una reacción de acoplamiento entre ácido carboxílico y sulfonamida o las de una acilación de sulfonamida de la etapa (a), las de la hidrólisis del éster de la etapa (b) y las de una reacción nucleofílica de amina de la etapa (c).

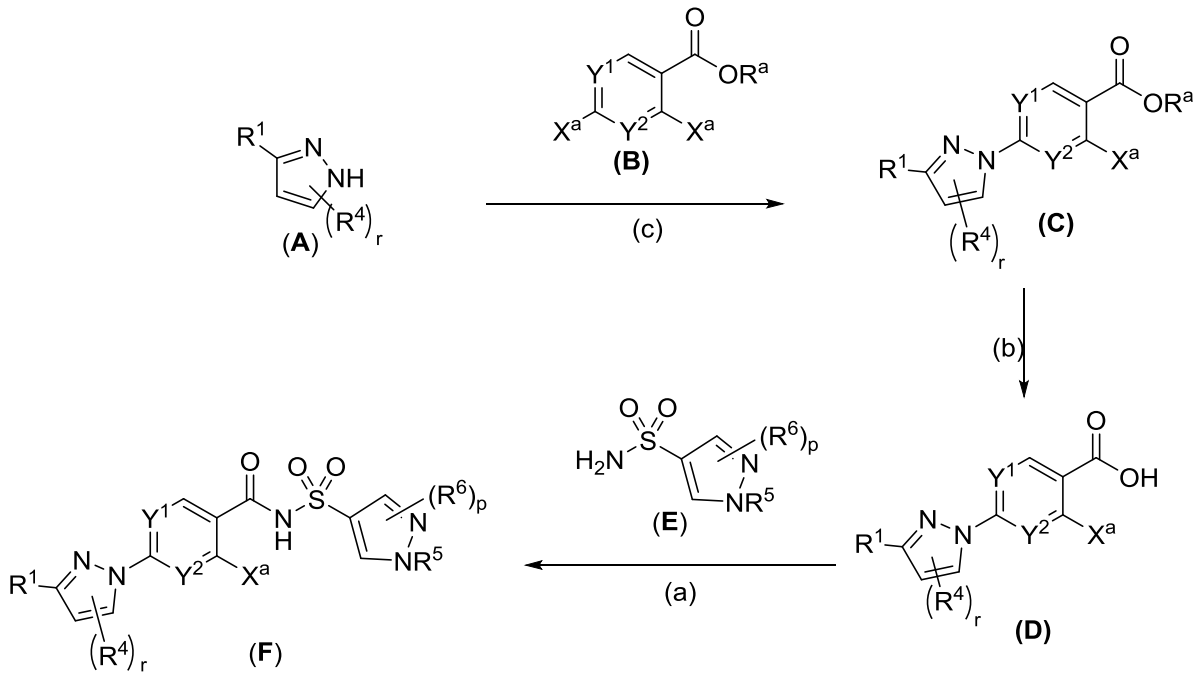
[180] En algunas modalidades, la etapa (a) del Esquema 2 que figura a continuación se lleva a cabo en presencia de una base. En algunas modalidades específicas, la etapa (a) se lleva a cabo en presencia de una base no nucleofílica. En algunas modalidades, en la etapa (a), la reacción de un compuesto 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) o una sal de este con un reactivo de acoplamiento, tal como carbonildiimidazol (CDI) y luego con un compuesto de Fórmula (E) o una sal de este en presencia de una base, tal como una base no nucleofílica. En algunas modalidades, un compuesto de Fórmula (D) o

una sal de este se hace reaccionar con CDI antes de la reacción con un compuesto de Fórmula (E) o una sal de este, y luego con un compuesto de Fórmula (E) o una sal de este en presencia de una base, tal como DBU (1,8-diazabiciclo(5.4.0)undec-7-eno).

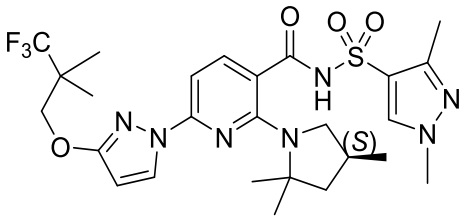
[181] En algunas modalidades, la etapa (b) del Esquema 2 que figura a continuación se lleva a cabo en presencia de una base. En algunas modalidades, la etapa (b) se lleva a cabo en presencia de una base acuosa, tal como hidróxido acuoso. En algunas modalidades, la etapa (b) se lleva a cabo en presencia de una base un hidróxido metálico acuoso, tal como NaOH acuoso.

[182] En algunas modalidades, la etapa (c) del Esquema 2 que figura a continuación se lleva a cabo en presencia de una base. En algunas modalidades, la etapa (c) se lleva a cabo en presencia de un carbonato metálico (por ejemplo, Na_2CO_3 o K_2CO_3).

Esquema 2

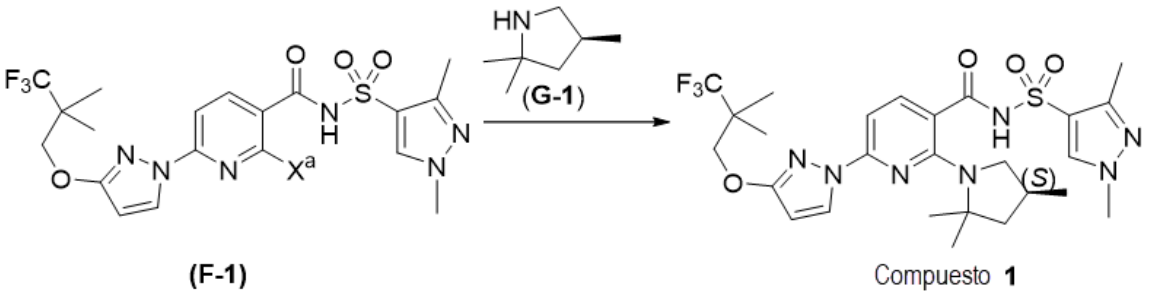


[183] En algunas modalidades, se describe en la presente un método para preparar un compuesto de la siguiente fórmula (Compuesto 1):



una sal farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden. El método comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (F-1) o una sal de este con un compuesto de Fórmula (G-1) o una sal de este, donde X^a es F o Cl, tal como se muestra en el Esquema 3:

Esquema 3



[184] Puede utilizarse cualquier condición adecuada conocida en la técnica, tal como las condiciones de una reacción nucleofílica de amina. En algunas modalidades, la reacción representada en el Esquema 3 se lleva a cabo en presencia de una base, tal como un carbonato metálico (por ejemplo, Na_2CO_3 o K_2CO_3).

[185] En algunas modalidades, se emplea una sal de un compuesto de Fórmula (G-1). En algunas modalidades, se emplea una sal HCl de un compuesto de Fórmula (G-1).

[186] Puede prepararse un compuesto de Fórmula (F-1) o una sal de este y un compuesto de Fórmula (G-1) o una sal de este a través de cualquier método adecuado conocido en la técnica, por ejemplo, aquellos en WO 2016/57572 y aquellos de los ejemplos de síntesis descritos más adelante en los Ejemplos.

[187] En algunas modalidades, tal como se muestra en el Esquema 4, un compuesto de Fórmula (F-1), una sal de este o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden se prepara a través de un método que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (D-1) o una sal de este con un

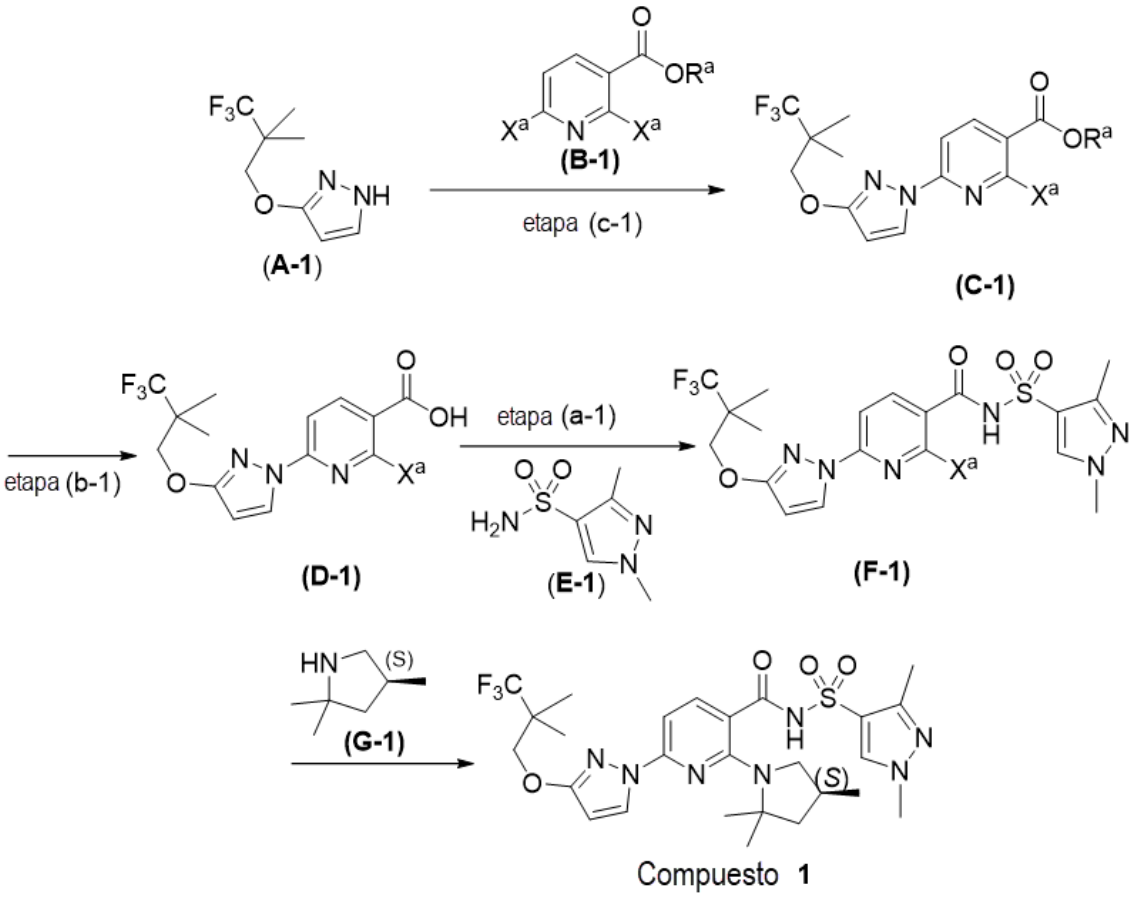
compuesto de Fórmula (E-1) o una sal de este. En algunas modalidades, los compuestos de Fórmula (D-1) o sales de estos o sus derivados deuterados se preparan a través de un método que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (A-1) o una sal de este con un compuesto de Fórmula (B-1) o una sal de este para generar un compuesto de Fórmula (C-1) o una sal de este; e hidrolizar el $–C(O)OR^a$ del compuesto de Fórmula (C-1) o una sal de este para generar un compuesto de Fórmula (D-1) o una sal de este. Puede utilizarse cualquier condición adecuada conocida en la técnica en las etapas (a-1), (b-1) y (c-1) del Esquema 4 que figura más adelante, tal como las condiciones de una reacción de acoplamiento entre ácido carboxílico y sulfonamida o las de una acilación de sulfonamida de la etapa (a-1), las de la hidrólisis del éster de la etapa (b-1) y las de una reacción nucleofílica de amina de la etapa (c-1).

[188] En algunas modalidades, la etapa (a-1) del Esquema 4 que figura a continuación se lleva a cabo en presencia de una base. En algunas modalidades, la etapa (a-1) del Esquema 4 que figura a continuación se lleva a cabo en presencia de una base no nucleofílica. En algunas modalidades, en la etapa (a-1), la 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) o una sal de este con un reactivo de acoplamiento, tal como carbonildiimidazol (CDI) y luego con un compuesto de Fórmula (E-1) o una sal de este en presencia de una base, tal como una base no nucleofílica. En algunas modalidades, (i) un compuesto de Fórmula (D-1) o una sal de este se hace reaccionar con CDI antes de la reacción con un compuesto de Fórmula (E-1) o una sal de este, y luego (ii) el producto de reacción de la etapa (i) se hace reaccionar con un compuesto de Fórmula (E-1) o una sal de este en presencia de una base, tal como DBU (1,8-diazabiciclo(5.4.0)undec-7-eno).

[189] En algunas modalidades, la etapa (b-1) del Esquema 4 que figura a continuación se lleva a cabo en presencia de una base. En algunas modalidades, la etapa (b-1) se lleva a cabo en presencia de una base acuosa, tal como hidróxido acuoso. En algunas modalidades, la etapa (b-1) se lleva a cabo en presencia de una base un hidróxido metálico acuoso, tal como NaOH acuoso. En algunas modalidades, la etapa (b-1) del Esquema 4 que sigue se lleva a cabo en presencia de un ácido. En algunas modalidades, la etapa (b-1) se lleva a cabo en presencia de un ácido acuoso, tal como HCl acuoso.

[190] En algunas modalidades, la etapa (c-1) del Esquema 4 que figura a continuación se lleva a cabo en presencia de una base. En algunas modalidades, la etapa (c-1) se lleva a cabo en presencia de un carbonato metálico (por ejemplo, Na_2CO_3 o K_2CO_3).

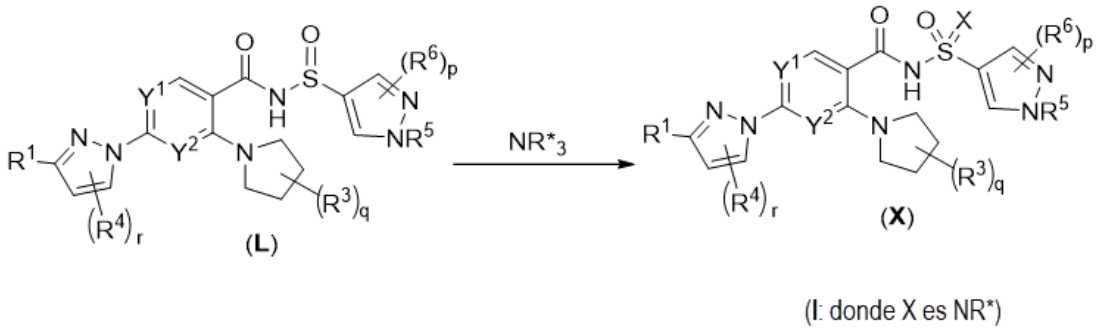
Esquema 4



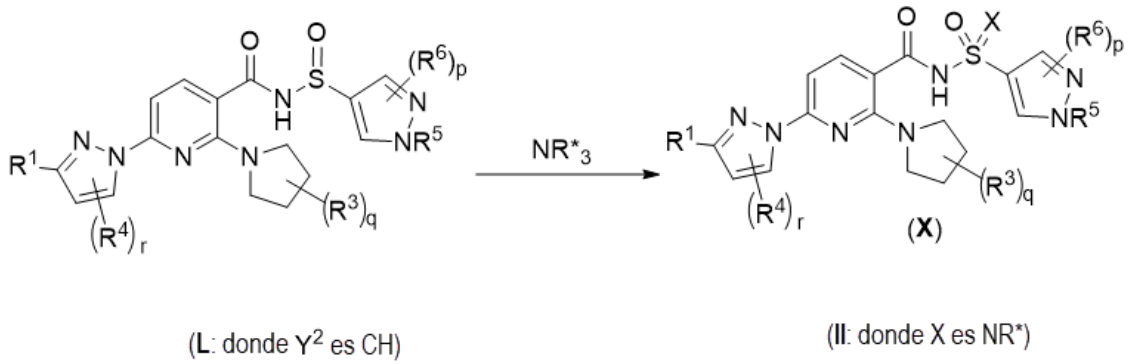
[191] En el Esquema 4, R^a se selecciona de grupos alquilo C_1-C_4; y cada X^a se selecciona independientemente de F o Cl.

[192] En algunas modalidades, los métodos para preparar un compuesto de las Fórmulas (I) y (II), donde X es NH o N(alquilo C_1-C_4), una sal farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden, comprenden hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (L) o una sal de este con NR^*_3, donde R* es H o alquilo C_1-C_4, según se representa en los Esquemas 5 y 6:

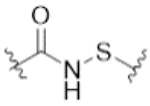
Esquema 5



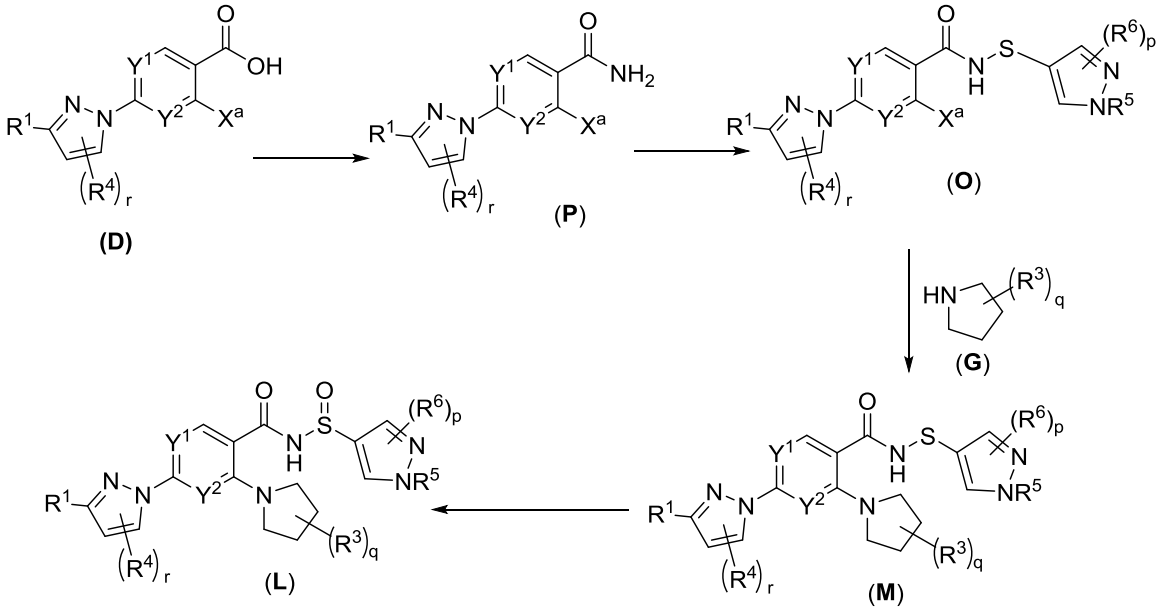
Esquema 6



[193] Puede utilizarse cualquier condición adecuada conocida en la técnica para la reacción de sulfoxaminación, por ejemplo, las condiciones de las adiciones electrófilas mediante aminas. En algunas modalidades, dicha reacción de sulfoxaminación se lleva a cabo en presencia de un agente de cloración u oxidación, tal como N-clorosuccinimida (NCS).

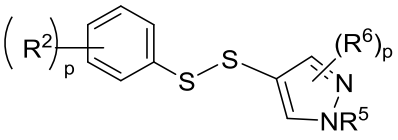
[194] En algunas modalidades, un compuesto de Fórmula (L) o una sal de este se prepara a través de un método que comprende oxidar la unidad de azufre del grupo  de un compuesto de Fórmula (M) o sal de este tal como se muestra en el Esquema 7 que figura a continuación:

Esquema 7



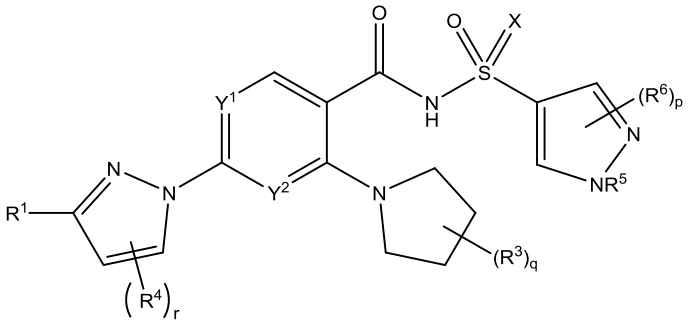
[195] Puede utilizarse cualquier condición adecuada conocida en la técnica para la reacción de oxidación. En algunas modalidades, la oxidación se lleva a cabo en presencia de un ácido peroxicarboxílico, tal como ácido meta-cloroperoxibenzoico (m-CPBA).

[196] En algunas modalidades, un compuesto de Fórmula (M) o una sal de este se prepara mediante un método que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (O) con un compuesto de Fórmula (G) o una sal de este. Puede utilizarse cualquier condición adecuada conocida en la técnica.

[197] En algunas modalidades, un compuesto de Fórmula (O) o una sal de este se prepara mediante un método que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (P) o una sal de este con un disulfuro de fenilo de Fórmula (Q):  . En algunas modalidades, un compuesto de Fórmula (P) o una sal de este se prepara al amidar el grupo –C(O)OH de un compuesto de Fórmula (D) o sal de este. Puede utilizarse cualquier condición adecuada conocida en la técnica.

[198] Otras modalidades incluyen:

1. Un compuesto de Fórmula I:



(I),

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

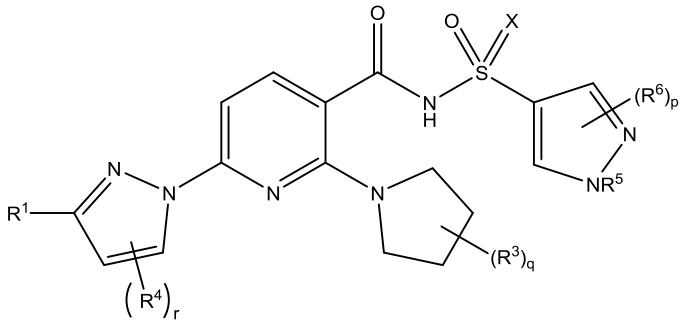
donde:

- uno de Y^1 e Y^2 es N el otro es CH;
- **X** se selecciona de grupos N(alquilo C_1-C_4), O y NH;
- $\mathbf{R^1}$ es–$(C(\mathbf{R}^2)_2)_k$-O-$(C(\mathbf{R}^2)_2)_m\mathbf{R^7}$,
- cada $\mathbf{R^2}$ se selecciona independientemente de hidrógeno; halógenos; ciano; hidroxi; 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, hidroxi 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 $\mathbf{R^3}$ se selecciona independientemente de grupos alquilo C_1-C_4 sustituidos opcionalmente con uno o más grupos hidroxi, u opcionalmente, dos $\mathbf{R^3}$ germinales, junto con el átomo de carbono al cual se acoplan, forman un cicloalquilo C_{3-4};
- cada $\mathbf{R^4}$ se selecciona independientemente de halógenos;
- $\mathbf{R^5}$ se selecciona de grupos alquilo C_1-C_4 e hidrógeno;
- cada $\mathbf{R^6}$ se selecciona independientemente de halógenos, ciano, hidroxi, hidroximetilo, grupos alcoxi C_1-C_2, grupos alquilo C_1-C_2 y grupos alquilo C_1-C_2 halogenados;
- $\mathbf{R^7}$ 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

hidroxi; 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;
- 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.

2. Un compuesto de Fórmula II:



(II),

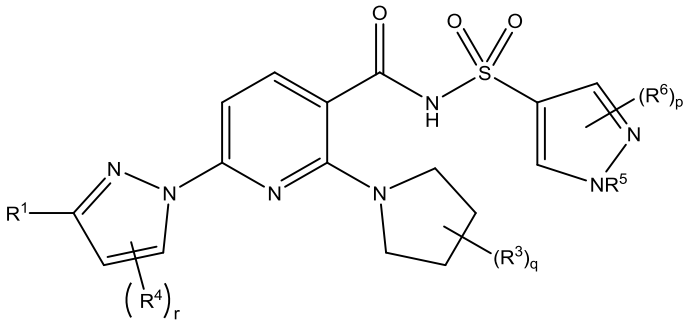
una sal farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden,

donde:

- **X** se selecciona de grupos N(alquilo C_1-C_4), O y NH;
- **R^1** es–$(C(\mathbf{R}^2)_2)_k$-O-$(C(\mathbf{R}^2)_2)_m\mathbf{R}^7$,
- cada **R^2** se selecciona independientemente de hidrógeno; halógenos; ciano; hidroxi; 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, hidroxi y grupos cicloalquilo $C_{3\text{-}5}$ 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 hidroxi, u opcionalmente, dos **R^3** germinales, junto con el átomo de carbono al cual se acoplan, forman un cicloalquilo C_{3-4};
- 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, hidroxi, hidroximetilo, grupos alcoxi C_1-C_2, grupos alquilo C_1-C_2 y grupos alquilo C_1-C_2 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 hidroxi; 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;
- 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.

3. Un compuesto de Fórmula III:



(III),

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

donde:

- $\mathbf{R^1}$ es–$(C(\mathbf{R}^2)_2)_k$-O-$(C(\mathbf{R}^2)_2)_m\mathbf{R^7}$,

- cada $\mathbf{R^2}$ se selecciona independientemente de hidrógeno; halógenos; ciano; hidroxi; 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, hidroxi 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 $\mathbf{R^3}$ se selecciona independientemente de grupos alquilo C_1-C_4 sustituidos opcionalmente con uno o más grupos hidroxi, u opcionalmente, dos $\mathbf{R^3}$ germinales, junto con el átomo de carbono al cual se acoplan, forman un cicloalquilo C_{3-4};

- cada $\mathbf{R^4}$ se selecciona independientemente de halógenos;

- $\mathbf{R^5}$ se selecciona de grupos alquilo C_1-C_4 e hidrógeno;

- cada $\mathbf{R^6}$ se selecciona independientemente de halógenos, ciano, hidroxi, hidroximetilo, grupos alcoxi C_1-C_2, grupos alquilo C_1-C_2 y grupos alquilo C_1-C_2 halogenados;

- $\mathbf{R^7}$ 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 hidroxi, 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;

- 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 modalidades de 1-3, una sal farmacéuticamente

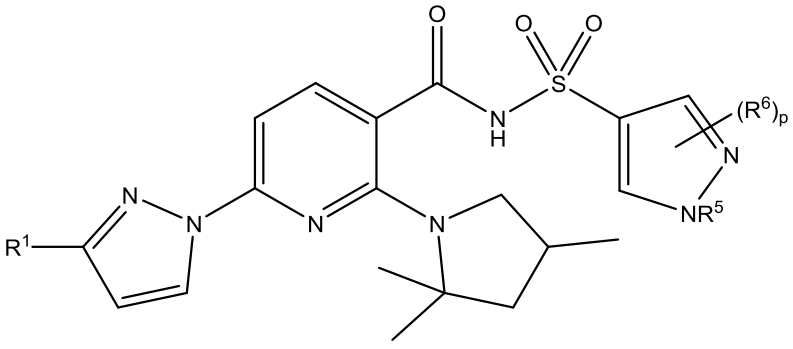
aceptable de este o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden, donde:

- cada $\mathbf{R^2}$ se selecciona independientemente de grupos alquilo C_1-C_2 e hidrógeno;
- $\mathbf{R^5}$ se selecciona de grupos alquilo C_1-C_2 e hidrógeno; y
- cada $\mathbf{R^6}$ se selecciona independientemente de grupos alquilo C_1-C_2.

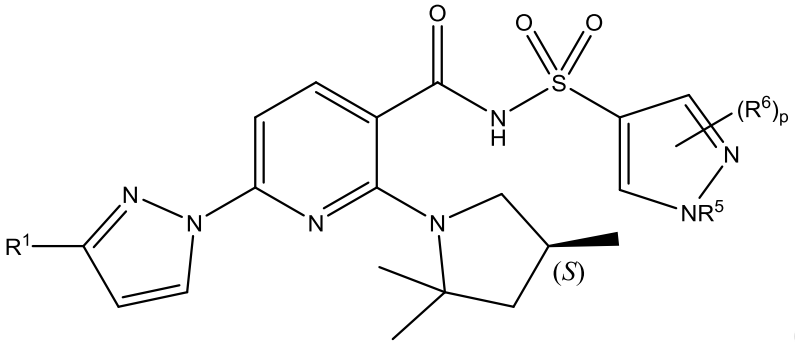
5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades de 1-3, una sal farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden, donde:

- $\mathbf{R^1}$ es $–O-(CH_2)(C(R^2)_2)_{(m-1)}\mathbf{R^7}$,
- $\mathbf{R^7}$ 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, hidroxi, 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, y
- cada $\mathbf{R^2}$ 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.

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



(IV) o



(V),

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

donde:

- **R^{1}** es –O-(CH$_2$)(C(R^{2})$_2$)$_{(m-1)}$**R^{7}**,
- cada **R^{2}** se selecciona independientemente de grupos alquilo C$_1$-C$_2$, OH, grupos alcoxi C$_1$-C$_2$ y halógenos;
- **R^{7}** se selecciona de grupos alquilo C$_1$-C$_2$ sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes, donde cada uno se selecciona independientemente de halógenos, 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;
- **R^{5}** se selecciona de grupos alquilo C$_1$-C$_2$ e hidrógeno;
- cada **R^{6}** se selecciona independientemente de grupos alquilo C$_1$-C$_2$; y
- p es 0, 1 o 2.

7. Un compuesto de acuerdo con la modalidad 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 modalidad 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 modalidades 1-8, una sal farmacéuticamente aceptable de este o un aditivo deuterado de cualquiera de los que anteceden, donde cada **R^{2}** se selecciona independientemente de CH$_3$, OH, F y OCH$_3$.

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

- p es 1;
- $\mathbf{R^5}$ es metilo; y
- $\mathbf{R^6}$ es metilo.

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

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

14. Un compuesto de acuerdo con la modalidad 13, una sal farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden, donde $\mathbf{R^7}$ es un grupo ciclopropilo sustituido con un grupo CF_3.

15. Un compuesto de acuerdo con la modalidad 6, una sal farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden, donde $\mathbf{R^7}$ es un grupo ciclopropilo sustituido con uno o más halógenos.

15. Un compuesto de acuerdo con la modalidad 6, una sal farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden, donde $\mathbf{R^7}$ es un grupo ciclopropilo sustituido con uno o más grupos alquilo C_1.

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

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

17. Un compuesto de acuerdo con la modalidad 6, una sal farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden, donde $\mathbf{R^7}$ 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.

18. Un compuesto de acuerdo con la modalidad 6, una sal farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden, donde $\mathbf{R^7}$ se selecciona de grupos cicloalquilo C_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.

19. Un compuesto de acuerdo con la modalidad 18, una sal farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden, donde dichos grupos cicloalquilo C_5 son bicíclicos.

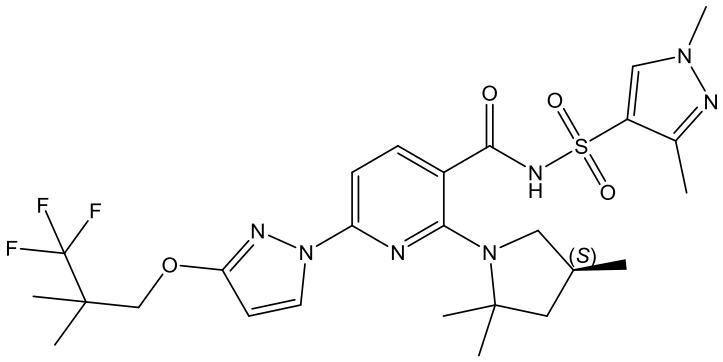
20. Un compuesto de acuerdo con la modalidad 6, una sal farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden, donde $\mathbf{R^7}$ se selecciona de grupos cicloalquilo C_7 sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes, donde cada uno se selecciona independientemente de grupos alquilo C_1-C_2, grupos alquilo C_1-C_2 halogenados y halógenos.

21. Un compuesto de acuerdo con la modalidad 20, una sal farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden, donde dichos grupos cicloalquilo C_7 son bicíclicos.

22. Un compuesto de acuerdo con la modalidad 20, una sal farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden, donde dichos grupos cicloalquilo C_7 son tricíclicos.

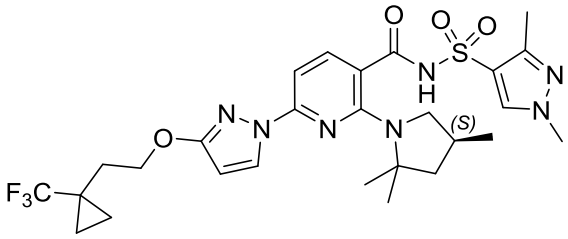
23. Un compuesto que posee una fórmula que se selecciona de cualquiera de las fórmulas representadas en la Figura 1, una sal farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden.

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



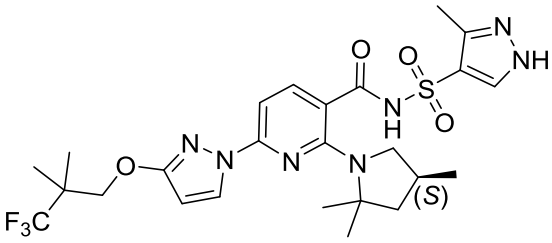
una sal farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden.

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



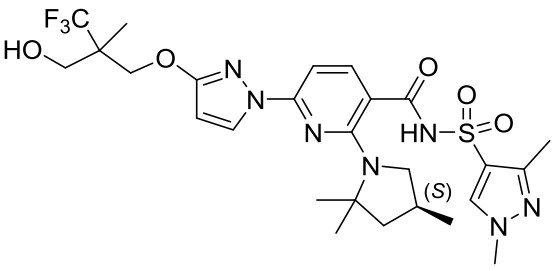
una sal farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden.

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



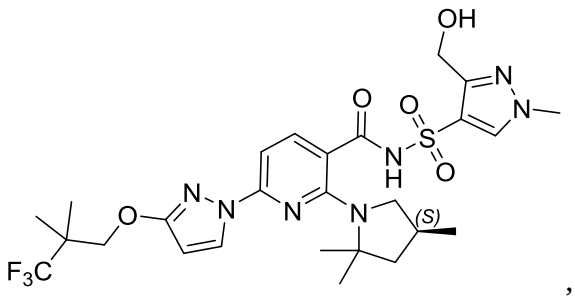
una sal farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden.

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



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

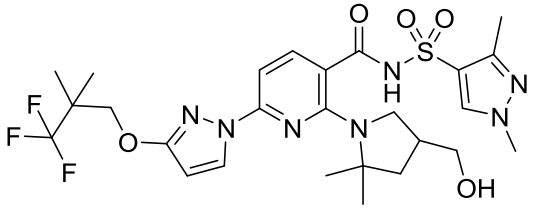
28. Un compuesto de acuerdo con la modalidad 1 que posee la siguiente fórmula:



,

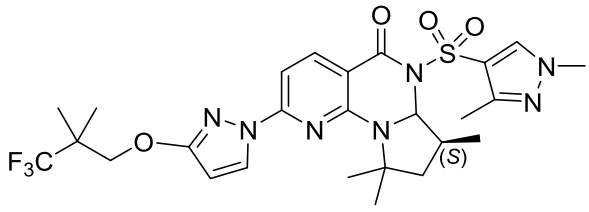
una sal farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden.

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



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

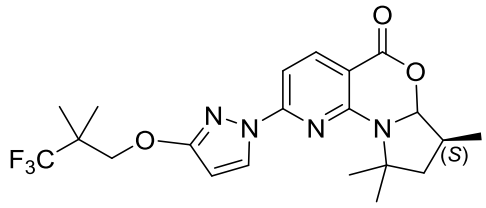
30. Un compuesto de acuerdo con la modalidad 1 que posee la siguiente fórmula:



,

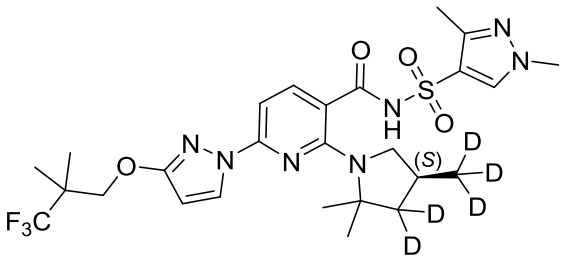
una sal farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden.

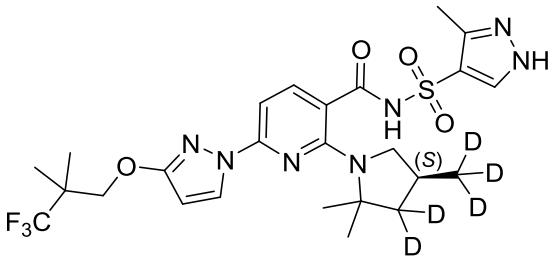
31. Un compuesto de acuerdo con la modalidad 1 que posee la siguiente fórmula:



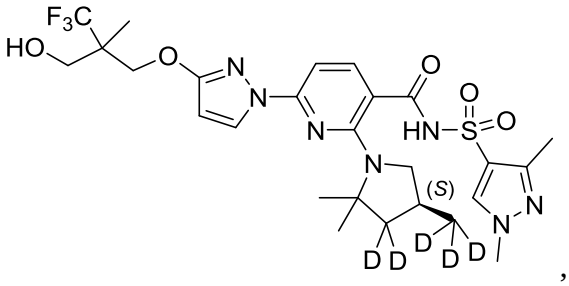
una sal farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden.

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



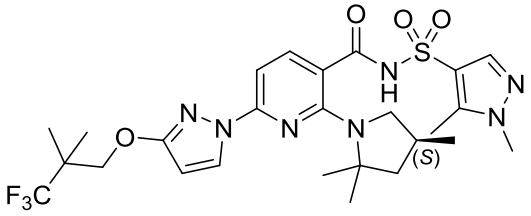


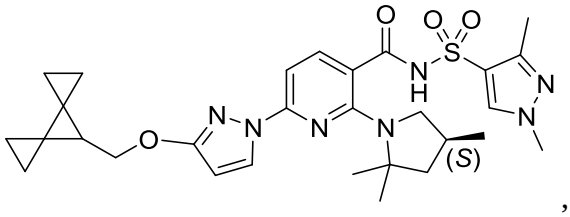
o

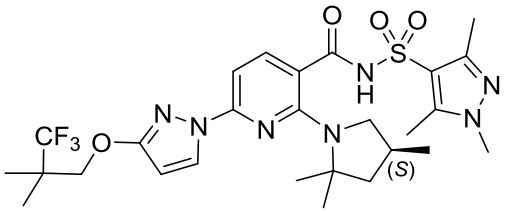


una sal farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden.

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

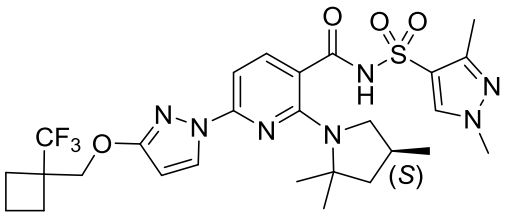


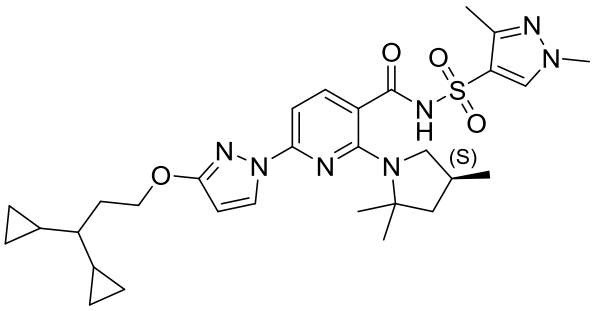


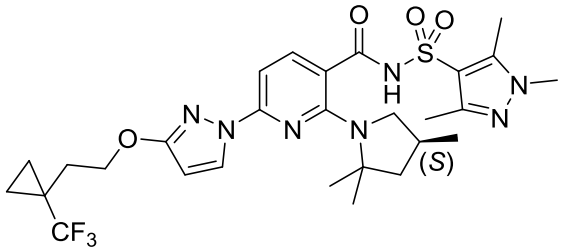

,

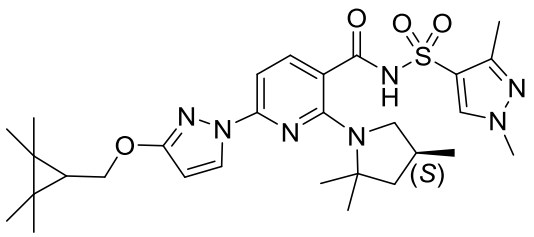
una sal farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden.

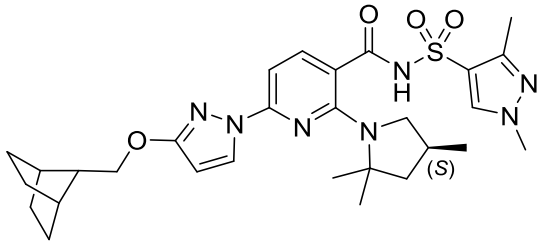
34. Un compuesto de acuerdo con la modalidad 1 que posee cualquiera de las siguientes fórmulas:

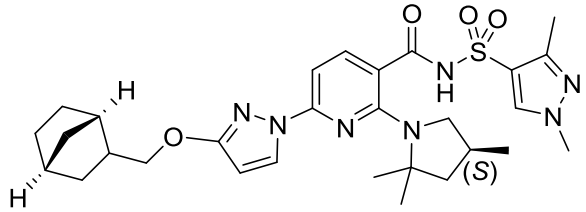

,

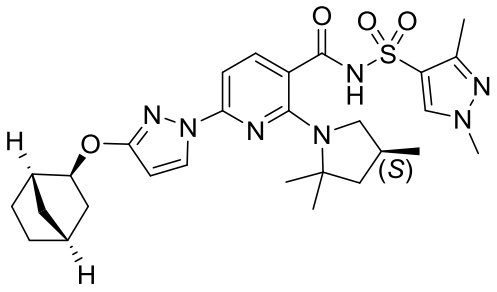

,

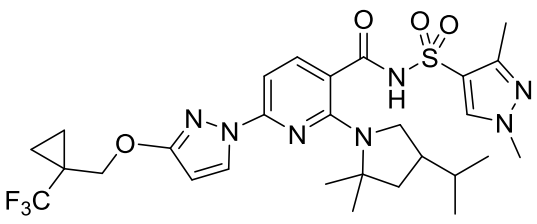

,

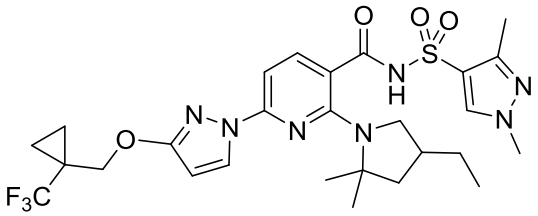
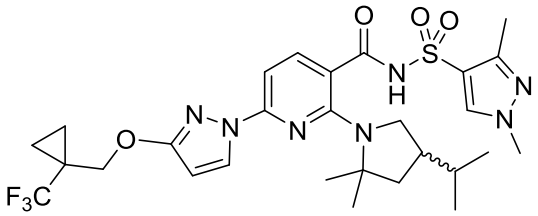
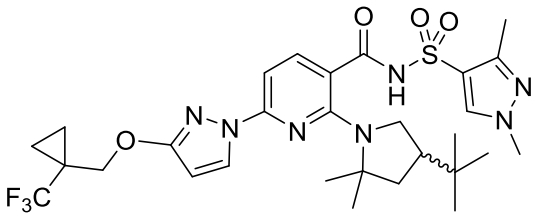

,


,


,


,

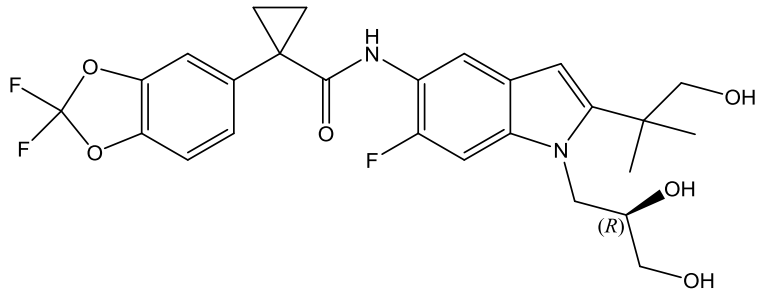

,


,

o

,

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

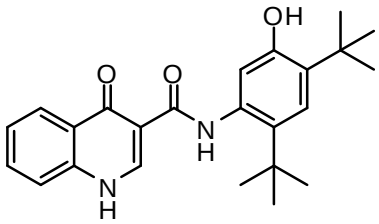
35. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto que se selecciona de los compuestos de cualquiera de las modalidades 1-34, una sal farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden y opcionalmente uno o más de:

(a) Compuesto II:


,

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

(b) Compuesto III:

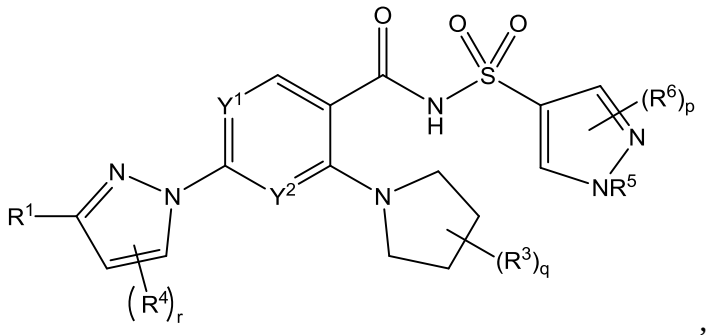

,

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

(c) un portador farmacéuticamente aceptable.

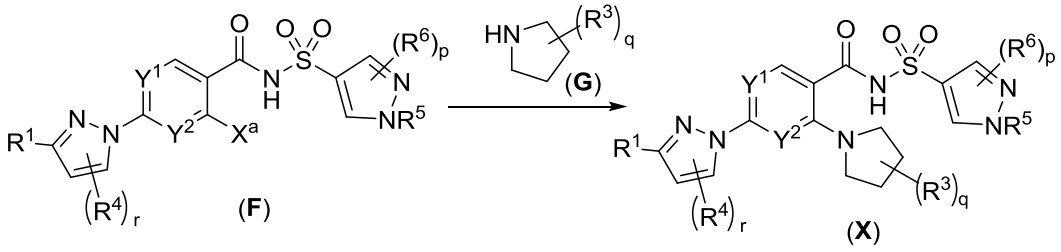
36. Un método para el tratamiento de la fibrosis quística que comprende administrar a un paciente que lo necesite un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-34, una sal farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden; o una composición farmacéutica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

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 farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado cualquiera de los que anteceden:



donde en cada una de dichas fórmulas:

- uno de Y^1 e Y^2 es N el otro es CH;
- $\mathbf{R^1}$ es $–(C(\mathbf{R}^2)_2)_k\text{-}O\text{-}(C(\mathbf{R}^2)_2)_m\mathbf{R}^7$,

- cada **R^2** se selecciona independientemente de hidrógeno; halógenos; ciano; hidroxi; 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, hidroxi 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 hidroxi, u opcionalmente, dos **R^3** germinales, junto con el átomo de carbono al cual se acoplan, forman un cicloalquilo C_{3-4};
- 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, hidroxi, hidroximetilo, grupos alcoxi C_1-C_2, grupos alquilo C_1-C_2 y grupos alquilo C_1-C_2 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 hidroxi, 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;
- p es 0, 1 o 2; y
- q es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8.

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

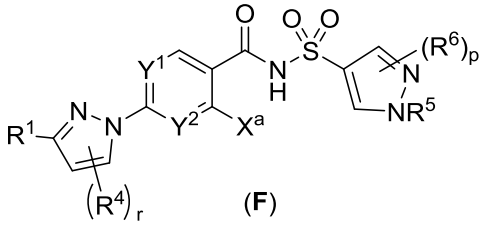
39. El método de la modalidad 37 o 38, donde dicha reacción de un compuesto de Fórmula (F) o una sal

de este con un compuesto de Fórmula (G) o una sal de este se lleva a cabo en presencia de una base.

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

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

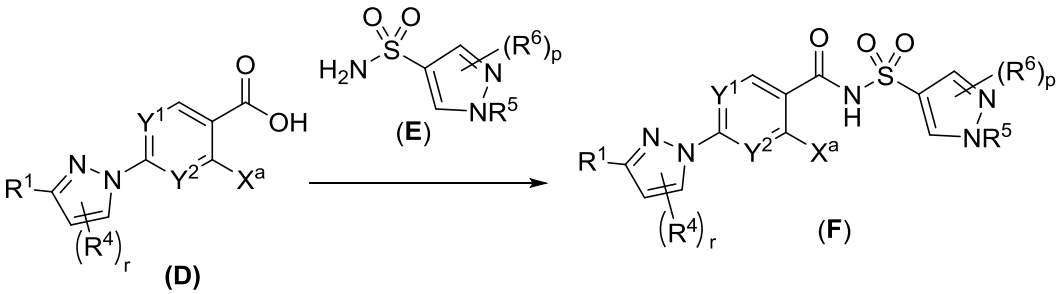
42. Un método para preparar un compuesto de Fórmula (F) o una sal de este:



(**F**)

,

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:



(**D**) (**E**) (**F**)

,

donde en cada una de dichas fórmulas:

- uno de Y^1 e Y^2 es N el otro es CH;
- **R^1** es $–(C(\mathbf{R}^2)_2)_k\text{-}O\text{-}(C(\mathbf{R}^2)_2)_m\mathbf{R}^7$,
- cada **R^2** se selecciona independientemente de hidrógeno; halógenos; ciano; hidroxi; 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, hidroxi 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;

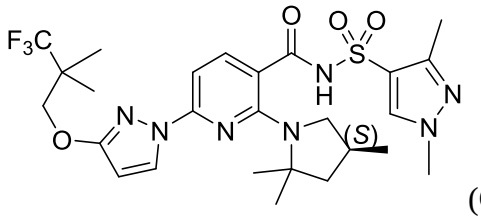
- cada $\mathbf{R^4}$ se selecciona independientemente de halógenos;
- cada $\mathbf{R^5}$ se selecciona independientemente de grupos alquilo C_1-C_4 e hidrógeno;
- cada $\mathbf{R^6}$ se selecciona de halógenos, ciano, hidroxi, hidroximetilo, grupos alcoxi C_1-C_2, grupos alquilo C_1-C_2 y grupos alquilo C_1-C_2 halogenados;
- $\mathbf{R^7}$ 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 hidroxi, 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.

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

44. El método de la modalidad 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.

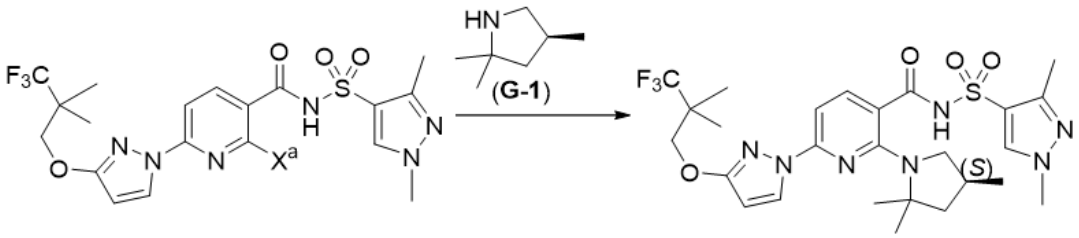
45. El método de la modalidad 42 o 43, donde dicha reacción de un compuesto de Fórmula (D) o una sal de este con un compuesto de Fórmula (E) o una sal de este comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (D) con un reactivo de acoplamiento y luego con un compuesto de Fórmula (E) en presencia de una base.

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



(Compuesto 1)

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:



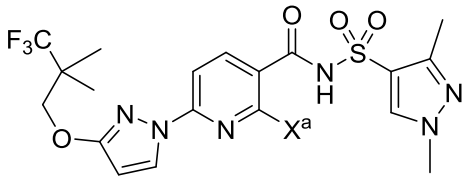
donde X^a en la Fórmula (F-1) es F o Cl.

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

49. El método de la modalidad 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:

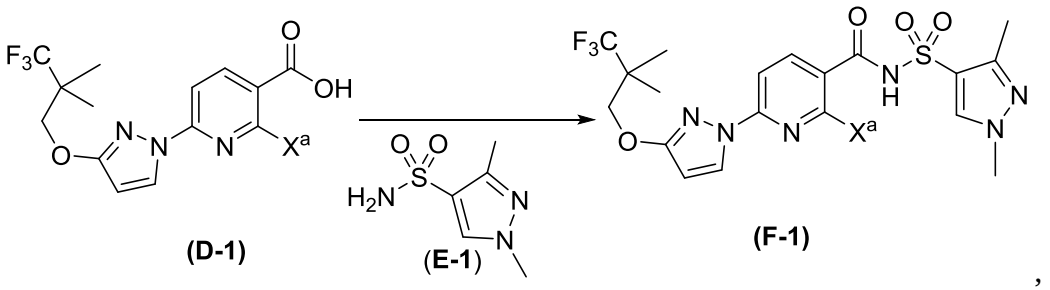


(F-1)

,

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:



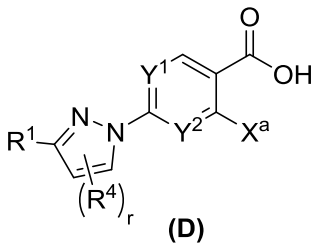
,

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

51. El método de la modalidad 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.

52. El método de la modalidad 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.

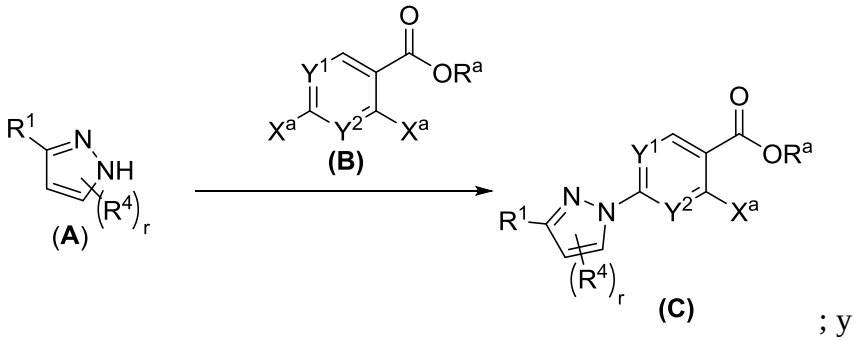
53. Un método para preparar un compuesto de Fórmula (D) o una sal de este:



,

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:



; y

(ii) hidrolizar el grupo –C(O)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 –(C(**R**^{2})$_2$)$_k$-O-(C(**R**^{2})$_2$)$_m$**R^7**,
- cada **R^2** se selecciona independientemente de hidrógeno; halógenos; ciano; hidroxi; 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, hidroxi 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 hidroxi, 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.

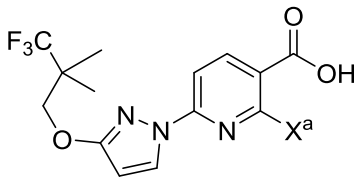
54. El método de la modalidad 53, donde Y^2 es N; e Y^1 es CH.

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

56. El método de una cualquiera de las modalidades 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 modalidades 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:

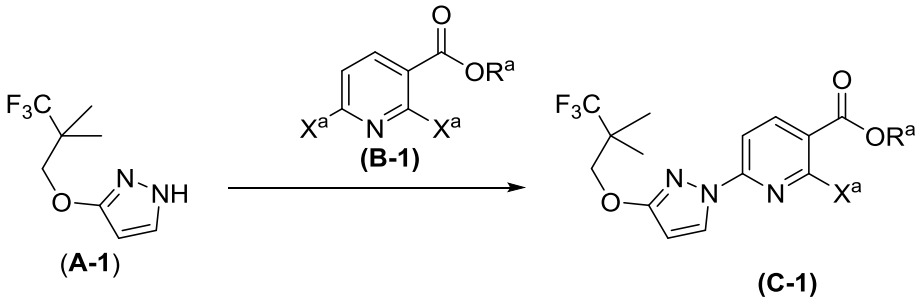


(D-1)

,

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:



(**A-1**) **(B-1)** **(C-1)**

; y

(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,

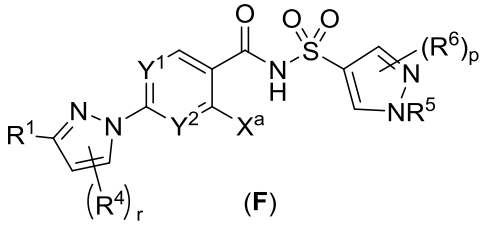
donde, en cada una de dichas fórmulas, cada R^a se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_4; y cada X^a es independientemente F o Cl.

59. El método de la modalidad 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.

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

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



(**F**)

,

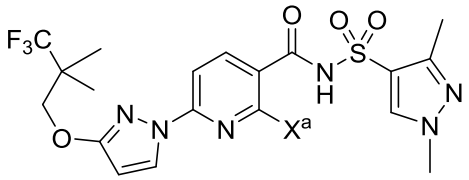
o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden, donde, en cada una de dichas fórmulas:

- **R^1** es –(C(**R**^{2})$_2$)$_k$-O-(C(**R**^{2})$_2$)$_m$**R^7**,
- cada **R^2** se selecciona independientemente de hidrógeno; halógenos; ciano; hidroxi; 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, hidroxi 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^5** se selecciona de grupos alquilo C_1-C_4 e hidrógeno;
- cada **R^6** se selecciona de halógenos, ciano, hidroxi, hidroximetilo, grupos alcoxi C_1-C_2, grupos alquilo C_1-C_2 y grupos alquilo C_1-C_2 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 hidroxi, 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.

63. Un compuesto de acuerdo con la modalidad 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.

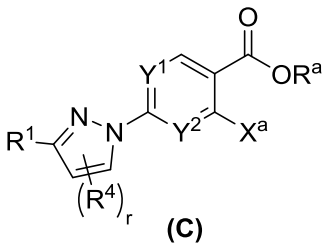
64. Un compuesto de Fórmula (F-1) o una sal de este:



(F-1) ,

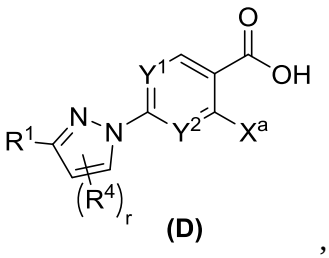
o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden, donde X^a es F o Cl.

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



(C)

o



(D) ,

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;
- $\mathbf{R^1}$ es $-(C(\mathbf{R}^2)_2)_k\text{-}O\text{-}(C(\mathbf{R}^2)_2)_m\mathbf{R}^7$,
- cada $\mathbf{R^2}$ se selecciona independientemente de hidrógeno; halógenos; ciano; hidroxi; grupos alcoxi C_1-C_2; y grupos alquilo C_1-C_2 sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes,

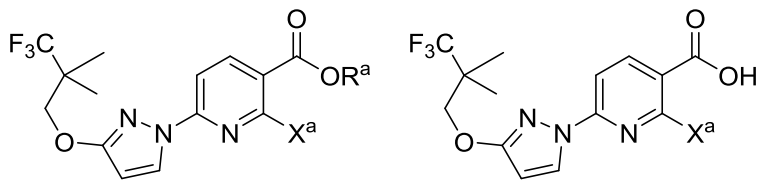
donde cada uno se selecciona independientemente de halógenos, hidroxi y grupos cicloalquilo C_{3-5} sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes, donde cada uno se selecciona independientemente de grupos alquilo C_1-C_2, grupos alquilo C_1-C_2 halogenados y halógenos;

- cada $\mathbf{R^4}$ se selecciona independientemente de halógenos;
- $\mathbf{R^7}$ 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 hidroxi, 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;
- R^a es alquilo C_1-C_4;
- X^a es F o Cl;
- k es 0 o 1;
- r es 0 o 1; y
- m es 0, 1, 2 o 3.

66. Un compuesto de acuerdo con la modalidad 65, una sal farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden, donde cada Y^2 es independientemente N; y cada Y^1 es independientemente CH.

67. Un compuesto de acuerdo con la modalidad 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:



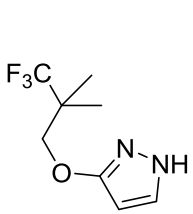
,

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

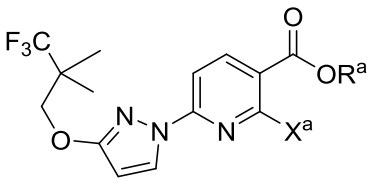
independientemente F o Cl.

69. Un compuesto de acuerdo con la modalidad 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.

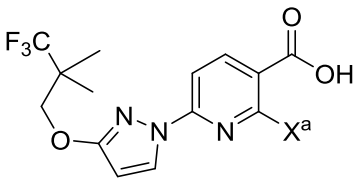
70. Un compuesto de Fórmula (A-1), (C-1) o (D-1), o una sal de este:



(**A-1**) ,



(**C-1**) o

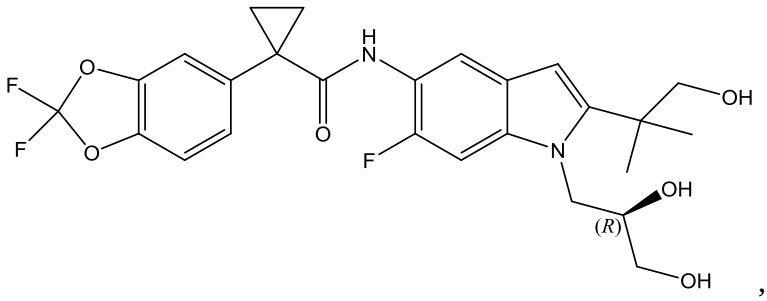


(**D-1**) ,

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.

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

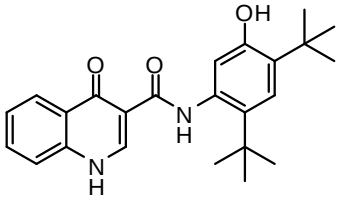
(a) Compuesto II:



,

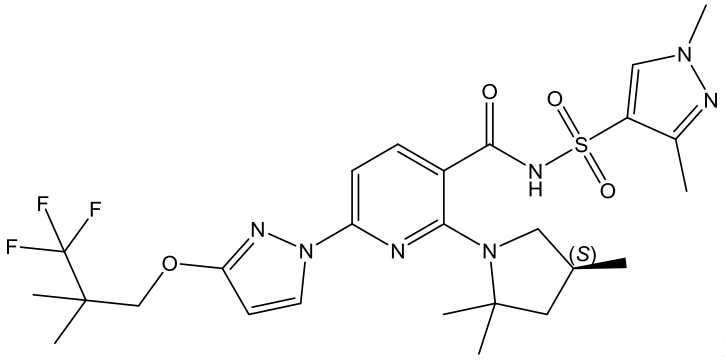
una sal farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden; y

(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.

72. Una Forma cristalina A del Compuesto **1**:



1.

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

74. La Forma cristalina A de acuerdo con la modalidad 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 modalidad 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 modalidad 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.

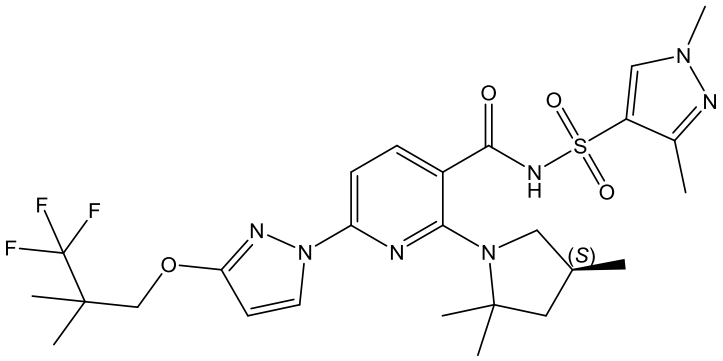
77. La Forma cristalina A de acuerdo con la modalidad 72, caracterizada por un difractograma en polvo de rayos X que posee una señal a seis valores dos-theta de 6.6 ± 0.2, 9.6 ± 0.2, 13.1 ± 0.2, 15.2 ± 0.2, 18.2 ± 0.2 y 18.6 ± 0.2.

78. La Forma cristalina A de la modalidad 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 (como, por ejemplo, solvatos de metanol, solvatos de etanol, solvatos de ácido acético, solvatos de tolueno, solvatos de sulfolano, solvatos de ácido propiónico, solvatos de metil terc-butil éter y ácido isobutírico solvatos del Compuesto 1, como, por ejemplo, solvatos de metanol, solvatos de etanol, solvatos de ácido acético, solvatos de tolueno y solvatos de sulfolano del Compuesto 1, y otros tales como, por ejemplo, solvatos de metanol y solvatos de etanol del Compuesto 1), y someter luego el desolvatado resultante a secado al vacío a temperatura ambiente durante 12 a 100 horas.

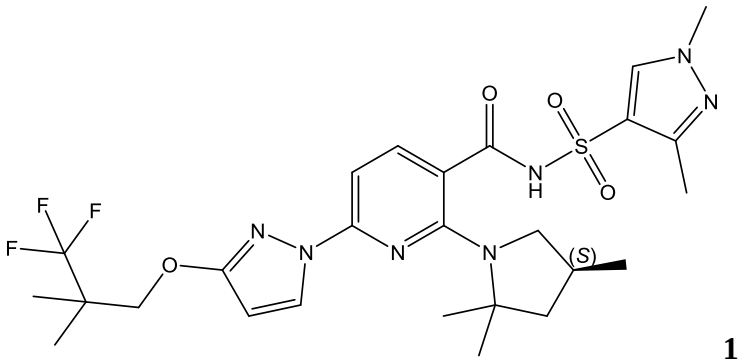
81. Al menos un solvato del Compuesto **1**:



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**.

83. Una Forma cristalina M del Compuesto **1**:



1.

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

85. La Forma cristalina M de acuerdo con la modalidad 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.

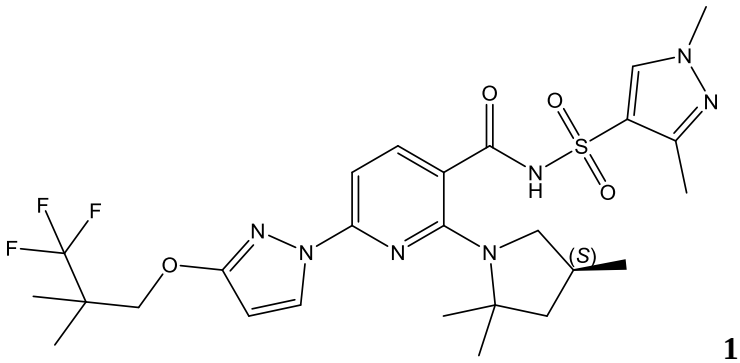
86. La Forma cristalina M de acuerdo con la modalidad 83, caracterizada por un difractograma en polvo de rayos X que posee una señal a al menos tres valores dos-theta que se seleccionan de 11.6 ± 0.2, 13.1 ± 0.2, 13.7 ± 0.2, 15.2 ± 0.2, 17.8 ± 0.2 y 19.3 ± 0.2.

87. La Forma cristalina M de acuerdo con la modalidad 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 modalidad 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.

89. La Forma cristalina M de la modalidad 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**:



1.

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

92. La Forma cristalina E de acuerdo con la modalidad 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.

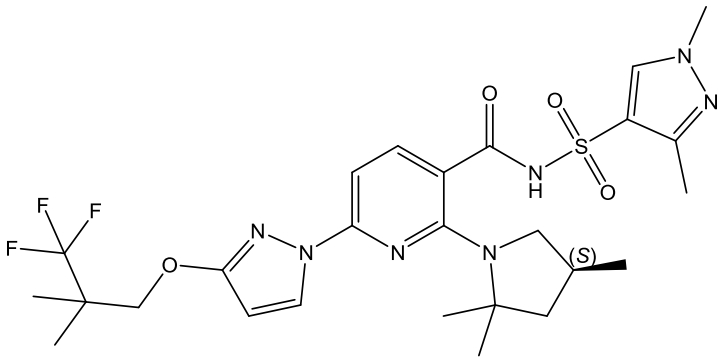
93. La Forma cristalina E de acuerdo con la modalidad 90, caracterizada por un difractograma en polvo de rayos X que posee una señal a al menos tres valores dos-theta que se seleccionan de 11.2 ± 0.2, 12.8 ± 0.2, 13.2 ± 0.2, 15.1 ± 0.2, 16.1 ± 0.2 y 17.8 ± 0.2.

94. La Forma cristalina E de acuerdo con la modalidad 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 modalidad 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 modalidad 90, caracterizada por un difractograma en polvo de rayos X sustancialmente similar al de la Figura 14.

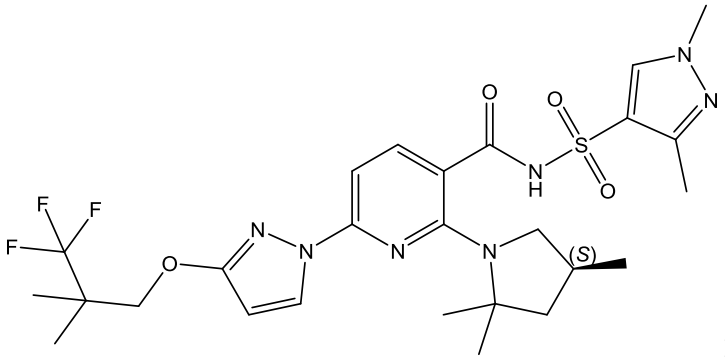
97. Un método para preparar la Forma cristalina A del Compuesto **1**:



1,

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

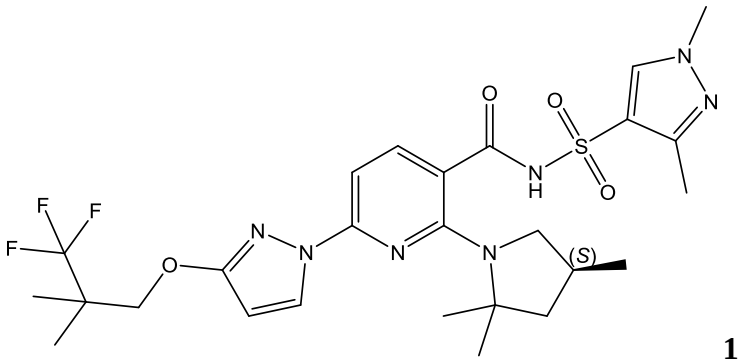
98. Un método para preparar la Forma cristalina A del Compuesto **1**:



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**:



1.

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

101. La Forma cristalina X de acuerdo con la modalidad 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.

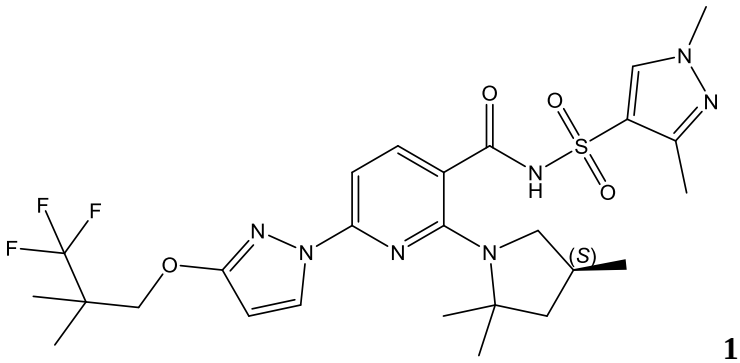
102. La Forma cristalina X de acuerdo con la modalidad 99, caracterizada por un difractograma en polvo de rayos X que posee una señal a al menos tres valores dos-theta que se seleccionan de 4.9 ± 0.2, 5.9 ± 0.2, 8.1 ± 0.2, 13.0 ± 0.2, 13.9 ± 0.2 y 17.0 ± 0.2.

103. La Forma cristalina X de acuerdo con la modalidad 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 modalidad 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 modalidad 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**:



1.

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

108. La Forma cristalina Y de acuerdo con la modalidad 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 modalidad 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 modalidad 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 modalidad 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 modalidad 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 modalidad 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.

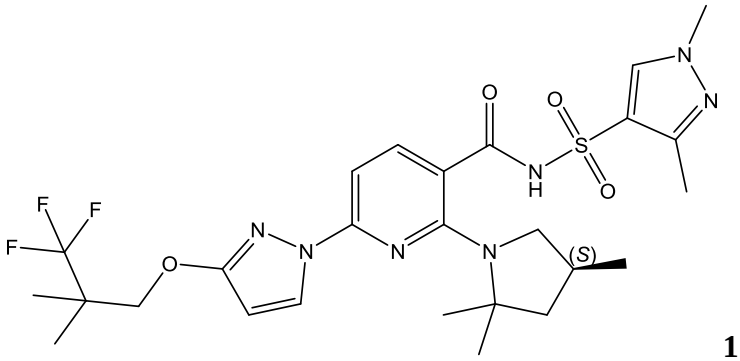
115. La dispersión sólida de la modalidad 113 o 114, donde el polímero es un succinato de acetato de hipromelosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o polivinilpirrolidona.

116. Una formulación farmacéutica que comprende al menos una forma cristalina de acuerdo con cualquiera de las modalidades 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 modalidades 72-96 y 199 - 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 modalidades 113 - 115.

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



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.

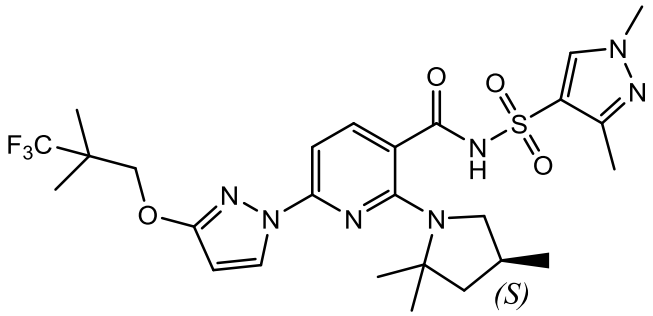
123. La Forma cristalina P2 de acuerdo con la reivindicación 119, caracterizada por un difractograma en polvo de rayos X que posee una señal a tres valores dos-theta de 10.9 ± 0.2, 12.6 ± 0.2 y 17.6 ± 0.2.

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.

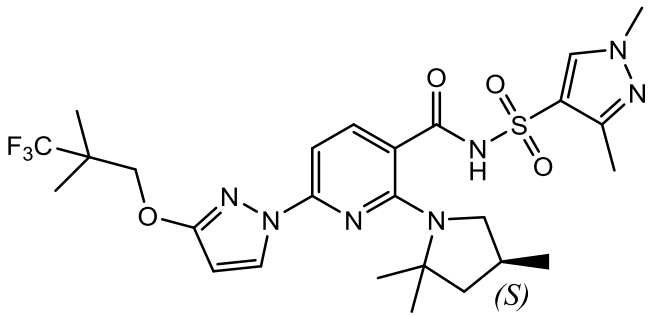
Otras modalidades incluyen:

A. El Compuesto 1 de la fórmula



.

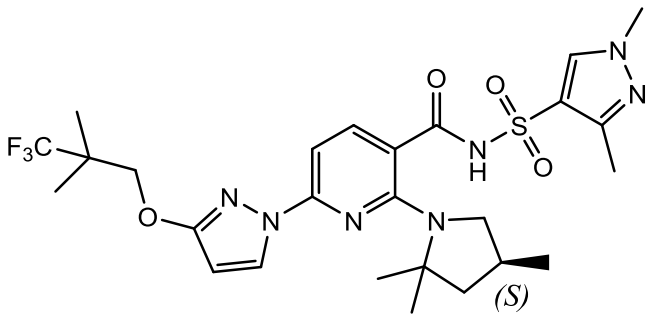
B. una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto 1 de la fórmula



.

C. Una composición farmacéutica que comprende:

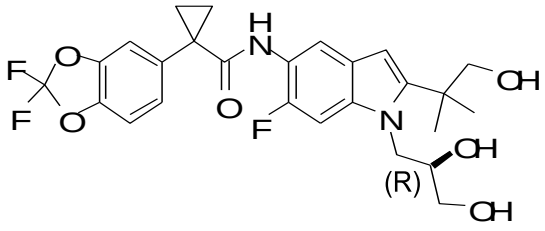
(i) El Compuesto 1 de la fórmula



y

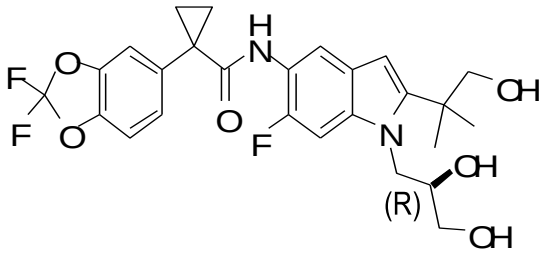
(ii) un portador farmacéuticamente aceptable.

D. La composición farmacéutica de la modalidad C, que comprende además el Compuesto II:



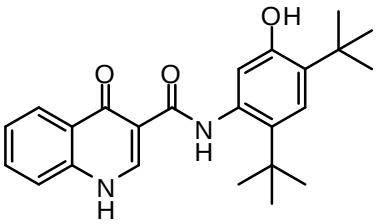
.

E. La composición farmacéutica de la modalidad C, que comprende además una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto II:



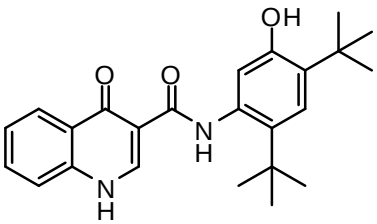
.

F. La composición farmacéutica de la modalidad C, que comprende además el Compuesto III:



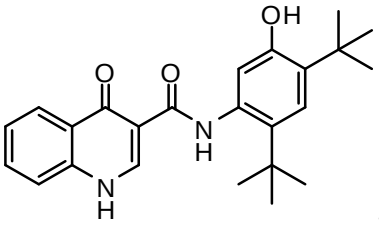
.

G. La composición farmacéutica de la modalidad C, que comprende además una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto III:



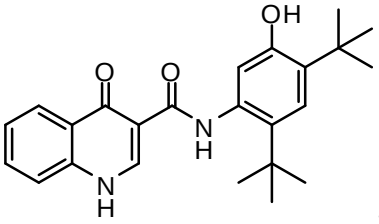
.

H. La composición farmacéutica de la modalidad D, que comprende además el Compuesto III:



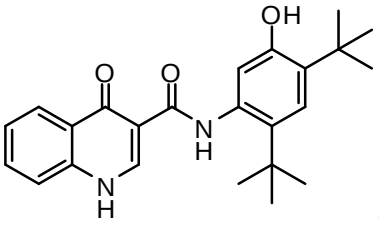
.

I. La composición farmacéutica de la modalidad D, que comprende además una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto III:



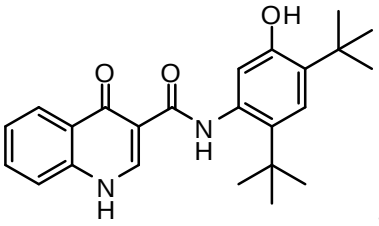
.

J. La composición farmacéutica de la modalidad E, que comprende además el Compuesto III:



.

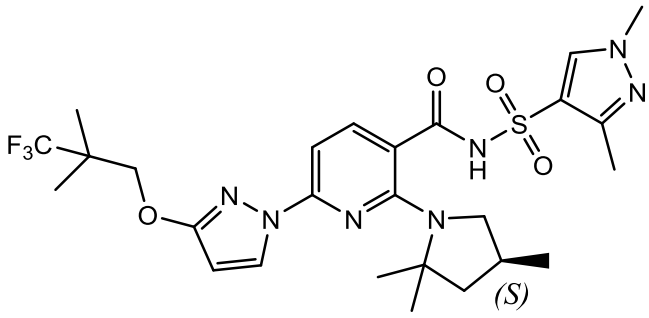
K. La composición farmacéutica de la modalidad E, que comprende además una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto III:



.

L. Una composición farmacéutica que comprende:

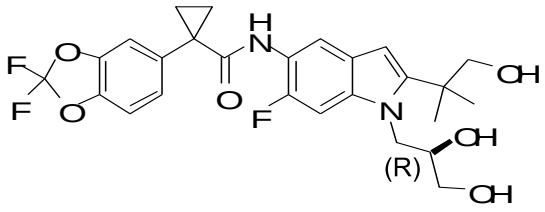
(A) una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto 1 de la fórmula



y

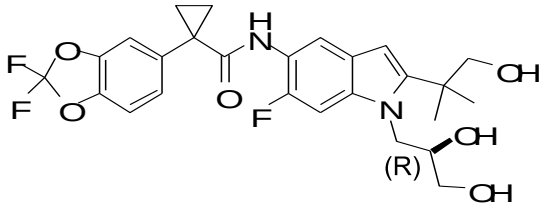
(B) un portador farmacéuticamente aceptable.

M. La composición farmacéutica de la modalidad L, que comprende además el Compuesto II:



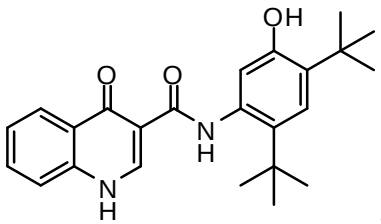
.

N. La composición farmacéutica de la modalidad L, que comprende además una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto II:



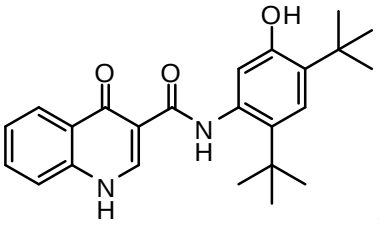
.

O. La composición farmacéutica de la modalidad L, que comprende además el Compuesto III:



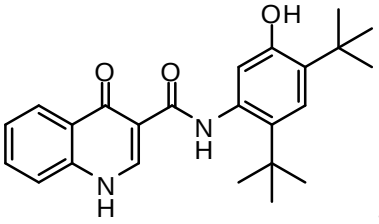
.

P. La composición farmacéutica de la modalidad L, que comprende además una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto III:



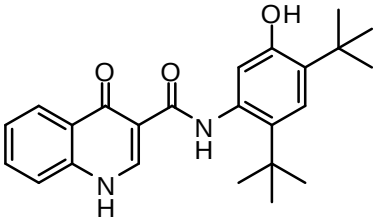
.

Q. La composición farmacéutica de la modalidad M, que comprende además el Compuesto III:

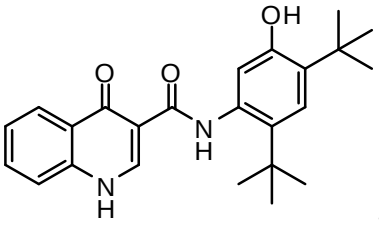


.

R. La composición farmacéutica de la modalidad M, que comprende además una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto III:

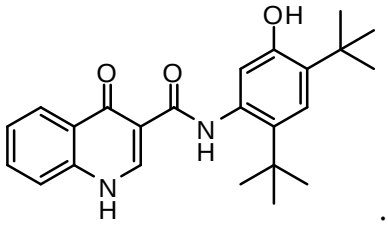


S. La composición farmacéutica de la modalidad M, que comprende además el Compuesto III:



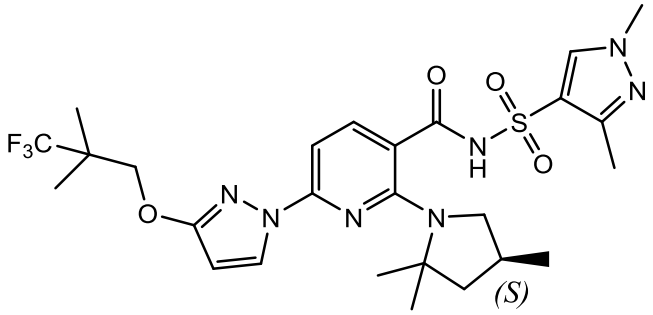
.

T. La composición farmacéutica de la modalidad M, que comprende además una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto III:



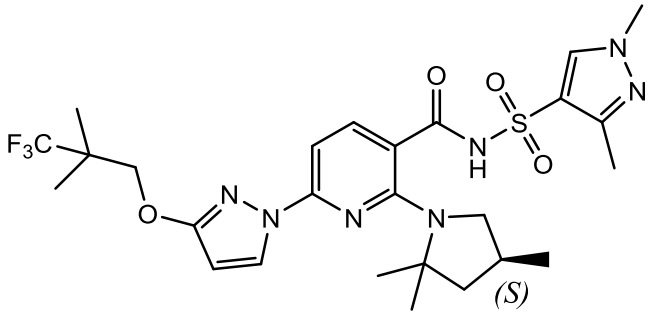
.

U. Un método para el tratamiento de la fibrosis quística que comprende administrar a un paciente que lo necesite el Compuesto 1 de la fórmula



.

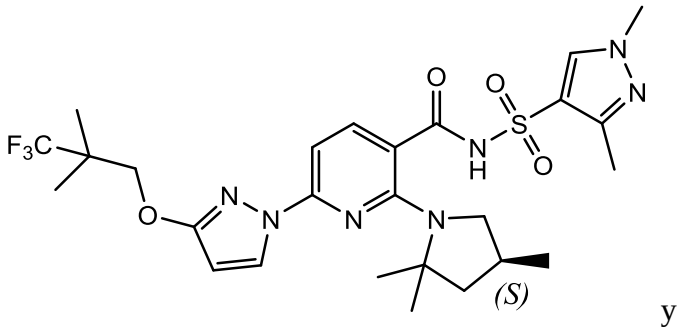
V. Un método para el tratamiento de la fibrosis quística que comprende administrar a un paciente que lo necesite una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto 1 de la fórmula



.

W. Un método para el tratamiento de la fibrosis quística que comprende administrar a un paciente que lo necesite una composición farmacéutica que comprende:

(A) El Compuesto 1 de la fórmula

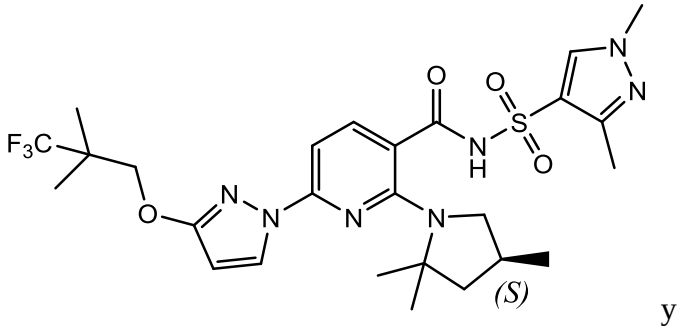


y

(B) un portador farmacéuticamente aceptable.

X. Un método para el tratamiento de la fibrosis quística que comprende administrar a un paciente que lo necesite una composición farmacéutica que comprende:

una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto 1 de la fórmula



y

un portador farmacéuticamente aceptable.

[199] Procedimientos experimentales generales

[200] Se resumen a continuación las definiciones de determinadas abreviaturas de los Ejemplos que figuran más adelante:

Anhídrido de Boc $(Boc)_2O$): dicarbonato de di-terc-butilo

CDI: carbonildiimidazol

DABCO: 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano

DBU: 1,8-diazabiciclo(5.4.0)undec-7-eno

DCM: diclorometano

DIAD: azodicarboxilato de diisorpopilo

DIEA (DIPEA; *N*,*N*-diisopropiletilamina)

DMA**:** *N*,*N*-dimetilacetamida

DMF: *N*,*N*-dimetilformamida

DMSO: dimetilsulfóxido

Et_2O: éter dietílico

EtOH: etanol

HATU: hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio

IPA: isoproanol

MeOH: metanol

NMP: *N*-metil-2-pirrolidona

MTBE**:** éter metil *terc*-butílico

TBS-Cl: cloruro de *terc*-butildimetilsililo

TFA: ácido trifluoroacético

THF: tetrahidrofurano

p-TsOH: ácido *p*-toluenosulfónico

Complejo TPPO-DIAD: un complejo de óxido de trifenilfosfina con azodicarboxilato de diisopropilo

[201] Los reactivos y materiales de partida se obtuvieron de fuentes comerciales, a menos que se indique lo contrario, y se utilizaron sin purificación. Los espectros NMR de carbono y protones se adquirieron en un espectrómetro FTNMR Bruker Biospin DRX de 400 MHz que funcionaba a una frecuencia resonante de ^{1}H y ^{13}C de 400 y 100 MHz, respectivamente, o en un espectrómetro NMR de 300 MHz. Los espectros unidimensionales de protones y carbono se adquirieron mediante el uso de una sonda de observación de banda ancha (BBFO, por sus siglas en inglés) con una rotación de muestras de 20 Hz a 0.1834 y 0.9083 Hz/Pt de resolución digital, respectivamente. Todos los espectros de protones y

carbono se adquirieron con control de temperatura a 30 ºC mediante el uso de secuencias de pulso estándar publicadas anteriormente y parámetros de procesamiento habituales. Se determinó la pureza final de los compuestos mediante UPLC de fase inversa con una columna de C_{18} Acquity UPLC BEH (50 × 2.1 mm, partícula de 1.7 µm) confeccionada por Waters (pn: 186002350), y un gradiente dual ejecutado de 1-99 % de fase móvil B durante 3.0 minutos. Fase móvil A = H_2O (CF_3CO_2H al 0.05 %). Fase móvil B = CH_3CN (CF_3CO_2H al 0.035 %). Velocidad de flujo = 1.2 mL/min, volumen de inyección = 1.5 µL y temperatura de columna = 60 ºC. La pureza final se calculó al promediar el área debajo de la curva (AUC, por sus siglas en inglés) de dos barridos UV (220 nm, 254 nm). Los espectros de masas de baja resolución se indicaron como especies $[M+H]^+$ obtenidas mediante el uso de un espectrómetro de masas cuadrupolo simple equipado con una fuente de ionización por electropulverización (ESI, por sus siglas en inglés) capaz de lograr una precisión de masa de 0.1 Da y una resolución mínima de 1000 (sin unidades en la resolución) en el intervalo de detección. La pureza óptica del (2S)-2,4-dimetil-4-nitro-pentanoato de metilo se determinó mediante el uso de un análisis de cromatografía de gas (GC) quiral en un instrumento Agilent 7890A/MSD 5975C, con una columna Restek Rt-βDEXcst (30 m x 0.25 mm x 0.25um_df), con una velocidad de flujo de 2.0 ml/min (gas portador H_2), a una temperatura de inyección de 220 ºC y una temperatura de horno de 120 ºC, 15 minutos.

[202] Difracción en polvo de rayos X

[203] La mediciones por difracción en polvo de rayos X se llevaron a cabo mediciones un difractómetro X-pert Pro de PANalytical a temperatura ambiente con radiación de cobre (1.54060 Å). La óptica de haces incidentes estuvo compuesta por una ranura de divergencia variable para garantizar una longitud iluminada constante sobre la muestra y en el lado de haz difractado; se utilizó un detector en estado sólido lineal rápido con una longitud activa de 2.12 grados 2 theta medidos en un modo de barrido. La muestra de polvo se colocó sobre el área amuescada de un soporte de silicio sin ruido de fondo y se llevó a cabo una rotación para lograr mejores estadísticas. Se midió un barrido simétrico de 4 – 40 grados 2 theta con un tamaño de etapa de 0.017 grados y un tiempo de etapa de barrido de 15.5s.

[204] La Figura 2 muestra el espectro de XRPD de la Forma A del Compuesto 1. Se dilucidó la estructura cristalina individual de la Forma A. La estructura cristalina confirma la configuración absoluta de la molécula, y los patrones de XRPD calculados muestran una coincidencia con los patrones

experimentales. La Forma A del Compuesto 1 se forma como una celda unitaria ortorrómbica de $P2_12_12_1$, a=15.74 b=22.86 c=26.59 (angstroms), α=β=γ=90, Z=12 V= 9575 Flack =0.08. Un experto en la técnica reconocerá que puede haber una variación en estos parámetros cristalinos, por ejemplo, en función de la temperatura, presión o variabilidad entre instrumentos.

[205] La Figura 3 muestra una XRPD experimental de la Forma A del Compuesto 1 (superior) en comparación con XRD calculada (inferior), que se calcula a partir de los datos de un cristal único. La Figura 3 muestra una superposición de la XRPD experimental y calculada de la Forma A del Compuesto 1 de la Figura 3.

[206] La Figura 5 muestra el espectro de XRPD del Compuesto 1 amorfo preparado mediante dispersión secada por pulverización (SDD) de 50 % en peso del Compuesto 1 en HPMCAS-HG.

[207] Calorimetría diferencial de barrido modulada (MDSC)

[208] Se utilizó la MDSC para determinar la temperatura de transición vítrea del material amorfo. La MDSC se llevó a cabo mediante el uso de un calorímetro diferencial de barrido TA Discovery DSC (TA Instruments, New Castle, DE). El instrumento se calibró con indio. Se cargaron muestras de aproximadamente 1-3 mg en recipientes herméticos que se sellaron con tapas con un orificio. La muestra de MDSC se barrió de -20 ºC a 200 ºC a una velocidad de calentamiento de 2 ºC/min con +/- 1 ºC de modulación en 1 minuto. Se recabaron los datos y se analizaron mediante software TA Instruments Trios (TA Instruments, New Castle, DE).

[209] La Figura 6 muestra un espectro de MDSC de una dispersión secada por pulverización (SDD) de 50 % en peso del Compuesto 1 en HPMCAS-HG, y muestra que la SDD posee una temperatura intermedia de alrededor de 106 ºC.

[210] Análisis de cristalografía

[211] Los datos de difracción de rayos X se adquirieron a 100 K o 298 K en un difractómetro Bruker equipado con radiación Mo K_α (λ = 0.71073 Å) o radiación Cu K_α (λ = 1.5478) y un detector CCD. La estructura se resolvió y se perfeccionó mediante el uso del programa SHELX (Sheldrick, G.M., Acta Cryst., (2008) A64, 112-122).

[212] Análisis termogravimétrico (TGA)

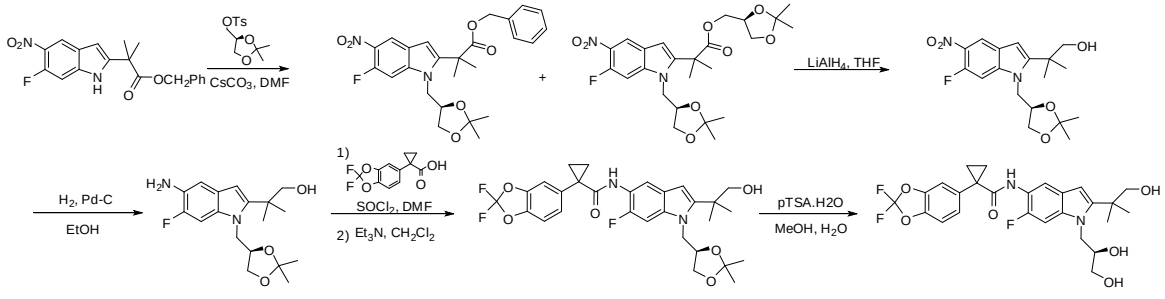
[213] Se utilizó TGA para investigar la presencia de solventes residuales en los lotes caracterizados e identificar la temperatura a la cual se produce la descomposición de la muestra. Los datos de TGA se recabaron en un analizador termogravimétrico TA Discovery o instrumentos similares. Una muestra con un peso de aproximadamente 1-5 mg se analizó de 25 °C a 350 °C a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min. Los datos se recabaron y se analizaron mediante el software Trios (TA Instruments, New Castle, DE) o se recabaron mediante el software Thermal Advantage Q SeriesTM y se analizaron mediante el software Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE).

[214] Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

[215] Se adquirieron los datos de DSC mediante el uso de un TA Instruments Q2000 o instrumentos equivalentes. Una muestra con un peso entre 1 y 10 mg se pesó en una bandeja de aluminio. Esta bandeja se colocó en la posición de la muestra en la celda del calorímetro. Se colocó una bandeja vacía en la posición de referencia. La celda del calorímetro se cerró y se hizo pasar un flujo de nitrógeno a través de la celda. El programa de calentamiento se programó para calentar la muestra a una velocidad de calentamiento de 10° C/min hasta una temperatura de 200-350° C. Tras completar la pasada, se analizaron los datos mediante el uso del programa de análisis de DSC en el software del sistema. Las endotermias y exotermias observadas se integraron entre puntos de temperatura de referencia que se encontraron por encima y por debajo del intervalo de temperatura en el cual se observó la endotermia. Los datos informados fueron el inicio de temperatura de descomposición, temperatura pico y entalpía.

[216] Ejemplos sintéticos

[217] Síntesis del Compuesto II: (R)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(1-(2,3-dihidroxipropil)-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropanocarboxamida



[218] Etapa 1: 2-(1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-6-fluoro-5-nitro-1H-indol-2-il)-2-metilpropanoato de (R)-bencilo y 2-(1-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-6-fluoro-5-nitro-

1H-indol-2-il)-2-metilpropanoato de ((S)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo

[219] Se agregó carbonato de cesio (8.23 g, 25.3 mmol) a una mezcla de 2-(6-fluoro-5-nitro-1H-indol-2-il)-2-metilpropanoato de bencilo (3.0 g, 8.4 mmol) y 4-metilbencenosulfonato de (S)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo (7.23 g, 25.3 mmol) en DMF (N,N-dimetilformamida) (17 mL). La reacción se agitó a 80 ºC durante 46 horas en una atmósfera de nitrógeno. Luego se dividió la mezcla entre acetato de etilo y agua. Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo. Las capas combinadas de acetato de etilo se lavaron con salmuera, se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El producto bruto, un aceite marrón viscoso que contiene ambos productos que se mostraron anteriormente, se tomó directamente para la etapa siguiente sin purificación adicional. 2-(1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-6-fluoro-5-nitro-1H-indol-2-il)-2-metilpropanoato de (R)-bencilo, ESI-MS *m/z* calc. 470.2, hallado 471.5 $(M+1)^+$. Tiempo de retención 2.20 minutos. ((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil 2-(1-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-6-fluoro-5-nitro-1H-indol-2-il)-2-metilpropanoato, ESI-MS *m/z* calc. 494.5, hallado 495.7 $(M+1)^+$. Tiempo de retención 2.01 minutos.

[220] Etapa 2: (R)-2-(1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-6-fluoro-5-nitro-1H-indol-2-il)-2-metilpropan-1-ol

[221] La mezcla de reacción en bruto obtenida en la etapa (A) se disolvió en THF (tetrahidrofurano) (42 ml) y se enfrió en un baño de hielo-agua. Se agregó por goteo $LiAlH_4$ (16.8 mL de solución 1 M, 16.8 mmol). Después de completar la adición, la mezcla se agitó durante 5 minutos más. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (1 mL), solución de NaOH al 15 % (1 mL) y luego agua (3 mL). La mezcla se filtró sobre Celite y los sólidos se lavaron con THF y acetato de etilo. El filtrado se concentró y purificó mediante cromatografía en columna (30-60 % de acetato de etilo-hexanos) para obtener (R)-2-(1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-6-fluoro-5-nitro-1H-indol-2-il)-2-metilpropan-1-ol como un aceite marrón (2.68g, 87 % en 2 etapas). ESI-MS *m/z* calc. 366.4, hallado 367.3 $(M+1)^+$. Tiempo de retención 1.68 minutos. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.94 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.64 - 4.60 (m, 1H), 4.52 - 4.42(m, 2H), 4.16 - 4.14 (m, 1H), 3.76 - 3.74 (m, 1H), 3.63 - 3.53 (m, 2H), 1.42 (s, 3H), 1.38 - 1.36 (m, 6H) and 1.19 (s, 3H) ppm. (DMSO es dimetilsulfóxido).

[222] Etapa 3: (R)-2-(5-amino-1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-6-fluoro-1H-indol-2-il)-2-metilpropan-1-ol

[223] Se disolvió (R)-2-(1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-6-fluoro-5-nitro-1H-indol-2-il)-2-metilpropan-1-ol (2.5 g, 6.82 mmol) en etanol (70 mL) y la reacción se purgó con N_2. Luego se agregó Pd-C (250 mg, 5 % en peso). La reacción se purgó nuevamente con nitrógeno y luego se agitó en H_2 (atm). Después de 2.5 horas, solamente se observó una conversión parcial en el producto mediante LCMS. La reacción se filtró a través de Celite y se concentró. El residuo se volvió a someter a las condiciones indicadas anteriormente. Después de 2 horas, el LCMS indicó la conversión completa en el producto. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró para proporcionar el producto (1.82 g, 79 %). ESI-MS *m/z* calc. 336.2, hallado 337.5 $(M+1)^+$. Tiempo de retención 0.86 minutos. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.17 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.79 - 4.76 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.37 - 4.31 (m, 3H),4.06 (dd, J = 6.1, 8.3 Hz, 1H), 3.70 - 3.67 (m, 1H), 3.55 - 3.52 (m, 2H), 1.41 (s, 3H), 1.32 (s, 6H) and 1.21 (s, 3H) ppm.

[224] Etapa 4: (R)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropanocarboxamida

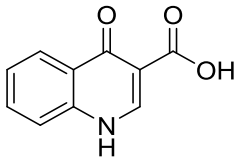
[225] Se agregó DMF (3 gotas) a una mezcla en agitación de ácido 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxílico (1.87 g, 7.7 mmol) y cloruro de tionilo (1.30 mL, 17.9 mmol). Después de 1 hora se formó una solución transparente. La solución se concentró al vacío y luego se agregó tolueno (3 mL) y la mezcla se volvió a concentrar. La etapa de tolueno se repitió nuevamente y el residuo se colocó a alto vacío durante 10 minutos. Luego se disolvió el cloruro de ácido en diclorometano (10 mL) y se agregó a una mezcla de (R)-2-(5-amino-1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-6-fluoro-1H-indol-2-il)-2-metilpropan-1-ol (1.8 g, 5.4 mmol) y trietilamina (2.24 mL, 16.1 mmol) en diclorometano (45 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se lavó con solución de HCl 1N, solución saturada de $NaHCO_3$ y salmuera, se secó en $MgSO_4$ y se concentró para proporcionar el producto (3 g, 100 %). ESI-MS *m/z* calc. 560.6, hallado 561.7 $(M+1)^+$. Tiempo de retención 2.05 minutos. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.31 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.42 - 7.40 (m, 2H), 7.34 - 7.30 (m, 3H), 6.24 (s, 1H), 4.51 - 4.48 (m, 1H), 4.39 - 4.34 (m,2H), 4.08 (dd, J = 6.0, 8.3 Hz, 1H), 3.69 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.58 - 3.51 (m, 2H), 1.48 - 1.45 (m, 2H), 1.39 (s, 3H), 1.34 - 1.33 (m, 6H), 1.18 (s, 3H) and 1.14 - 1.12 (m, 2H) ppm.

[226] Etapa 5: (R)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(1-(2,3-dihidroxipropil)-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropanocarboxamida

[227] Se disolvió (R)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropanocarboxamida (3.0 g, 5.4 mmol) en metanol (52 mL). Se agregó agua (5.2 mL) y luego p-TsOH.H_2O (hidrato de ácido p-toluenosulfónico) (204 mg, 1.1 mmol). La reacción se calentó a 80 ºC durante 45 minutos. Se concentró la solución y luego se dividió entre acetato de etilo y solución saturada de $NaHCO_3$. La capa de acetato de etilo se secó en $MgSO_4$ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (50-100 % de acetato de etilo-hexanos) para proporcionar el producto. (1.3 g, 47 %, ee >98 % mediante SFC). ESI-MS *m/z* calc. 520.5, hallado 521.7 $(M+1)^+$. Tiempo de retención 1.69 minutos. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.31 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.42 - 7.38 (m, 2H), 7.33 - 7.30 (m, 2H), 6.22 (s, 1H), 5.01 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.90 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.75 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.40 (dd, J = 2.6, 15.1 Hz, 1H), 4.10 (dd, J = 8.7, 15.1 Hz, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.65 - 3.54 (m, 2H), 3.48 - 3.33 (m, 2H), 1.48 - 1.45 (m, 2H), 1.35 (s, 3H), 1.32 (s, 3H) and 1.14 - 1.11 (m, 2H) ppm.

[228] Síntesis del Compuesto III: N-(2,4-di-*terc*-butil-5-hidroxifenil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamida

[229] Parte A: Síntesis de ácido 4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico



[230] Etapa 1: Ester dietílico de ácido 2-fenilaminometileno-malónico

[231] Se calentó una mezcla de anilina (25.6 g, 0.275 mol) y 2-(etoximetileno)malonato de dietilo (62.4 g, 0.288 mol) a 140-150°C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se secó a presión reducida para proporcionar éster dietílico de ácido 2-fenilaminometileno-malónico como un sólido, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11.00 (d, 1H), 8.54 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 7.36-7.39 (m, 2H), 7.13-7.17 (m, 3H), 4.17-4.33 (m, 4H), 1.18-1.40 (m, 6H).

[232] Etapa 2: Éster etílico de ácido 4-hidroxiquinolin-3-carboxílico

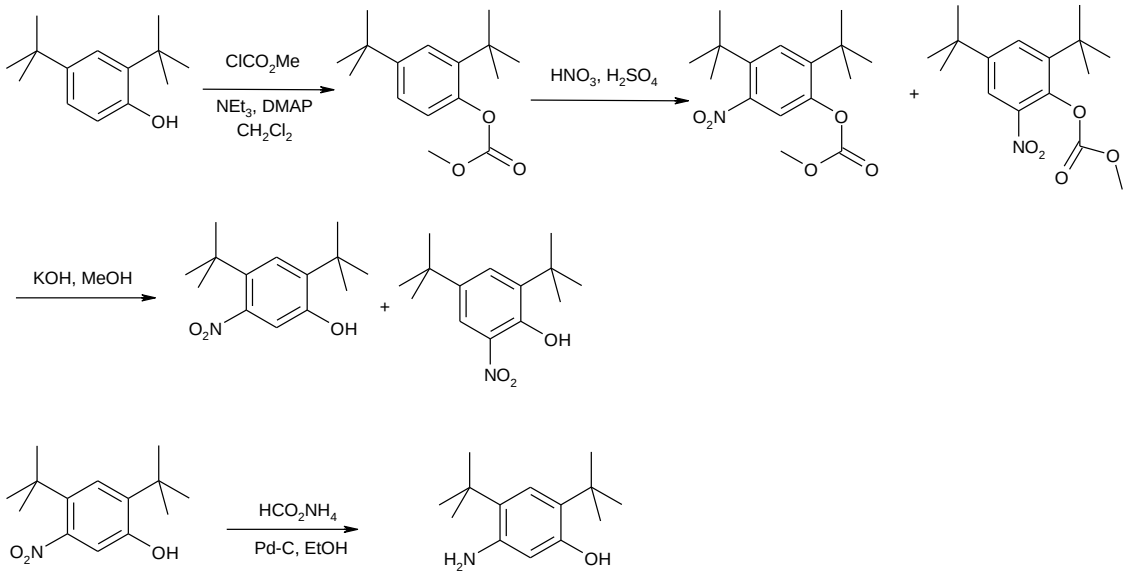
[233] Se cargó un matraz de tres bocas de 1 L con un agitador mecánico instalado con éster dietílico de

ácido 2-fenilaminometileno-malónico (26.3 g, 0.100 mol), ácido polifosfórico (270 g) y cloruro de fosforilo (750 g). La mezcla se calentó a 70 °C y se agitó durante 4 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El residuo se trató con una solución acuosa de Na_2CO_3, se filtró, se lavó con agua y se secó. El éster etílico de ácido 4-hidroxiquinolin-3-carboxílico se obtuvo como un sólido marrón claro (15.2 g, 70 %). El producto bruto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[234] Etapa 3: Ácido 4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico

[235] Se suspendió el éster etílico de ácido 4-hidroxiquinolin-3-carboxílico (15 g, 69 mmol) en solución de hidróxido de sodio (2N, 150 mL) y se agitó durante 2 horas a reflujo. Luego de enfriarse, se filtró la mezcla y el filtrado se acidificó hasta pH 4 con HCl 2N. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar el ácido 4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico como un sólido blanco claro (10.5 g, 92 %). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 15.34 (s, 1 H), 13.42 (s, 1 H), 8.89 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (m, 1H).

[236] Parte B: Síntesis de N-(2,4-di-*terc*-butil-5-hidroxifenil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamida



[237] Etapa 1: Éster metílico de 2,4-di-*terc*-butil-feniléster de ácido carbónico

[238] Se agregó por goteo cloroformiato de metilo (58 mL, 750 mmol) a una solución de 2,4-di-*terc*-butil-fenol (103.2 g, 500 mmol), Et_3N (139 mL, 1000 mmol) y DMAP (3.05 g, 25 mmol) en diclorometano (400 mL) enfriada en un baño de hielo-agua a 0 ºC. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente con agitación durante la noche, luego se filtró a través de gel de sílice (aprox. 1L) mediante el uso de 10 % de acetato de etilo – hexanos (~ 4 L) como eluyente. Los filtrados combinados se concentraron para proporcionar el éster metílico de 2,4-di-terc-butil-feniléster de ácido carbónico como un aceite amarillo (132 g, cuant.). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.35 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 1.30 (s, 9H), 1.29 (s, 9H).

[239] Etapa 2: Éster metílico de 2,4-di-*terc*-butil-5-nitro-feniléster de ácido carbónico y éster metílico de 2,4-di-*terc*-butil-6-nitro-feniléster de ácido carbónico

[240] A una mezcla en agitación de éster metílico de 2,4-di-terc-butil-feniléster de ácido carbónico (4.76 g, 180 mmol) en ácido sulfúrico conc. (2 ml), enfriada en un baño de hielo-agua, se le agregó una mezcla enfriada de ácido sulfúrico (2 ml) y ácido nítrico (2 ml). La adición se realizó lentamente de manera que la temperatura de reacción no superara los 50 °C. La reacción se dejó agitar durante 2 horas mientras se calentaba hasta temperatura ambiente. Luego se agregó la mezcla de reacción a hielo-agua y se extrajo con éter dietílico. La capa de éter se secó ($MgSO_4$), se concentró y se purificó mediante cromatografía el columna (0 – 10 % de acetato de etilo – hexanos) para proporcionar una mezcla de éster metílico de 2,4-di-*terc*-butil-5-nitro-feniléster de ácido carbónico y éster metílico de 2,4-di-*terc*-butil-6-nitro-feniléster de ácido carbónico como un sólido amarillo claro (4.28 g), que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

[241] Etapa 3: 2,4-di-*terc*-butil-5-nitro-fenol y 2,4-di-*terc*-butil-6-nitro-fenol

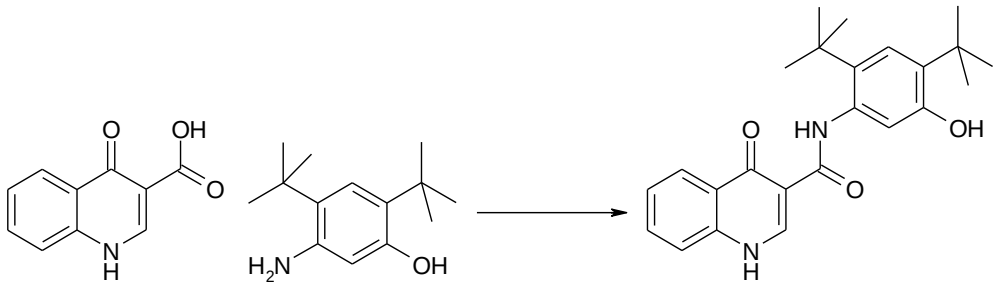
[242] La mezcla de éster metílico de 2,4-di-*terc*-butil-5-nitro-feniléster de ácido carbónico y éster metílico de 2,4-di-*terc*-butil-6-nitro-feniléster de ácido carbónico (4.2 g, 14.0 mmol) se disolvió en MeOH (65 mL) antes de agregar KOH (2.0 g, 36 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego se acidificó (pH 2-3) la mezcla de reacción al agregar HCl concentrado y se separó entre agua y éter dietílico. La capa de éter se secó ($MgSO_4$), se concentró y purificó mediante cromatografía en columna (0 – 5 % de acetato de etilo – hexanos) para proporcionar 2,4-di-*terc*-butil-5-nitro-fenol (1.31 g, 29 % en 2 etapas) y 2,4-di-*terc*-butil-6-nitro-fenol. 2,4-di-*terc*-butil-5-nitro-fenol: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.14 (s, 1H, OH), 7.34 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 1.36 (s, 9H), 1.30 (s, 9H).

2,4-di-*terc*-butil-6-nitro-fenol: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.48 (s, 1H), 7.98 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.34 (s, 9H).

[243] Etapa 4: 5-amino-2,4-di-*terc*-butil-fenol

[244] A una solución a reflujo de 2,4-di-*terc*-butil-5-nitro-fenol (1.86 g, 7.40 mmol) y formiato de amonio (1.86 g) en etanol (75 mL) se le agregó Pd-5 % en peso sobre carbón activado (900 mg). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 2 horas, se enfrió hasta alcanzar temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. La Celite se lavó con metanol y se concentraron los filtrados combinados para proporcionar 5-amino-2,4-di-*terc*-butil-fenol como un sólido gris (1.66 g, cuant.). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (s, 1H, OH), 6.84 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.39 (s, 2H, NH_2), 1.27 (m, 18H); HPLC ret. time 2.72 min, 10-99 % CH_3CN, 5 min run; ESI-MS 222.4 m/z $[M+H]^+$.

[245] Etapa 5: N-(5-hidroxi-2,4-di-*terc*-butil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida



[246] A una suspensión de ácido 4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (35.5 g, 188 mmol) y HBTU (85.7 g, 226 mmol) en DMF (280 mL) se le agregó Et_3N (63.0 mL, 451 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se volvió homogénea y se dejó agitar durante 10 minutos antes de agregar 5-amino-2,4-di-*terc*-butil-fenol (50.0 g, 226 mmol) en partes pequeñas. La mezcla se dejó agitar durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se volvió heterogénea durante el transcurso de la reacción. Luego de haberse consumido todo el ácido (análisis LC-MS, MH+ 190, 1.71 min), el solvente se retiró al vacío. Se agregó EtOH (alcohol etílico) al material sólido anaranjado para producir una suspensión. La mezcla se agitó en un rotavapor (temperatura de baño 65 ºC) durante 15 min sin colocar el sistema al vacío. Se filtró la mezcla y los sólidos capturados se lavaron con hexanos para proporcionar un sólido blanco que fue el cristalizado de EtOH. Se agregó Et_2O (éter dietílico) al sólido obtenido anteriormente hasta formar una suspensión. La mezcla se agitó en un rotavapor (temperatura de baño 25 ºC) durante 15 minutos sin colocar el sistema al vacío. Se filtró la mezcla y se capturó el sólido. Este procedimiento se llevó a cabo

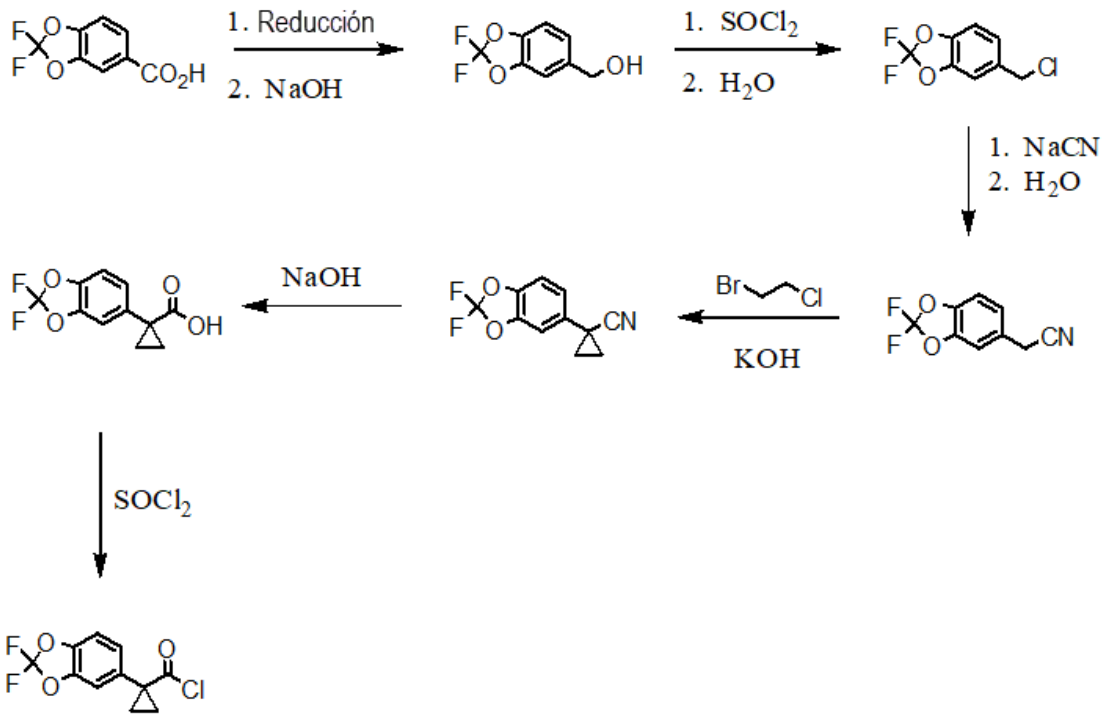
un total de cinco veces. El sólido obtenido después de la quinta precipitación se colocó al vacío durante la noche para proporcionar N-(5-hidroxi-2,4-di-terc-butil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida (38 g, 52 %). HPLC tiempo de ret. 3.45 min, 10-99 % de CH_3CN, ejecución de 5 min; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.88 (s, 1H), 11.83 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.33 (dd, J = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.83-7.79 (m, 1H), 7.76 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.37 (s, 9H); ESI-MS m/z calculado 392.21; hallado 393.3 $[M+H]^+$.

[247]

Síntesis del Compuesto IV: Ácido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico

[248] El Compuesto IV puede prepararse al acoplar un resto de cloruro de ácido con un resto de amina de acuerdo con los Esquemas IV-A a IV-D.

Esquema IV-A. Síntesis del resto de cloruro de ácido.

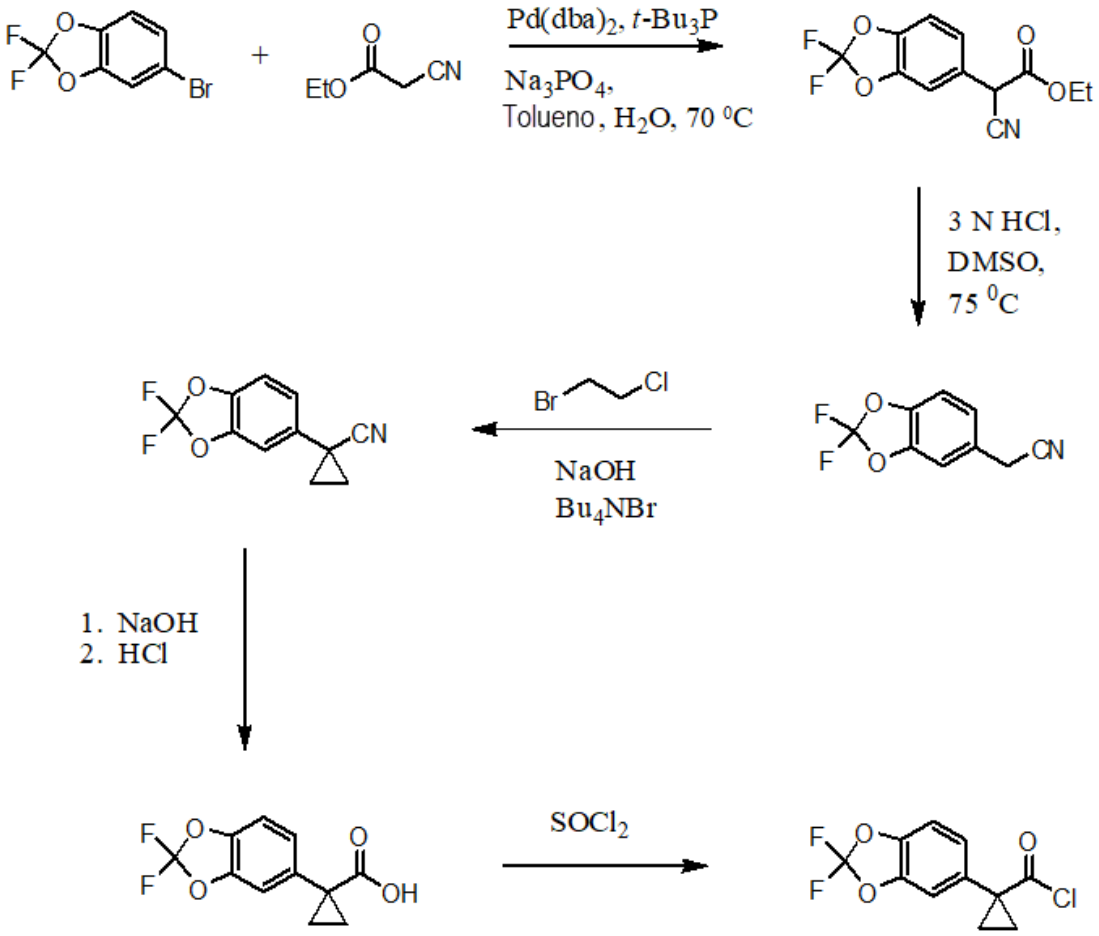


[249] El Esquema IV-A representa la preparación de cloruro de 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarbonilo, que se utiliza en el Esquema IV-C para confeccionar la ligadura de amida del

Compuesto IV.

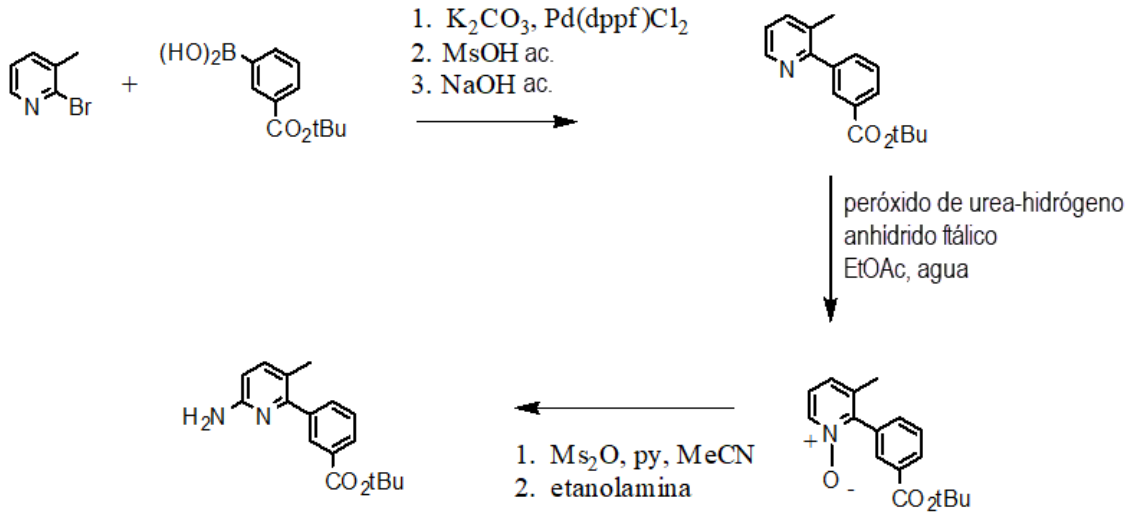
[250] El material inicial, ácido 2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-carboxílico, se encuentra disponible en el mercado de Saltigo (una filial de Lanxess Corporation). La reducción del resto de ácido carboxílico en ácido 2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxole-5-carboxílico al alcohol primario, seguida por la conversión en el cloruro correspondiente mediante el uso de cloruro de tionilo ($SOCl_2$), proporciona 5-(clorometil)-2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol, que luego se convierte en 2-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)acetonitrilo mediante el uso de cianuro de sodio. El tratamiento de 2-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)acetonitrilo con base y 1-bromo-2-cloroetano proporciona 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarbonitrilo. El resto de nitrilo en 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarbonitrilo se convierte en ácido carboxílico mediante el uso de base para proporcionar ácido 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxílico, que se convierte en el cloruro de ácido deseado mediante el uso de cloruro de tionilo.

Esquema IV-B. Síntesis alternativa del resto de cloruro de ácido.



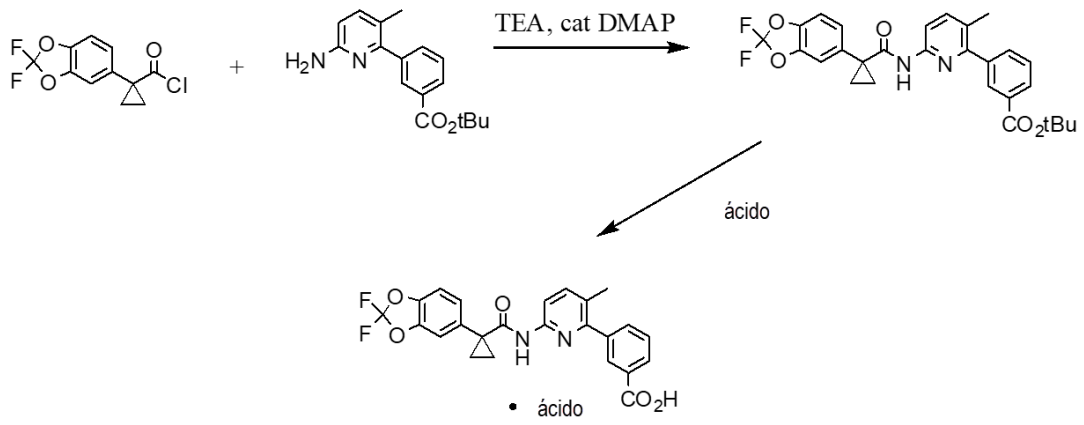
[251] El Esquema IV-B representa una síntesis alternativa del cloruro de ácido necesario. Se acopla 5-bromometil-2,2-difluoro-1,3-benzodioxol con cianoacetato de etilo en presencia de un catalizador de paladio para formar el alfa ciano etil éter correspondiente. La saponificación del resto de éster en el ácido carboxílico proporciona el Compuesto IV de cianoetilo. La alquilación del compuesto de cianoetilo con 1-bromo-2-cloroetano en presencia de base proporciona el compuesto de cianociclopropilo. El tratamiento del compuesto de cianociclopropilo con base proporciona la sal de carboxilato, que se convierte en ácido carboxílico mediante tratamiento con ácido. La conversión del ácido carboxílico en cloruro de ácido se logra luego mediante el uso de un agente de cloración tal como cloruro de tionilo o similares.

Esquema IV-C. Síntesis del resto de amina.



[252] El Esquema IV-C representa la preparación del 3-(6-amino-3-metilpiridin-2-il)benzoato de terc-butilo, que se acopla con cloruro de 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarbonilo en el Esquema IV-C para proporcionar el Compuesto IV. El acoplamiento catalizado por paladio de 2-bromo-3-metilpiridina con ácido 3-(terc-butoxicarbonil)fenilborónico proporciona 3-(3-metilpiridin-2-il)benzoato de terc-butilo, que luego se convierte en el compuesto deseado.

Esquema IV-D. Formación de una sal de ácido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico.



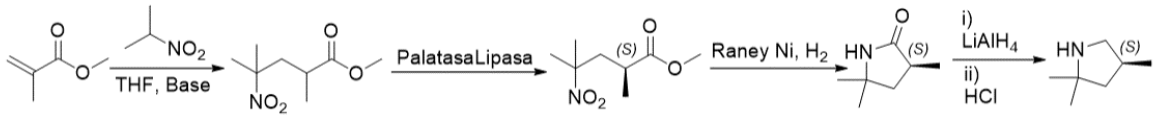
[253] El Esquema IV-D representa el acoplamiento de cloruro de 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarbonilo con 3-(6-amino-3-metilpiridin-2-il)benzoato de terc-butilo mediante el uso

de trietilamina y 4-dimetilaminopiridina para proporcionar inicialmente el éster terc-butílico del Compuesto IV.

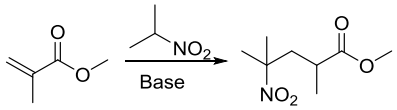
[254] Síntesis de compuestos

[255] Síntesis del Compuesto 1

[256] Parte A: Síntesis de clorhidrato de (4S)-2,2,4-trimetilpirrolidina



[257] Etapa 1: metil-2,4-dimetil-4-nitro-pentanoato



[258] Se agregó tetrahidrofurano (THF, 4.5 L) a un reactor de vidrio de 20 L y se agitó en N_2 a temperatura ambiente. Luego se cargaron en el reactor 2-nitropropano (1.5 kg, 16.83 mol) y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) (1.282 kg, 8.42 mol), y se aumentó la temperatura de la camisa hasta 50 °C. Una vez que el contenido del reactor se acercó a 50 °C, se agregó lentamente metacrilato de metilo (1.854 kg, 18.52 mol) durante 100 minutos. La temperatura de la reacción se mantuvo a 50 ºC o cerca durante 21 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y luego se volvió a transferir al reactor y se diluyó con éter metil terc-butílico (MTBE) (14 L). Se agregó HCl 2 M (7.5 L) y esta mezcla se agitó durante 5 minutos, luego se dejó asentar. Se observaron dos capas transparentes: una fase acuosa amarilla inferior y una fase orgánica verde superior. Se retiró la capa acuosa y se agitó nuevamente la capa orgánica con HCl 2 M (3 L). Después de la separación, se volvieron a combinar los lavados con HCl y se agitaron con MTBE (3 L) durante 5 minutos. Se retiró la capa acuosa y todas las capas orgánicas se combinaron en el reactor y se agitaron con agua (3 L) durante 5 minutos. Luego de la separación, las capas orgánicas se concentraron al vacío para proporcionar un aceite verde turbio. El producto bruto se trató con $MgSO_4$ y se filtró para proporcionar metil-2,4-dimetil-4-nitro-pentanoato como un aceite verde transparente (3.16 kg, 99 % de rendimiento).

[259] ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 3.68 (s, 3H), 2.56 – 2.35 (m, 2H), 2.11 – 2.00 (m, 1H),

1.57 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.19 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

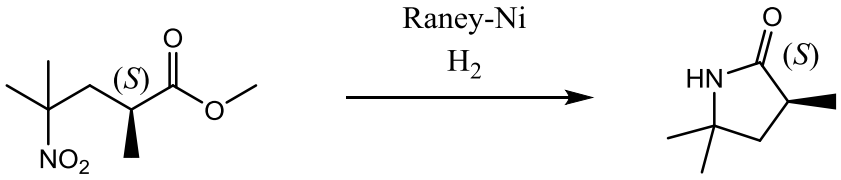
[260] Etapa 2: Síntesis de (2S)-2,4-dimetil-4-nitro-pentanoato de metilo



[261] Se cargó un reactor con agua purificada (2090 L; 10 vol) y luego fosfato potásico monobásico (27 kg, 198.4 moles; 13 g/L para la carga de agua). El pH del contenido del reactor se ajustó hasta pH 6.5 (± 0.2) con solución de carbonato de potasio al 20 % (p/v). El reactor se cargó con metil-2,4-dimetil-4-nitro-pentanoato racémico (209 kg; 1104.6 moles) y Palatasa 20000L lipasa (13 L, 15.8 kg; 0.06 vol).

[262] La mezcla de reacción se ajustó hasta 32 ± 2 ºC y se agitó durante 15-21 horas, y el pH 6.5 se mantuvo mediante el uso de un pH stat con adición automática de solución de carbonato de potasio al 20 %. Cuando el material de partida racémico se convirtió en >98 % ee del enantiómero S, según de determinó mediante GC quiral, se apagó el calentamiento externo. Luego se cargó el reactor con MTBE (35 L; 5 vol) y se extrajo la capa acuosa con MTBE (3 veces, 400-1000L). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con Na_2CO_3 acuoso (4 veces, 522 L, 18 % p/p 2.5 vol), agua (523 L; 2.5 vol) y NaCl acuoso al 10 % (314 L, 1.5 vol). La capa orgánica se concentró al vacío para proporcionar (2S)-2,4-dimetil-4-nitro-pentanoato de metilo como un aceite amarillo móvil (>98 % ee, 94.4 kg; 45 % de rendimiento).

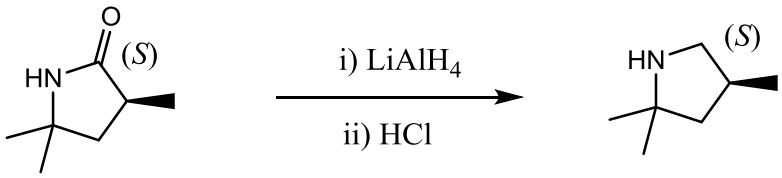
[263] Etapa 3: Síntesis de (*3S*)-3,5,5-trimetilpirrolidin-2-ona



[264] Se purgó con N_2 un reactor de 20 L. El recipiente se cargó en serie con Ni Raney® húmedo, enjugado con agua DI (grado 2800, 250 g), (2S)-2,4-dimetil-4-nitro-pentanoato de metilo (1741 g, 9.2 mol) y etanol (13.9 L, 8 vol). La reacción se agitó 900 rpm y el reactor se purgó con H_2 y se mantuvo a ~2.5 bar. La mezcla de reacción a continuación se calentó a 60 ºC durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró para retirar el níquel Raney, y la torta sólida se enjuagó con etanol (3.5 L, 2

vol). La solución etanólica del producto se combinó con un segundo lote del mismo tamaño y se concentró al vacío para reducir el etanol hasta un volumen mínimo (~1.5 volúmenes). Se agregó heptano (2.5 L) y la suspensión se concentró nuevamente hasta ~1.5 volúmenes. Esto se repitió 3 veces; la suspensión resultante se enfrió a 0-5 ºC, se filtró con succión y se lavó con heptano (2.5 L). El producto se secó al vacío durante 20 minutos y luego se transfirió a bandejas de secado y se secó en un horno de vacío a 40 ºC durante la noche para proporcionar (3S)-3,5,5-trimetilpirrolidin-2-ona como un sólido cristalino blanco (2.042 kg, 16.1 mol, 87 %). ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 6.39 (s, 1H), 2.62 (ddq, J = 9.9, 8.6, 7.1 Hz, 1H), 2.17 (dd, J = 12.4, 8.6 Hz, 1H), 1.56 (dd, J = 12.5, 9.9 Hz, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.20 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

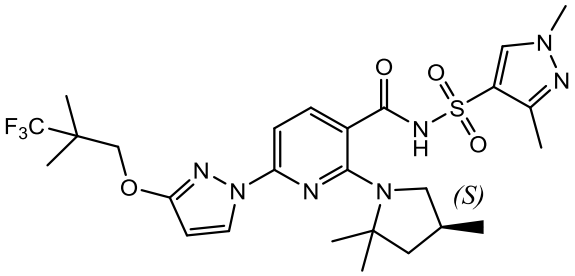
[265] Etapa 4: Síntesis de clorhidrato de (4S)-2,2,4-trimetilpirrolidina

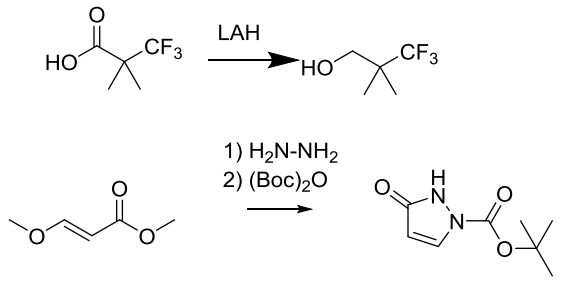


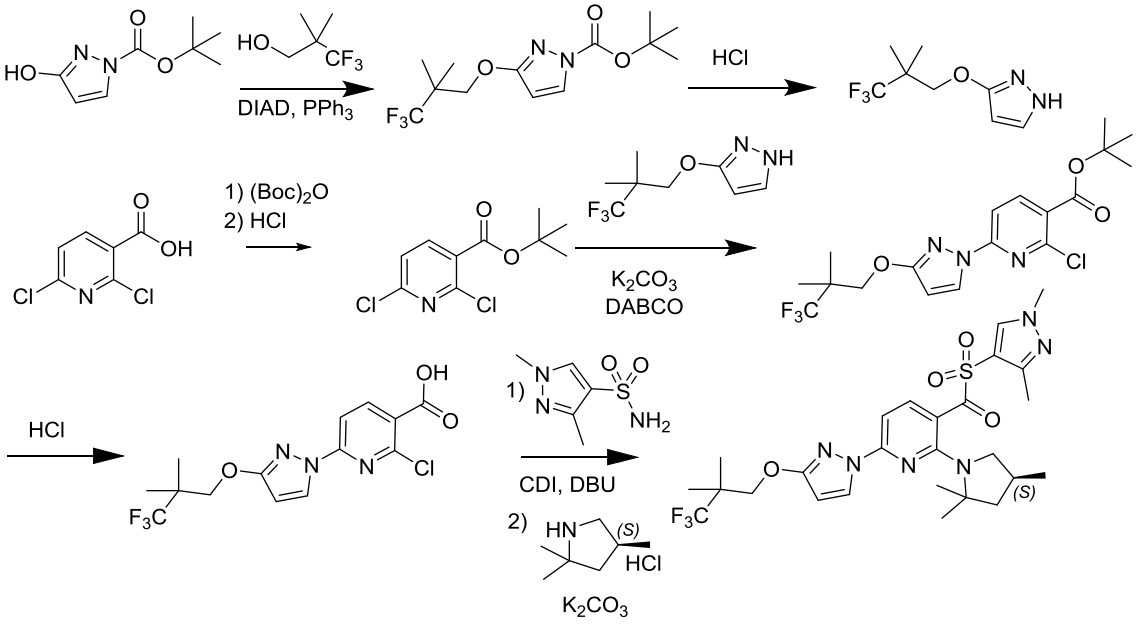
[266] Un reactor de 120 L recubierto con vidrio se cargó con gránulos de hidruro de litio-aluminio (2.5 kg, 66 mol) y THF seco (60 L) y se calentó hasta alcanzar 30 ºC. La suspensión resultante se cargó con *(S)*-3,5,5-trimetilpirrolidin-2-ona (7.0 kg, 54 mol) en THF (25 L) durante 2 horas mientras se mantuvo la temperatura de reacción de 30 a 40 ºC. Luego de completar la adición, la temperatura de reacción se aumentó a 60 - 63 ºC y se mantuvo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a 22 ºC, luego se inactivó cuidadosamente con la adición de acetato de etilo (EtOAc) (1.0 L, 10 moles), seguida por una mezcla de THF (3.4 L) y agua (2.5 kg, 2.0 eq.), y luego una mezcla de agua (1.75 kg) con hidróxido de sodio acuoso al 50 % (750 g, 2 equiv. de agua con 1.4 equiv. de hidróxido de sodio con respecto a aluminio), seguida por 7.5 L de agua. Luego de completar la adición, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se retiró el sólido mediante filtración y se lavó con THF (3 x 25 L). El filtrado y los lavados se combinaron y trataron con 5.0 L (58 moles) de HCl acuoso al 37 % (1.05 equiv.) mientras se mantuvo la temperatura por debajo de 30 °C. La solución resultante se concentró mediante destilación al vacío hasta convertirse en una suspensión. Se agregó isopropanol (8 L) y la solución se concentró casi hasta secarse mediante destilación al vacío. Se agregó isopropanol (4 L), y el producto se suspendió al calentar hasta alrededor de 50 ºC. Se agregó MTBE (6 L) y la suspensión se enfrió a 2-5 ºC. El producto se recogió mediante filtración y se enjuagó con 12 L de MTBE, y se secó en un horno al vacío

(55 ºC/300 torr/purga de N_2) para proporcionar (4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidina•HCl como un sólido cristalino blanco (6.21 kg, 75 % de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 9.34 (br d, 2H), 3.33 (dd, *J* = 11.4, 8.4 Hz, 1H), 2.75 (dd, *J* = 11.4, 8.6 Hz, 1H), 2.50 – 2.39 (m, 1H), 1.97 (dd, *J* = 12.7, 7.7 Hz, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.38 (dd, *J* = 12.8, 10.1 Hz, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.05 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

[267] Parte B: Preparación de *N*-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]-2-[(*4S*)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida (Compuesto 1)

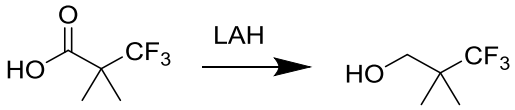






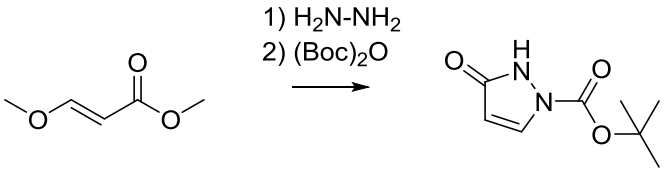
[268] Preparación de los materiales de partida:

[269] 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propan-1-ol



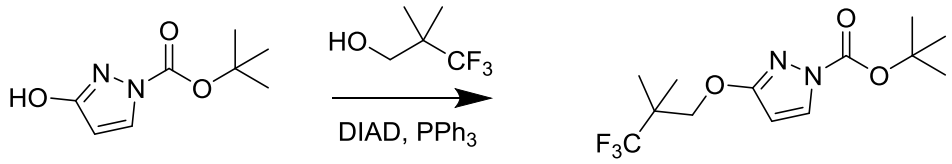
[270] Un matraz de 1 L de fondo redondo de 3 bocas se equipó con un agitador mecánico, un baño refrigerante, un embudo de adición y una sonda de temperatura J-Kem. El recipiente se cargó con gránulos de hidruro de litio-aluminio (LAH) (6.3 g, 0.1665 mol) en una atmósfera de nitrógeno. Luego se cargó el recipiente con tetrahidrofurano (200 mL) en una atmósfera de nitrógeno. Se dejó agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 0.5 horas para permitir que se disolvieran los gránulos. Luego se cargó el baño de enfriamiento con hielo triturado en agua y la temperatura de reacción se bajó a 0 ºC. El embudo de adición se cargó con una solución de ácido 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propanoico (20 g, 0.1281 mol) en tetrahidrofurano (60 mL) y la solución amarillo claro transparente se agregó por goteo durante 1 hora. Luego de completar la adición, la mezcla se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se continuó agitando durante 24 horas. La suspensión se enfrió a 0 ºC con hielo triturado-agua en el baño refrigerante y luego se inactivó mediante la adición muy lenta por goteo de agua (6.3 ml), seguida por solución de hidróxido de sodio (15 % en peso; 6.3 mL) y luego, finalmente, con agua (18.9 mL). La temperatura de reacción de la suspensión blanca resultante se registró a 5 ºC. La suspensión se agitó a ~5 ºC durante 30 minutos y luego se filtró a través de una capa de 20 mm de Celite. Se lavó la torta de filtración con tetrahidrofurano (2 x 100 mL). El filtrado se secó sobre sulfato de sodio (150 g) y luego se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida para proporcionar un aceite incoloro transparente (15 g) que contenía una mezcla del producto 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propan-1-ol en THF (73 % en peso del producto ~10.95 g y 27 % en peso de THF según se determinó mediante 1H-NMR). El destilado de la evaporación giratoria se destiló a presión atmosférica mediante el uso de una columna Vigreux de 30 cm para proporcionar 8.75 g de un residuo que contenía 60 % en peso de THF y 40 % en peso de producto (~3.5 g). La cantidad total estimada de producto es 14.45 g (79 % de rendimiento). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 4.99 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.38 (dd, J = 5.8, 0.9 Hz, 2H), 1.04 (d, J = 0.9 Hz, 6H).

[271] 3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo



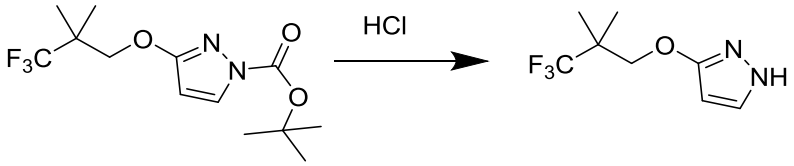
[272] Se encendió un reactor controlado Syrris de 50 L y la camisa se fijó a 20 ºC, con agitación a 150 rpm, condensador de reflujo (10 ºC) y purga de nitrógeno. Se agregó MeOH (2.860 L) y (E)-3-metoxiprop-2-enoato de metilo (2.643 kg, 22.76 mol) y se cubrió el reactor. La reacción se calentó hasta una temperatura interna de 40 ºC y se ajustó el sistema para mantener la temperatura de la camisa a 40 ºC. Se agregó hidrato de hidrazina (1300 g de 55 % p/p, 22.31 mol) por partes a través de un embudo de adición durante 30 minutos. La reacción se calentó a 60 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta 20 °C y se agregó trietilamina (2.483 kg, 3.420 L, 24.54 mol) por partes (exotérmica), manteniendo la temperatura de la reacción <30 ºC. Se agregó por partes una solución de anhídrido Boc (dicarbonato de di-terc-butilo) (4.967 kg, 5.228 L, 22.76 mol) en MeOH (2.860 L) mientras se mantuvo la temperatura <45 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 16 horas. La solución de reacción se concentró parcialmente para retirar el MeOH, lo que dio como resultado un aceite ámbar claro transparente. El aceite resultante se transfirió al reactor de 50 L, se agitó y se agregó agua (7.150 L) y heptano (7.150 L). Las adiciones provocaron que se precipitara una pequeña cantidad de producto. La capa acuosa se drenó en un contenedor limpio y la interfaz y la capa de heptano se filtraron para separar el sólido (producto). La capa acuosa se transfirió nuevamente al reactor y el sólido recogido se volvió a colocar en el reactor y se mezcló con la capa acuosa. Se agregó un embudo de goteo al reactor, se cargó con ácido acético (1.474 kg, 1.396 L, 24.54 mol) y luego comenzó la adición por goteo de ácido. La camisa se fijó a 0 ºC para absorber la exotermia de la inactivación. Luego de la adición (pH=5), la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. El sólido se recogió mediante filtración y se lavó con agua (7.150 L), se lavó una segunda vez con agua (3.575 L) y se extendió en seco. El sólido cristalino se recogió del filtro, se colocó en un matraz rotavapor de 20 L y se agregó heptano (7.150 L). La mezcla se suspendió a 45 ºC durante 30 minutos y luego se retiraron por destilación 1-2 volúmenes de solvente. Se filtró la suspensión en el matraz rotavapor y los sólidos se lavaron con heptano (3.575 L) y se extrajeron en seco. El sólido se secó adicionalmente al vacío (50 ºC, 15 mbar) para proporcionar 5-oxo-1H-pirazol-2-carboxilato de terc-butilo (2921 g, 71 %) como un sólido cristalino, grueso. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.95 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 5.90 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 1.54 (s, 9H).

[273] Etapa A: 3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo



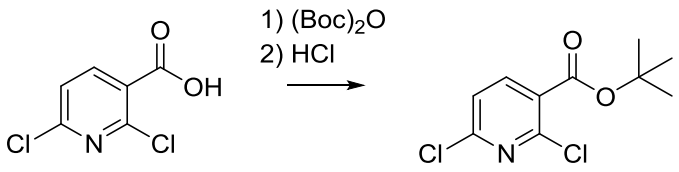
[274] Una mezcla de 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propan-1-ol (10 g, 70.36 mmol) y 3-hidroxipirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (12.96 g, 70.36 mmol) en tolueno (130 mL) se trató con trifenilfosfina (20.30 g, 77.40 mmol), seguida por N-isopropoxicarboniliminocarbamato de isopropilo (14.99 mL, 77.40 mmol) y la mezcla se agitó a 110 ºC durante 16 horas. La solución amarilla se concentró a presión reducida, se diluyó con heptano (100 mL) y el óxido de trifenilfosfina precipitado se extrajo mediante filtración y se lavó con heptano/tolueno 4:1 (100 mL). Se evaporó el filtrado amarillo y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con un gradiente lineal de acetato de etilo en hexano (0-40 %) para proporcionar 3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (12.3 g, 57 %) como un sólido blancuzco. ESI-MS *m/z* calc. 308.13477, hallado 309.0 (M+1) $^{+}$; tiempo de retención: 1.84 minutos. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.10 (*d*, J = 3.0 Hz, 1H), 6.15 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 1.55 (s, 9H), 1.21 (s, 6H).

[275] Etapa B: 3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)-1H-pirazol



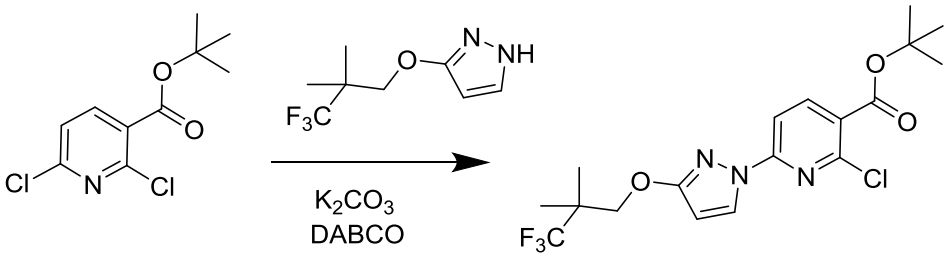
[276] 3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (13.5 g, 43.79 mmol) con cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (54.75 mL, 219.0 mmol) y la mezcla se agitó a 45 ºC durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó hasta secarse y se extrajo el residuo con NaOH acuoso 1 M (100 ml) y éter metil terc-butílico (100 ml), se lavó con salmuera (50ml) y se extrajo con éter metil terc-butílico (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y evaporaron para proporcionar 3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)-1H-pirazol (9.0 g, 96 %) como un sólido blancuzco ceroso. ESI-MS *m/z* calc. 208.08235, hallado 209.0 (M+1) $^{+}$; tiempo de retención: 1.22 minutos. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.91 (s, 1H), 7.52 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.69 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 1.19 (s, 6H).

[277] Etapa C: 2,6-dicloropiridin-3-carboxilato de *terc*-butilo



[278] Una solución de ácido 2,6-dicloropiridin-3-carboxílico (10 g, 52.08 mmol) en THF (210 mL) se trató de forma sucesiva con dicarbonato de di-terc-butilo (17 g, 77.89 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (3.2 g, 26.19 mmol) y se dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente. En este momento, se agregó HCl 1N (400 mL) y la mezcla se agitó vigorosamente durante alrededor de 10 minutos. El producto se extrajo con acetato de etilo (2x300 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (300 mL) y salmuera (150 mL), y se secaron en sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para proporcionar 12.94 g (96 % de rendimiento) de 2,6-dicloropiridin-3-carboxilato de terc-butilo como un aceite incoloro. ESI-MS *m/z* calc. 247.01668, hallado 248.1 (M+1) $^{+}$; tiempo de retención: 2.27 minutos. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm 1.60 (s, 9H), 7.30 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.05 (d, *J*=8.2 Hz, 1H).

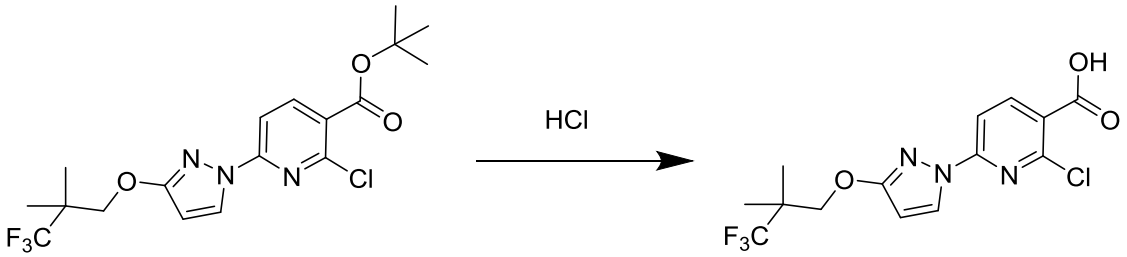
[279] Etapa D: 2-cloro-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilato de *terc*-butilo



[280] A una solución de 2,6-dicloropiridin-3-carboxilato de *terc*-butilo (10.4 g, 41.9 mmol) y 3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)-1H-pyrazol (9.0 g, 41.93 mmol) en DMF (110 mL) se le agregó carbonato de potasio (7.53 g, 54.5 mmol) y 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (706 mg, 6.29 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se enfrió la suspensión cremosa en un baño de agua helada y se agregó lentamente agua fría (130 mL). La suspensión espesa se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se filtró y se lavó con abundante agua para proporcionar 2-cloro-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilato de *terc*-butilo (17.6 g, 99 %) como un sólido

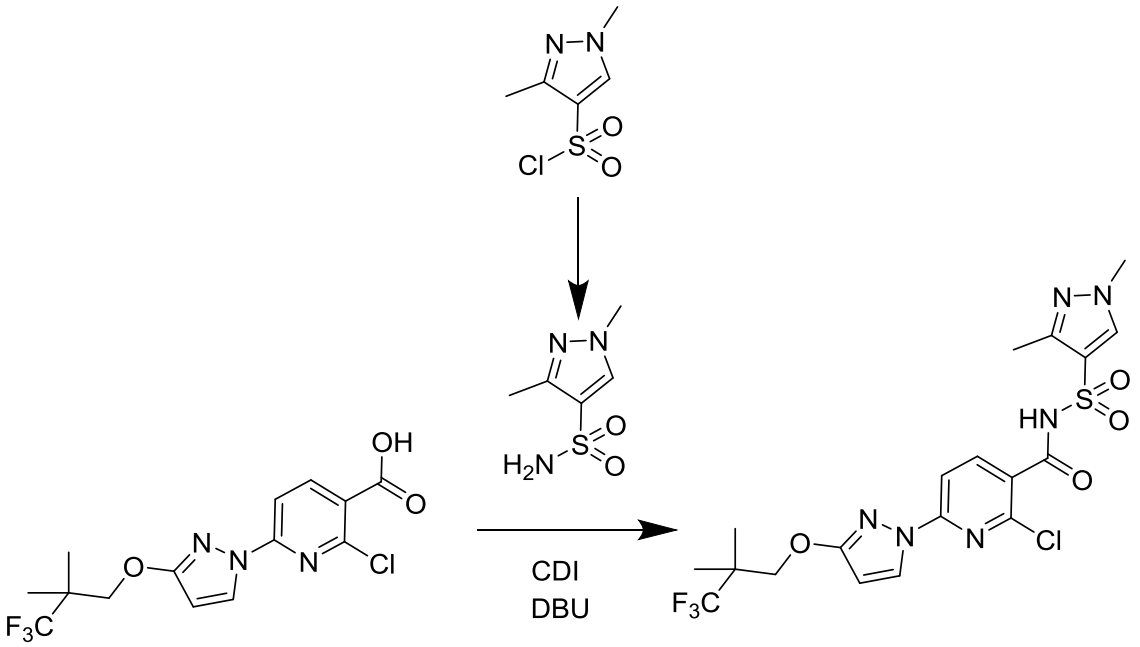
blancuzco. ESI-MS *m/z* calc. 419.12234, hallado 420.0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.36 minutos. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.44 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 1.57 (s, 9H), 1.24 (s, 6H).

[281] Etapa E: Ácido 2-cloro-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxílico



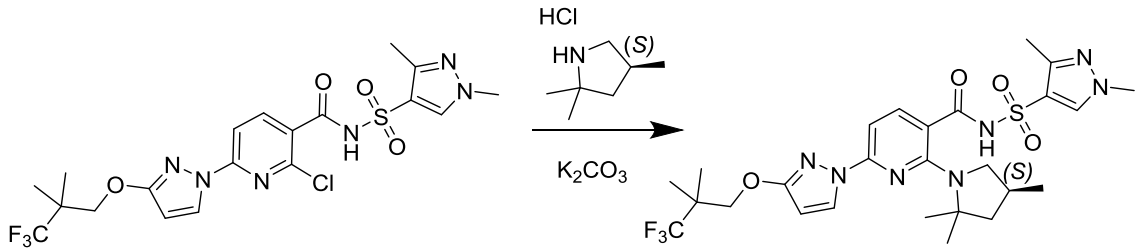
[282] Se suspendió 2-cloro-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilato de terc-butilo (17.6 g, 40.25 mmol) en isopropanol (85 mL), se trató con ácido clorhídrico (34 mL de 6 M, 201 mmol) y se calentó a reflujo durante 3 horas (se incorporó en la solución casi completamente a reflujo y comenzó a precipitarse nuevamente). La suspensión se diluyó con agua (51 mL) a reflujo y se dejó enfriar a temperatura ambiente con agitación durante 2.5 horas. Se recolectó el sólido mediante filtración, se lavó con isopropanol/agua 1:1 (50 mL), abundante agua y se secó en una cuba de secado al vacío a 45-50 ºC con una fuga de nitrógeno durante la noche para proporcionar ácido 2-cloro-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxílico (13.7 g, 91 %) como un sólido blancuzco. ESI-MS *m/z* calc. 363.05975, hallado 364.0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.79 minutos. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.61 (s, 1H), 8.44 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 1.24 (s, 6H).

[283] Etapa F: 2-cloro-*N*-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida



[284] Se combinó ácido 2-cloro-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]pyridin-3-carboxílico (100 mg, 0.2667 mmol) y CDI (512 mg, 3.158 mmol) en THF (582.0 µL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Mientras tanto, se combinó cloruro de 1,3-dimetilpirazol-4-sulfonilo (62 mg, 0.3185 mmol) con amoníaco (en metanol) en un vial separado, y se formó instantáneamente un sólido blanco. Luego de agitar durante 20 minutos más, se extrajeron los volátiles mediante evaporación, y se agregó 1 mL de diclorometano al residuo sólido, y también se evaporó. Luego se agregó DBU (100 µL, 0.6687 mmol) y la mezcla se agitó a 60 ºC durante 5 minutos, luego se agregó THF (1 mL), que se evaporó posteriormente. Luego se agregó el contenido del vial que contenía el ácido carboxílico activado con CDI en THF al vial que contenía la sulfonamida formada recientemente y DBU, y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con 10 mL de acetato de etilo y se lavó con 10 mL de solución de ácido cítrico (1 M). Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (2 x 10 mL) y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio, y se concentraron para proporcionar el producto como un sólido blanco (137 mg, 99 %) que se utilizó en la etapa posterior sin purificación adicional. ESI-MS m/z calc. 520.09076, hallado 521.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.68 minutos.

[285] Etapa G: *N*-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]-2-[(*4S*)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida

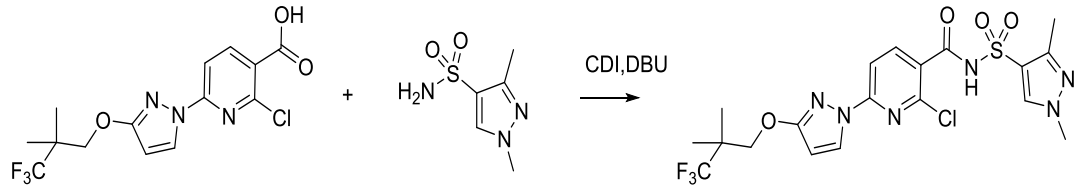


[286] Se combinó 2-cloro-N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (137 mg, 0.2630 mmol), (*4S*)-2,2,4-trimetilpirrolidina (sal de clorhidrato) (118 mg, 0.7884 mmol) y carbonato de potasio (219 mg, 1.585 mmol) en DMSO (685.0 µL) y la mezcla se calentó a 130 °C durante 16 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregó 1 mL de agua. Después de agitar durante 15 minutos, se dejó reposar el contenido del vial, la parte líquida se extrajo mediante pipeta y los sólidos restantes se disolvieron con 20 mL de acetato de etilo y se lavaron con ácido cítrico 1 M (15 mL). Se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa dos veces más con 15 mL de acetato de etilo. Se combinaron los orgánicos, se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se concentraron. El sólido resultante se purificó adicionalmente mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol en diclorometano (0-10 %) para proporcionar *N*-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]-2-[(*4S*)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]pyridin-3-carboxamida (72 mg, 41 %) como un sólido blanco. ESI-MS m/z calc. 597.2345, hallado 598.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.1 minutos. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.36 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.17 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.56 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 2.41 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.18 (dd, *J* = 12.4, 6.1 Hz, 1H), 1.87 (dd, *J* = 11.7, 5.5 Hz, 1H), 1.55 (d, *J* = 11.2 Hz, 6H), 1.42 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 1.23 (s, 6H), 0.81 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

[287] Etapas F y G alternativas:

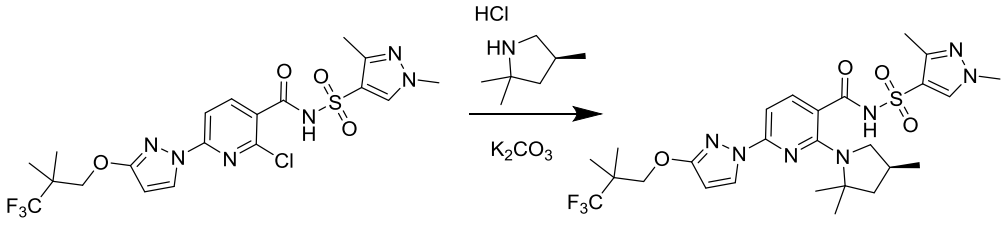
[288] Etapa F alternativa: 2-cloro-N-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-6-(3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

[289]

[290] 

[291] A una suspensión de ácido 2-cloro-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]piridina-3-carboxílico (20.0 g, 53.89 mmol) en THF (78.40 ml) se agregó carbonildiimidazol sólido (aproximadamente 10.49 g, 64.67 mmol) en porciones y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente (se observó una ligera exotermia de 18-21 ° C). Después de 1 h, se añadió 1,3-dimetilpirazol-4-sulfonamida sólida (aproximadamente 11.33 g, 64.67 mmol), seguido de DBU (aproximadamente 9.845 g, 9.671 mL, 64.67 mmol) en dos porciones iguales durante 1 minuto (exotermia de 19 a 35 ° C). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (118 ml) y luego con HCl (aproximadamente 107.8 ml de 2 M, 215.6 mmol). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (78 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (39.2 ml), luego salmuera (40 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. La espuma resultante se cristalizó en una mezcla 1:1 de isopropanol:heptano (80 ml) para proporcionar 2-cloro-N-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-6-(3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)-1H-pirazol-1-il)nicotinamida (26.1 g, 93 %) como un sólido blanco. ESI-MS *m/z* calc. 520.0, encontrado 520.9 $(M+1)^+$; Tiempo de retención: 1.83 minutos.

[292] Etapa G alternativa: (1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridina-3-carboxamida

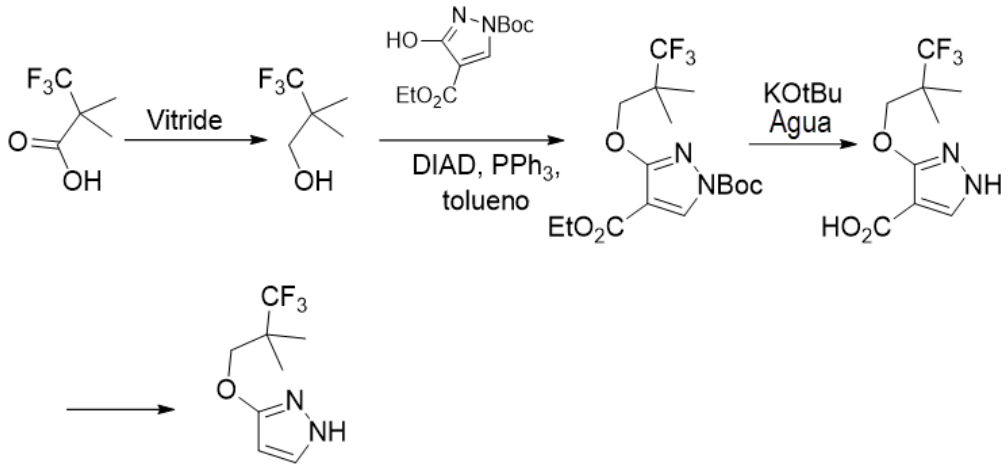
[293] 

[294] 2-cloro-N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]piridina-3-carboxamida (20.0 g, 38.39 mmol), (4S)-2,2,4-trimetilpirrolidina (sal de clorhidrato) (aproximadamente 14.36 g, 95.98 mmol) y K2CO3 (aproximadamente 26.54 g, 192.0 mmol) se combinaron en DMSO (80.00 mL) y 1,2-dietoxietano (20.00 mL) en un matraz de 500 mL con condensador de reflujo. La mezcla de reacción se calentó a 120 ºC durante 16 h, luego se enfrió a

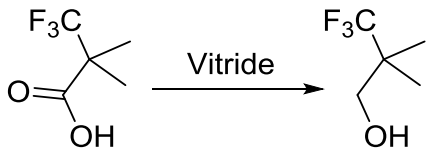
temperatura ambiente. La reacción se diluyó con DCM (200.0 ml) y HCl (aproximadamente 172.8 ml de 2 M, 345.5 mmol); pH acuoso~1. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (100.0 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (100.0 ml) (3 x) y se secaron (Na2SO4) para proporcionar una solución ámbar. La solución se filtró a través de un lecho de gel de sílice cargado con DCM (80 g; 4 g/g) y se lavó con 20 % de EtOAc/DCM (5 x 200 ml). Los filtrados/lavados combinados se concentraron para proporcionar 22.2 g de un polvo blanquecino. El polvo se suspendió en MTBE (140 ml) durante 30 min. El sólido se recogió por filtración (papel/vidrio sinterizado) para proporcionar 24 g después del secado al aire. El sólido se transfirió a una placa de secado y se secó al vacío (40 °C/200 torr/N2 de sangrado) durante la noche para proporcionar 20.70 g (90 %) de un polvo blanco. ESI-MS m/z calc. 597.2345, encontrado 598.0 (M+1) +; Tiempo de retención: 2.18 minutos.

[295] ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 13.85 (s, 1H), 8.30 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.44 (dd, J = 10.3, 8.4 Hz, 1H), 3.09 (dd, J = 10.3, 7.8 Hz, 1H), 2.67 – 2.52 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.12 (dd, J = 12.3, 7.8 Hz, 1H), 1.70 (dd, J = 12.4, 9.6 Hz, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.27 (s, 6H), 1.20 (d, 3H).

[296] Síntesis alternativa de 3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)-1H-pirazol

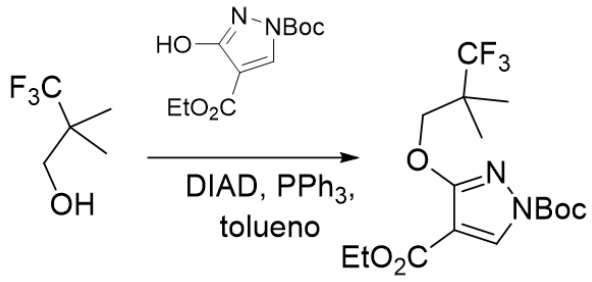


Etapa 1: Preparación de 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropan-1-ol



A un reactor se le cargó tolueno (300 mL) y ácido 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropanoico (30 g, 192.2 mmol), se tapó y se purgó en nitrógeno. Se fijó la reacción para controlar la temperatura interna a 40 ºC. Se midió una solución de Vitride (65 % en tolueno, aproximadamente 119.6 g de 65 % p/p, 115.4 mL de 65 % p/p, 384.4 mmol) y se ajustó para agregarse mediante jeringa y se comenzó la adición a 40 ºC, con la temperatura de adición objetivo entre 40 y 50 ºC. La reacción se agitó a 40 ºC durante 90 minutos. La reacción se enfrió a 10 ºC, luego se inactivó el Vitride restante con una adición lenta de agua (6 mL). Se agregó una solución de NaOH acuoso al 15 % (30 mL) por partes y se precipitaron los sólidos a la mitad de la adición de la base. Se agregó agua (60.00 mL). Se calentó la mezcla a 30 ºC y se mantuvo durante al menos 15 minutos. La mezcla se enfrió luego a 20 ºC y se extrajo la capa acuosa. La capa orgánica se lavó con agua (60 mL x 3) y luego se lavó con salmuera (60 mL). La capa orgánica lavada se secó en Na_2SO_4, seguido por $MgSO_4$. La mezcla se filtró a través de Celite, la torta se lavó con tolueno (60.00 mL) y se extrajo en seco. El producto 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propan-1-ol (22.5 g, 82 %) se obtuvo como una solución incolora transparente.

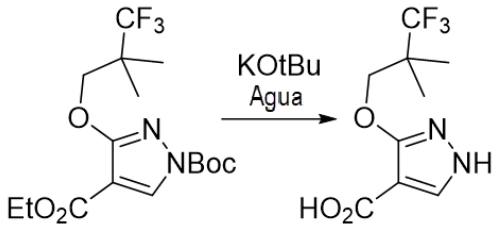
Etapa 2: Preparación de 4-etil 3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)-1H-pirazol-1,4-dicarboxilato de 1-(terc-butilo)



A un reactor se le cargó una solución de 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropan-1-ol (17.48 g, 123.0 mmol) en tolueno (250g), 4-etil 3-hidroxi-1H-pirazol-1,4-dicarboxilato de 1-(terc-butilo) (30.0 g, 117.1 mmol) y PPh_3 (35.33 g, 134.7 mmol). Se calentó la reacción a 40 ºC. Se pesó DIAD (26.09 mL, 134.7 mmol) y se colocó en una jeringa y se agregó durante 10 minutos, manteniendo a la vez la temperatura interna entre 40 y 50 ºC. Luego se calentó la reacción a 100 ºC durante 30 minutos. Luego de mantenerla a 100 ºC durante 30 minutos se completó la reacción, y la mezcla se enfrió a 70 ºC durante 15 minutos. Se agregó heptano (180.0 mL) y se enfrió la camisa a 15 ºC durante 1 hora. (TPPO comenzó a cristalizarse a ~35 ºC). La mezcla se agitó a 15 ºC y se filtró (rápidamente), se lavó la torta con una solución premezclada de tolueno (60 mL) y heptano (60 mL), y luego se extendió en seco. La solución

transparente se concentró hasta formar un sólido ceroso (45 ºC, vacío, rotavapor). Se obtuvieron 53.49 g de 4-etil 3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)-1H-pirazol-1,4-dicarboxilato de 1-(terc-butilo) en bruto como un sólido ceroso, (~120 % de masa teórica recuperada).

Etapa 3: Preparación de ácido 3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)-1H-pirazol-4-carboxílico



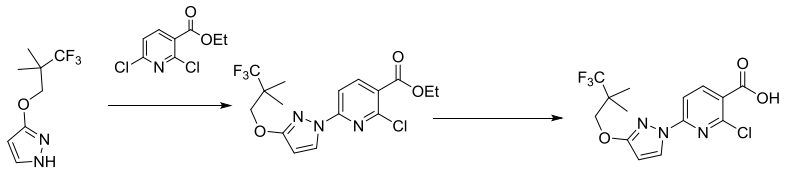
Se preparó una solución de 4-etil 3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)-1H-pirazol-1,4-dicarboxilato de 1-(terc-butilo) (50.0 g, 131 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (500 mL) en un reactor y se agitó a 40 ºC. Luego se agregaron partes de KOt-Bu (80.85 g, 720.5 mmol) durante 30 minutos. La adición fue exotérmica. Luego de 20 53.49 g, la UPLC-MS mostró una extracción completa del grupo Boc, de forma que se agregó agua (3.53 g, 3.53 mL, 196 mmol) por goteo mediante jeringa durante 20 minutos para mantener la temperatura de la reacción entre 40-50 ºC. La mezcla se agitó luego durante 17 horas para completar la reacción. La mezcla se enfrió luego a 20 ºC y se agregó agua (400 mL). Se detuvo la agitación y se separaron las capas. El producto deseado de la capa acuosa se devolvió al reactor y se descartó la capa orgánica. Se lavó la capa acuosa con 2-Me-THF (200 mL). Se agregó isopropanol (50. mL), seguido por la adición por goteo de Hcl acuoso (131 mL de 6.0 M, 786.0 mmol) para ajustar el pH a <3 y mantener a la vez la temperatura por debajo de 30 ºC. El sólido resultante se aisló luego mediante filtración y la torta de filtración se lavó con agua (100 mL) y se extendió en seco hasta obtener una torta pegajosa. Luego se secaron los sólidos al vacío a 55 ºC para proporcionar ácido 3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)-1H-pirazol-4-carboxílico (23.25 g) como un sólido blancuzco fino.

[297] Etapa 4: Preparación de 3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)-1H-pirazol

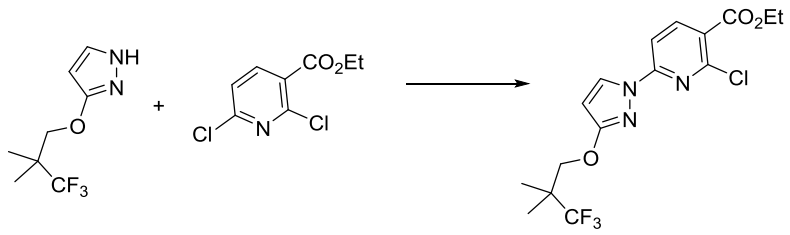
Se agregó a un reactor ácido 3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)-1H-pirazol-4-carboxílico (1.0 equiv), seguido por DMF (6.0 vol, 2.6 equiv. peso). La mezcla se agitó a 18 – 22 ºC. Se cargó DBU (0.2 equiv.) a la mezcla de reacción a una velocidad de aproximadamente 45 mL/min. Luego se elevó la temperatura de la reacción a 98 – 102 ºC en el transcurso de 45 minutos. Se agitó la mezcla de reacción a 98 – 102 ºC

durante no menos de 10 horas. Luego se enfrió la mezcla de reacción a -2 ºC – 2 ºC durante aproximadamente 1 hora y se utilizó sin aislamiento para proporcionar 2-cloro-6-(3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)-1H-pirazol-1-il)nicotinato de etilo.

[298] Procedimiento alternativo para la preparación de ácido 2-cloro-6[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxílico

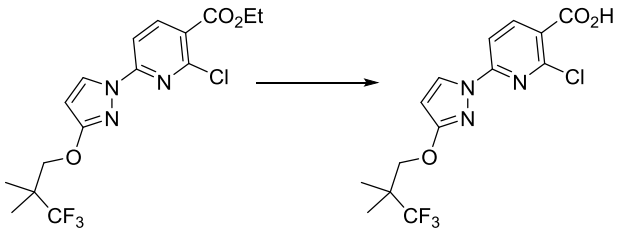


[299] Etapa 1. 2-cloro-6-(3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)-1H-pirazol-1-il)nicotinato de etilo



[300] Se trató una solución de 2,6-dicloronicotinato de etilo (256 g, 1.16 mol) y 3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)-1H-pirazol (242 g, 1.16 mol) en DMF (1.53 L) con carbonato de potasio (209 g, 1.51 mol) y DABCO (19.6 g, 174 mmol). La suspensión resultante se agitó, se permitió que produjera una exotermia de 14 a 25 ºC y luego se mantuvo a 20 – 25 ºC con enfriamiento externo durante 3 días. La suspensión se enfrió a menos de 10 ºC cuando se agregó agua (2.0 L) en una corriente leve mientras se mantenía la temperatura por debajo de 25 ºC. Después de que la adición se completó, la suspensión se agitó durante otra hora. El sólido se recolectó mediante filtración (polipad/vidrio sinterizado) y la torta de filtro se lavó con agua (2 x 500 mL) y se secó con succión durante 2 h para proporcionar 2-cloro-6-(3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)-1H-pirazol-1-il)nicotinato de etilo (512 g; rendimiento de 113 %) humedecido con agua como un polvo blanco que se utilizó sin etapas adicionales en la reacción posterior.

[301] Etapa 2. Ácido 2-cloro-6-(3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)-1h-pirazol-1-il)nicotínico



[302] El 2-cloro-6-(3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)-1H-pirazol-1-il)nicotinato de etilo humedecido con agua (455 g, 1.16 mol; rendimiento asumido de 100 % a partir de la etapa anterior) en EtOH (1.14 L) y THF (455 mL) se agitó a temperatura ambiente (17 ºC) cuando se agregó NaOH 1M (1.16 L, 1.16 mol). La mezcla de reacción produjo exotermia a 30 ºC y se calentó adicionalmente a 40 ºC durante 2 h. La solución se inactivó con HCl 1M (1.39 L, 1.39 mol), lo que tuvo como resultado una precipitación inmediata que se espesó cuando se agregó el ácido. Se permitió que la suspensión cremosa se enfriara a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. El sólido se recolectó mediante filtración (polipad/vidrio sinterizado). La torta de filtrado se lavó con agua (2 x 500 mL). La torta de filtrado se secó mediante succión durante 1 h pero se mantuvo húmeda. El sólido húmedo se transfirió a un matraz Buchi de 10 L para secado adicional (50 ºC/20 torr), pero no fue eficaz. Se intentó secar adicionalmente con i-PrOH pero también fue ineficaz. El secado se logró luego de que el sólido húmedo se rellenó con i-PrOAc (3 L), la suspensión se calentó a 60 ºC (homogenización) y se volvió a concentrar hasta el secado (50 ºC/20 torr) para proporcionar ácido 2-cloro-6-(3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)-1h-pirazol-1-il)nicotínico seco (408 g; rendimiento 97 % para dos etapas) como un polvo blanco fino. El producto se secó adicionalmente en un horno de vacío (50 ºC/10 torr/fuga de N2) durante 2 h pero se observó pérdida de peso marginal. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.64 (s, 1H), 8.49 – 8.36 (m, 2H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 1.24 (s, 6H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) δ -75.2. Análisis KF: agua al 0.04 %.

2. Preparación de la Forma A del Compuesto 1

[303] La Forma cristalina A del Compuesto 1 se obtuvo como resultado de la siguiente síntesis. Se combinó 2-cloro-*N*-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (108 g, 207.3 mmol), (*4S*)-2,2,4-trimetilpirrolidina (sal de clorhidrato) (77.55 g, 518.2 mmol) con K_2CO_3 (143.2 g, 1.036 mol) en DMSO (432.0 mL) y 1,2-dietoxietano (108.0 mL) en un matraz de fondo redondo de 1 L con un condensador a reflujo. La suspensión resultante se calentó a 120 ºC y se agitó a temperatura durante la noche. La reacción se diluyó con DCM (1.080 L) y

se agregó lentamente HCl (933.0 mL de 2 M, 1.866 mol). Se separaron las fases líquidas y la fase acuosa se extrajo con DCM (540.0 mL). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con agua (540.0 mL) (3 x) y luego se secaron (Na_2SO_4) para proporcionar una solución de color ámbar. Se agregó gel de sílice (25 g) y luego se extrajo por filtración el agente de secado/gel de sílice. Se lavó la torta de filtración con DCM (3 x 50 mL). Se combinaron las fases orgánicas y se concentraron (40 ºC/40 torr) para proporcionar *N*-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida en bruto (198.6 g, 160 % teoría) como un sólido blancuzco. El sólido se diluyó con MTBE (750 mL), se calentó a 60 ºC (temperatura externa) y se mezcló para formar una suspensión homogénea. La suspensión se enfrió a 30 ºC con agitación y se recolectó el sólido mediante filtración, se secó al aire y se secó al vacío para proporcionar el Compuesto 1 (111.1 g; 90 %) como un polvo blanco fino.

[304] También se obtuvo la Forma cristalina A del Compuesto 1 a través del siguiente procedimiento. Se calentó una suspensión del Compuesto 1 (150.0 g, 228.1 mmol) en iPrOH (480 mL) y agua (120 mL) a 82 ºC para obtener una solución. La solución se enfrió con un controlador J-Kem a una velocidad de enfriamiento de 10 ºC/h. Luego de que la temperatura llegara a 74 ºC, la solución se colocó con una muestra del Compuesto 1 en la Forma cristalina A. La cristalización se produjo de forma inmediata. La solución se enfrió a 20 ºC. Se recolectó el sólido mediante filtración, se lavó con i-PrOH (2 x 75 mL), se secó al aire mediante succión y se secó al vacío (55 °C/300 torr/fuga de N_2) para proporcionar el Compuesto 1, Forma A (103.3 g) como un polvo blanco. La muestra se enfrió a ~5 ºC, se dejó agitar durante 1 hora y luego se recolectó el sólido mediante filtración (papel/vidrio sinterizado). La torta de filtración se lavó con i-PrOH (75 mL) (2 x), se secó al aire mediante succión y se secó al aire en una placa de secado (120.6 g mayormente secos), se secó al vacío (55 ºC/300 torr/fuga de N2) durante 4 horas y luego a TA durante la noche. El secado durante la noche proporcionó 118.3 g (87 % de rendimiento) de un polvo blanco.

[305] ***Preparación de la Forma cristalina M del Compuesto 1 (solvato de metanol del Compuesto 1)***

[306] Se agregó el Compuesto 1 (forma neutral de ácido libre) (800 mg) a 9.2 g de metanol y se formó una solución transparente. Se agregaron 701.2 mg más del Compuesto 1 y se formó una suspensión. Se elevó la temperatura a 45 ºC y en este momento se formó una solución transparente. Se enfrió lentamente la solución y se precipitaron los sólidos.

[307] Los datos de XRPD de la Forma cristalina M del Compuesto 1 se resumen a continuación. El difractograma en polvo de rayos X de la Forma cristalina M del Compuesto 1 se muestra en la Figura 13.

Tabla. Datos de XRPD de la Forma cristalina M del Compuesto 1

Pos. [°2Th.]	Separaciones D
6.99	12.64
11.61	7.60
13.08	6.76
13.66	6.48
15.24	5.81
15.91	5.56
16.44	5.39
17.82	4.97
19.25	4.61

[308] ***Preparación de la Forma cristalina E del Compuesto 1 (solvato de etanol del Compuesto 1)***

[309] Se agregó el Compuesto 1 (forma neutral de ácido libre) (800 mg) a 9.2 g de etanol y se calentó a 80 ºC. Se formó una solución transparente. Se enfrió lentamente la solución y se precipitaron los sólidos.

[310] Los datos de XRPD de la Forma cristalina E del Compuesto 1 se resumen a continuación. El difractograma en polvo de rayos X de la Forma cristalina E del Compuesto 1 se muestra en la Figura 14.

Tabla. Datos de XRPD de la Forma cristalina E del Compuesto 1

Pos. [°2Th.]	Separaciones D
7.03	12.56

11.16	7.92
12.79	6.91
13.21	6.70
15.08	5.87
16.12	5.49
14.08	6.28
17.79	4.98
18.92	4.69

[311] ***Preparación de la Forma cristalina P2 del Compuesto 1 (solvato de isopropanol del Compuesto 1)***

[312] Una solución de 200 mg/mL del Compuesto 1 en 2-propanol se calentó a 75 ºC y se disolvieron todos los sólidos. La solución se enfrió a 50 ºC y se produjo la precipitación. La mezcla se mantuvo a 50 ºC durante varias horas, luego se enfrió a temperatura ambiente y se dejó reposar durante varias horas.

[313] Los datos de XRPD de la Forma cristalina P2 del Compuesto 1 se resumen a continuación. El difractograma en polvo de rayos X de la Forma cristalina P2 del Compuesto 1 se muestra en la Figura 17.

Tabla. Datos de XRPD de la Forma cristalina P2 del Compuesto 1

Pos. [°2Th.]	Separaciones D
10.15	8.71
10.86	8.14
12.55	7.05
12.88	6.87

15.01	5.90
15.87	5.58
16.22	5.46
16.52	5.36
17.63	5.03

[314] ***Preparación de diversos solvatos del Compuesto 1***

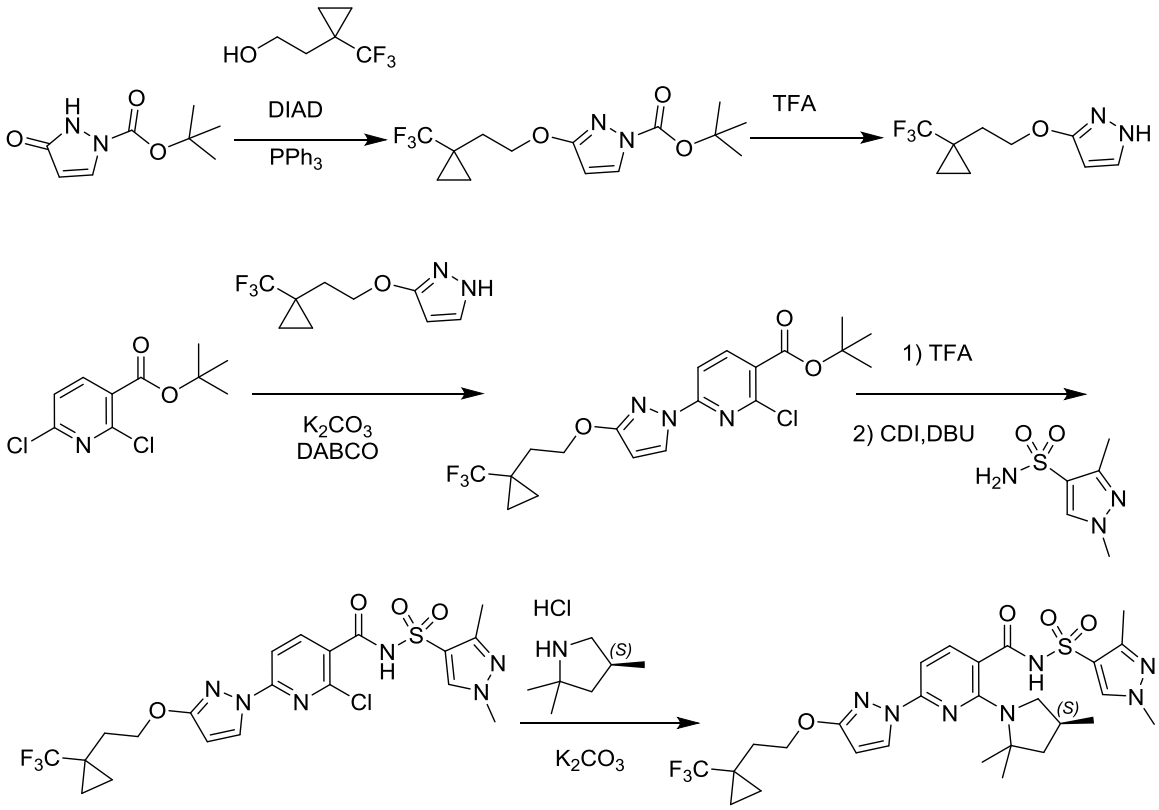
[315] Se prepararon diversos solvatos del Compuesto 1 al agitar el Compuesto 1 amorfo en el solvente seco pertinente, tal como se muestra en la Tabla 8 que figura a continuación durante tres semanas a temperatura ambiente para solvatos de xileno, sulfolano, ácido propiónico, MTBE, ácido isobutírico, anisol, metilbutilcetona y ácido acético, o a 40 ºC para solvatos de tolueno. También se resumen en la tabla las formas sólidas observadas luego de secar al vacío los solvatos resultantes a temperatura ambiente. Como se usa en el presente documento, "Forma cristalina PA" se refiere a la forma cristalina del Compuesto 1 preparado a partir del ácido propiónico como se describe en el presente documento, "Forma cristalina AN" se refiere a la forma cristalina del Compuesto 1 preparado a partir del anisol como se describe en el presente documento, "Forma cristalina MK "Se refiere a la forma cristalina del Compuesto 1 preparado a partir de metilbutil cetona como se discute aquí, y" Forma Cristalina AA1 "se refiere a una forma cristalina del Compuesto 1 preparado a partir de ácido acético como se discute aquí.

Tabla 8:

Solvente	**Concentración (mg/mL)**	**Forma luego de la desolvatación**
Tolueno	74	Forma A
Sulfolano	249	Forma A
Ácido propiónico	420	Forma A
MTBE	123	Forma A

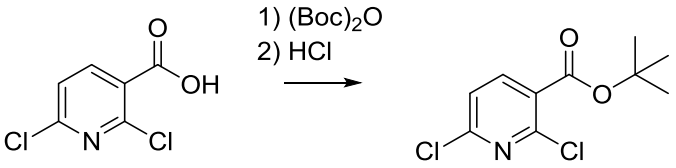
Ácido isobutírico	213	Forma A
Anisol	194	No determinado
Metilbutilcetona	465	No determinado
Ácido acético	267	Forma A
Xileno	126	Amorfo en su mayoría

[316] Síntesis de *N*-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]-2-[(4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida (Compuesto 15)



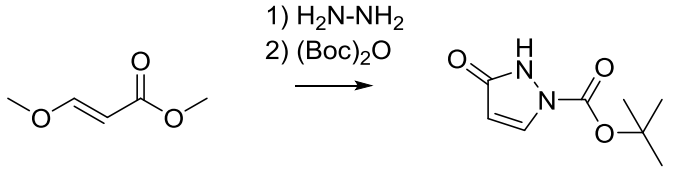
[317] Síntesis de los materiales iniciales:

[318] Síntesis de 2,6-dicloropiridin-3-carboxilato de *terc*-butilo



Una solución de ácido 2,6-dicloropiridin-3-carboxílico (10 g, 52.08 mmol) en THF (210 mL) se trató de forma sucesiva con dicarbonato de di-*terc*-butilo (17 g, 77.89 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (3.2 g, 26.19 mmol) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. En este momento se agregó HCl 1 N (400 mL) y la mezcla se agitó de forma vigorosa durante alrededor de 10 minutos. Se extrajo el producto con acetato de etilo (2 x 300 mL), se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (300 mL) y salmuera (150 mL), y se secaron en sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para proporcionar 12.94 g (96 % de rendimiento) de 2,6-dicloropiridin-3-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite incoloro. ESI-MS *m/z* calc. 247.02, hallado 248.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.27 minutos. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm 1.60 (s, 9H), 7.30 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.05 (d, *J*=8.2 Hz, 1H).

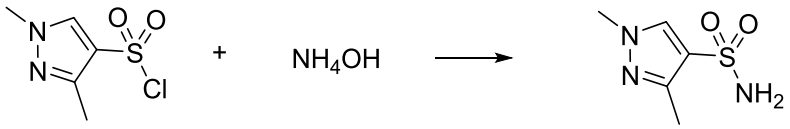
[319] Síntesis 3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se encendió un reactor de 50 L y se fijó la camisa a 20 ºC, con agitación a 150 rpm, condensador de reflujo (10 ºC) y purga de nitrógeno. Se agregó MeOH (2.860 L) y (E)-3-metoxiprop-2-enoato de metilo (2.643 kg, 22.76 mol) y se cubrió el reactor. La reacción se calentó hasta una temperatura interna de 40 ºC y se ajustó el sistema para mantener la temperatura de la camisa a 40 ºC. Se agregó hidrato de hidrazina (1300 g de 55 % p/p, 22.31 mol) por partes a través de un embudo de adición durante 30 minutos. La reacción se calentó a 60 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta 20 °C y se agregó trietilamina (2.483 kg, 3.420 L, 24.54 mol) por partes, manteniendo la temperatura de la reacción <30 ºC. Se agregó por partes una solución de anhídrido Boc (dicarbonato de di-terc-butilo) (4.967 kg, 5.228 L, 22.76 mol) en MeOH (2.860 L) mientras se mantuvo la temperatura <45 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 16 horas. La solución de reacción se concentró parcialmente para retirar el MeOH, lo que dio como resultado un aceite ámbar claro transparente. El aceite resultante se transfirió al reactor de 50 L, se agitó y se agregó agua (7.150 L) y heptano (7.150 L). Las adiciones

provocaron que se precipitara una pequeña cantidad de producto. Se drenó la capa acuosa en un contenedor limpio y se filtró la interfaz y la capa de heptano para separar el sólido (producto). La capa acuosa se transfirió nuevamente al reactor y el sólido recogido se volvió a colocar en el reactor y se mezcló con la capa acuosa. Se agregó un embudo de goteo al reactor, se cargó con ácido acético (1.474 kg, 1.396 L, 24.54 mol) y se agregó por goteo. La camisa se fijó a 0 ºC para absorber la exotermia de la inactivación. Luego de completar la adición (pH=5), se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora. Se recolectó el sólido mediante filtración, se lavó con agua (7.150 L) y se lavó una segunda vez con agua (3.575 L). Se transfirió el sólido cristalino a un matraz de rotavapor de 20 L y se agregó heptano (7.150 L). La mezcla se suspendió a 45 ºC durante 30 minutos y se retiraron por destilación 1-2 volúmenes de solvente. Se filtró la suspensión en el matraz rotavapor y se lavaron los sólidos con heptano (3.575 L). El sólido se secó adicionalmente al vacío (50 ºC, 15 mbar) para proporcionar 5-oxo-1*H*-pirazol-2-carboxilato de *terc*-butilo (2921 g, 71 %) como un sólido cristalino grueso. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.95 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 5.90 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 1.54 (s, 9H).

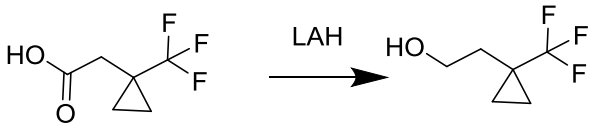
Síntesis de 1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonamida



Se enfrió hidróxido de amonio (aproximadamente 186.5 mL de 28 % p/v, 1.490 mol) a 0-5 ºC en un recipiente de reacción recubierto. Se agregó una solución de cloruro de 1,3-dimetilpirazol-4-sulfonilo (29.0 g, 149.0 mmol) en DCM (116.0 mL) a la vez que se mantenía la temperatura de la reacción entre 0 y 5 ºC. Se separaron las dos fases y se lavó la fase orgánica con agua (100 mL). Se combinaron las fases acuosas y se concentraron para extraer la mayoría del amoníaco residual. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (200 mL y 100 mL). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron en sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 14.1 g de un sólido blanco. Se acidificó la fase acuosa con ácido cítrico (aproximadamente 28.63 g, 17.20 mL, 149.0 mmol) (pH ~ 2). Se extrajo el ácido acuoso dos veces con acetato de etilo (200 mL y 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 7.8 g más de un sólido blanco. Se combinaron los sólidos y se recristalizaron a partir de acetato de etilo (50 mL) caliente (78 ºC) para proporcionar 16.1 g de 1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonamida como un sólido cristalino blanco.

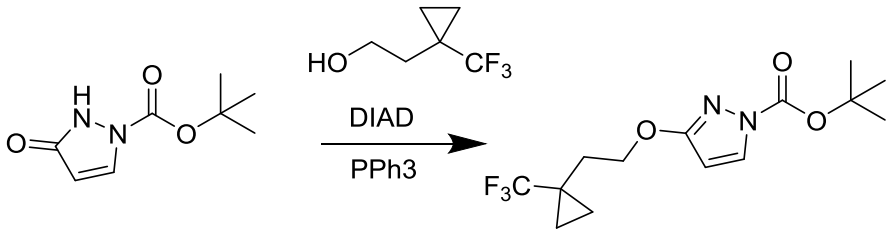
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.01 (s, 1H), 7.16 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.77 (s, 3H).

Síntesis de 2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etanol



A una solución de hidruro de litio-aluminio (293 mg, 7.732 mmol) en THF (10.00 mL) en un baño de hielo se le agregó ácido 2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]acético (1.002 g, 5.948 mmol) en THF (3.0 mL) por goteo durante un período de 30 minutos, manteniendo la temperatura de reacción por debajo de 20 ºC. La mezcla se dejó calentar gradualmente hasta alcanzar temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La mezcla se enfrió con un baño de hielo y se inactivo en serie con agua (294 mg, 295 µL, 16.36 mmol), NaOH (297 µL de 6 M, 1.784 (mmol)) y luego agua (884.0 µL, 49.07 (mmol)) para proporcionar una sólido granular en la mezcla. El sólido se retiró por filtración mediante el uso de Celite y el precipitado se lavó con éter. El filtrado se secó adicionalmente con $MgSO_4$ y se filtró y concentró al vacío para proporcionar el producto con éter y THF residual. La mezcla se llevó directamente a la siguiente etapa sin purificación adicional.

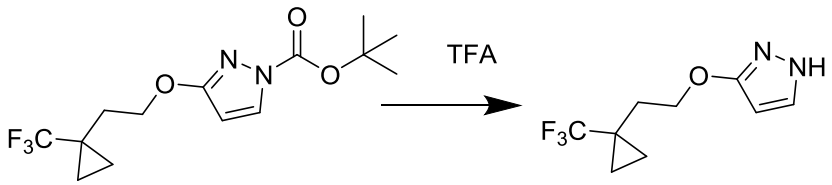
Etapa 1: 3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se combinó 5-oxo-1*H*-pirazol-2-carboxilato de *terc*-butilo (1.043 g, 5.660 mmol), 2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etanol (916 mg, 5.943 mmol) y trifenilfosfina (1.637 g, 6.243 mmol) en THF (10.48 mL) y se enfrió la reacción en un baño de hielo. Se agregó azodicarboxilato de diisopropilo (1.288 g, 1.254 mL, 6.368 mmol) por goteo a la mezcla de reacción, y la reacción se dejó calentar hasta alcanzar temperatura ambiente durante 16 horas. Se evaporó la mezcla y el material resultante se dividió entre acetato de etilo (30 mL) e hidróxido de sodio 1 N (30 mL). Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera (30 mL), se secó en sulfato de sodio y se concentró. El material bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en hexanos (0-30 %) para

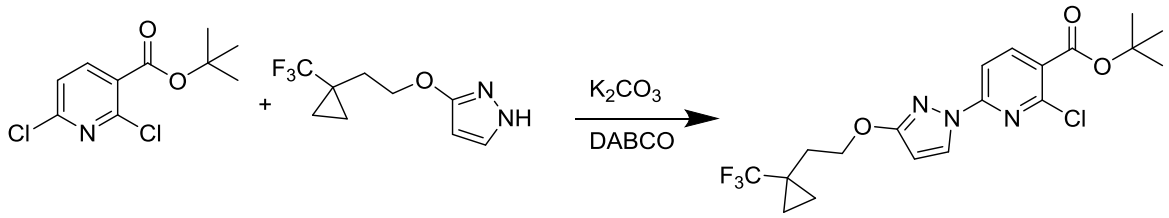
proporcionar 3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazolo-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.03 g, 57 %). ESI-MS *m/z* calc. 320.13, hallado 321.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.72 minutos.

Etapa 2: 3-[2-[1-(Trifluorometil)ciclopropil]etoxi]-1*H*-pirazol



Se disolvió 3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.03 g, 3.216 mmol) en diclorometano (10.30 mL) con ácido trifluoroacético (2.478 mL, 32.16 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se evaporó la reacción y el aceite resultante se dividió entre acetato de etilo (10 mL) y una solución saturada de bicarbonato de sodio. Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio y se evaporó para proporcionar 3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]-1H-pirazol (612 mg, 86 %). ESI-MS *m/z* calc. 220.08, hallado 221.0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.5 minutos. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.86 (s, 1H), 7.50 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.63 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.14 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.01 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 0.96 - 0.88 (m, 2H), 0.88 - 0.81 (m, 2H).

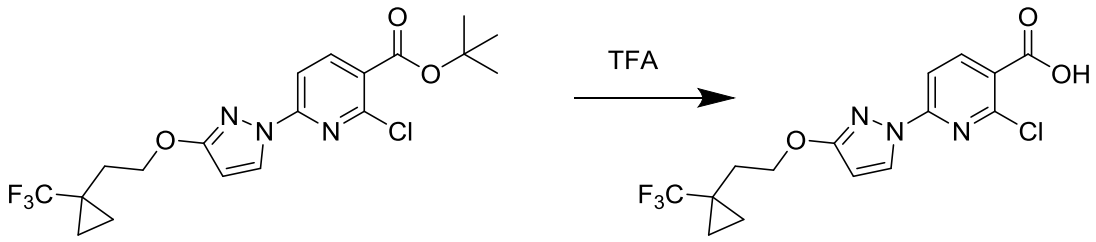
Etapa 3: 2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil] etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilato de *terc*-butilo



Se combinó 2,6-dicloropiridin-3-carboxilato de *terc*-butilo (687 mg, 2.770 mmol), 3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]-1H-pirazol (610 mg, 2.770 mmol) y carbonato de potasio recientemente molido (459 mg, 3.324 mmol) en DMSO anhidro (13.75 mL). Se agregó 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (DABCO (1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano), 62 mg, 0.5540 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se agitó durante 15 minutos. Se recogió el sólido resultante y se lavó con agua. El sólido se

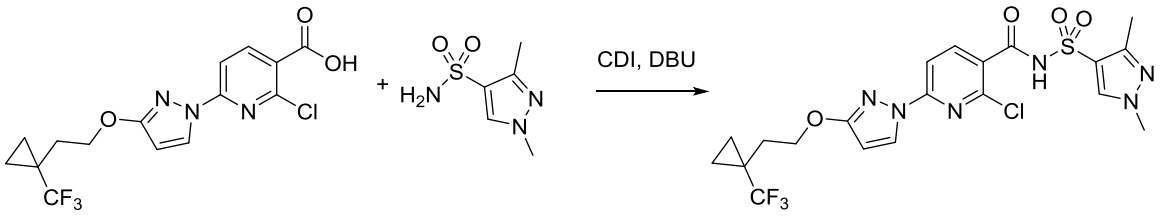
disolvió en diclorometano y se secó sobre sulfato de magnesio. La mezcla se filtró y se concentró para proporcionar 2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilato de *terc*-butilo (1.01 g, 84 %). ESI-MS *m/z* calc. 431.12, hallado 432.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.88 minutos.

Etapa 4: Ácido 2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxílico



Se combinó 2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilato de *terc*-butilo (1.01 g, 2.339 mmol) y ácido trifluoroacético (1.8 mL, 23.39 mmol) en diclorometano (10 mL) y se calentó a 40 ºC durante 3 horas. Se concentró la reacción. Se agregaron hexanos y la mezcla se concentró nuevamente para proporcionar ácido 2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxílico (873 mg, 99 %) ESI-MS *m/z* calc. 375.06, hallado 376.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.69 minutos.

Etapa 5: 2-cloro-*N*-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida

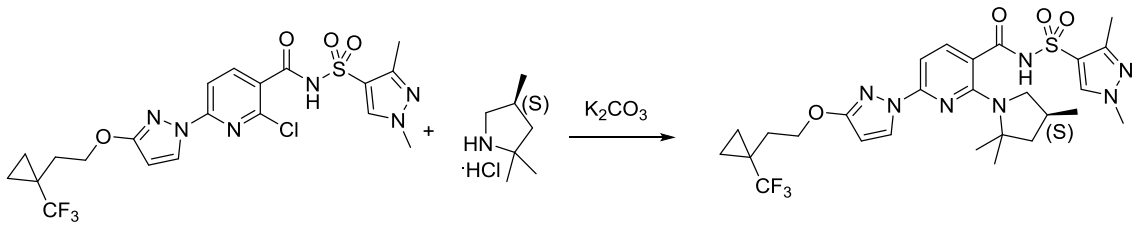


Se trató ácido 2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxílico (6 g, 15.97 mmol) en THF (60.00 mL) con CDI (aproximadamente 3.107 g, 19.16 mmol), y la solución turbia se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego se agregó 1,3-dimetilpirazol-4-sulfonamida (aproximadamente 3.110 g, 17.57 mmol), seguida por DBU (aproximadamente 2.917 g, 2.865 mL, 19.16 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se trató con ácido cítrico frío (aproximadamente 83.84 mL de 1 M, 83.84 mmol) para proporcionar una emulsión. La

mayoría del THF se removió a presión reducida y se extrajo con acetato de etilo (100 ml), se lavó con ácido cítrico 0.5 M (80 ml) y salmuera (80 ml), y las fases acuosas se retroextrajeron una vez con acetato de etilo (80 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas, se filtraron y se evaporaron. El bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con un gradiente lineal de diclorometano a metanol al 2 %. Se evaporaron fracciones del producto para proporcionar 2-cloro-*N*-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (4.64 g, 53 %). ESI-MS m/z calc. 532.09076, hallado 533.0 (M+1)+; tiempo de retención: 1.83 minutos.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.73 (s, 1H), 8.41 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 8.10 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.34 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.09 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.01 - 0.82 (m, 4H).

Etapa 6: *N*-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]-2-[(4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida



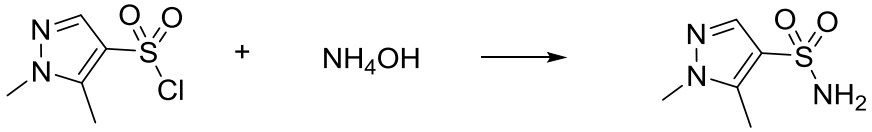
Se disolvió 2-cloro-*N*-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (5.9 g, 10.74 mmol) en NMP (28.62 mL) y 1,2-dietoxietano (5.723 mL), se trató con carbonato de potasio (aproximadamente 7.422 g, 53.70 mmol) y (4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidina (sal de clorhidrato) (aproximadamente 3.537 g, 23.63 mmol), se ciclizó 3 veces con vacío/nitrógeno y se calentó a 130 ºC (baño de aceite a 135 ºC) con agitación y nitrógeno durante 20 horas. Se enfrió la suspensión de reacción, se diluyó con agua (34.34 mL) y se agregó cuidadosamente a una solución muy agitada de ácido acético (aproximadamente 9.674 g, 9.161 mL, 161.1 mmol) en agua (137.4 mL). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante una hora, se filtró y se lavó con abundante agua. El bruto en agua estancada se disolvió en etanol tibio (~100 ml, solución turbia marrón), se depuró con carbón sobre Celite (apenas un poco más clara) y la solución transparente caliente se trató con agua (~25 ml) hasta enturbiarse. La solución turbia caliente se dejó enfriar a temperatura ambiente con agitación durante 2 horas para proporcionar una suspensión espesa. Se recolectó el sólido mediante filtración, se lavó con etanol/agua 1:1 fríos y abundante agua. Se secó el

sólido al vacío en una cubeta de secado a 45 ºC con una fuga de nitrógeno durante el fin de semana para proporcionar *N*-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]-2-[(4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida (4.27 g, 65 %). ESI-MS m/z calc. 609.2345, hallado 610.0 (M+1)+; tiempo de retención: 3.07 minutos.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.35 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.20 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.55 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 2.41 (dd, J = 10.1, 7.1 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.18 (dp, J = 17.8, 6.2 Hz, 1H), 2.07 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.87 (dd, J = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 1.55 (d, J = 11.1 Hz, 6H), 1.42 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 0.99 - 0.86 (m, 4H), 0.82 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

Síntesis de *N*-(1,5-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]-2-[(4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida

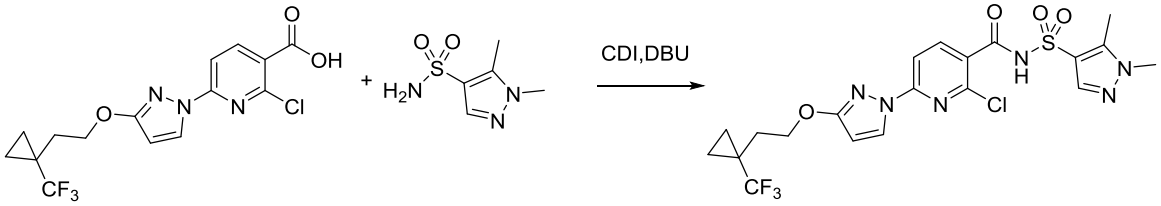
Etapa 1: 1,5-dimetilpirazol-4-sulfonamida (Compuesto 14)



Se suspendió cloruro de 1,5-dimetilpirazol-4-sulfonilo (9 g, 46.24 mmol) en hidróxido de amonio frío (54 mL de 30 % p/p), se agregó THF (27.00 mL) como un cosolvente, y la emulsión turbia se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró a presión reducida (para extraer THF y amoníaco) para proporcionar una suspensión de buen aspecto. Se recolectó el sólido mediante filtración, se lavó con agua helada y se secó para proporcionar 1,5-dimetilpirazol-4-sulfonamida (7.35 g, 90 %) como un sólido blancuzco. ESI-MS m/z calc. 175.04155, hallado 176.0 (M+1)+; tiempo de retención: 2.8 minutos.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.58 (s, 1H), 7.18 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).

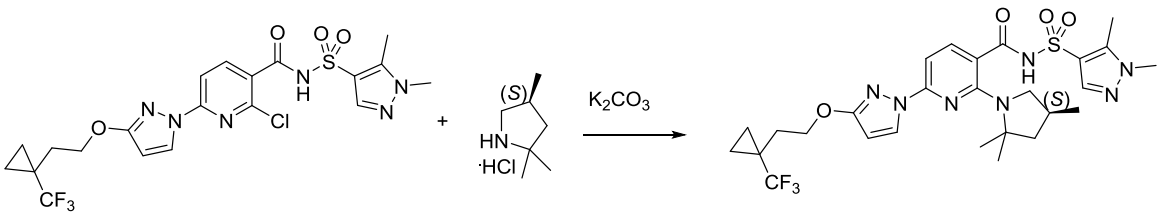
Etapa 2: 2-cloro-*N*-(1,5-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida



Se trató ácido 2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxílico (6 g, 15.97 mmol) en THF (60.00 mL) con CDI (aproximadamente 3.107 g, 19.16 mmol), y la solución turbia se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego se agregó 1,5-dimetilpirazol-4-sulfonamida (aproximadamente 3.110 g, 17.57 mmol), seguida por DBU (aproximadamente 2.917 g, 2.865 mL, 19.16 mmol), y la suspensión espesa formada se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La suspensión se trató con ácido cítrico frío (aproximadamente 83.84 mL de 1 M, 83.84 mmol), la mayoría del THF se extrajo a presión reducida, el sólido se recolectó mediante filtración, se lavó con abundante agua y se succionó hasta secarse. El bruto (8 g) se cristalizó a partir de etanol (150 ml para solución a reflujo) para proporcionar 2-cloro-*N*-(1,5-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (6.9 g, 80 %) como un sólido blancuzco. ESI-MS m/z calc. 532.09076, hallado 533.0 (M+1)+; tiempo de retención: 0.53 minutos.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.73 (s, 1H), 8.41 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.34 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.08 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.02 - 0.84 (m, 4H).

Etapa 3: *N*-(1,5-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]-2-[(4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida



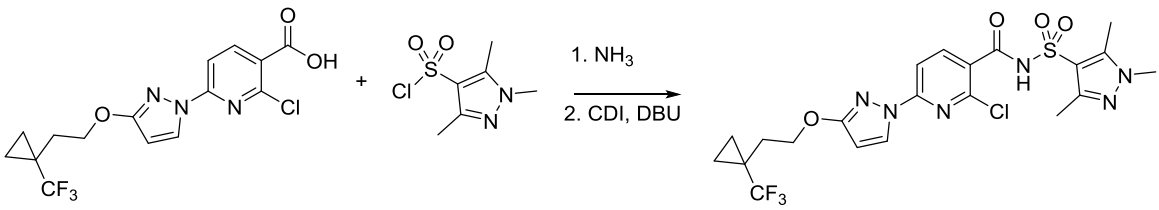
Se combinó 2-cloro-*N*-(1,5-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (137 mg, 0.2571 mmol), (4S)-2,2,4-trimetilpirrolidina (sal de clorhidrato) (115 mg, 0.7684 mmol) y carbonato de potasio (214 mg, 1.548 mmol) en DMSO (685.0 µL) y se calentó a 130 ºC durante 16 horas. La reacción se enfrió a

temperatura ambiente y se agregó 1 mL de agua. Después de agitar durante 15 minutos, se dejó asentar el contenido del vial, se extrajo la parte líquida mediante pipeta y los sólidos restantes se disolvieron con 20 mL de acetato de etilo, luego se lavaron con 15 mL de ácido cítrico 1 M. Se separó la capa orgánica y acuosa, y la capa acuosa se extrajo dos veces más con 15 mL de acetato de etilo. Se combinaron los orgánicos, se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se concentraron. El sólido resultante se purificó adicionalmente mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con metanol al 0-10 % en diclorometano para proporcionar un sólido blanco, *N*-(1,5-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]-2-[(4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida (93 mg, 59 %). ESI-MS m/z calc. 609.2345, hallado 610.3 (M+1)+; tiempo de retención: 2.09 minutos.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.31 (s, 1H), 8.20 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.58 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.41 (dd, J = 10.3, 7.0 Hz, 1H), 2.17 (dq, J = 11.9, 6.0 Hz, 1H), 2.07 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.91 - 1.82 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.43 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.96 (td, J = 5.0, 4.5, 3.2 Hz, 2H), 0.93 - 0.85 (m, 2H), 0.80 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

Síntesis de 6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]-*N*-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)sulfonil-2-[(4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida (Compuesto 18)

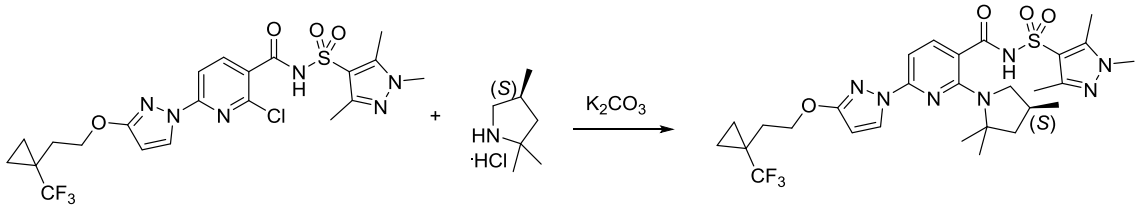
Etapa 1: 2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]-*N*-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)sulfonil-piridin-3-carboxamida



Se combinó ácido 2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxílico (100 mg, 0.2661 mmol) y CDI (aproximadamente 51.38 mg, 0.3169 mmol) en THF (600.0 µL) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Mientras tanto, se combinó cloruro de 1,3,5-trimetilpirazol-4-sulfonilo (aproximadamente 55.53 mg, 0.2661 mmol) con amoníaco (aproximadamente 250.0 µL de 7 M, 1.750 mmol) (en metanol) en un vial separado, y se formó instantáneamente un sólido blanco. Luego de agitar durante 20 minutos más, se extrajeron los volátiles mediante evaporación, se agregó 1 mL de diclorometano al residuo sólido y se también evaporó. Se agregó DBU

(aproximadamente 54.41 mg, 53.45 µL, 0.3574 mmol) y se agitó a 60 ºC durante 5 minutos, (para facilitar la extracción de amoníaco de cualquier cloruro de amonio residual) seguida por 1 mL THF, que luego se evaporó. Luego se agregó el contenido del vial que contenía el ácido carboxílico activado con CDI en THF al vial que contenía la sulfonamida formada recientemente y DBU y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con 10 mL de acetato de etilo y se lavó con 10 mL de ácido cítrico 1 M. Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (2 x 10 mL) y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar un sólido blanco. Este material se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. 2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]-*N*-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)sulfonil-piridin-3-carboxamida (139 mg, 96 %). ESI-MS m/z calc. 546.1064, hallado 547.1 (M+1)+; tiempo de retención: 0.7 minutos.

Etapa 2: 6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]-*N*-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)sulfonil-2-[(4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida

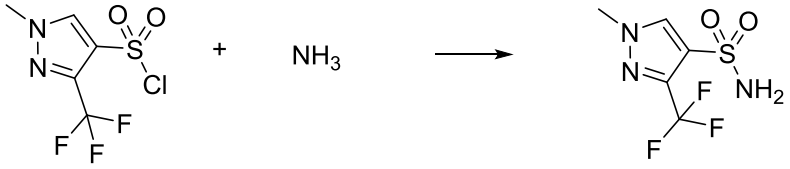


Se combinó 2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]-*N*-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)sulfonil-piridin-3-carboxamida (139 mg, 0.2541 mmol), (4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidina (sal de clorhidrato) (114 mg, 0.7617 mmol) y carbonato de potasio (211 mg, 1.527 mmol) en DMSO (508.2 µL) y se calentó a 130 ºC durante 16 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregó 1 mL de agua. Después de agitar durante 15 minutos, se dejó asentar el contenido del vial, se extrajo la parte líquida mediante pipeta y los sólidos restantes se disolvieron con 20 mL de acetato de etilo, luego se lavaron con 15 mL de ácido cítrico 1 M. Se separó la capa orgánica y acuosa, y la capa acuosa se extrajo dos veces más con 15 mL de acetato de etilo. Se combinaron los orgánicos, se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se concentraron. El sólido resultante se purificó adicionalmente mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-10 % de metanol en diclorometano para proporcionar un sólido blanco, 6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]-*N*-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)sulfonil-2-[(4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida (80 mg, 50 %) ESI-MS m/z calc.

623.2502, hallado 624.3 (M+1)+; tiempo de retención: 2.16 minutos.

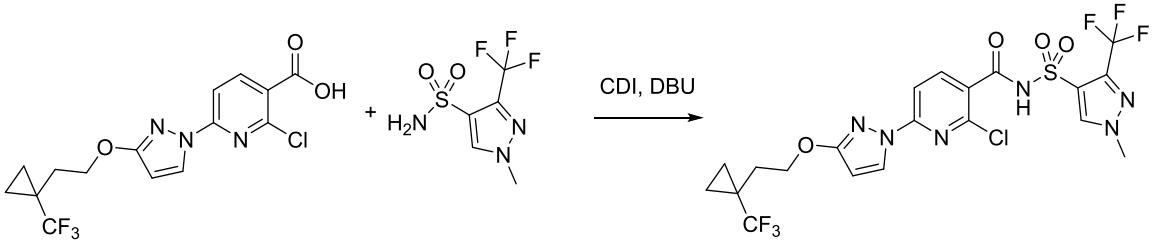
Síntesis de *N*-[1-metil-3-(trifluorometil)pirazol-4-il]sulfonil-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]-2-[(4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida (Compuesto 55)

Etapa 1: 1-metil-3-(trifluorometil)pirazol-4-sulfonamida



Se disolvió cloruro de 1-metil-3-(trifluorometil)pirazol-4-sulfonilo (250 mg, 1.006 mmol) en THF (2 mL) y se agregó amoníaco en metanol (750 µL de 7 M, 5.2 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Se evaporó la mezcla de reacción hasta secarse, se suspendió el residuo en acetato de etilo y se calentó durante 20 minutos a 65 ºC. La mezcla se filtró en caliente (para extraer el cloruro de amonio formado en la reacción) y se descartaron los sólidos. Se evaporó el licor madre para proporcionar 1-metil-3-(trifluorometil)pirazol-4-sulfonamida (186 mg, 81 %) ESI-MS m/z calc. 229.01328, hallado 230.0 (M+1)+; tiempo de retención: 0.28 minutos.

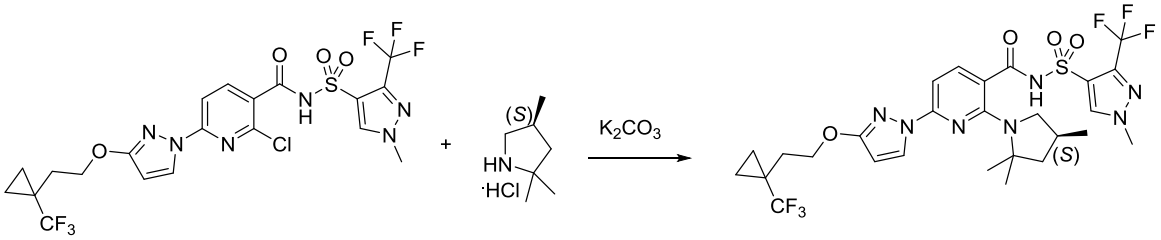
Etapa 2: 2-cloro-*N*-[1-metil-3-(trifluorometil)pirazol-4-il]sulfonil-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida



Se combinó ácido 2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxílico (51 mg, 0.14 mmol) y CDI (37 mg, 0.23 mmol) en THF (1 mL) y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se agregó 1-metil-3-(trifluorometil)pirazol-4-sulfonamida (34 mg, 0.15 mmol) y DBU (64 µL, 0.4280 mmol) y la reacción se agitó durante 16 horas más. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y solución de ácido cítrico 1 M. Se separaron los orgánicos, se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se evaporaron. El material bruto se utilizó directamente en la siguiente

etapa. 2-cloro-*N*-[1-metil-3-(trifluorometil)pirazol-4-il]sulfonil-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (82 mg, 100 %) ESI-MS m/z calc. 586.0625, hallado 587.2 (M+1)+; tiempo de retención: 0.73 minutos.

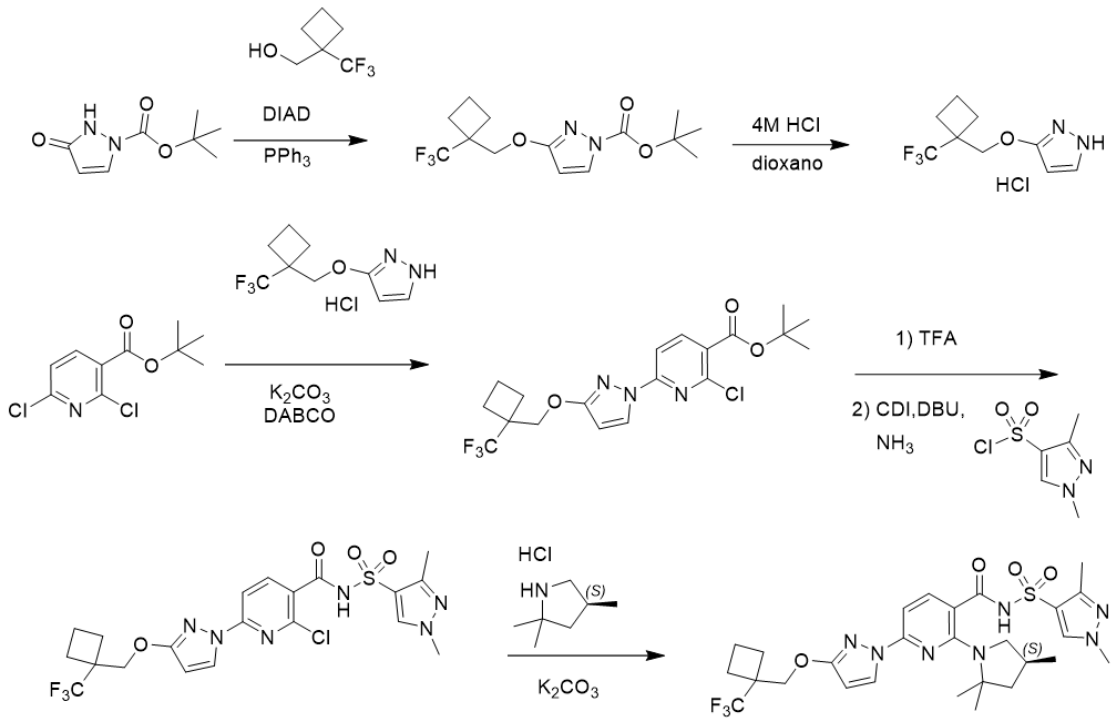
Etapa 3: *N*-[1-metil-3-(trifluorometil)pirazol-4-il]sulfonil-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]-2-[(4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida



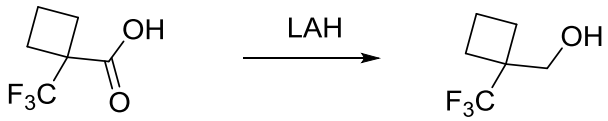
Se combinó 2-cloro-*N*-[1-metil-3-(trifluorometil)pirazol-4-il]sulfonil-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (82 mg, 0.14 mmol), (4S)-2,2,4-trimetilpirrolidina (sal de clorhidrato) (64 mg, 0.43 mmol) y carbonato de potasio (100 mg, 0.724 mmol) en DMSO (1 mL) y se calentó a 130 ºC durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (3 mL) y se produjo una goma. El agua se decantó y se descartó. Se dividió el residuo entre acetato de etilo y solución de ácido cítrico 1 M. Se separaron los orgánicos, se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se evaporaron. El material bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-10 % de metanol en diclorometano para proporcionar *N*-[1-metil-3-(trifluorometil)pirazol-4-il]sulfonil-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]-2-[(4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida (29.6 mg, 32 %). ESI-MS m/z calc. 663.20624, hallado 664.4 (M+1)+; tiempo de retención: 2.16 minutos.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.87 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.11 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.56 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 2.45 (dd, *J* = 3.9, 2.0 Hz, 1H), 2.29 – 2.12 (m, 1H), 2.07 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.88 (dd, *J* = 12.0, 5.7 Hz, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.42 (t, *J* = 12.1 Hz, 1H), 0.99 – 0.92 (m, 2H), 0.90 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H), 0.80 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

Síntesis de *N*-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclobutil]metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida (Compuesto 19)

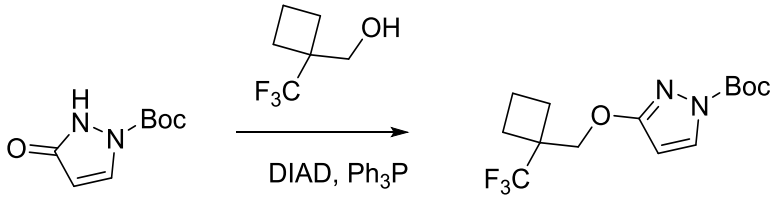


Síntesis de (1-trifluorometil-ciclobutil)-metanol



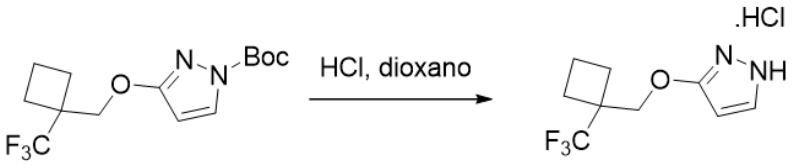
Se disolvió ácido 1-trifluorometil-ciclobutanocarboxílico (5.0 g, 30. mmol) en éter dietílico (60 mL) y se enfrió hasta 0 ºC. Se agregó por goteo hidruro de litio-aluminio (38.66 mL, 1 M en éter dietílico) y la solución se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante la noche. La solución de reacción se enfrió hasta 0 ºC con agitación y se agregó decahidrato de sulfato de sodio, lo que produjo una evolución gradual de gas. Se continuó la adición en partes hasta que ya no se observó más burbujeo a temperatura ambiente. La solución de reacción se filtró luego sobre un lecho de Celite y se lavó con éter dietílico. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 5.44 g de una mezcla que contenía el producto deseado y algún residuo de éter dietílico (36 % mediante integración de NMR). Esto proporcionó 1-trifluorometil-ciclobutil-metanol (3.46 g, 78 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (250 MHz, CDCl3) δ (ppm): 3.82 (s, 2H), 2.39-2.14 (m, 2H), 2.10-1.85 (m, 4H).

Etapa 1: Éster terc-butílico de ácido 3-(1-trifluorometil-ciclobutilmetoxi)-pirazol-1-carboxílico



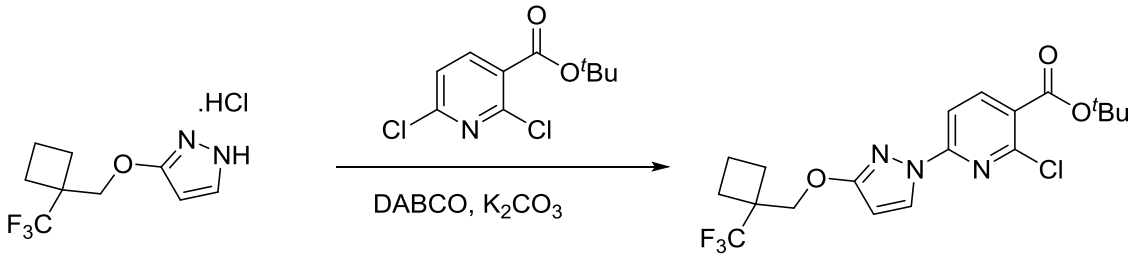
Se disolvió 1-trifluorometil-ciclobutil-metanol (1.50 g, 9.73 mmol) y éster terc-butílico de ácido 3-oxo-2,3-dihidro-pirazol-1-carboxílico (1.63 g, 8.85 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (32 mL). La solución se desgasificó mediante sonicación y se purgó con gas nitrógeno. Se agregó trifenilfosfina (2.55 g, 9.73 mmol) y luego se agregó azodicarboxilato de diisopropilo (1.92 mL, 9.73 mmol) por goteo. Tras finalizar la adición, la reacción se calentó a 50 ºC durante 16 horas. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la reacción se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y se lavó con solución de hidróxido de sodio 1 M (2 x 100 mL), luego salmuera (125 mL). Los orgánicos se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El aceite amarillo bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con un método de gradiente de 0-10 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar éster terc-butílico de ácido 3-(1-trifluorometil-ciclobutilmetoxi)-pirazol-1-carboxílico (2.48 g, 87 %) como un sólido blancuzco. ESI-MS m/z calc. 320.31, hallado 321.1 $(M+1)^+$. Tiempo de retención: 3.74 minutos.

Etapa 2: Sal de clorhidrato de 3-(1-trifluorometil-ciclobutilmetoxi)-1*H*-pirazol



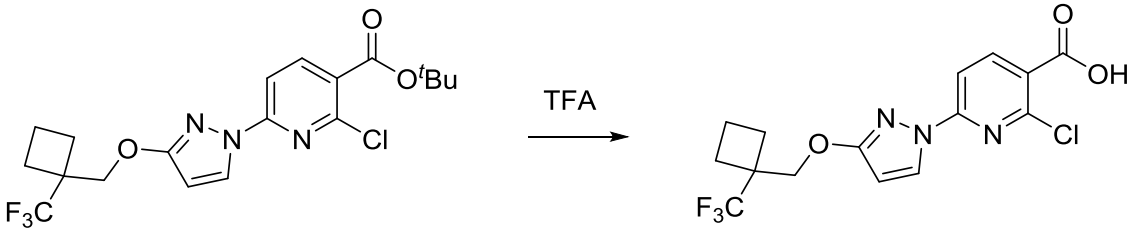
Se disolvió éster terc-butílico de ácido 3-(1-trifluorometil-ciclobutilmetoxi)-pirazol-1-carboxílico (2.48 g, 7.74 mmol) en cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (77 mL). La solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se retiraron las sustancias volátiles a presión reducida para proporcionar la sal de clorhidrato de 3-(1-trifluorometil-ciclobutilmetoxi)-1H-pirazol (1.95 g, 98 %) como un polvo blanco. ESI-MS m/z calc. 220.20, hallado 221.2 $(M+1)^+$. Tiempo de retención: 2.67 minutos.

Etapa 3*:* Éster terc-butílico de ácido 2-cloro-6-[3-(1-trifluorometil-ciclobutilmetoxi)-pirazol-1-il]-nicotínico



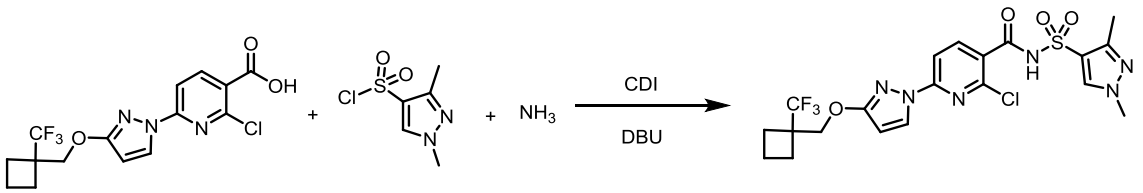
Se disolvió sal de clorhidrato de 3-(1-trifluorometil-ciclobutilmetoxi)-1H-pirazol (1.95 g, 7.61 mmol) y éster terc-butílico de ácido 2,6-dicloro-nicotínico (1.89 g, 7.62 mmol) en dimetilformamida (15 mL) y se agregó carbonato de potasio (4.21 g, 30.5 mmol), seguido por 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (0.43 g, 3.8 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se agregó agua (150 mL) y se extrajo la capa acuosa con 4:1 de acetato de etilo:hexanos (100 mL). Se lavó la fase orgánica con salmuera (70 mL), se secó en sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El aceite bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice mediante el uso de un método de gradiente de 0-10 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar éster terc-butílico de ácido 2-cloro-6-[3-(1-trifluorometil-ciclobutilmetoxi)-pirazol-1-il]-nicotínico (1.94 g, 66 %) como un sólido blanco. ESI-MS m/z calc. 431.85, hallado 432.2 $(M+1)^+$. Tiempo de retención: 4.61 minutos.

Etapa 4: Ácido 2-cloro-6-[3-(1-trifluorometil-ciclobutilmetoxi)-pirazol-1-il]-nicotínico



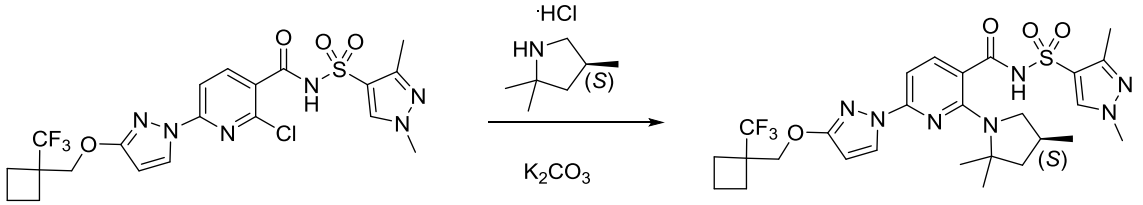
Se disolvió éster terc-butílico de ácido 2-cloro-6-[3-(1-trifluorometil-ciclobutilmetoxi)-pirazol-1-il]-nicotínico (1.9 g, 4.40 mmol) en diclorometano (20 mL) y se agregó ácido trifluoroacético (5.0 mL). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego de lo cual se retiraron los volátiles a presión reducida para proporcionar ácido 2-cloro-6-[3-(1-trifluorometil-ciclobutilmetoxi)-pirazol-1-il]-nicotínico (1.61 g, 97 %) como un sólido blanco. ESI-MS m/z calc. 375.74, hallado 376.2 $(M+1)^+$. Tiempo de retención: 3.57 minutos.

Etapa 5: 2-cloro-*N*-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclobutil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida



Se combinó ácido 2-cloro-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclobutil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxílico (100 mg, 0.2661 mmol) y CDI (51 mg, 0.3145 mmol) en THF (600.0 µL) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas en un vial (vial 1). Mientras tanto, se combinó cloruro de 1,3-dimetilpirazol-4-sulfonilo (62 mg, 0.3185 mmol) con amoníaco (aproximadamente 250.0 µL de 7 M, 1.750 mmol) (en metanol) en un vial separado (vial 2). Luego de agitar durante 20 minutos más, se extrajeron los volátiles del vial 2 mediante evaporación, se agregó 1 mL de diclorometano al residuo sólido y también se evaporó. Luego se agregó DBU (60 µL, 0.4012 mmol) al vial 2 y se agitó a 60 ºC durante 5 minutos (para facilitar la extracción de amoníaco de cualquier cloruro de amonio residual). Luego de enfriar a temperatura ambiente, se agregó 1 mL de THF y luego se evaporó a presión reducida. Luego se agregó el contenido del vial 1 al vial 2 mediante jeringa, y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con 10 mL de acetato de etilo y se lavó con 10 mL de ácido cítrico 1 M. Se extrajo la capa acuosa con 2 x 10 mL de acetato de etilo y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar un sólido blanco. Este material se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. 2-cloro-*N*-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclobutil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (132 mg, 93 %) ESI-MS m/z calc. 532.09076, hallado 533.1 (M+1)+; tiempo de retención: 0.7 minutos.

Etapa 6: N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclobutil]metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida

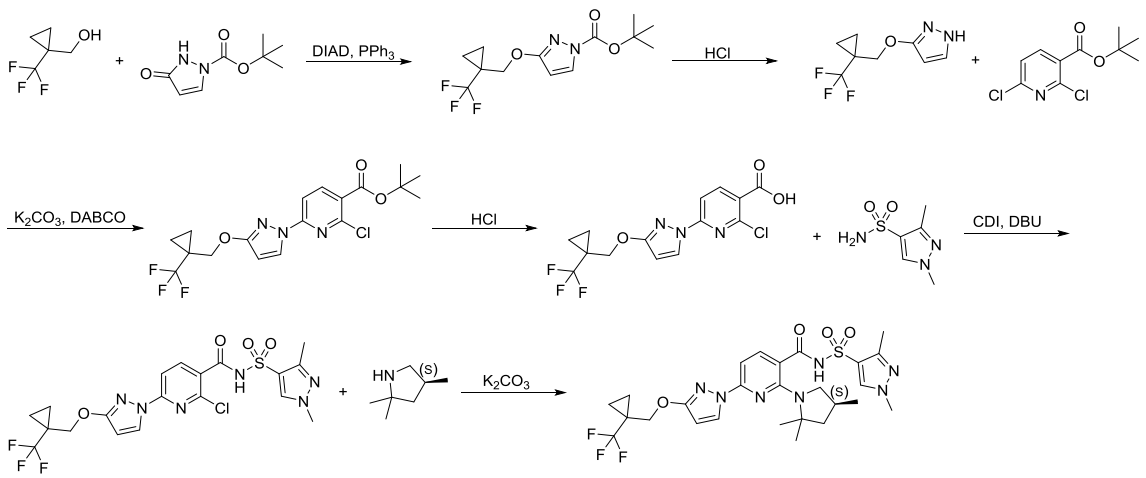


Se combinó 2-cloro-*N*-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclobutil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (132 mg, 0.2477 mmol), (4S)-2,2,4-trimetilpirrolidina (sal de clorhidrato) (111 mg, 0.7417 mmol) y carbonato de potasio (206 mg,

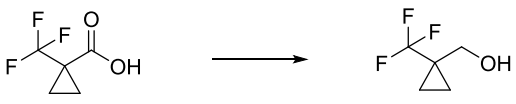
1.491 mmol) en DMSO (500 µL) y se calentó a 130 ºC durante 16 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregó 1 mL de agua. Después de agitar durante 15 minutos, se extrajo la parte líquida mediante pipeta y los sólidos restantes se disolvieron con 20 mL de acetato de etilo, luego se lavaron con 15 mL de ácido cítrico 1 M. Se separó la capa orgánica y acuosa, y la capa acuosa se extrajo dos veces más con 15 mL de acetato de etilo. Se combinaron los orgánicos, se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se concentraron. El sólido resultante se purificó adicionalmente mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con metanol al 0-10 % en diclorometano para proporcionar un sólido blanco, *N*-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclobutil]metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida (93 mg, 62 %). ESI-MS m/z calc. 609.2345, hallado 610.3 (M+1)+; tiempo de retención: 2.14 minutos.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.36 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.22 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.56 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.41 (dd, J = 10.2, 7.0 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.31 - 2.26 (m, 2H), 2.20 - 2.07 (m, 4H), 2.01 - 1.92 (m, 1H), 1.88 (dt, J = 11.8, 6.5 Hz, 1H), 1.55 (d, J = 11.3 Hz, 6H), 1.42 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 0.81 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

Síntesis de *N*-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida (Compuesto 10)



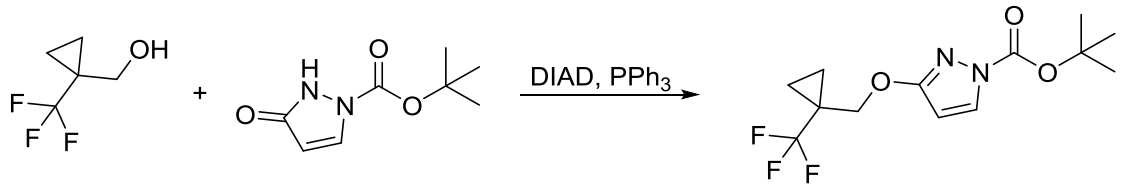
Etapa A: (1-(trifluorometil)ciclopropol)metanol



Se agregó hidruro de litio-aluminio (aproximadamente 78.45 g, 2.067 mol) (gránulos) al matraz, se agregó THF (2.450 L) al embudo de adición y el sistema se ciclizó 3 veces con vacío/nitrógeno. Se agregó rápidamente el solvente a los gránulos de LAH, se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 horas (los gránulos empiezan a desintegrarse para proporcionar una suspensión gris) y se enfrió en un baño de hielo. Una solución de ácido 1-(trifluorometil)ciclopropanocarboxílico (245 g, 1.590 mol) en THF (735.0 mL) se agregó lentamente a través de un embudo de adición en el transcurso de 0.5-1 h, manteniendo la temperatura interna por debajo de 30 ºC. La suspensión gris se agitó en el baño de hielo durante 14 horas. La suspensión gris se inactivó en enfriamiento con hielo mediante la adición lenta de agua (aproximadamente 75.92 g, 75.92 mL, 4.214 mol), seguida por NaOH (aproximadamente 76.32 mL de 6 M, 457.9 mmol) y agua (aproximadamente 75.92 g, 75.92 mL, 4.214 mol). La suspensión gris se agitó a ~50 ºC hasta que el sólido se tornara incoloro (~0.5 h), se trató con sulfato de magnesio (20 g), se filtró en Celite, y las sales de aluminio se lavaron con tres partes de THF caliente. El sulfato se secó nuevamente en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró mediante evaporación a 55 ºC y 450 mbar para proporcionar [1-(trifluorometil)ciclopropil]metanol como una solución de 62 % en peso (NMR) en THF (327 g, 91 %).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 4.94 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.56 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 0.91 - 0.74 (m, 4H)

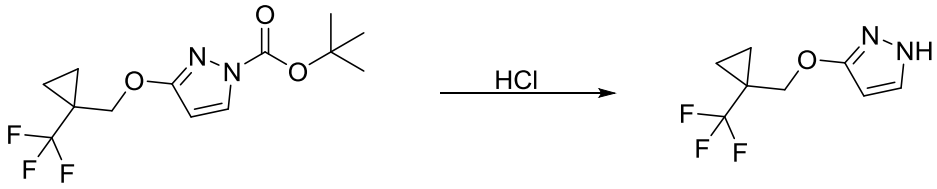
Etapa 1: 3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-carboxilato de terc-butilo



Se equipó un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 5000 mL con un agitador mecánico, una manta térmica, una sonda/controlador de temperatura J-Kem, un embudo de adición, un condensador de reflujo enfriado con agua y una salida/entrada de nitrógeno. El recipiente se cargó en atmósfera de nitrógeno con 5-oxo-1*H*-pirazol-2-carboxilato de terc-butilo (70 g, 0.3800 mol) y tetrahidrofurano (840 mL, 12 mL/g), lo cual proporcionó una solución amarilla clara transparente. Se comenzó la agitación y se registró la temperatura del recipiente a 19 ºC. Luego se cargó el recipiente con [1-(trifluorometil)ciclopropil]metanol (58.56 g, 0.4180 mol) agregado puro en una parte y luego trifenilfosfina (109.6 g, 0.4180 mol), agregada como un sólido en una parte. La solución amarilla clara

transparente resultante a se trató luego con azodicarboxilato de diisopropilo (líquido rojizo-anaranjado transparente) (82.3 mL, 0.4180 mol) agregado puro por goteo en 1 hora, lo que dio como resultado una exotermia gradual a 40 ºC y una solución ámbar clara transparente. La mezcla de reacción se calentó luego hasta una temperatura de recipiente de 50 ºC y se mantuvo durante 2 horas la condición cuando el análisis LC/MS indicó el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción ámbar transparente se concentró a presión reducida y el aceite ámbar oscuro transparente resultante se suspendió en tolueno (560 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora; en dicho momento, se precipitó un sólido (óxido de trifenilfosfina MW = 278.28). La suspensión espesa se filtró a través de un embudo Buchner de vidrio poroso, la torta de filtración se lavó mediante desplazamiento con tolueno (150 mL) y luego se extendió durante 30 minutos. El filtrado ámbar transparente se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite ámbar transparente. El material se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice (carga sólida en Celite, columna RediSep de 1.5 kg) eluyendo con un gradiente de hexano al 100 % a EtOAc al 20 % en hexano y se recogieron fracciones de 450 mL. El producto eluye a alrededor de 5 % de EtOAc en hexano. Las fracciones deseadas se combinaron y concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite amarillo claro transparente como el producto deseado 3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (81 g, 0.264 mol, 70 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.10 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 1.55 (s, 9H), 1.07 (dp, J = 4.9, 1.3 Hz, 4H). ESI-MS m/z calc. 306.11914, hallado 259.0 (M-48)+; tiempo de retención: 1.76 minutos.

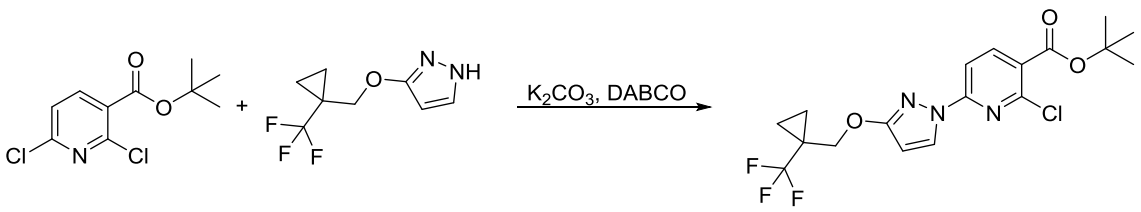
Etapa 2: 3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]-1*H*-pirazol



Se equipó un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 5000 mL con un agitador mecánico, una manta térmica, una sonda de temperatura J-Kem, un condensador de reflujo enfriado con agua, un embudo de adición y una salida/entrada de nitrógeno. El recipiente se cargó en una atmósfera de nitrógeno con 3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (80 g, 0.2612 mol), diclorometano (320 mL, 4 mL/g) y alcohol metílico (320 mL, 4 mL/g), lo que proporcionó una solución amarilla clara transparente. Se comenzó la agitación y se registró la temperatura del recipiente a 19 ºC.

El embudo de adición se cargó con HCl 4M en 1,4-dioxano (195.9 mL, 0.7836 mol), que se agregó luego por goteo durante 1 hora, lo que produjo una exotermia gradual a 30 ºC. La solución amarilla clara transparente resultante se calentó hasta una temperatura de recipiente de 45 ºC y la condición se mantuvo durante 1 hora, cuando el análisis LC/MS indicó que se había completado la reacción. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida. El residuo restante se disolvió en éter metílico de terc-butilo (640 ml) y luego se transfirió a un embudo de separación y se dividió con solución de hidróxido de sodio 2 M (391.8 ml, 0.7836 mol). Se retiró la capa orgánica y la acuosa residual se extrajo con éter metílico de terc-butilo (2 x 200 mL). La orgánica combinada se lavó con solución de cloruro de sodio saturada (500 ml), se secó en sulfato de sodio (300 g) y luego se filtró a través de un embudo Buchner de vidrio poroso. El filtrado amarillo claro transparente se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite amarillo claro transparente que se solidificó tras reposar para proporcionar un sólido blanco (49.5 g, 0.240 mol, 92 %) como el producto deseado 3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]-1*H*-pirazol. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.90 (s, 1H), 7.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.67 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 1.09 – 0.97 (m, 4H). ESI-MS m/z calc. 206.0667, hallado 207.0 (M+1)+; tiempo de retención: 1.07 minutos.

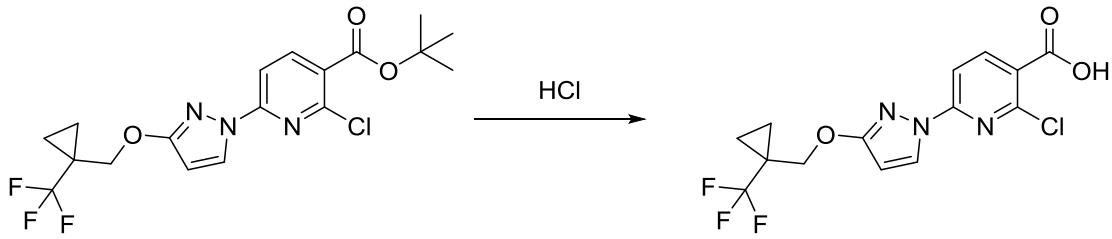
Etapa 3: 2-cloro-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]met-oxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilato de *terc*-butilo



Se equipó un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 5000 mL con un agitador mecánico, un baño refrigerante utilizado como contención secundaria, una sonda de temperatura J-Kem, un condensador de reflujo enfriado con agua, un embudo de adición y una salida/entrada de nitrógeno. El recipiente se cargó en atmósfera de nitrógeno con 3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]-1*H*-pirazol (45 g, 0.2183 mol) y *N*,*N*-dimetilformamida (540 mL, 12 mL/g), lo que proporcionó una solución amarilla clara transparente. Se comenzó la agitación y se registró la temperatura del recipiente a 17 ºC. El recipiente se cargó luego con 2,6-dicloropiridin-3-carboxilato de *terc*-butilo (54.16 g, 0.2183 mol) agregado como un sólido en una parte. Luego se trató la solución amarilla clara transparente resultante con carbonato de

potasio (39.22 g, 0.2838 mol) agregado como un sólido en una parte y después con 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (3.67 g, 0.03274 mol) agregado como un sólido en una parte. La suspensión amarilla clara resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 10 ºC con un baño refrigerante de hielo triturado/agua. El embudo de adición se cargó con agua (540 mL) agregada por goteo durante 45 minutos, lo que produjo una suspensión espesa y una exotermia a 15 ºC. Se continuó agitando la suspensión resultante a 15 ºC durante 30 minutos y luego se filtró a través de un embudo Buchner de vidrio poroso. La torta de filtración se lavó mediante desplazamiento con agua (2 x 500 ml) y luego se extendió en el Buchner durante 2 horas. Después se dejó que el material se secara al aire durante la noche para proporcionar (73 g, 0.175 mol, 80 %) de un sólido granular blanco como 2-cloro-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilato de *terc*-butilo. ESI-MS *m/z* calc. 361.0441, hallado 361.9 (M+1)+; tiempo de retención: 2.27 minutos.

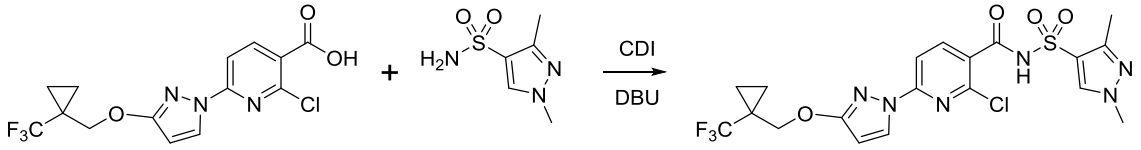
Etapa 4: Ácido 2-cloro-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxílico



Se equipó un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 1000 mL con un agitador mecánico, una manta térmica, una sonda/controlador de temperatura J-Kem, un embudo de adición, un condensador de reflujo enfriado con agua y una salida/entrada de nitrógeno. Se cargó el recipiente en una atmósfera de nitrógeno con 2-cloro-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilato de terc-butilo (70 g, 0.1675 mol) y 2-propanol (350 mL), lo que proporcionó una suspensión blancuzca. Se comenzó la agitación y se registró la temperatura del recipiente a 19 ºC. Se cargó el embudo de adición con HCl acuoso 6 M (139.6 mL, 0.8375 mol) que se agregó por goteo durante 10 minutos, lo que tuvo como resultado una exotermia a 30 ºC. Luego se calentó la suspensión resultante a reflujo (temperatura del recipiente ~82 ºC). Tras el calentamiento, la suspensión se convirtió en una solución amarilla clara transparente (temperatura del recipiente ~75 ºC en este momento). Después de la agitación a reflujo durante ~30 minutos, comenzó a precipitarse un sólido. La suspensión se siguió agitando a reflujo durante 30 minutos más, y en este momento se agregó agua (210 ml) por goteo durante el transcurso de

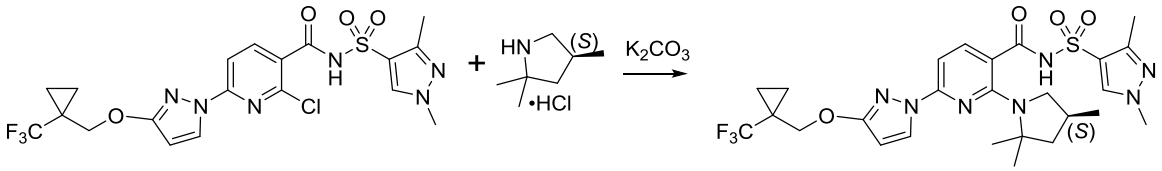
15 minutos. Luego se dejó de calentar, se continuó agitando la suspensión y se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente. Se recogió el material mediante filtración al vacío en un embudo Buchner de vidrio poroso y la torta de filtración se lavó mediante desplazamiento con 1:1 agua/2-propanol (100 mL), seguido por agua (2 x 100 mL) y luego se extendió en el Buchner durante 30 minutos. El material se secó adicionalmente en un horno de vacío a 45 ºC durante 24 horas para proporcionar ácido 2-cloro-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxílico (56 g, 0.155 mol, 92 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.64 (s, 1H), 8.44 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 1.16 – 1.07 (m, 4H). ESI-MS m/z calc. 361.0441, hallado 361.9 (M+1)+; tiempo de retención: 3.23 minutos.

Etapa 5: 2-cloro-*N*-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida



A una solución de ácido 2-cloro-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxílico (1.05 g, 2.903 mmol) en THF (20.0 mL) se le agregó carbonildiimidazol (670.8 mg, 4.137 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego, se agregó 1,3-dimetilpirazol-4-sulfonamida (580.5 mg, 3.313 mmol) y DBU (670.0 µL, 4.480 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se evaporaron para proporcionar 2-cloro-*N*-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (1.4 g, 93 %) como un sólido blanco pegajoso, que se utilizó tal como se encontraba en la siguiente reacción. ESI-MS m/z calc. 518.0751, hallado 519.4 (M+1)+; tiempo de retención: 0.66 minutos.

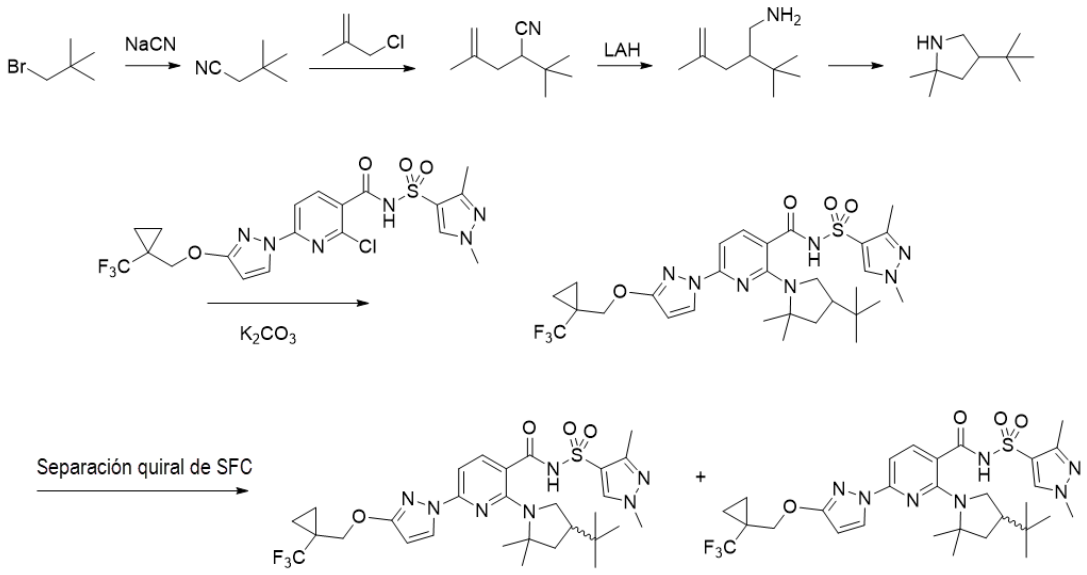
Etapa 6: *N*-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida



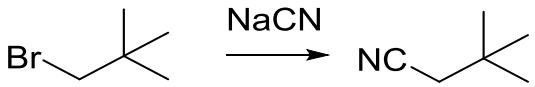
Se disolvió 2-cloro-*N*-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (190 mg, 0.3662 mmol) en DMSO (1 mL), y se agregó (4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidina (aproximadamente 124.4 mg, 1.099 mmol), seguida por carbonato de potasio molido finamente (aproximadamente 303.6 mg, 2.197 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a 130 ºC durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó con ácido cítrico acuoso 1 M (1× 50 mL) y salmuera (1× 50 mL). Se secó la capa orgánica en sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. Se aisló el producto mediante cromatografía en columna de gel de sílice: columna de gel de sílice de 12 gramos, gradiente de 0-5 % de MeOH/DCM. Se obtuvo *N*-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida (49.5 mg, 0.08310 mmol, 22.70 %). ESI-MS m/z calc. 595.2189, hallado 596.5 (M+1)+; tiempo de retención: 2.06 minutos.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.32 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.21 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.42 - 4.30 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.56 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.44 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.18 (dq, J = 12.0, 5.9 Hz, 1H), 1.87 (dd, J = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.42 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 1.12 - 1.05 (m, 4H), 0.82 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

Síntesis de dos enantiómeros de 2-(4-*terc*-butil-2,2-dimetil-pirrolidin-1-il)-*N*-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida



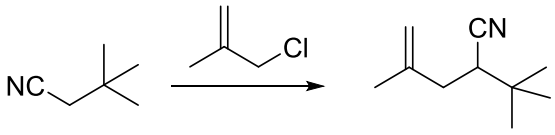
Etapa 1: 3,3-dimetilbutanonitrilo



Se agregó cianuro de sodio (9.20 g, 187.7 mmol) a una solución de 1-bromo-2,2-dimetilpropano (15.74 g, 104.2 mmol) en DMSO (100 mL), y la mezcla de reacción se agitó a 90 ºC durante la noche. Luego de enfriarla a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua (900 mL) y se extrajo con éter dietílico (3 x 300 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con HCl 3 N (300 mL), agua (300 mL) y salmuera (300 mL), se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 3,3-dimetilbutanonitrilo (11.78 g que contenían 50 % de éter dietílico, 58 % de rendimiento) como un líquido transparente.

^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) ppm 1.09 (s, 9 H), 2.22 (s, 2 H).

Etapa 2: 2-*terc*-butil-4-metil-pent-4-enonitrilo

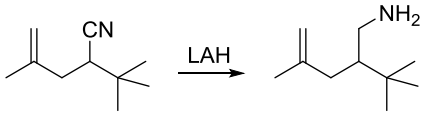


Se agregó *n*-butillitio (27.2 mL of 2.5 M, 68.00 mmol) a una solución de diisopropilamina (8.7 mL, 62.07 mmol) en THF en seco (100 mL) a -78 ºC, y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 15

minutos, se calentó a 0 ºC durante 15 minutos y luego se volvió a enfriar a -78 ºC. Luego de esto, se agregó 3,3-dimetilbutanonitrilo (6.0 g, 61.75 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a -78 ºC durante 1 hora. Se agregó 3-cloro-2-metil-prop-1-eno (12.1 mL, 123.6 mmol), la mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM (200 mL) y se lavó con agua (3x100 mL). Se secó la capa orgánica en sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para proporcionar 2-*terc*-butil-4-metil-pent-4-enonitrilo (10.69 g, 87 % de pureza (13 % de THF), 99 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) ppm 1.08 (s, 9H), 1.78 (s, 3H), 2.17-2.28 (m, 2H), 2.46 (dd, J=11.3, 4.8 Hz, 1H), 4.91 (d, J=9.4 Hz, 2H).

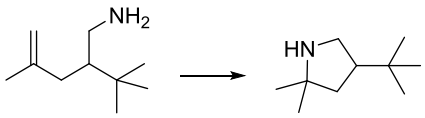
Etapa 3: 2-*terc*-butil-4-metil-pent-4-en-1-amina



Se suspendió hidruro de litio-aluminio (9.33 g, 245.8 mmol) en éter dietílico en seco (250 mL) a 0 ºC. Se agregó 2-*terc*-butil-4-metil-pent-4-enonitrilo (9.30 g, 61.49 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche en nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a 0 ºC y se inactivó con agua (10 mL), NaOH 2 N (10 mL) y agua (30 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se agregó sulfato de magnesio y se siguió agitando durante 30 minutos más. La reacción se filtró en Celite, se lavó con éter dietílico y se concentró a presión reducida para proporcionar 2-*terc*-butil-4-metil-pent-4-en-1-amina (10.70 g, contiene 29 % mol de solvente, 79 % de rendimiento) como un líquido amarillento.

^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) ppm 0.91 (s, 9H), 1.22-1.45 (m, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.87-1.98 (m, 1H), 2.20 (d, J=14.1 Hz, 1H), 2.56 (dd, J=13.1, 6.0 Hz, 1H), 2.83 (dd, J=13.1, 3.7 Hz, 1H), 4.73-4.82 (m, 2H).

Etapa 4: 4-*terc*-butil-2,2-dimetil-pirrolidina

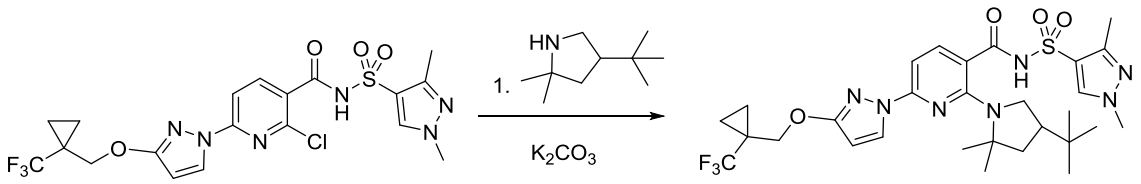


Se agregó tetrafluoroborato de bis(1,5-ciclooctadien)rodio(I) (262 mg, 0.64 mmol) y DavePhos (305 mg, 0.77 mmol) a una solución de 2-*terc*-butil-4-metil-pent-4-en-1-amina (2.00 g, 12.88 mmol) en dioxano

(12 mL) en un tubo sellado, y la mezcla de reacción se burbujeó con nitrógeno durante 5 minutos. Se selló el tubo y se calentó a 120 ºC durante 48 horas. Luego de enfriarse a temperatura ambiente, se agregó HCl 4 M en dioxano (6.0 mL) y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con HCl 1 N (20 mL) y se lavó mediante el uso de éter dietílico (3x20 mL). La capa acuosa se basificó a pH 8-9 con NaOH 2 N, y la solución resultante se extrajo con éter dietílico (3x20 mL). Se combinaron las capas orgánicas, se secaron en sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para proporcionar 4-*terc*-butil-2,2-dimetil-pirrolidina (1.18 g, 59 % de rendimiento) como un líquido marrón.

^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) ppm 0.85 (s, 9H), 1.14 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.24-1.32 (m, 1H), 1.50-1.63 (m, 2H), 2.00-2.12 (m, 1H), 2.73 (dd, J=11.3, 8.7 Hz, 1H), 2.97 (dd, J=11.4, 8.2 Hz, 1H).

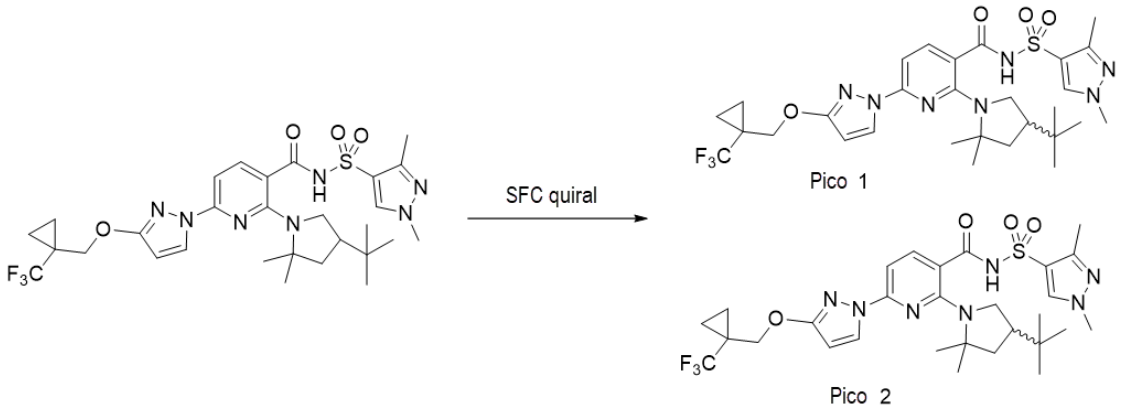
Etapa 5: 2-(4-*terc*-butil-2,2-dimetil-pirrolidin-1-il)-*N*-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (Compuesto 40)



A una solución de 2-cloro-*N*-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (300.6 mg, 0.5793 mmol) y 4-*terc*-butil-2,2-dimetil-pirrolidina (272.8 mg, 1.757 mmol) en DMSO anhidro (6.012 mL) se le agregó floruro de cesio (441.2 mg, 2.904 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 130 ºC durante 16 horas en un baño de aceite. La mezcla de reacción se filtró y se purificó mediante HPLC-MS de fase inversa con un gradiente de 50-99 % de acetonitrilo en HCl 5 mM para proporcionar 2-(4-*terc*-butil-2,2-dimetil-pirrolidin-1-il)-N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida racémica (78 mg, 20 %) como un sólido blanco. ESI-MS m/z calc. 637.2658, hallado 638.6 (M+1)+; tiempo de retención: 2.32 minutos.

^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8.37 - 8.31 (m, 1H), 8.24 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.35 (dt, J = 19.1, 9.8 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.44 - 2.37 (m,1H), 1.94 - 1.86 (m, 2H), 1.36 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.20 - 1.12 (m, 2H),0.99 - 0.94 (m, 2H), 0.97 (s, 9H).

Etapa 6: Dos enantiómeros de 2-(4-*terc*-butil-2,2-dimetil-pirrolidin-1-il)-*N*-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida



Se purificó 2-(4-*terc*-butil-2,2-dimetil-pirrolidin-1-il)-*N*-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida racémica (78 mg, 0.122 mmol) mediante SFC quiral con una columna ChiralPak AD-3 (250x10 mm, 5 µm), eluyendo con metanol al 15 %, CO_2 al 85 %, a una presión de 100 bar y una velocidad de flujo de 10 mL/min.

Pico 1: Enantiómero puro 1 de 2-(4-*terc*-butil-2,2-dimetil-pirrolidin-1-il)-*N*-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (24.9 mg, 7 %) con 100 % de pureza y 98 % ee (Compuesto 53). ESI-MS m/z calc. 637.2658, hallado 638.6 (M+1)+; tiempo de retención: 1.19 minutos.

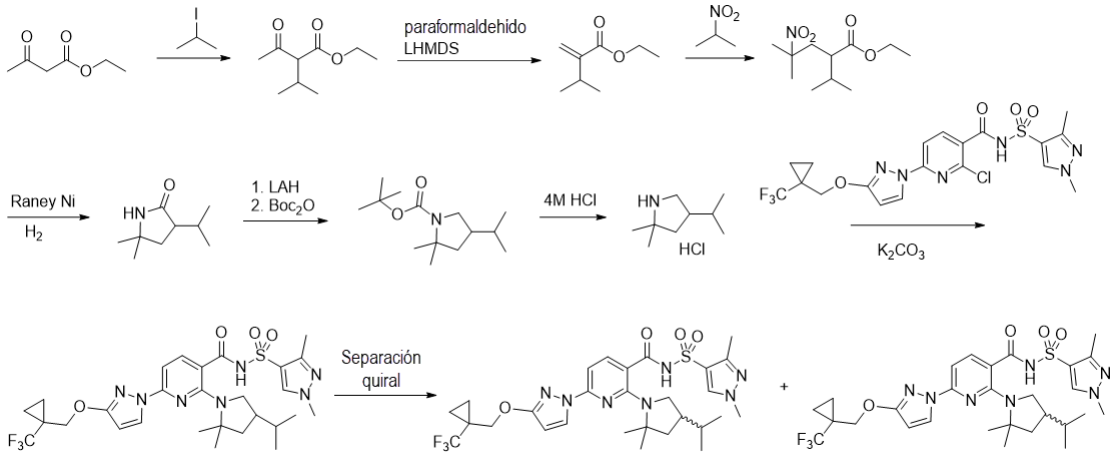
^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 13.68 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.35 (t, J = 11.1 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.39 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 1.96 - 1.84 (m, 2H), 1.36 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.17 - 1.12 (m, 2H), 0.98 - 0.90 (m, 2H), 0.96 (s, 9H).

Pico 2: Enantiómero puro 2 de 2-(4-*terc*-butil-2,2-dimetil-pirrolidin-1-il)-*N*-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (25.0 mg) con 100 % de pureza y 98 % ee (Compuesto 54). ESI-MS m/z calc. 637.2658, hallado 638.6 (M+1)+; tiempo de retención: 1.18 minutos.

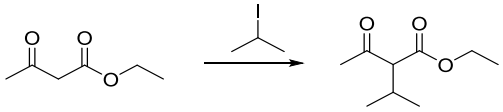
^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 13.69 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.43 - 3.27 (m,

2H), 2.46 (s, 3H), 2.44 - 2.32 (m, 1H), 1.94 - 1.87 (m, 2H), 1.36 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.18 - 1.13 (m, 2H), 0.99 - 0.94 (m, 2H), 0.97 (s, 9H).

Síntesis de dos enantiómeros de N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-2-(4-isopropil-2,2-dimetil-pirrolidin-1-il)-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida



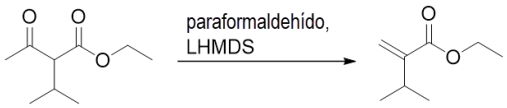
Etapa 1: Éster etílico de ácido 2-isopropil-3-oxo-butírico



A terc-butóxido de potasio (61.7 g, 550 mmol) en tetrahidrofurano (1 L) en un baño de hielo se le agregó por goteo acetoacetato de etilo (64 mL, 500 mmol). A esta solución se le agregó 2-yodopropano (55 mL, 750 mmol). Lueo de calentar durante la noche a 70 ºC, se enfrió la reacción y se agregó 2-yodopropano (18 mL, 250 mmol), y la reacción se calentó 24 horas más a 70 ºC. Se agregó agua (250 mL) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (250 mL) a la reacción, y se extrajo con éter dietílico (3 x 250 mL). El bruto se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con 0-7 % de hexanos-acetato de etilo para proporcionar éster etílico de ácido 2-isopropil-3-oxo-butírico (55.11 g, 64 %) como un aceite amarillo. ESI-MS m/z calc. 172.2, hallado 173.0 (M1). Tiempo de retención: 2.99 minutos.

^{1}H NMR (250 MHz, CDCl3) (ppm): 0.87 - 1.07 (m, 6 H) 1.27 (t, J=7.14 Hz, 3 H) 2.23 (s, 3 H) 2.32 - 2.52 (m, 1 H) 3.18 (d, J=9.45 Hz, 1 H) 4.19 (q, J=7.07 Hz, 2 H).

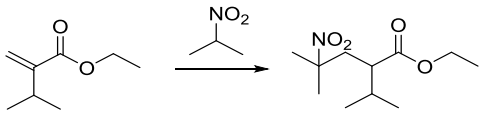
Etapa 2: Éster etílico de ácido 3-metil-2-metilen-butírico



Una solución de éster etílico de ácido 2-isopropil-3-oxo-butírico (53.77 g, 312.2 mmol) en tetrahidrofurano (1.07 L) se enfrió a -78 ºC. Se agregó una solución 1.0 M de bis(trimetilsilil)amida de litio solution en tetrahidrofurano (343.0 mL, 343.0 mmol) por goteo, y se retiró el baño de hielo seco durante 30 minutos. La reacción se volvió a enfriar a -78 ºC y se agregó paraformaldehído (43 g, 1.4 mol) en una parte. Luego de 30 minutos, se retiró el baño de hielo seco y se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se filtró luego a través de Celite. Se concentró el filtrado al vacío y el material bruto se purificó mediante destilado, se recolectaron hervores de fracción 72-75 °C a 67 torr para proporcionar éster etílico de ácido 3-metil-2-metilen-butírico (19.63 g, 40 %) como un aceite transparente.

^{1}H NMR (250 MHz, CDCl3) (ppm): 1.09 (d, J=6.92 Hz, 6 H) 1.31 (t, J=7.14 Hz, 3 H) 2.75-2.90 (m, 1H) 4.22 (d, J=7.14 Hz, 2 H) 5.51 (d, J=1.21 Hz, 1 H) 6.12 (s, 1 H).

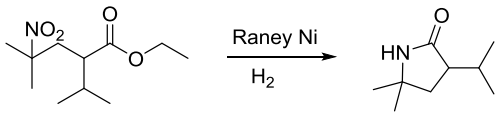
Etapa 3: Éster etílico de ácido 2-isopropil-4-metil-4-nitro-pentanoico



Se agregó éster etílico de ácido 3-metil-2-metilen-butírico (15.6 g, 109.7 mmol) y 2-nitropropano (2.2 mL, 24.2 mmol) a acetonitrilo (250 mL). Luego se agregó por goteo 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (3.6 mL, 24.2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Se retiró el acetonitrilo al vacío y se agregó al residuo ácido clorhídrico 1 M (200 mL). El producto se extrajo con éter dietílico (3 x 150 mL) y se concentró. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con 0-15 % hexanos-éter dietílico para proporcionar éster etílico de ácido 2-isopropil-4-metil-4-nitro-pentanoico (13.4 g, 53 %) como un aceite incoloro.

^{1}H NMR (250 MHz, CDCl3) (ppm): 0.83 - 0.97 (m, 6 H) 1.18 - 1.35 (m, 3 H) 1.54 (d, J=17.03 Hz, 6 H) 1.86 (d, J=13.21, 1 H) 2.06 - 2.22 (m, 2 H) 2.25 - 2.45 (m, 1 H) 4.07 - 4.21 (m, 2 H).

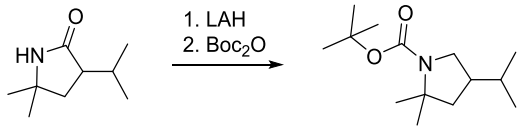
Etapa 4: 3-isopropil-5,5-dimetil-pirrolidin-2-ona



A una solución de éster etílico de ácido 2-isopropil-4-metil-4-nitro-pentanoico (14.6 g, 63.2 mmol) en etanol (100 mL) se le agregó níquel Raney (~ 2 g, 34.0 mmol) y la reacción se calentó en atmósfera de nitrógeno a 60 ºC y 120 PSI durante 24 horas. Luego se agregó más níquel Raney (~ 1 g, 17.0 mmol) y la reacción se calentó a 60 ºC y 120 PSI durante la noche durante 24 horas. La reacción se filtró a través de Celite y se concentró el licor madre para proporcionar una mezcla de ácido 4-amino-2-isopropil-4-metil-pentanoico y 3-isopropil-5,5-dimetil-pirrolidin-2-ona. La mezcla se disolvió en tolueno (125 mL) y se calentó a 110 °C durante 16 horas. Se retiró el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice con 0-10 % de diclorometano-metanol para proporcionar 3-isopropil-5,5-dimetil-pirrolidin-2-ona (6.18 g, 63 %) como un sólido tostado. ESI-MS m/z calc. 155.0, hallado 155.3 [M+1]. Tiempo de retención: 2.14 minutos.

^{1}H NMR (250 MHz, CDCl3) (ppm): 0.87 (d, J=6.81 Hz, 3 H) 0.97 (d, J=6.92 Hz, 3 H) 1.27 (d, J=10.66 Hz, 6 H) 1.64 - 1.76 (m, 1 H) 1.84 - 1.96 (m, 1 H) 2.13 - 2.30 (m, 1 H) 2.57 (ddd, J=10.57, 8.98, 4.61 Hz, 1 H) 5.59 (br. s., 1 H).

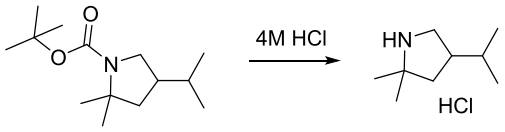
Etapa 5: Éster terc-butílico de ácido 4-isopropil-2,2-dimetil-pirrolidin-1-carboxílico



A una suspensión de hidruro de litio-aluminio (1.00 g, 26.28 mmol) en tetrahidrofurano (15 mL) a temperatura ambiente se le agregó por goteo una solución de (3-isopropil-5,5-dimetil-pirrolidin-2-ona (1.02 g, 6.57 mmol) en tetrahidrofurano (7 mL), y la reacción se calentó a 60 ºC durante 3 días. Luego se enfrió la reacción en un baño de hielo y se agregó 2-metiltretrahidrofurano (20 mL), seguido por sal de Rochelle acuosa (50 mL). Luego se extrajo la reacción con 2-metiltetrahidrofurano (4 x 50 mL), se secó en sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 4-isopropil-2,2-dimetil-pirrolidina en bruto. El material bruto se disolvió en diclorometano (26 mL) y se trató con dicarbonato de di-terc-butilo (1.72 g, 7.88 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1.4 mL, 7.88 mmol) a 0 °C y se dejó calentar durante 48 horas.

Luego se vertió la mezcla de reacción en bicarbonato de sodio acuoso al 5 % (40 mL) y se extrajo con diclorometano (2 x 50 mL). Se secó la capa orgánica en sulfato de sodio y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con 0-30 % de hexanos-éter dietílico para proporcionar éster terc-butílico de ácido 4-isopropil-2,2-dimetil-pirrolidin-1-carboxílico (1.23 g, 76 %) como un aceite amarillo. ESI-MS m/z calc. 241.0, hallado 242.0 [M+1]. Tiempo de retención: 4.01 minutos.

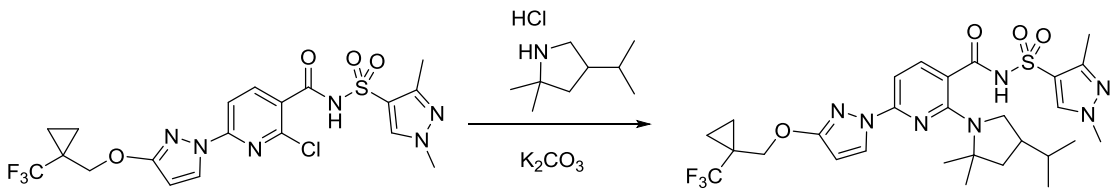
Etapa 6: Clorhidrato de 4-isopropil-2,2-dimetil-pirrolidina



A éster terc-butílico de ácido 4-isopropil-2,2-dimetil-pirrolidin-1-carboxílico (1.23 g, 5.1 mmol) se le agregó diclorometano (15 mL), seguido por ácido clorhídrico 4 M en 1,4-dioxano (5 mL, 20.0 mmol). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se concentró. Se sonicó el residuo con hexanos (30 mL) y se filtró para proporcionar clorhidrato de 4-isopropil-2,2-dimetil-pirrolidina (669 mg, 74 %) como un sólido blanco cristalino. ESI-MS m/z calc. 141.0, hallado 140.6 [M+1]. Tiempo de retención: 1.53 minutos.

^{1}H NMR (250 MHz, CDCl3) (ppm): 0.87 (dd, J=6.43, 3.46 Hz, 6 H) 1.30 (s, 3 H) 1.40 (s, 3 H) 1.42 - 1.59 (m, 2 H) 1.91 (dd, J=12.69, 7.53 Hz, 1 H) 1.99 - 2.21 (m, 1 H) 2.88 (t, J=9.72 Hz, 1 H).

Etapa 7: N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-2-(4-isopropil-2,2-dimetil-pirrolidin-1-il)-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (Compuesto 41)

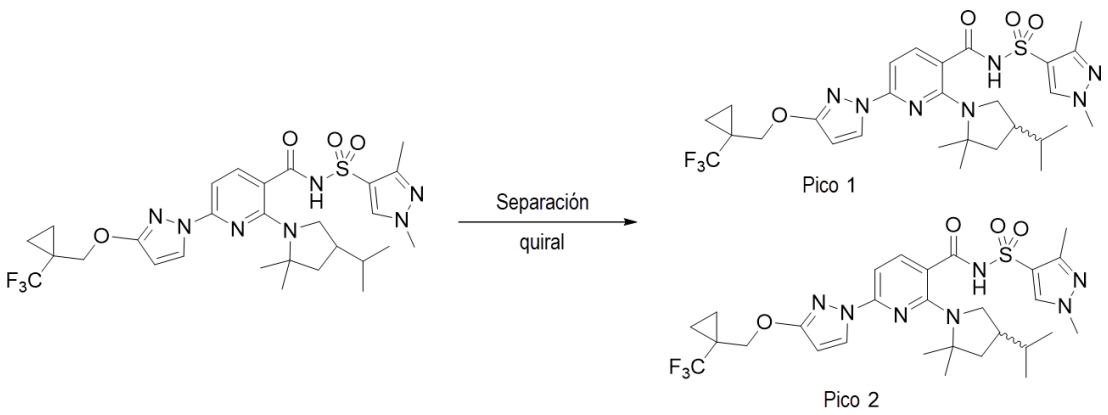


A una solución de 2-cloro-N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (300 mg, 0.5781 mmol) y 4-isopropil-2,2-dimetil-pirrolidina (250.0 mg, 1.770 mmol) en DMSO anhidro (5.0 mL) se le agregó floruro de cesio (450.0 mg, 2.962 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 130 ºC durante 16 horas en un baño de aceite. La mezcla de reacción se vertió en hielo triturado. Se recogió el sólido marrón

resultante mediante filtración y se secó. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con 10-100 % de EtOAc-hexanos para proporcionar N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-2-(4-isopropil-2,2-dimetil-pirrolidin-1-il)-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida racémica (90 mg, 25 %) como un sólido blanco amorfo. ESI-MS m/z calc. 623.2502, hallado 624.5 (M+1)+; tiempo de retención: 2.25 minutos.

^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8.32 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.46 (dd, J = 10.3, 8.5 Hz, 1H), 3.25 (dd, J = 10.4, 7.9 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.16 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.11 – 2.03 (m, 1H), 1.78 (dd, J = 12.0, 10.1 Hz, 1H), 1.67 (dt, J = 9.5, 6.6 Hz, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.20 – 1.11 (m, 2H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.96 - 0.94 (m, 2H), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

Etapa 8: Dos enantiómeros de N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-2-(4-isopropil-2,2-dimetil-pirrolidin-1-il)-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida



Se purificó N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-2-(4-isopropil-2,2-dimetil-pirrolidin-1-il)-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida racémica (90 mg, 0.144 mmol) mediante SFC quiral con una columna ChiralPak AD-3 (250x10 mm, 5µm), eluyendo con metanol al 15 %, CO_2 al 85 %, a una presión de 100 bar y una velocidad de flujo de 10 mL/min.

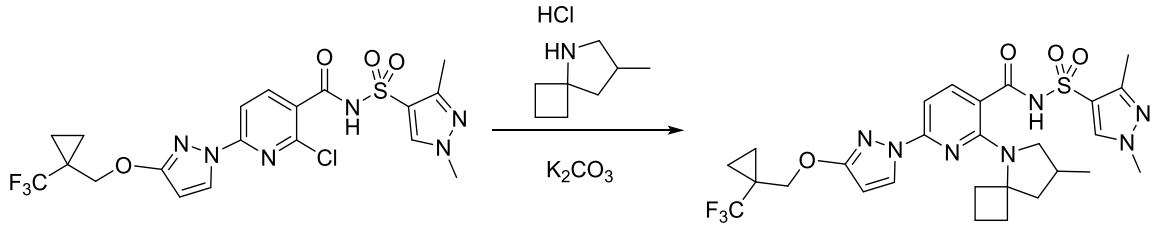
Pico 1: Enantiómero puro 1 de N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-2-(4-isopropil-2,2-dimetil-pirrolidin-1-il)-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (33.8 mg, 19 %); (>98 % ee) (Compuesto 46). ESI-MS m/z calc. 623.2502, hallado 624.5 (M+1)+; tiempo de retención: 2.25 minutos.

^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 13.91 (s, 1H), 8.30 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.49 - 3.40 (m, 1H), 3.25 (dd, J = 10.4, 7.9 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.16 (dt, J = 17.4, 8.7 Hz, 1H), 2.06 (dd, J = 12.0, 7.6 Hz, 1H), 1.77 (dd, J = 12.0, 10.1 Hz, 1H), 1.71 - 1.57 (m, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.19 - 1.12 (m, 2H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.96 - 0.94 (m, 2H), 0.92 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

Pico 2: Enantiómero puro 2 de N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-2-(4-isopropil-2,2-dimetil-pirrolidin-1-il)-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (34.2 mg, 19 %); (>98 % ee) (Compuesto 47). ESI-MS m/z calc. 623.2502, hallado 624.5 (M+1)+; tiempo de retención: 2.25 minutos.

^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 13.75 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.96 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.39 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.40 (dd, J = 10.3, 8.3 Hz, 1H), 3.24 (dd, J = 10.4, 8.0 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.18 - 2.01 (m, 2H), 1.75 (dd, J = 11.9, 10.2 Hz, 1H), 1.64 (dp, J = 9.1, 6.6 Hz, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.18 - 1.12 (m, 2H), 0.97 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.96 - 0.92 (m, 2H), 0.90 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

Síntesis de N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-2-(7-metil-5-azaspiro[3.4]octan-5-il)-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (Compuesto 43)

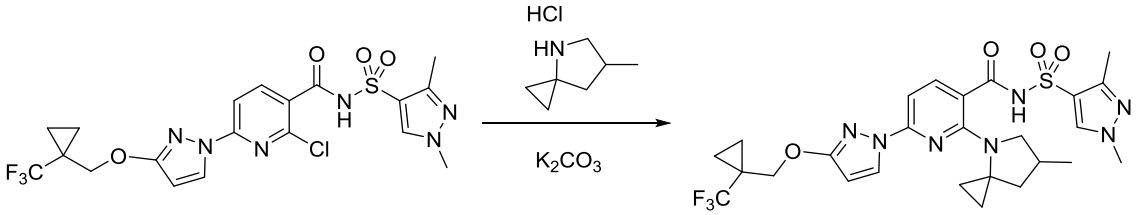


A una solución de 2-cloro-N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (50.0 mg, 0.09636 mmol) y 7-metil-5-azaspiro[3.4]octano (sal de clorhidrato) (50.0 mg, 0.3093 mmol) en DMSO anhidro (1.000 mL) se le agregó floruro de cesio (75.0 mg, 0.4937 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 130 ºC durante 16 horas en un baño de aceite. La mezcla de reacción se filtró y se purificó mediante el uso de un método de HPLC-MS de fase inversa con un gradiente doble de 50-99 % de acetonitrilo en HCl 5 mM para proporcionar N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-2-(7-metil-5-azaspiro[3.4]octan-5-il)-6-[3-[[1-

(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (8.6 mg, 15 %). ESI-MS m/z calc. 607.2189, hallado 608.5 (M+1)+; tiempo de retención: 2.18 minutos.

^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8.45 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.63 - 3.54 (m, 1H), 2.97 (dd, J = 10.0, 6.7 Hz, 1H), 2.54 (q, J = 6.5, 5.2 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.25 - 2.15 (m, 2H), 2.10 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 2.03 - 1.95 (m, 1H), 1.91 (dd, J = 10.1, 5.5 Hz, 2H), 1.74 - 1.60 (m, 1H), 1.55 - 1.41 (m, 1H), 1.22 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.19 - 1.12 (m, 2H), 1.02 - 0.90 (m, 2H).

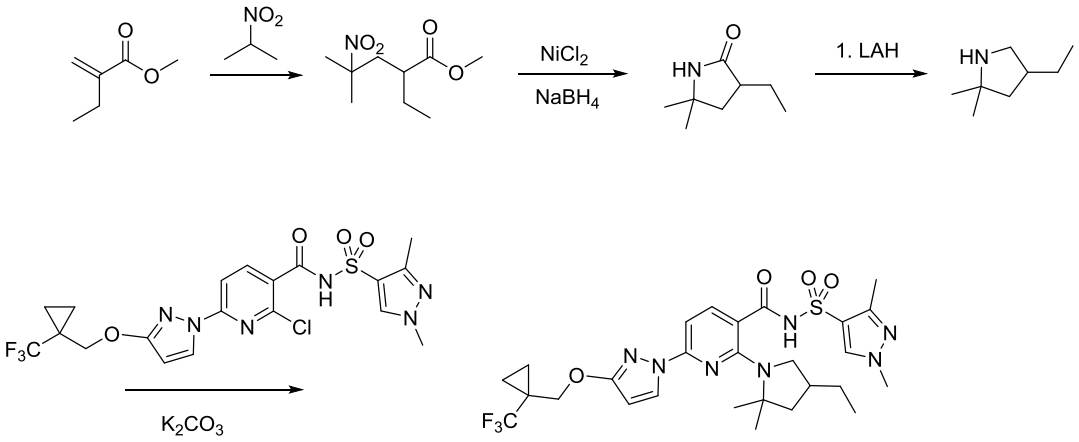
Síntesis de N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-2-(6-metil-4-azaspiro[2.4]heptan-4-il)-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (Compuesto 44)



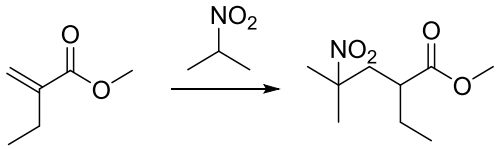
A una solución de 2-cloro-N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (50.0 mg, 0.09636 mmol) y 6-metil-4-azaspiro[2.4]heptano (sal de clorhidrato) (45.0 mg, 0.3048 mmol) en DMSO anhidro (1 mL) se le agregó floruro de cesio (75.0 mg, 0.4937 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 130 ºC durante la noche en un baño de aceite. La mezcla de reacción se filtró y se purificó mediante el uso de un método de HPLC-MS de fase inversa con un gradiente doble de 50-99 % de acetonitrilo en HCl 5 mM para proporcionar N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-2-(6-metil-4-azaspiro[2.4]heptan-4-il)-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (42.8 mg, 75 %). ESI-MS m/z calc. 593.2032, hallado 594.6 (M+1)+; tiempo de retención: 2.17 minutos.

^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8.40 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.64 (dd, J = 10.5, 7.9 Hz, 1H), 3.14 (dd, J = 10.5, 7.1 Hz, 1H), 2.75 - 2.59 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.33 (dd, J = 12.2, 8.8 Hz, 1H), 1.77 (dd, J = 12.3, 6.4 Hz, 1H), 1.22 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.18 - 1.12 (m, 2H), 0.95 (tt, J = 5.6, 2.8 Hz, 2H), 0.72 - 0.54 (m, 4H).

Síntesis de N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-2-(4-etil-2,2-dimetil-pirrolidin-1-il)-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (Compuesto 49)



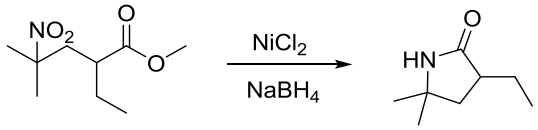
Etapa 1: 2-etil-4-metil-4-nitro-pentanoato de metilo



Se disolvió 2-nitropropano (1.20 mL, 13.36 mmol) en dioxano (10.0 mL). Se agregó una solución acuosa de hidróxido de bencil(trimetil)amonio (110.0 µL de 40 % p/v, 0.2631 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante la adición por goteo de 2-metilenobutanoato de metilo (2.5 g, 21.90 mmol) en el transcurso de 20 minutos. La mezcla de reacción se dejó agitar luego a 100 °C durante 4.5 horas. La reacción se inactivó mediante la adición de HCl acuoso (50.0 mL de 1 M, 50.00 mmol). Se diluyó la mezcla con éter dietílico (75 mL) y se lavó con agua (3× 75 mL) y salmuera (1× 75 mL). Se secó la capa orgánica en sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un líquido amarillo. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con un gradiente de 5 % a 25 % de EtOAc-hexanos para proporcionar 2-etil-4-metil-4-nitro-pentanoato de metilo (1.6 g, 34 %) como un aceite incoloro.

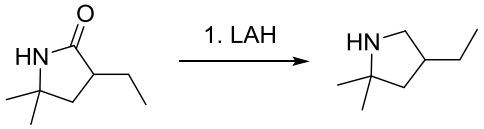
^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 3.68 (s, 3H), 2.44 - 2.36 (m, 1H), 2.30 (tdd, J = 9.8, 6.9, 1.9 Hz, 1H), 2.10 (dd, J = 14.6, 2.0 Hz, 1H), 1.69 - 1.45 (m, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 0.89 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

Etapa 2: 3-etil-5,5-dimetil-pirrolidin-2-ona



Una solución de 2-etil-4-metil-4-nitro-pentanoato de metilo (1.56 g, 7.676 mmol) y hexahidrato de dicloroníquel (366.4 mg, 1.541 mmol) en 1:4 agua (5 mL) y MeOH (20.0 mL) se enfrió a 0 °C. A esta solución se le agregó borohidruro de sodio (730.8 mg, 19.32 mmol) lentamente por partes. Lugo de haber completado la adición, se dejó calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió nuevamente y se agregó una solución acuosa de carbonato de potasio (1 M, 25 mL). El color cambió de negro a gris y luego a verde. La mezcla se dejó reposar durante 3 horas y luego se agregó Celite. Se retiró el sólido mediante filtración a través de una almohadilla de filtro con Celite y se lavó con MeOH (3 x 100 mL). Se concentró el filtrado combinado y los lavados para retirar la mayoría del MeOH. Se agregó cloruro de sodio sólido al concentrado acuoso y se extrajo con éter dietílico. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secaron en sulfato de magnesio y se concentraron. El resultado resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con 10 % de EtOAc-hexanos a 100 % de EtOAc para proporcionar 3-etil-5,5-dimetil-pirrolidin-2-ona (608 mg, 14 %) como aceite incoloro con una pureza de alrededor de 59 %. ESI-MS m/z calc. 141.11537, hallado 142.2 (M+1)+; tiempo de retención: 0.38 minutos.

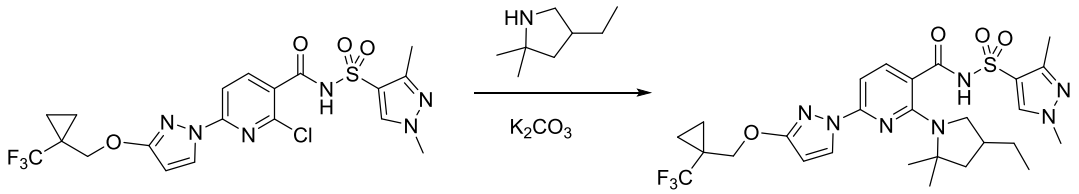
Etapa 3: 4-etil-2,2-dimetil-pirrolidina



A una solución de 3-etil-5,5-dimetil-pirrolidin-2-ona (302.6 mg, 2.143 mmol) en THF en seco (3 mL) se le agregó una solución de hidruro de litio-aluminio (3.5 mL de 2 M, 7.000 mmol) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno lentamente por goteo. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 1 hora y luego se calentó a 60 °C durante 14 horas. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se inactivó en serie con agua (150.0 µL, 8.326 mmol) (lentamente), luego con NaOH (150.0 µL de 6 M, 0.9000 mmol), luego agua (500 µL, 27.75 mmol) para proporcionar un sólido granular en la mezcla. El sólido se retiró por filtración mediante el uso de Celite y el precipitado se lavó con éter. Se secó adicionalmente el filtrado con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró sin vacío en rotavapor para

proporcionar 4-etil-2,2-dimetil-pirrolidina (130.9 mg, 24 %). La mezcla se llevó directamente a la siguiente etapa sin (E33068-152).

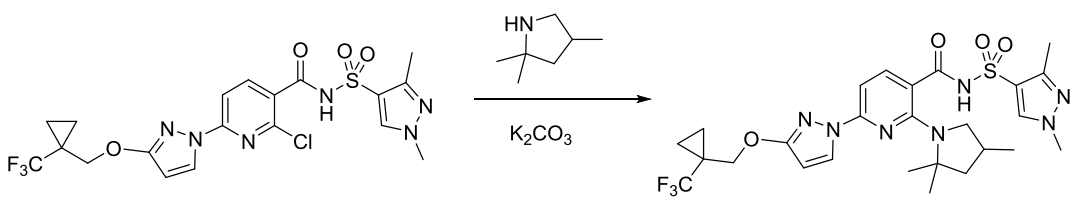
Etapa 4: N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-2-(4-etil-2,2-dimetil-pirrolidin-1-il)-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida



A una solución de 2-cloro-N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (175.4 mg, 0.3380 mmol) y 4-etil-2,2-dimetil-pirrolidina (130.9 mg, 1.029 mmol) en DMSO anhidro (2 mL) se le agregó floruro de cesio (267.2 mg, 1.759 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 130 ºC durante 16 horas en un baño de aceite. La mezcla de reacción se filtró y se purificó mediante el uso de un método de HPLC-MS de fase inversa con un gradiente doble de 50-99 % de acetonitrilo en HCl 5 mM para proporcionar N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-2-(4-etil-2,2-dimetil-pirrolidin-1-il)-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (4.5 mg, 2 %). ESI-MS m/z calc. 609.2345, hallado 610.59 (M+1)+; tiempo de retención: 2.17 minutos.

^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8.35 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.56 - 3.48 (m, 1H), 3.15 (dd, J = 10.4, 7.5 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.39 (dt, J = 16.9, 8.3 Hz, 1H), 2.13 (dd, J = 12.3, 7.9 Hz, 1H), 1.72 (dd, J = 12.4, 9.5 Hz, 1H), 1.59 (p, J = 7.3 Hz, 2H), 1.36 (s,3H), 1.30 (s,3H), 1.18 - 1.13 (m, 2H), 0.99 - 0.94 (m, 5H).

Síntesis de N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carboxamida (Compuesto 42)

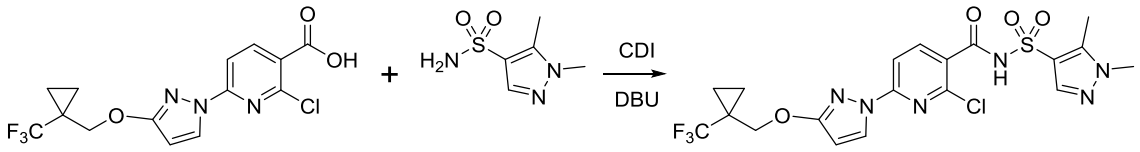


A una solución de 2-cloro-N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (50.0 mg, 0.09636 mmol) y 2,2,5-trimetilpirrolidina (35.0 mg, 0.3092 mmol) en DMSO anhidro (1.000 mL) se le agregó fluoruro de cesio (75.0 mg, 0.4937 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 130 ºC durante 16 horas en un baño de aceite. La mezcla de reacción se filtró y se purificó mediante el uso de un método de HPLC-MS de fase inversa con un gradiente doble de 50-99 % de acetonitrilo en HCl 5 mM para proporcionar N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carboxamida (5.8 mg, 10 %). ESI-MS m/z calc. 595.2189, hallado 596.6 (M+1)+; tiempo de retención: 1.91 minutos.

^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8.57 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.26 - 4.18 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.39 - 2.36 (m, 1H), 2.23 - 2.12 (m, 1H), 1.99 -1.94 (m, 1H), 1.89 - 1.80 (m, 1H), 1.30 (s, 3H), 1.20 (d, J = 5.9 Hz, 3H), 1.18 - 1.14 (m, 2H), 1.10 (s, 3H), 0.99 - 0.93 (m, 2H).

Síntesis de *N*-(1,5-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida (Compuesto 9)

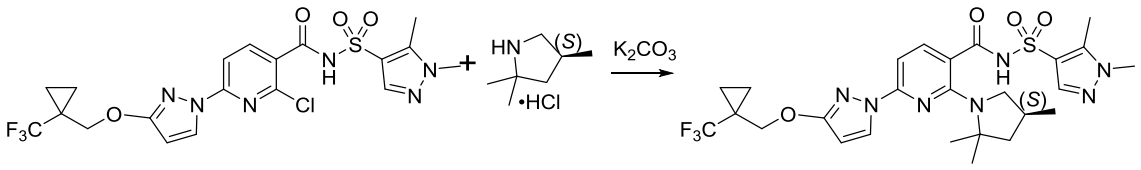
Etapa 1: 2-cloro-*N*-(1,5-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida



Se disolvió ácido 2-cloro-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxílico (200 mg, 0.5529 mmol) en THF (2 mL) y se agregó CDI (aproximadamente 107.6 mg, 0.6635 mmol). Luego de agitar a temperatura ambiente durante 1.5 horas, se agregó 1,5-dimetilpirazol-4-sulfonamida (aproximadamente 125.9 mg, 0.7188 mmol), seguida por DBU (aproximadamente 101.0 mg, 99.21 µL, 0.6635 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó con ácido cítrico acuoso 1 M (1× 50 mL) y salmuera (1× 50 mL). Se secó la capa orgánica en sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 2-cloro-*N*-(1,5-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[[1-

(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (332 mg) ESI-MS *m/z* calc. 518.08, hallado 519.0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.65 minutos.

Etapa 2: *N*-(1,5-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida

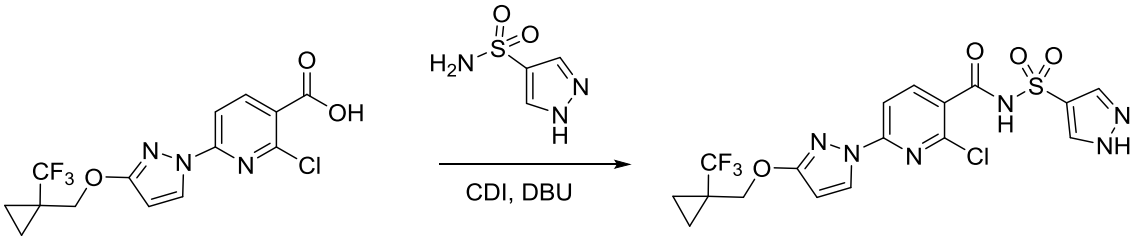


Se disolvió 2-cloro-*N*-(1,5-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (286.8 mg, 0.5528 mmol) en DMSO (2 mL). Se agregó (4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidina (sal de clorhidrato) (aproximadamente 248.1 mg, 1.658 mmol), seguida por carbonato de potasio molido fino (aproximadamente 458.4 mg, 3.317 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a 130 ºC durante la noche. Luego de enfriarse a temperatura ambiente, se agregó EtOAc (50 mL). La mezcla se lavó con HCl 1 N (1× 50 mL) y salmuera (1× 50 mL). Se secó la capa orgánica en sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar *N*-(1,5-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida (72.7 mg) ESI-MS m/z calc. 595.22, hallado 596.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.07 minutos.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.28 (s, 1H), 8.21 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.43 – 4.31 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.57 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.43 (dd, J = 10.2, 7.1 Hz, 1H), 2.25 – 2.10 (m, 1H), 1.87 (dd, J = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.44 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 1.09 (dt, J = 6.7, 2.0 Hz, 4H), 0.81 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

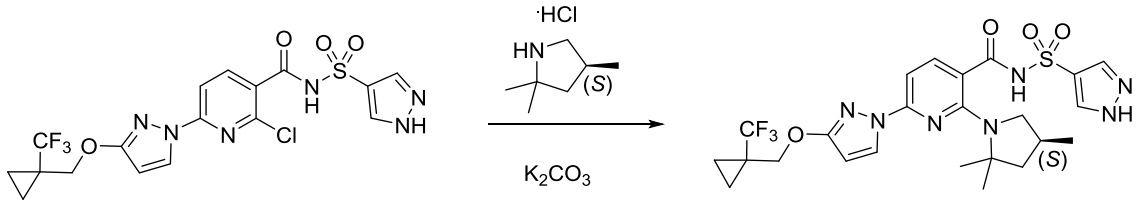
Síntesis de N-(1H-pirazol-4-ilsulfonil)-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida (Compuesto 5)

Etapa 1: 2-cloro-N-(1H-pirazol-4-ilsulfonil)-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida



Se combinó ácido 2-cloro-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxílico (200 mg, 0.5529 mmol) y CDI (aproximadamente 107.6 mg, 0.6635 mmol) en THF (1.200 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó 1H-pirazol-4-sulfonamida (aproximadamente 105.8 mg, 0.7188 mmol) y luego DBU (aproximadamente 101.0 mg, 99.21 µL, 0.6635 mmol), y la reacción se agitó durante 16 horas más a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó adicionalmente con ácido cítrico 1 M y agua, luego se extrajo con 3x 20 mL de acetato de etilo. Se lavaron los orgánicos combinados con salmuera, se secaron en sulfato de sodio, se concentraron, luego se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice con un gradiente de 0-10 % de metanol en diclorometano para proporcionar un sólido blanco. 2-cloro-N-(1H-pirazol-4-ilsulfonil)-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (190 mg, 70 %) ESI-MS m/z calc. 490.0438, hallado 491.1 (M+1)+; tiempo de retención: 0.61 minutos.

Etapa 2: N-(1H-pirazol-4-ilsulfonil)-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida



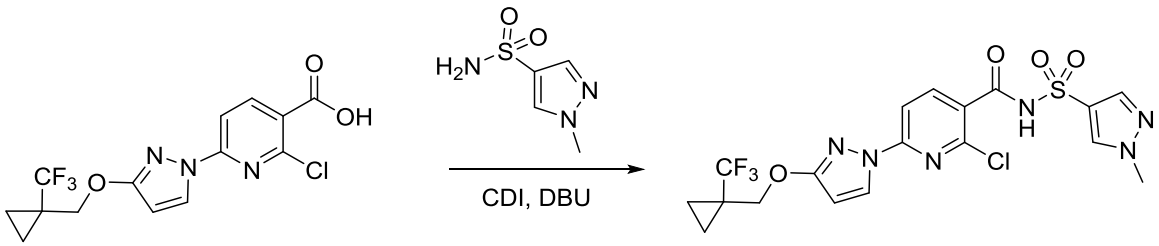
Se combinó 2-cloro-N-(1H-pirazol-4-ilsulfonil)-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (115 mg, 0.2343 mmol), (4S)-2,2,4-trimetilpirrolidina (sal de clorhidrato) (105 mg, 0.7016 mmol) y carbonato de potasio (194 mg, 1.404 mmol) en DMSO (575.0 µL) y se calentó a 130 °C durante 16 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con 15 mL de agua, 15 mL de ácido cítrico 1 M y 30 mL de acetato de etilo. Se separó la capa orgánica y acuosa, y la capa acuosa se extrajo dos veces más con 30 mL de acetato de etilo. Se combinaron los orgánicos, se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se concentraron. El sólido resultante se purificó

mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-10 % de metanol en diclorometano para proporcionar un sólido blanco: N-(1H-pirazol-4-ilsulfonil)-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida (100 mg, 75 %) ESI-MS m/z calc. 567.18756, hallado 568.2 (M+1)+; tiempo de retención: 1.84 minutos.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.71 (s, 1H), 12.30 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.21 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.47 - 4.26 (m, 2H), 2.60 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.43 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.15 (dd, J = 12.5, 6.6 Hz, 1H), 1.88 (dt, J = 11.6, 6.3 Hz, 1H), 1.55 (d, J = 17.6 Hz, 6H), 1.42 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 1.14 - 1.05 (m, 4H), 0.79 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

Síntesis de N-(1-metilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida (Compuesto 6)

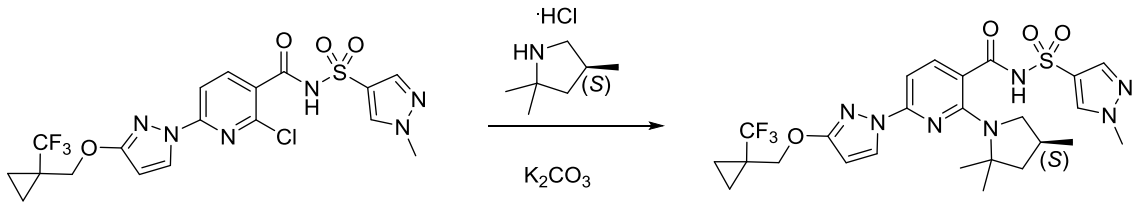
Etapa 1: 2-cloro-N-(1-metilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida



Se combinó ácido 2-cloro-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxílico (200 mg, 0.5529 mmol) y CDI (aproximadamente 107.6 mg, 0.6635 mmol) en THF (1.200 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó 1-metilpirazol-4-sulfonamida (aproximadamente 115.9 mg, 0.7188 mmol) y luego DBU (aproximadamente 101.0 mg, 99.21 µL, 0.6635 mmol), y la reacción se agitó durante 16 horas más a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con ácido cítrico 1 M y agua, y luego se extrajo con 3x 20 mL de acetato de etilo. Se lavaron los orgánicos combinados con salmuera, luego se secaron en sulfato de sodio, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-10 % de metanol/diclorometano para proporcionar un sólido blanco. 2-cloro-N-(1-metilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-

[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (227 mg, 81 %) ESI-MS m/z calc. 504.05945, hallado 505.1 (M+1)+; tiempo de retención: 0.64 minutos.

Etapa 2: N-(1-metilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida

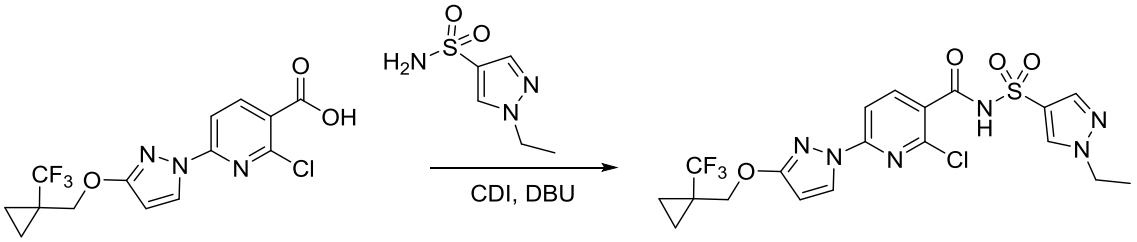


Se combinó 2-cloro-N-(1-metilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (115 mg, 0.2278 mmol), (4S)-2,2,4-trimetilpirrolidina (sal de clorhidrato) (102 mg, 0.6815 mmol) y carbonato de potasio (189 mg, 1.368 mmol) en DMSO (575.0 µL) y se calentó a 130 °C durante 16 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con 15 mL de agua, 15 mL de ácido cítrico 1 M y 30 mL de acetato de etilo. Se separó la capa orgánica y acuosa, y la capa acuosa se extrajo dos veces más con 30 mL de acetato de etilo. Se combinaron los orgánicos, se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se concentraron. El sólido resultante se purificó adicionalmente mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-10 % de metanol en diclorometano para proporcionar N-(1-metilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida (88 mg, 66 %) ESI-MS m/z calc. 581.2032, hallado 582.3 (M+1)+; tiempo de retención: 1.95 minutos.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.35 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.21 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.43 - 4.31 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.64 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.48 - 2.40 (m, 1H), 2.17 (dp, J = 18.4, 6.3 Hz, 1H), 1.88 (dd, J = 11.8, 5.6 Hz, 1H), 1.55 (d, J = 17.0 Hz, 6H), 1.44 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 1.14 - 1.04 (m, 4H), 0.80 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

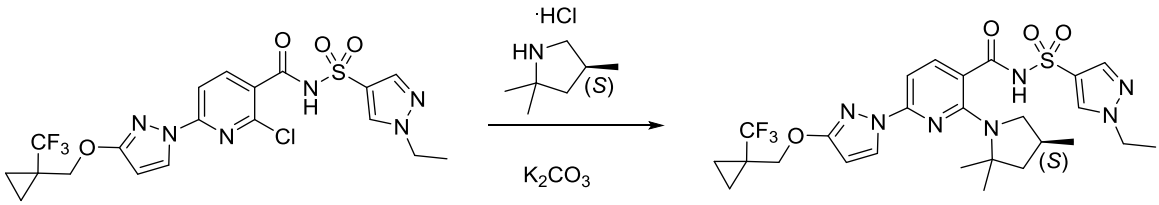
Síntesis de N-(1-etilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida (Compuesto 7)

Etapa 1: 2-cloro-N-(1-etilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida



Se combinó ácido 2-cloro-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxílico (200 mg, 0.5529 mmol) y CDI (aproximadamente 107.6 mg, 0.6635 mmol) en THF (1.200 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó 1-etilpirazol-4-sulfonamida (aproximadamente 125.9 mg, 0.7188 mmol) y luego DBU (aproximadamente 101.0 mg, 99.21 µL, 0.6635 mmol), y la reacción se agitó durante 6 horas más a temperatura ambiente. Se agregó una solución de ácido cítrico 1 M (1 mL) y se agitó la reacción durante 20 minutos. Se diluyó la mezcla de reacción con ácido cítrico 1 M y agua, y luego se extrajo con 3x 20 mL de acetato de etilo. Se lavaron los orgánicos combinados con salmuera, se secaron en sulfato de sodio, se concentraron, luego se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice con un gradiente de 0-10 % de metanol en diclorometano para proporcionar un sólido blanco. 2-cloro-N-(1-etilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (250 mg, 87 %) ESI-MS m/z calc. 518.0751, hallado 519.0 (M+1)+; tiempo de retención: 0.67 minutos.

Etapa 2: N-(1-etilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida



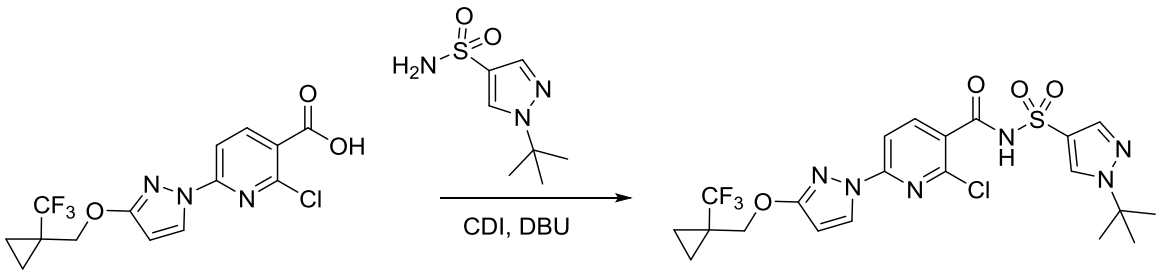
Se combinó 2-cloro-N-(1-etilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (115 mg, 0.2216 mmol), (4S)-2,2,4-trimetilpirrolidina (sal de clorhidrato) (100 mg, 0.6682 mmol) y carbonato de potasio (184 mg, 1.331 mmol) en DMSO (570 µL) y se calentó a 130 °C durante 16 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con 15 mL de agua, 15 mL de ácido cítrico 1 M y 30 mL de acetato de etilo. Se separó la capa orgánica y acuosa, y la capa acuosa se extrajo dos veces más con 30 mL de acetato de etilo. Se combinaron los orgánicos, se

lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se concentraron. Se purificó el material resultante mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-10 % de metanol en diclorometano para proporcionar un sólido blanco. N-(1-etilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida (110 mg, 83 %) ESI-MS m/z calc. 595.2189, hallado 596.2 (M+1)+; tiempo de retención: 2.03 minutos.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.34 (s, 1H), 8.53 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.48 - 4.31 (m, 2H), 4.20 (qd, J = 7.3, 5.0 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.47 (s, 1H), 2.17 (dp, J = 18.3, 6.4 Hz, 1H), 1.92 - 1.83 (m, 1H), 1.55 (d, J = 17.5 Hz, 6H), 1.45 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.09 (dt, J = 5.2, 1.6 Hz, 4H), 0.80 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

Síntesis de N-(1-terc-butilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida (Compuesto 8)

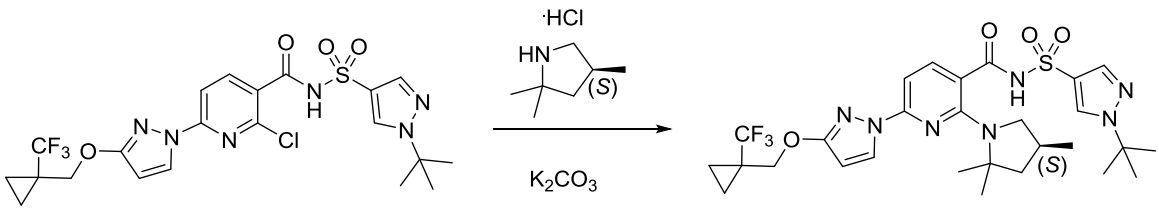
Etapa 1: N-(1-terc-butilpirazol-4-il)sulfonil-2-cloro-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida



Se combinó ácido 2-cloro-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxílico (200 mg, 0.5529 mmol) y CDI (aproximadamente 107.6 mg, 0.6635 mmol) en THF (1.200 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó 1-terc-butilpirazol-4-sulfonamida (aproximadamente 146.1 mg, 0.7188 mmol) y luego DBU (aproximadamente 101.0 mg, 99.21 µL, 0.6635 mmol), y la reacción se agitó durante 6 horas más a temperatura ambiente. Se agregó una solución de ácido cítrico 1 M (1 mL) y se agitó la reacción durante 20 minutos. Se diluyó la reacción con ácido cítrico 1 M y agua, y luego se extrajo con 3x 20 mL de acetato de etilo. Se lavaron los orgánicos combinados con salmuera, se secaron en sulfato de sodio, se concentraron, se purificaron mediante

cromatografía en gel de sílice con un gradiente de 0-10 % de metanol en diclorometano para proporcionar un sólido blanco. N-(1-terc-butilpirazol-4-il)sulfonil-2-cloro-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (190 mg, 63 %) ESI-MS m/z calc. 546.1064, hallado 547.1 (M+1)+; tiempo de retención: 0.73 minutos.

Etapa 2: N-(1-terc-butilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida

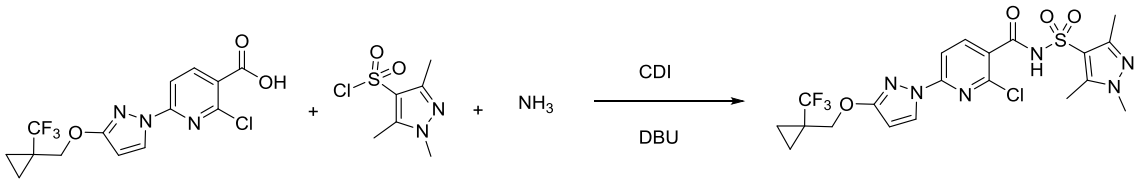


Se combinó N-(1-terc-butilpirazol-4-il)sulfonil-2-cloro-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (125 mg, 0.2285 mmol), (4S)-2,2,4-trimetilpirrolidina (sal de clorhidrato) (103 mg, 0.6882 mmol) y carbonato de potasio (190 mg, 1.375 mmol) en DMSO (600 µL) y se calentó a 130 °C durante 16 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con 15 mL de agua, 15 mL de ácido cítrico 1 M y 30 mL de acetato de etilo. Se separó la capa orgánica y acuosa, y la capa acuosa se extrajo dos veces más con 30 mL de acetato de etilo. Se combinaron los orgánicos, se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se concentraron. El sólido resultante se purificó adicionalmente mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-10 % de metanol en diclorometano para proporcionar un sólido blanco. N-(1-terc-butilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida (122 mg, 86 %) ESI-MS m/z calc. 623.2502, hallado 624.3 (M+1)+; tiempo de retención: 2.19 minutos.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.33 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.21 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.45 - 4.27 (m, 2H), 2.73 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 2.58 (dd, J = 9.9, 7.1 Hz, 1H), 2.21 (dt, J = 11.3, 5.9 Hz, 1H), 1.89 (dd, J = 11.9, 5.5 Hz, 1H), 1.62 - 1.52 (m, 15H), 1.45 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 1.13 - 1.06 (m, 4H), 0.83 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

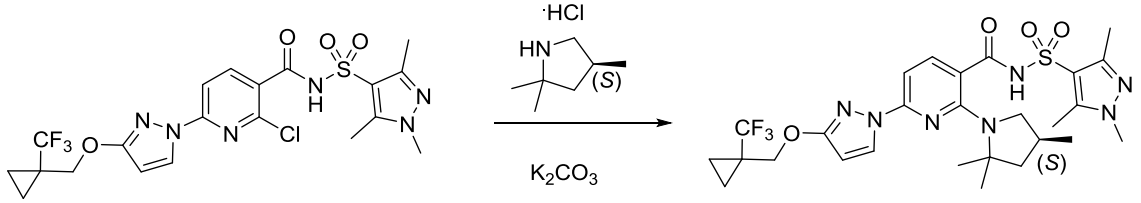
Síntesis de 6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]-N-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)sulfonil-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida (Compuesto 16)

Etapa 1: 2-cloro-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]-N-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)sulfonil-piridin-3-carboxamida



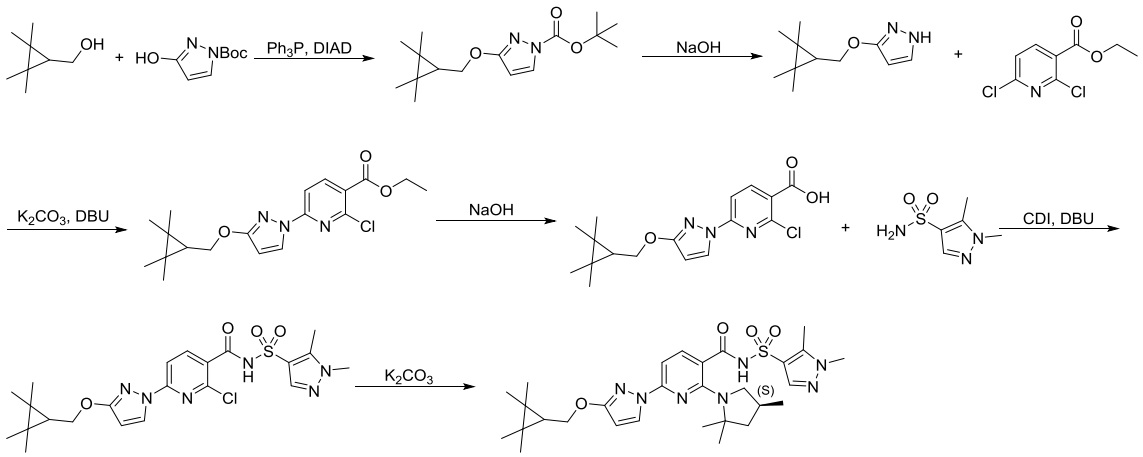
Se combinó ácido 2-cloro-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxílico (100 mg, 0.2682 mmol) y CDI (52 mg, 0.3207 mmol) en THF (582.0 µL) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas en un vial (vial 1). Mientras tanto, se combinó cloruro de 1,3,5-trimetilpirazol-4-sulfonilo (56 mg, 0.2684 mmol) con amoníaco (250 µL de 7 M, 1.750 mmol) (en metanol) en un vial separado (vial 2). Luego de agitar durante 20 minutos más, se extrajeron los volátiles del vial 2 mediante evaporación, se agregó 1 mL de diclorometano al residuo sólido y también se evaporó. Luego se agregó DBU (54 µL, 0.3611 mmol) al vial 2 y se agitó a 60 ºC durante 5 minutos (para facilitar la extracción de amoníaco de cualquier cloruro de amonio residual). Luego de enfriar a temperatura ambiente, se agregó 1 mL de THF y luego se evaporó a presión reducida. Luego se agregó el contenido del vial 1 al vial 2 mediante jeringa, y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con 10 mL de acetato de etilo y se lavó con 10 mL de ácido cítrico 1 M. Se extrajo la capa acuosa con 2 x 10 mL de acetato de etilo y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar un sólido blanco. Este material se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. 2-cloro-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]-N-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)sulfonil-piridin-3-carboxamida (140 mg, 98 %) ESI-MS m/z calc. 532.09076, hallado 533.1 (M+1)+; tiempo de retención: 0.67 minutos.

Etapa 2: 6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]-N-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)sulfonil-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida

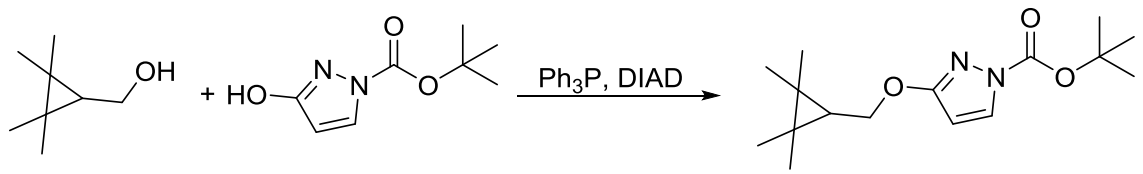


Se combinó 2-cloro-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]-N-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)sulfonil-piridin-3-carboxamida (140 mg, 0.2627 mmol), (4S)-2,2,4-trimetilpirrolidina (sal de clorhidrato) (118 mg, 0.7884 mmol) y carbonato de potasio (219 mg, 1.585 mmol) en DMSO (700.0 µL) y se calentó a 130 °C durante 16 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregó 1 mL de agua. Después de agitar durante 15 minutos, se dejó asentar el contenido del vial, se extrajo la parte líquida mediante pipeta y los sólidos restantes se disolvieron con 20 mL de acetato de etilo, luego se lavaron con 15 mL de ácido cítrico 1 M. Se separó la capa orgánica y acuosa, y la capa acuosa se extrajo dos veces más con 15 mL de acetato de etilo. Se combinaron los orgánicos, se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se concentraron. El sólido resultante se purificó adicionalmente mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-10 % de metanol en diclorometano para proporcionar un sólido blanco. 6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]-N-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)sulfonil-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida (77 mg, 48 %) ESI-MS m/z calc. 609.2345, hallado 610.3 (M+1)+; tiempo de retención: 2.07 minutos.

Síntesis de N-(1,5-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida (Compuesto 21)

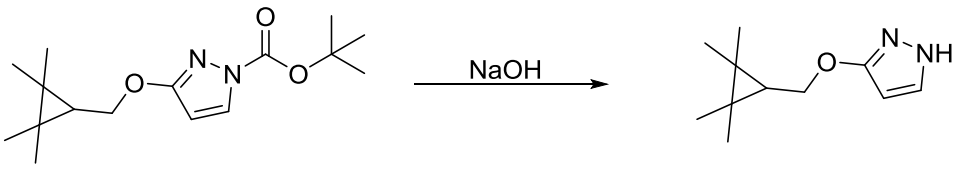


Etapa 1: 3-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metoxi]pirazol-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución desgasificada de trifenilfosfina (aproximadamente 51.28 g, 195.5 mmol) en tolueno (360.0 mL) en gas de nitrógeno a 0 °C se le agregó por goteo DIAD (diisopropilazodicarboxilato) (aproximadamente 39.53 g, 37.86 mL, 195.5 mmol). La mezcla se agitó a 0 ºC durante 30 minutos, lo que proporcionó una suspensión blanca. A la mezcla se le agregó una solución de (2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metanol (aproximadamente 29.84 g de 70 % p/p, 162.9 mmol) y 3-hidroxipirazol-1-carboxilato de terc-butilo (30 g, 162.9 mmol) en tolueno (600.0 mL) por goteo a ~5 ºC durante 2 horas. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La mezcla se calentó hasta 75 ºC durante un total 6 horas y luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La suspensión se diluyó con heptano (900.0 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La suspensión se filtró a través de Celite y el precipitado se lavó 3X con 100 mL de heptano. El filtrado se concentró al vacío, lo que proporcionó un aceite amarillo espeso. El producto bruto se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice de 750 gramos con carga de diclorometano y elución con un gradiente de 0-20 % de EtOAc/hexanos. Las fracciones recolectadas que contenían producto se concentraron al vacío, lo que proporcionó un sólido blancuzco. Se obtuvo 3-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metoxi]pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (30.1 g, 63 %). ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7.82 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.88 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 1.61 (s, 9H), 1.12 (s, 6H), 1.04 (s, 6H), 0.70 (t, J = 7.8 Hz, 1H). ESI-MS m/z calc. 294.19434, hallado 295.0 (M+1)+; tiempo de retención: 2.19 minutos.

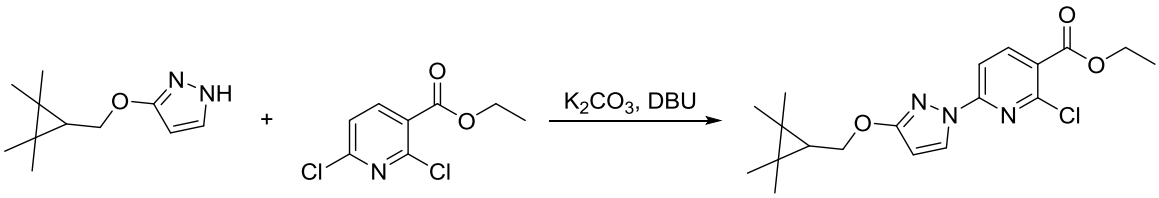
Etapa 2: 3-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metoxi]-1H-pirazol



A una solución de 3-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metoxi]pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (127 g, 431.4 mmol) en THF (317.5 ml) y alcohol etílico (635.0 ml) se le agregó lentamente hidróxido de sodio (aproximadamente 431.4 ml de 2 M, 862.8 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se retiró la mayoría del solvente a presión reducida. Se diluyó el residuo acuoso con agua (400 mL) y se extrajo con éter metil t-butílico (762.0 mL). La fase orgánica se lavó dos veces con salmuera (2 x 300 mL) y se retroextrajeron las fases acuosas una vez con éter metil t-butílico (250 mL). Se secaron las fases orgánicas combinadas, se filtraron y evaporaron para proporcionar 3-[(2,2,3,3-

tetrametilciclopropil)metoxi]-1H-pirazol (75 g, 89 %) como un aceite viscoso. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.78 (s, 1H), 7.48 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.05 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 1.08 (s, 6H), 1.00 (s, 6H), 0.67 (t, J = 7.7 Hz, 1H). ESI-MS m/z calc. 194.1419, hallado 195.0 (M+1)+; tiempo de retención: 1.43 minutos.

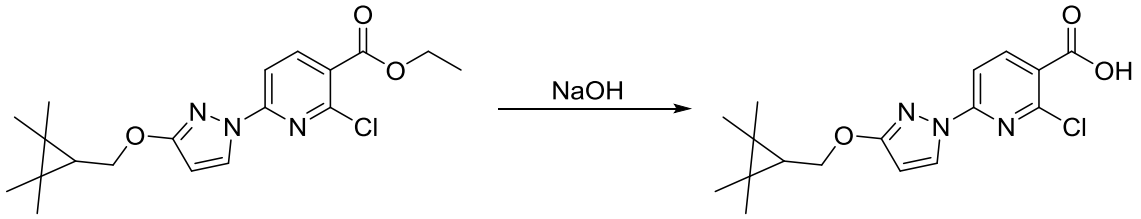
Etapa 3: 2-cloro-6-[3-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilato de etilo



A 2,6-dicloropiridin-3-carboxilato de etilo (16.8 g, 76.35 mmol) y 3-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metoxi]-1H-pirazol (aproximadamente 14.83 g, 76.35 mmol) en DMF (201.6 mL) se le agregó carbonato de potasio (aproximadamente 13.72 g, 99.26 mmol) y luego DABCO (aproximadamente 1.284 g, 11.45 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La suspensión fina cremosa se diluyó lentamente con agua (201.6 ml) y la suspensión espesa resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos con un agitador superior. Se recogió el precipitado mediante el uso de un medio poroso y se lavó 3 veces con 25 mL de agua. El sólido se secó al aire durante 30 minutos y luego se secó al vacío mediante el uso de un azeótropo de EtOAc. Se obtuvo 2-cloro-6-[3-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilato de etilo (28.8 g, 100 %) como un sólido blancuzco. ESI-MS m/z calc. 377.1506, hallado 378.37 (M+1)+; tiempo de retención: 2.47 minutos.

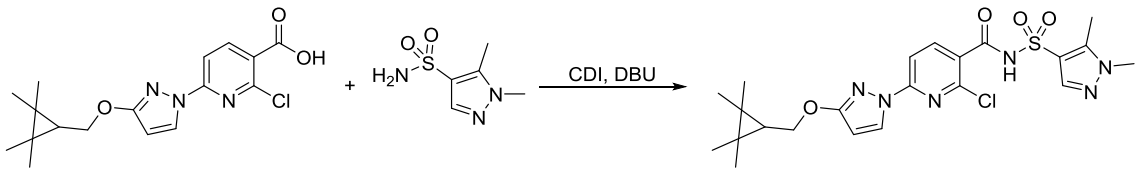
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.43 (dd, J = 2.9, 0.9 Hz, 1H), 8.39 (dd, J = 8.5, 0.9 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.5, 0.9 Hz, 1H), 6.24 (dd, J = 2.9, 0.9 Hz, 1H), 4.34 (td, J = 7.5, 6.6 Hz, 2H), 4.28 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 1.34 (td, J = 7.1, 0.9 Hz, 3H), 1.11 (s, 6H), 1.05 (s, 6H), 0.75 (t, J = 7.8 Hz, 1H).

Etapa 4: Ácido 2-cloro-6-[3-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxílico



Se trató 2-cloro-6-[3-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilato de etilo (146 g, 386.4 mmol) en THF (730.0 mL) y EtOH (292.0 mL) con NaOH (aproximadamente 772.8 mL de 1 M, 772.8 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mayoría del solvente se retiró a presión reducida y se acidificó la solución mediante la adición de ácido cítrico (aproximadamente 148.5 g, 89.19 ml, 772.8 mmol) en refrigeración con hielo. La suspensión espesa formada (pH 2-3) se agitó en el baño de hielo durante 1 hora, se filtró, se lavó con abundante agua y se secó en una cuba de secado al vacío a 45 °C con una purga de nitrógeno durante dos días para proporcionar ácido 2-cloro-6-[3-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxílico (128.2 g, 90 %) como un sólido blancuzco. ESI-MS m/z calc. 349.11932, hallado 350.0 (M+1)+; tiempo de retención: 2.11 minutos. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.64 (s, 1H), 8.69 - 8.22 (m, 2H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 1.08 (d, J = 24.9 Hz, 12H), 0.75 (t, J = 7.8 Hz, 1H).

Etapa 5: 2-cloro-N-(1,5-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida

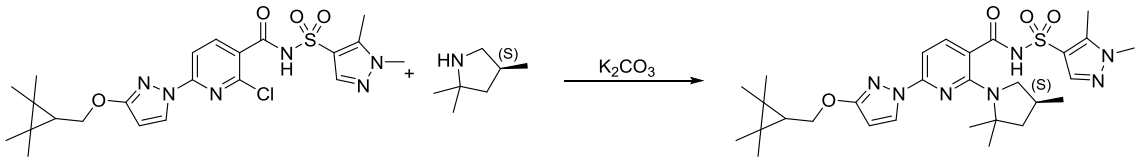


Se trató ácido 2-cloro-6-[3-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxílico (4 g, 11.43 mmol) en THF (40.00 mL) con CDI (aproximadamente 2.225 g, 13.72 mmol), y la solución turbia se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego se agregó 1,5-dimetilpirazol-4-sulfonamida (aproximadamente 2.225 g, 12.57 mmol), seguida por DBU (aproximadamente 2.089 g, 2.052 mL, 13.72 mmol), y la suspensión espesa formada se agitó a temperatura ambiente durante 4.5 horas. La suspensión se trató con ácido cítrico frío (aproximadamente 60.01 mL de 1 M, 60.01 mmol) (pH~2) para proporcionar una emulsión, que comenzó a precipitar parte del sólido. La mayoría del THF se extrajo a

presión reducida y el sólido se recogió mediante filtración, se lavó con abundante agua y se secó. El sólido bruto se absorbió en gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (220 g) con un gradiente lineal de diclorometano a 10 % de metanol en diclorometano. Se evaporaron fracciones del producto y se secaron para proporcionar 2-cloro-N-(1,5-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (5 g, 86 %). ESI-MS m/z calc. 506.1503, hallado 507.0 (M+1)+; tiempo de retención: 2.9 minutos.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.39 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 1.10 (s, 6H), 1.04 (s, 6H), 0.74 (t, J = 7.8 Hz, 1H).

Etapa 6: N-(1,5-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida



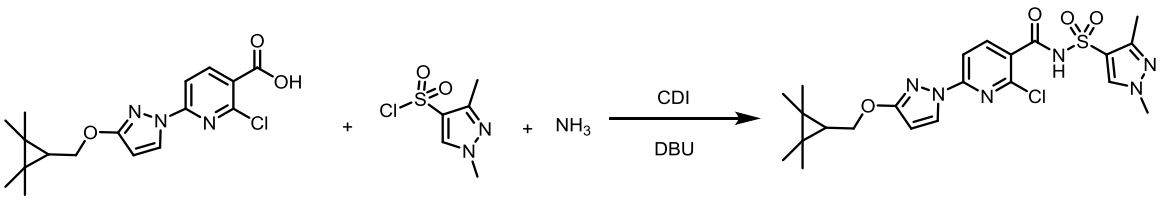
Se trató 2-cloro-N-(1,5-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (4.9 g, 9.665 mmol) en NMP (24.50 mL) y 1,2-dietoxietano (4.900 mL) con carbonato de potasio (aproximadamente 6.678 g, 48.32 mmol), seguido por la adición cuidadosa de (4S)-2,2,4-trimetilpirrolidina (sal de clorhidrato) (aproximadamente 3.182 g, 21.26 mmol). La suspensión se ciclizó 3 veces al vacío/nitrógeno y se calentó a 130 °C (baño de aceite) en nitrógeno durante 16 horas. Luego se agregó otra parte de (4S)-2,2,4-trimetilpirrolidina (sal de clorhidrato) (1 g, 6.682 mmol), y se calentó la suspensión a 130 °C (baño de aceite) en nitrógeno durante 3 horas más. La suspensión tibia se agregó lentamente a una solución de ácido acético agitada vigorosamente (aproximadamente 8.708 g, 8.246 mL, 145.0 mmol) en agua (147.0 mL) (sin gasificación, espumado), se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se filtró y se lavó con abundante agua. El sólido se disolvió en diclorometano, se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (220 g, carga sólida) con un gradiente lineal de DCM a 5 % de metanol en diclorometano. Se evaporaron las fracciones del producto para proporcionar 4.9 g de una espuma amarilla. El compuesto se disolvió en DMSO (12 ml) y se agregó lentamente metanol (12 mL) y agua (8 mL), lo que produjo cristalización. Se calentó nuevamente y se diluyó con más metanol (~30 ml)

y la suspensión caliente espesa se dejó agitando a temperatura ambiente durante 1 hora. Se recogió el sólido mediante filtración, se lavó con metanol frío/agua 4:1, abundante agua y se secó al vacío en una cuba de secado a 45 °C con una fuga de nitrógeno durante el fin de semana para proporcionar N-(1,5-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida (3.12 g, 55 %) como un sólido blancuzco. ESI-MS m/z calc. 583.29407, hallado 584.0 (M+1)+; tiempo de retención: 3.39 minutos.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.32 (s, 1H), 8.19 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.13 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.53 (s, 4H), 2.40 (dd, J = 10.2, 7.1 Hz, 1H), 2.18 (tt, J = 12.4, 6.6 Hz, 1H), 1.87 (dd, J = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 1.55 (d, J = 15.2 Hz, 6H), 1.43 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 1.10 (s, 6H), 1.04 (s, 6H), 0.80 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.73 (t, J = 7.8 Hz, 1H).

Síntesis de N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida (Compuesto 20)

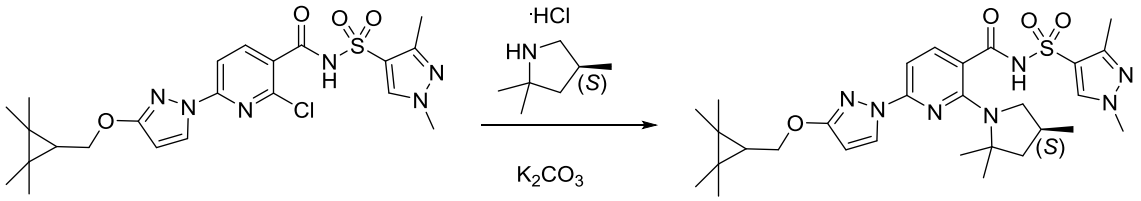
Etapa 1: 2-cloro-N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida



Se combinó ácido 2-cloro-6-[3-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxílico (100 mg, 0.2773 mmol) y CDI (54 mg, 0.3330 mmol) en THF (500 µL) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas en un vial (vial 1). Mientras tanto, se combinó cloruro de 1,3-dimetilpirazol-4-sulfonilo (64 mg, 0.3288 mmol) con amoníaco (260 µL de 7 M, 1.820 mmol) (en metanol) en un vial separado (vial 2). Luego de agitar durante 20 minutos más, se extrajeron los volátiles del vial 2 mediante evaporación, se agregó 1 mL de diclorometano al residuo sólido y también se evaporó. Luego se agregó DBU (100 µL, 0.6687 mmol) al vial 2 y se agitó a 60 ºC durante 5 minutos (para facilitar la extracción de amoníaco de cualquier cloruro de amonio residual). Luego de enfriar a temperatura ambiente, se agregó 1 mL de THF y luego se evaporó a presión reducida. Luego se agregó el contenido del vial 1 al vial 2 mediante jeringa, y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La

mezcla de reacción se diluyó con 10 mL de acetato de etilo y se lavó con 10 mL de ácido cítrico 1 M. Se extrajo la capa acuosa con 2 x 10 mL de acetato de etilo y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar un sólido blanco. Este material se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. 2-cloro-N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (133 mg, 95 %) ESI-MS m/z calc. 506.1503, hallado 507.2 (M+1)+; tiempo de retención: 0.75 minutos.

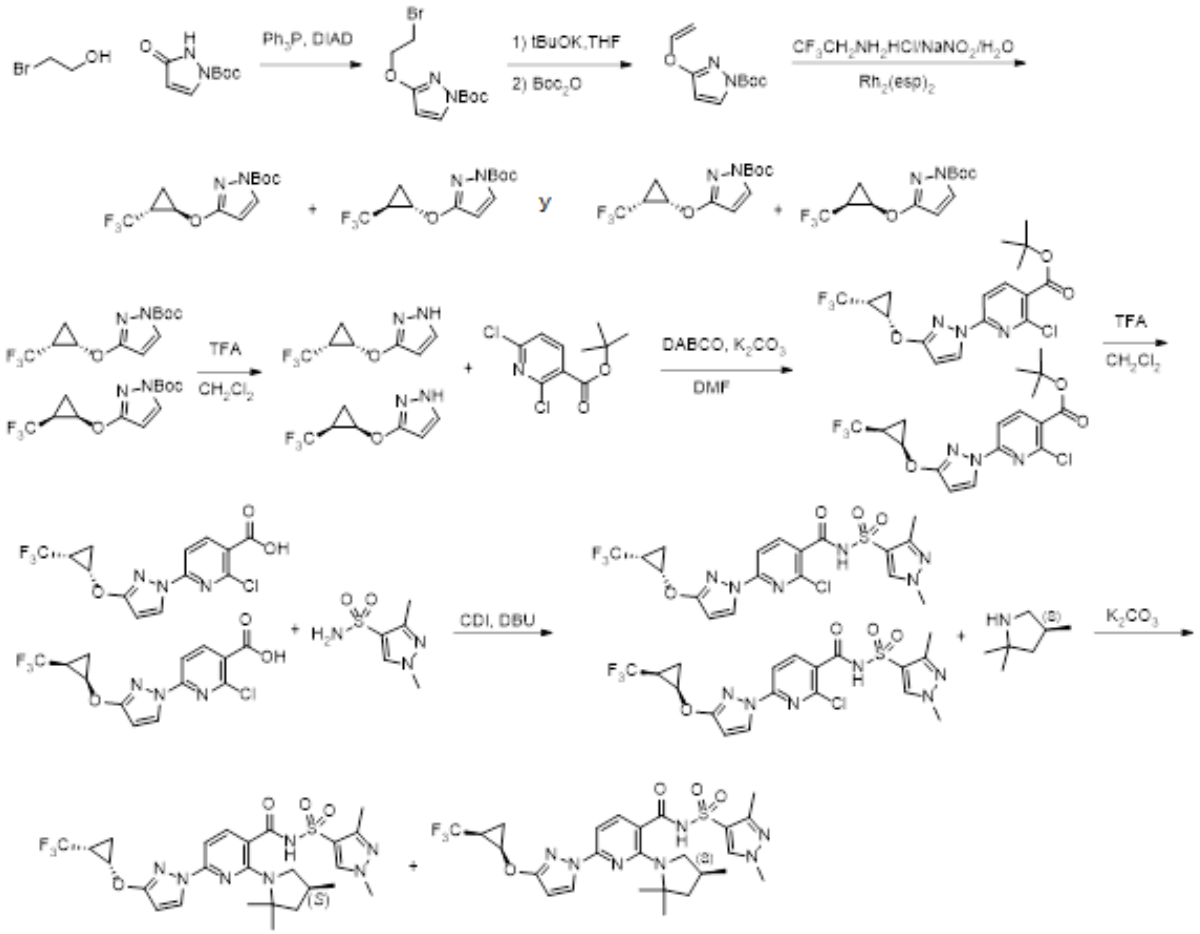
Etapa 2: N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida



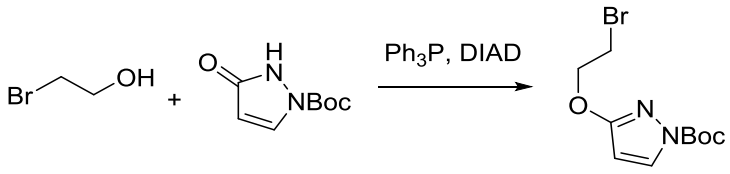
Se combinó 2-cloro-N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (131 mg, 0.2584 mmol), (4S)-2,2,4-trimetilpirrolidina (sal de clorhidrato) (aproximadamente 116.0 mg, 0.7752 mmol) y carbonato de potasio (aproximadamente 214.8 mg, 1.554 mmol) en DMSO (444.6 µL) y se calentó a 130 °C durante 16 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregó 1 mL de agua. Después de agitar durante 15 minutos, se dejó asentar el contenido del vial, se extrajo la parte líquida mediante pipeta y los sólidos restantes se disolvieron con 20 mL de acetato de etilo, luego se lavaron con 15 mL de ácido cítrico 1 M. Se separó la capa orgánica y acuosa, y la capa acuosa se extrajo dos veces más con 15 mL de acetato de etilo. Se combinaron los orgánicos, se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se concentraron. El sólido resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-10 % de metanol en diclorometano para proporcionar un sólido blanco. El material resultante se purificó adicionalmente mediante una segunda pasada de cromatografía en gel de sílice con un gradiente de 0-100 % de acetato de etilo en diclorometano, para proporcionar un sólido blanco. N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida (31 mg, 21 %) ESI-MS m/z calc. 583.29407, hallado 584.4 (M+1)+; tiempo de retención: 2.29 minutos.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.35 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.19 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.13 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.56 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.42 (q, J = 9.1 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.19 (dt, J = 11.9, 6.1 Hz, 1H), 1.87 (dd, J = 11.8, 5.5 Hz, 1H), 1.55 (d, J = 11.0 Hz, 6H), 1.42 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 1.10 (s, 6H), 1.04 (d, J = 0.9 Hz, 6H), 0.81 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.73 (t, J = 7.7 Hz, 1H).

Síntesis de *N*-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[2-(trifluorometil)ciclopropoxi]pirazol-1-il]-2-[(4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida (mezcla de isómeros *cis*) (Compuesto 34)



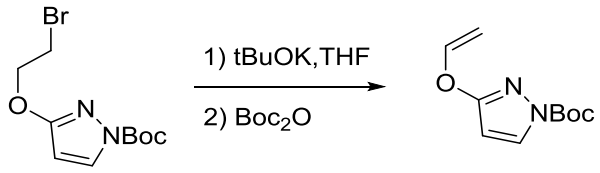
Etapa 1: 3-(2-bromoetoxi)-1*H*-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo



A la solución de 2-bromoetanol (1.69 g, 13.53 mmol), se le agregó por goteo *terc*-butil-2,3-dihidro-3-oxopirazol-1-carboxilato (2.08 g, 11.28 mmol) y trifenilfosfine (3.55 g, 13.53 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (45 mL) a 0 ºC, azodicarboxilato de diisopropilo (2.74 g, 13.53 mmol). Después de completar la adición, la solución de reacción se agitó a 0 ºC durante 1 hora, luego se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas más. Se agregó éter (400 mL). La solución orgánica se lavó con solución saturada acuosa de carbonato de sodio (80 mL), salmuera (50 mL), luego se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice mediante el uso de un método de gradiente de hexanos-acetato de etilo (0 a 15 % de acetato de etilo) para proporcionar 3-(2-bromoetoxi)-1*H*-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (2.56 g, 78 %) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.85 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.63 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.68 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.64 (s, 9H). ESI-MS *m/z* calc. 292.0 hallado 292.9 *(*$M+1)^+$. Tiempo de retención: 4.91 minutos.

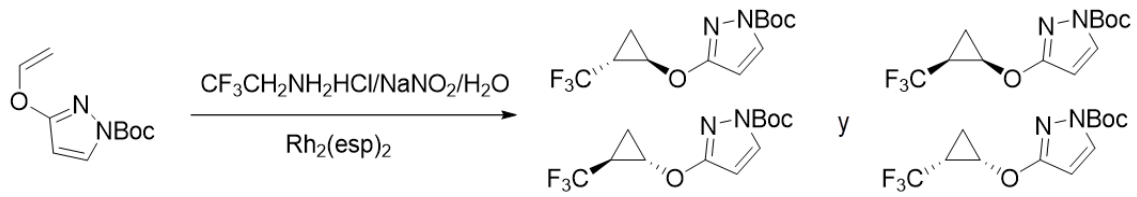
Etapa 2: 3-(viniloxi)-1*H*-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo



A la solución de 3-(2-bromoetoxi)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (2.52 g, 8.66 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (90 mL) se le agregó *terc*-butóxido de potasio (1.46 g, 13.0 mmol). La solución resultante se agitó durante 2 horas, luego se agregó dicarbonato de di-terc-butilo (5.67 g, 26.0 mmol) y se agitó la reacción durante 1 hora más. Se agregó éter dietílico (400 mL). Se lavaron las capas orgánicas con agua (50 mL), salmuera (2 x 50 mL), se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice mediante el uso de un método de gradiente de hexanos-acetato de etilo (0-10 % de acetato de etilo) para proporcionar 3-(viniloxi)-1*H*-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.10 g, 60 %) como aceite incoloro.

^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.89 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 6, 13.5 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.88 (dd, J = 1.8, 13.5 Hz, 1H), 4.50 (dd, J = 1.8, 6.0 Hz, 1H), 1.62 (s, 9H). ESI-MS *m/z* calc. 210.1 hallado 211.0 *(*$M+1)^+$. Tiempo de retención: 4.74 minutos.

Etapa 3: 3-((cis)-2-(trifluorometil)ciclopropoxi)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo y 3-((trans)-2-(trifluorometil)ciclopropoxi)-1H-pirazol-1-carboxilato terc-butilo



A 3-(viniloxi)-1*H*-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.10 g, 5.23 mmol) en un matraz con forma de pera (100 ml) se le agregó agua (20 ml) y se burbujeó con argón durante 5 minutos, luego se agregó acetato de sodio (85.8 mg, 1.05 mmol) y luego clorhidrato de 2,2,2-trifluoroetilamina (3.57 g, 26.17 mmol) y ácido sulfúrico concentrado (51.3 mg, 0.523 mmol). La solución se burbujeó con argón durante 5 minutos más antes de agregar bis[rodio(ácido α,α,α′,α′-tetrametil-1,3-bencenodipropiónico)] (397 mg, 0.523 mmol). La solución de reacción se mantuvo en argón con globo mientras se agregaba la solución acuosa de nitrito de sodio (2.17 g, 31.4 mmol) en agua (12.8 ml) mediante una bomba de jeringa en 10 horas. Después de completar la adición, se agitó la solución resultante durante 6 horas más. Se agregó éter dietílico (300 mL) y se separó la capa orgánica. Luego se lavó la capa orgánica con salmuera (30 mL), se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con un método de gradiente de hexanos-diclorometano (0 a 100 % de diclorometano). El residuo obtenido se sometió nuevamente a cromatografía en gel de sílice (hexanos y acetato de etilo, gradiente de 0 a 10 % de acetato de etilo) para proporcionar los isómeros cis y trans.

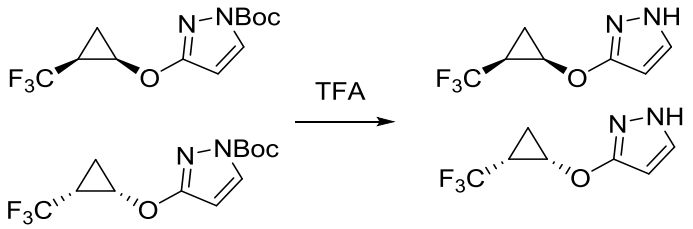
3-((trans)-2-(trifluorometil)ciclopropoxi)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo: (366 mg, 24 %). ESI-MS *m/z* calc. 292.1 hallado 293.1 *(*M+1)$^+$. Tiempo de retención: 5.22 minutos.

^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.84 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.91 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.49 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.62 (s, 9H), 1.56-1.25 (m, 2H). *terc*-butilo 3-(1,2-cis-2-

3-((cis)-2-(trifluorometil)ciclopropoxi)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo: (314 mg, 21 %). ESI-MS *m/z* calc. 292.1 hallado 293.1 *(*M+1)$^+$. Tiempo de retención: 5.48 minutos.

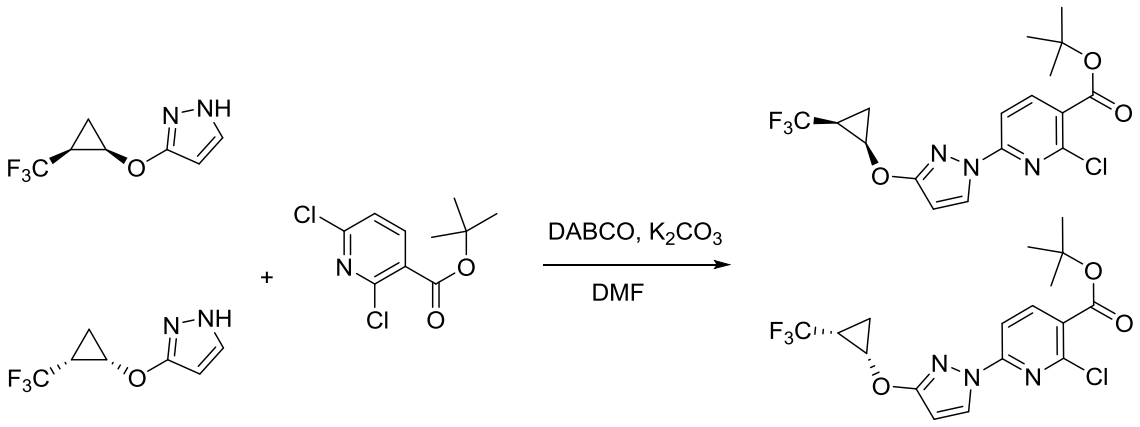
^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.90 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.49 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.62 (s, 9H), 1.30 (m, 2H).

Etapa 4: 3-((cis)-2-(trifluorometil)ciclopropoxi)-1H-pirazol



Se agregó ácido trifluoroacético (2.76 g, 24.3 mmol) a la solución de 3-((cis)-2-(trifluorometil)ciclopropoxi)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (708 mg, 2.43 mmol) en diclorometano anhidro (24 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agregó 1,2-dicloroetano (10 mL) a la solución de reacción. Se retiraron todos los solventes a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en éter etílico (150 mL) y se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio (30 mL). La solución orgánica se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 3-((cis)-2-(trifluorometil)ciclopropoxi)-1H-pirazol bruto (461 mg, 99 %) como un aceite marrón amarillento. El producto bruto se utilizó directamente en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. ESI-MS *m/z* calc. 192.1 hallado 193.0 *(*M+1)$^+$. Tiempo de retención: 3.26 minutos.

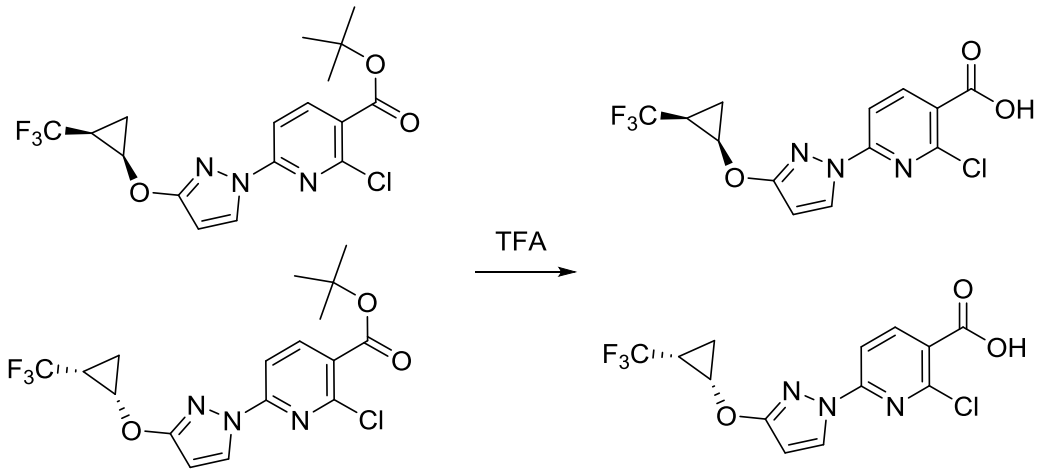
Etapa 5: 2-cloro-6-(3-((cis)-2-(trifluorometil)ciclopropoxi)-1H-pirazol-1-il)nicotinato de terc-butilo



A la solución de 3-((cis)-2-(trifluorometil)ciclopropoxi)-1H-pirazol (461 mg, 2.43 mmol) en dimetilformamida (8 mL) se le agregó 2,6-dicloropiridin-3-carboxilato de *terc*-butilo (659 mg, 2.67 mmol), carbonato de potasio (669 mg, 4.85 mmol) y 1,4-diazabiciclo [2.2.2]octano (55 mg, 0.49 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Se diluyó la solución de reacción con éter

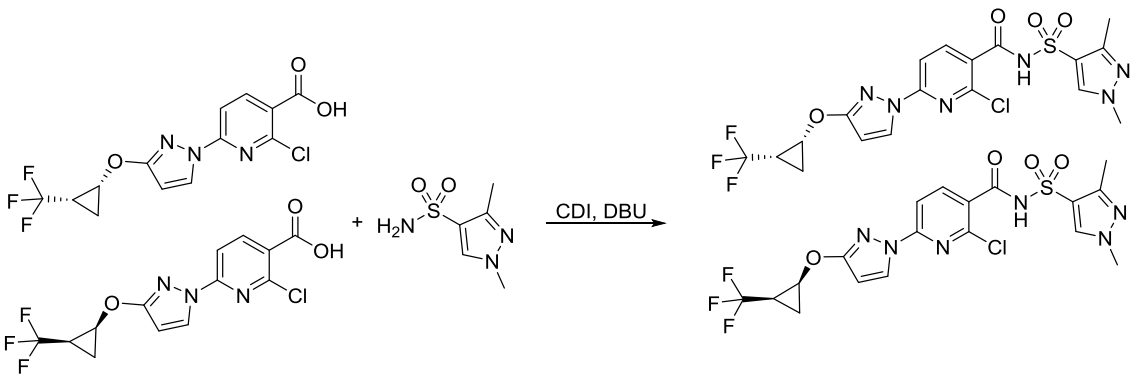
(200 mL) y se lavó con agua (4 x 20 mL) y salmuera (20 mL). Se secó la capa orgánica en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con un método de gradiente de hexanos–diclorometano (0 a 100 % de diclorometano) para proporcionar 2-cloro-6-(3-((cis)-2-(trifluorometil)ciclopropoxi)-1H-pirazol-1-il)nicotinato de terc-butilo (731 mg, 68 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.39 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.5Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.5Hz, 1H), 6.01 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.33 (m, 1H), 1.93(m, 1H), 1.62(s, 9H), 1.45-1.26(m, 2H). ESI-MS *m/z* calc. 403.1 hallado 404.1 *(*M+1)$^+$. Tiempo de retención: 7.29 minutos.

Etapa 6: Ácido 2-cloro-6-(3-((cis)-2-(trifluorometil)ciclopropoxi)-1H-pirazol-1-il)nicotínico



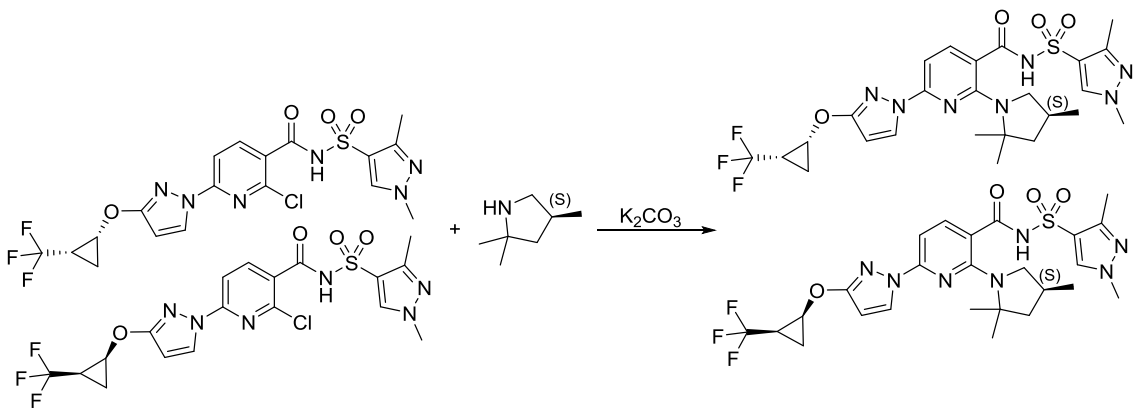
Se agregó ácido trifluoroacético (2.03 g, 17.8 mmol) was a la solución de 2-cloro-6-(3-((cis)-2-(trifluorometil)ciclopropoxi)-1H-pirazol-1-il)nicotinato de terc-butilo (718 mg, 1.78 mmol) en diclorometano anhidro (18 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agregó 1,2-dicloroetano (10 mL) a la solución de reacción. Se retiraron todos los solventes a presión reducida. El sólido bruto obtenido se agregó a 10 % de éter etílico en hexanos (25 mL) y se sonicó durante 30 minutos, se filtró, se lavó con 10 % de éter etílico en hexanos (10 ml), hexanos (10 mL) y se secó a alto vacío para proporcionar ácido 2-cloro-6-(3-((cis)-2-(trifluorometil)ciclopropoxi)-1H-pirazol-1-il)nicotínico (517 mg, 84 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ (ppm): 13.6 (bs, 1H), 8.47 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.27 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.46 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 1.47 (m, 1H), 1.32 (m, 1H). ESI-MS *m/z* calc. 347.0 hallado 347.9 *(*M+1)$^+$. Tiempo de retención: 5.20 minutos.

Etapa 7: 2-cloro-N-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-6-(3-((cis)-2-(trifluorometil)ciclopropoxi)-1H-pirazol-1-il)nicotinamida



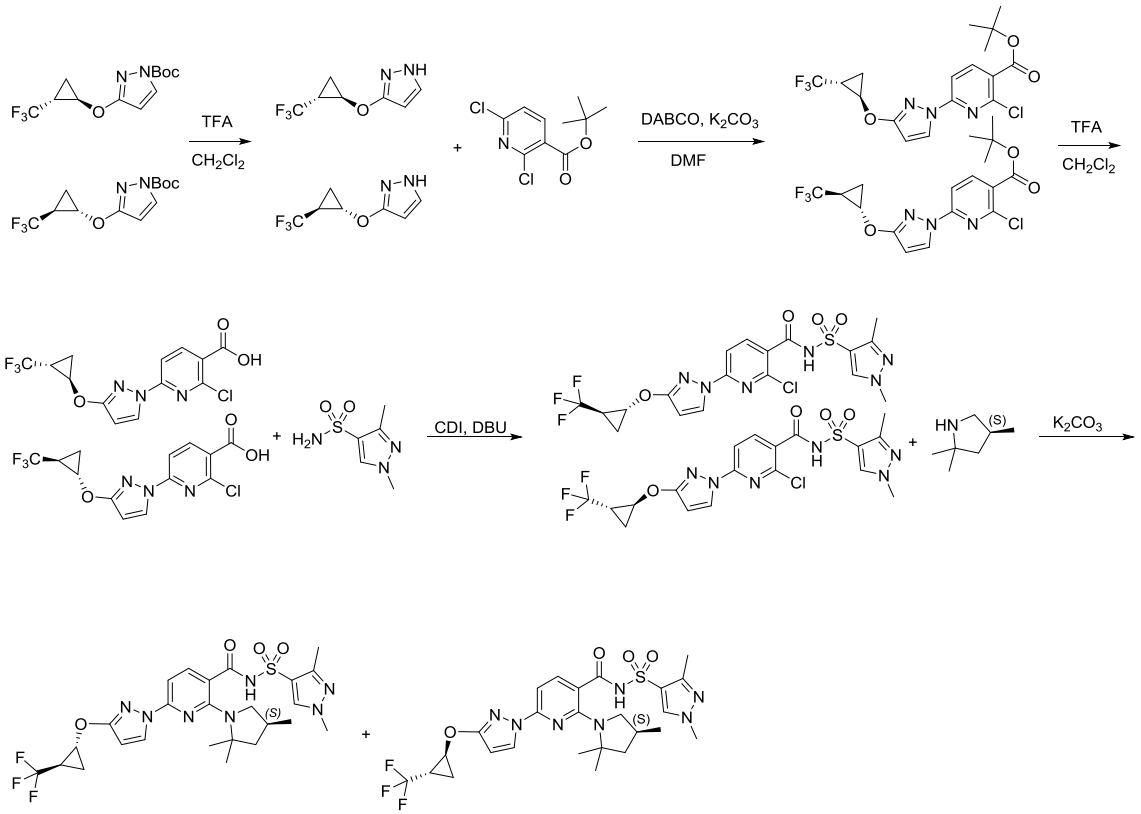
Se disolvió ácido 2-cloro-6-(3-((cis)-2-(trifluorometil)ciclopropoxi)-1H-pirazol-1-il)nicotínico (125 mg, 0.3595 mmol) en THF (1 mL). Se agregó di(imidazol-1-il)metanona (aproximadamente 69.95 mg, 0.4314 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó 1,3-dimetilpirazol-4-sulfonamida (aproximadamente 75.59 mg, 0.4314 mmol) y luego DBU (aproximadamente 65.67 mg, 64.51 µL, 0.4314 mmol). La mezcla de reacción final se dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente. Se retiraron los volátiles mediante evaporación. Se absorbió en EtOAc (50 mL) y se lavó con solución acuosa 1 M de ácido cítrico (2× 50 mL) y salmuera (1× 50 mL). La capa orgánica se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 2-cloro-N-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-6-(3-((cis)-2-(trifluorometil)ciclopropoxi)-1H-pirazol-1-il)nicotinamida (210 mg). ESI-MS m/z calc. 504.05945, hallado 505.0 (M+1)+; tiempo de retención: 0.61 minutos.

Etapa 8: *N*-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[2-(trifluorometil)ciclopropoxi]pirazol-1-il]-2-[(4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida (mezcla de isómeros *cis*)

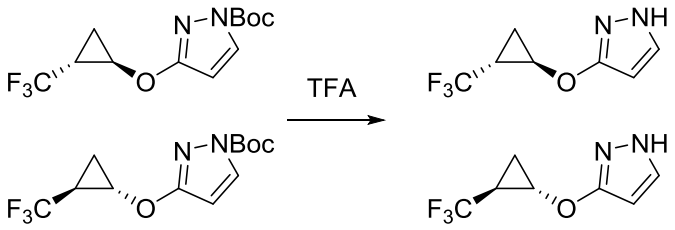


Se disolvió 2-cloro-N-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-6-(3-((cis)-2-(trifluorometil)ciclopropoxi)-1H-pirazol-1-il)nicotinamida (181.5 mg, 0.3595 mmol) en DMSO (1 mL). Se agregó (4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidina (sal de clorhidrato) (aproximadamente 161.3 mg, 1.078 mmol), seguida por carbonato de potasio (aproximadamente 298.1 mg, 2.157 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a 130 ºC durante la noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (50 mL) y se lavó con ácido cítrico acuoso (1 M, 2× 50 mL) y salmuera (1× 50 mL). Se secó la capa orgánica en sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. Se aisló el producto mediante cromatografía en columna de gel de sílice en una columna de gel de sílice de 12 gramos eluyendo con un gradiente de 0-10 % de EtOAc/hexano para proporcionar *N*-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[2-(trifluorometil)ciclopropoxi]pirazol-1-il]-2-[(4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida (mezcla de isómeros *cis*) (128.4 mg) ESI-MS m/z calc. 581.2032, hallado 582.3 (M+1)+; tiempo de retención: 1.93 minutos.

Síntesis de *N*-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[2-(trifluorometil)ciclopropoxi]pirazol-1-il]-2-[(4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida (mezcla de isómeros *trans*) (Compuesto 35)



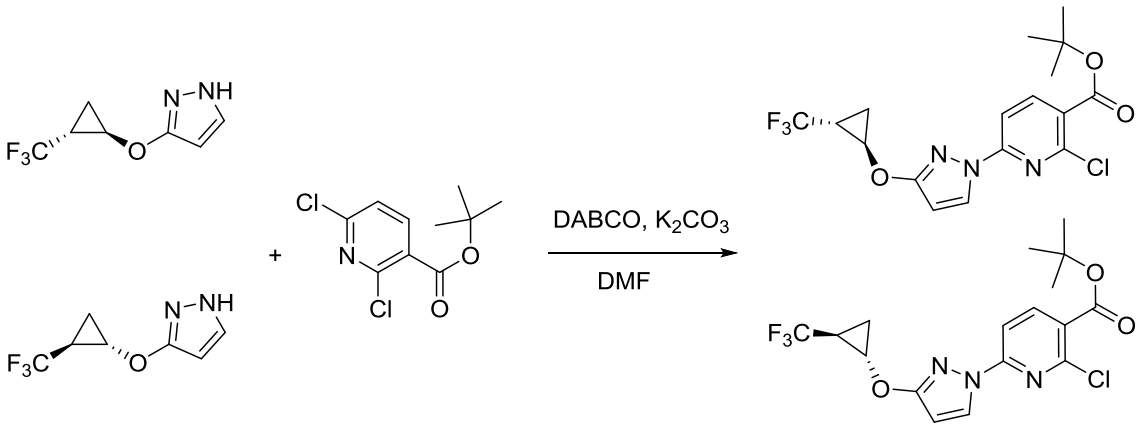
Etapa 1: 3-((trans)-2-(trifluorometil)ciclopropoxi)-1H-pirazol



Se agregó ácido trifluoroacético (3.15 g, 27.64 mmol) a la solución de 3-((trans)-2-(trifluorometil)ciclopropoxi)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (807 mg, 2.76 mmol) en diclorometano anhidro (28 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agregó 1,2-dicloroetano (15 mL) a la solución de reacción. Se retiraron todos los solventes a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en éter etílico (200 mL) y se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio (30 mL). La solución orgánica se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 3-((trans)-2-(trifluorometil)ciclopropoxi)-1H-pirazol bruto (525 mg, 99 %) como un aceite marrón amarillento. El producto bruto se utilizó

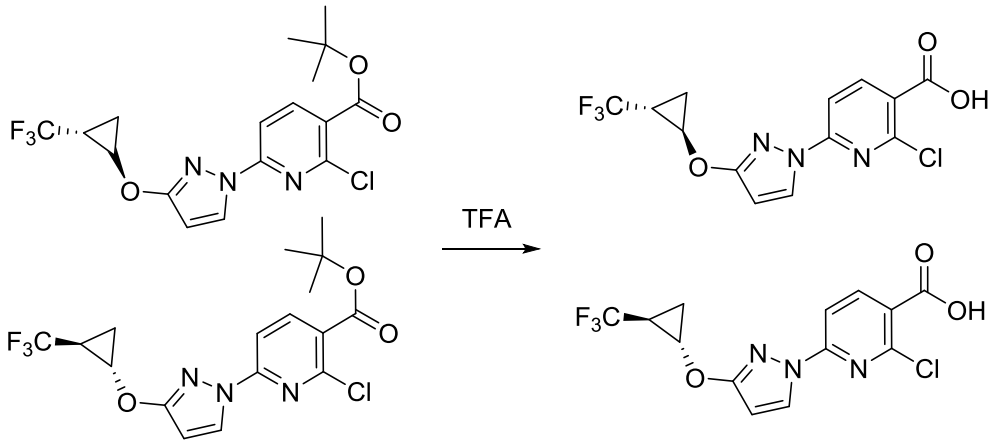
directamente en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. ESI-MS *m/z* calc. 192.1 hallado 193.0 *(*M+1)$^+$. Tiempo de retención: 2.97 minutos.

Etapa 2: 2-cloro-6-(3-((trans)-2-(trifluorometil)ciclopropoxi)-1H-pirazol-1-il)nicotinato de terc-butilo



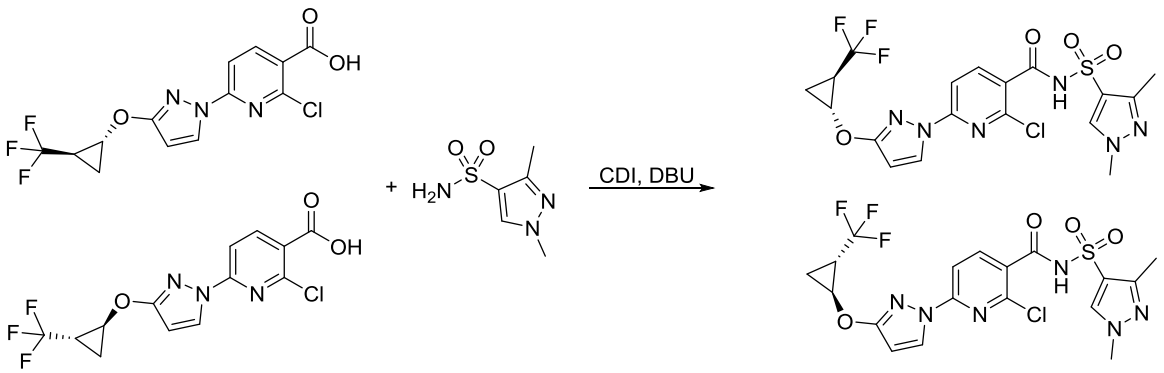
A la solución de 3-((trans)-2-(trifluorometil)ciclopropoxi)-1H-pirazol (525 mg, 2.76 mmol) en dimetilformamida (9.2 mL) se le agregó 2,6-dicloropiridin-3-carboxilato de *terc*-butilo (751 mg, 3.04 mmol), carbonato de potasio (763 mg, 5.53 mmol) y 1,4-diazabiciclo [2.2.2]octano (62 mg, 0.55 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Se diluyó la solución de reacción con éter (250 mL) y se lavó con agua (4 x 20 mL) y salmuera (20 mL). Se secó la capa orgánica en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con un método de gradiente de hexanos–diclorometano (0 a 100 % de diclorometano) para proporcionar 2-cloro-6-(3-((trans)-2-(trifluorometil)ciclopropoxi)-1H-pirazol-1-il)nicotinato de terc-butilo (314 mg, 21 %) como un aceite incoloro. ESI-MS *m/z* calc. 403.1 hallado 404.1 *(*M+1)$^+$. Tiempo de retención: 6.92 minutos. ^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.38 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.03 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.39 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.62 (s, 9H), 1.44 (m, 1H), 1.31 (m, 1H).

Etapa 3: Ácido 2-cloro-6-(3-((trans)-2-(trifluorometil)ciclopropoxi)-1H-pirazol-1-il)nicotínico



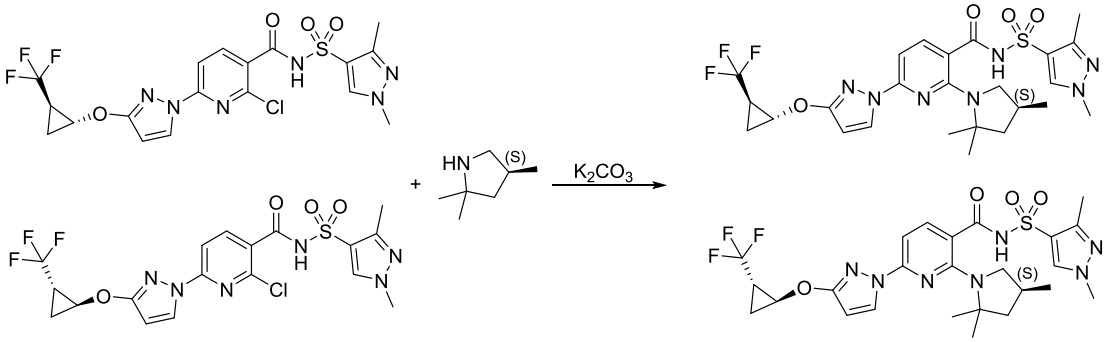
Se agregó ácido trifluoroacético (2.39 g, 21.0 mmol) was a la solución de 2-cloro-6-(3-((trans)-2-(trifluorometil)ciclopropoxi)-1H-pirazol-1-il)nicotinato de terc-butilo (847 mg, 2.10 mmol) en diclorometano anhidro (21 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se agregó 1,2-dicloroetano (15 mL) a la mezcla de reacción. Se retiraron todos los solventes a presión reducida. El sólido bruto obtenido se agregó a 10 % de éter etílico en hexanos (30 mL) y se sonicó durante 30 minutos, se filtró, se lavó con 10 % de éter etílico en hexanos (10 mL), hexanos (10 mL) y se secó a alto vacío para proporcionar ácido 2-cloro-6-(3-((trans)-2-(trifluorometil)ciclopropoxi)-1H-pirazol-1-il)nicotínico (600 mg, 82 %) como un sólido blanco. ESI-MS *m/z* calc. 347.0 hallado 347.9 $(M+1)^+$. Tiempo de retención: 4.91 minutos. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ (ppm): 8.46 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.46 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.40 (m, 1H), 1.34 (m, 1H).

Etapa 4: 2-cloro-N-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-6-(3-((trans)-2-(trifluorometil)ciclopropoxi)-1H-pirazol-1-il)nicotinamida



Se disolvió ácido 2-cloro-6-(3-((trans)-2-(trifluorometil)ciclopropoxi)-1H-pirazol-1-il)nicotínico (125 mg, 0.3595 mmol) en THF (1 mL). Se agregó di(imidazol-1-il)metanona (aproximadamente 69.95 mg, 0.4314 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó 1,3-dimetilpirazol-4-sulfonamida (aproximadamente 75.59 mg, 0.4314 mmol) y luego DBU (aproximadamente 65.67 mg, 64.51 µL, 0.4314 mmol). La mezcla de reacción final se dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente. Se retiraron los volátiles mediante evaporación. Se absorbió en EtOAc (50 mL) y se lavó con solución acuosa 1 M de ácido cítrico (2× 50 mL) y salmuera (1× 50 mL). La capa orgánica se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 2-cloro-N-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-6-(3-((trans)-2-(trifluorometil)ciclopropoxi)-1H-pirazol-1-il)nicotinamida (203 mg). ESI-MS m/z calc. 504.05945, hallado 505.0 (M+1)+; tiempo de retención: 0.59 minutos.

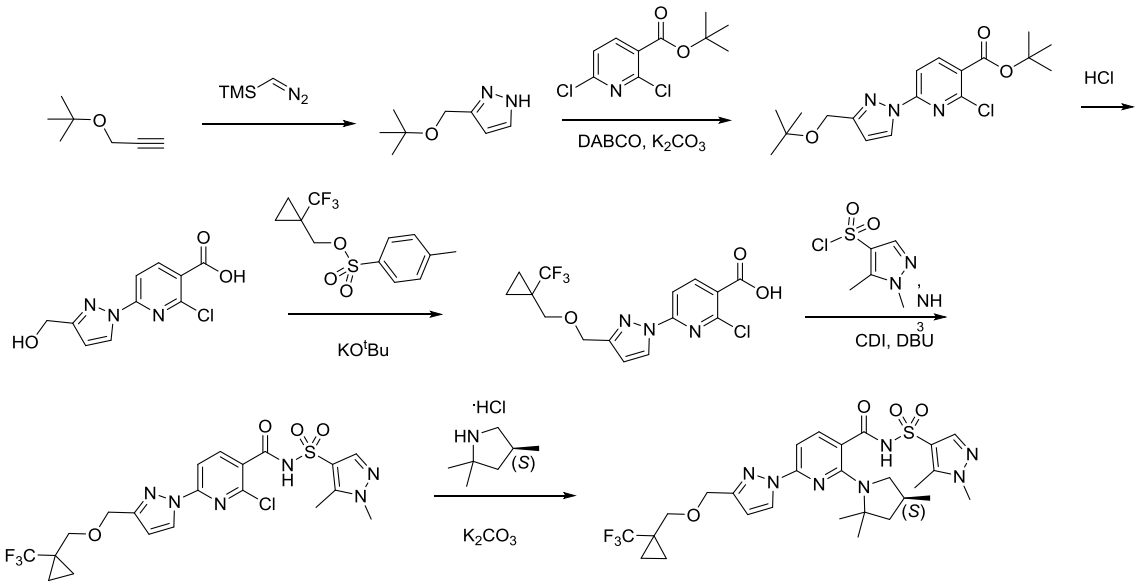
Etapa 5: *N*-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[2-(trifluorometil)ciclopropoxi]pirazol-1-il]-2-[(4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida (mezcla de isómeros *trans*)



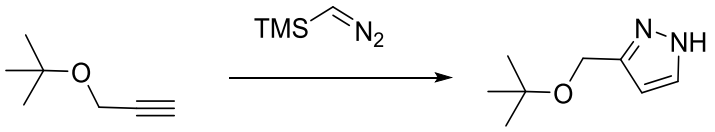
Se disolvió 2-cloro-N-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-6-(3-((trans)-2-(trifluorometil)ciclopropoxi)-1H-pirazol-1-il)nicotinamida (181.5 mg, 0.3595 mmol) en DMSO (1 mL). Se agregó (4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidina (sal de clorhidrato) (aproximadamente 161.3 mg, 1.078 mmol), seguida por carbonato de potasio (aproximadamente 298.1 mg, 2.157 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a 130 ºC durante la noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (50 mL) y se lavó con ácido cítrico acuoso (1 M, 2× 50 mL) y salmuera (1× 50 mL). Se secó la capa orgánica en sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. Se aisló el producto mediante cromatografía en columna de gel de sílice en una columna de gel de sílice de 12 gramos eluyendo con un gradiente de 0-10 % de EtOAc/hexano para proporcionar *N*-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[2-(trifluorometil)ciclopropoxi]pirazol-1-il]-2-[(4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-

il]piridin-3-carboxamida (mezcla de isómeros *trans*) (114.9 mg). ESI-MS m/z calc. 581.2032, hallado 582.4 (M+1)+; tiempo de retención: 1.86 minutos.

Síntesis de (S)-N-((1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-6-(3-(((1-(trifluorometil)ciclopropil)metoxi)metil)-1H-pirazol-1-il)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)nicotinamida (Compuesto 25)

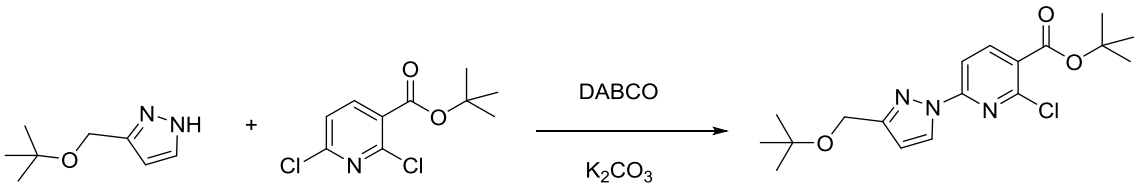


Etapa 1: 3-(terc-butoximetil)-1H-pirazol



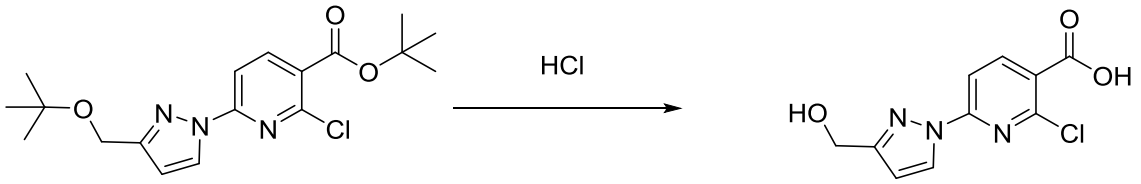
Se mezcló alcohol terc-butilpropargílico (2.5 g, 22.2 mmol) con diazometano de trimetilsililo (2.0 M en hexano, 11.1 mL, 22.2 mmol) y se agitó en un tubo sellado a 115 °C durante 18 horas. La mezcla se enfrió a 40 °C, se inactivó con metanol (5 mL) y se concentró. La cromatografía en columna (sílice; heptanos/EtOAc 2:1 a 1:1) proporcionó 3-(terc-butoximetil)-1H-pirazol como un aceite incoloro (1.5 g, 44 %). ^{1}H NMR (CDCl3, 300 MHz): δ 1.26 (s, 9H); 4.53 (s, 2H); 6.22 (s, 1H); 7.48 (s, 1H).

Etapa 2: 6-[3-(terc-butoximetil)pirazol-1-il]-2-cloro-piridin-3-carboxilato de terc-butilo



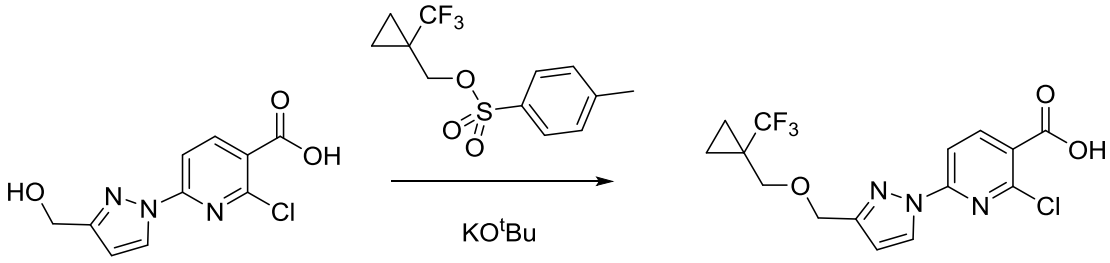
Un matraz de fondo redondo de 100 mL se cargó en nitrógeno con 3-(terc-butoximetil)-1H-pirazol (1.241 mg, 8.047 mmol), 2,6-dicloropiridin-3-carboxilato de terc-butilo (2.0 g, 8.061 mmol), carbonato de potasio (1.448 mg, 10.48 mmol) (molido recientemente en un mortero) y DMF anhidra (12.41 mL). Se agregó DABCO (163 mg, 1.453 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante 16 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (50 ml), agua y salmuera (50 ml) y se separaron las dos fases. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (2 x 30 ml). Se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se retiró el solvente a presión reducida. El material se sometió a cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con un gradiente de acetato de etilo (0 a 10 %) en hexanos. Se combinaron las fracciones puras y se retiraron los solventes a presión reducida para proporcionar 6-[3-(terc-butoximetil)pirazol-1-il]-2-cloro-piridin-3-carboxilato de terc-butilo (1.956 g, 66 %) como un aceite incoloro, que se solidificó a un sólido blanco durante la noche en alto vacío. ESI-MS m/z calc. 365.1506, hallado 366.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.82 minutos.

Etapa 3: Ácido 2-cloro-6-[3-(hidroximetil)pirazol-1-il]piridin-3-carboxílico



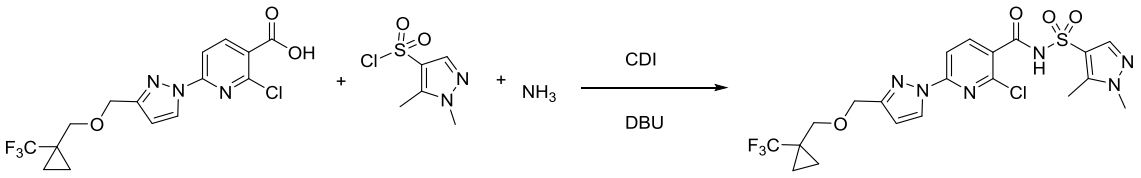
Se disolvió 6-[3-(terc-butoximetil)pirazol-1-il]-2-cloro-piridin-3-carboxilato de terc-butilo (538 mg, 1.471 mmol) en HCl en dioxano (8.0 mL de 4 M, 32.00 mmol) y se calentó a 60 °C durante 2 horas. Después se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se concentró hasta secarse, lo que proporcionó un polvo blanco. Ácido 2-cloro-6-[3-(hidroximetil)pirazol-1-il]piridin-3-carboxílico (370 mg, 99 %) ESI-MS m/z calc. 253.02542, hallado 254.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.33 minutos.

Etapa 4: Ácido 2-cloro-6-(3-(((1-(trifluorometil)ciclopropil)metoxi)metil)-1H-pirazol-1-il)nicotínico



Se combinó 4-metilbencenosulfonato de [1-(trifluorometil)ciclopropil]metilo (1.3 g, 4.417 mmol) y ácido 2-cloro-6-[3-(hidroximetil)pirazol-1-il]piridin-3-carboxílico (370 mg, 1.459 mmol) en DMSO anhidro (9.250 mL). Se agregó terc-butoxipotasio (660 mg, 5.882 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se vertió en ácido cítrico 1 M (15 mL) y se extrajo con 3 x 15 mL de acetato de etilo. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se concentraron. El material resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, con un gradiente de 0-10 % de metanol en diclorometano. Se recogieron las fracciones que contenían producto y concentraron para proporcionar un sólido blanco. Ácido 2-cloro-6-(3-(((1-(trifluorometil)ciclopropil)metoxi)metil)-1H-pirazol-1-il)nicotínico (292 mg, 53 %) ESI-MS m/z calc. 375.05975, hallado 376.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.62 minutos.

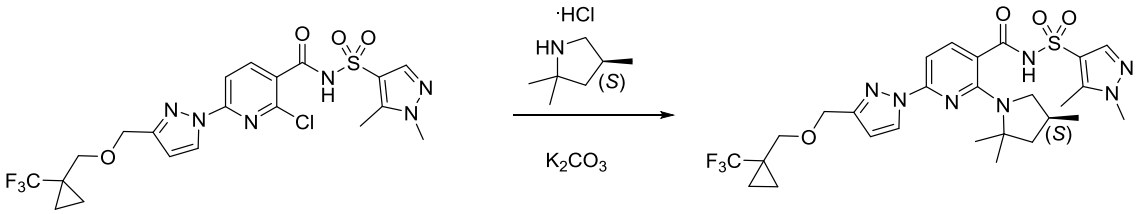
Etapa 5: 2-cloro-N-((1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-6-(3-(((1-(trifluorometil)ciclopropil)metoxi)metil)-1H-pirazol-1-il)nicotinamida



Se combinó ácido 2-cloro-6-(3-(((1-(trifluorometil)ciclopropil)metoxi)metil)-1H-pirazol-1-il)nicotínico (50 mg, 0.1331 mmol) y CDI (26 mg, 0.1603 mmol) en THF (300.0 µL) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas en un vial (vial 1). Mientras tanto, se combinó cloruro de 1,5-dimetilpirazol-4-sulfonilo (31 mg, 0.1593 mmol) con amoníaco (125 µL de 7 M, 0.8750 mmol) en un vial separado (vial 2). Luego de agitar durante 20 minutos más, se extrajeron los volátiles del vial 2 mediante evaporación, se agregó 1 mL de diclorometano al residuo sólido y también se evaporó. Luego se agregó DBU (60 µL, 0.4012 mmol) al vial 2 y se agitó a 60 ºC durante 5 minutos (para facilitar la extracción de amoníaco de cualquier cloruro de amonio residual). Luego de enfriar a temperatura ambiente, se agregó 1 mL de THF

y luego se evaporó a presión reducida. Luego se agregó el contenido del vial 1 al vial 2 mediante jeringa, y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con 10 mL de acetato de etilo y se lavó con 10 mL de ácido cítrico 1 M. Se extrajo la capa acuosa con 2 x 10 mL de acetato de etilo y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar un sólido blanco. Este material se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. 2-cloro-N-((1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-6-(3-(((1-(trifluorometil)ciclopropil)metoxi)metil)-1H-pirazol-1-il)nicotinamida (65 mg, 50 %) ESI-MS m/z calc. 532.09076, hallado 533.2 (M+1)+; tiempo de retención: 1.34 minutos.

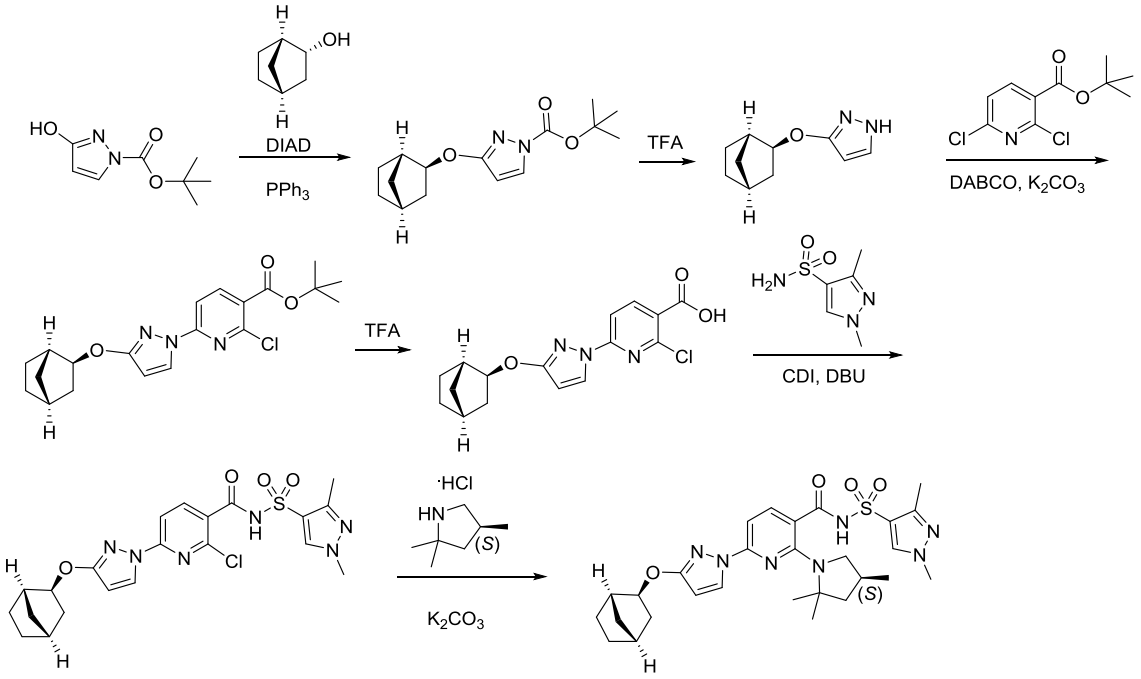
Etapa 6: (S)-N-((1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-6-(3-(((1-(trifluorometil)ciclopropil)metoxi)metil)-1H-pirazol-1-il)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)nicotinamida



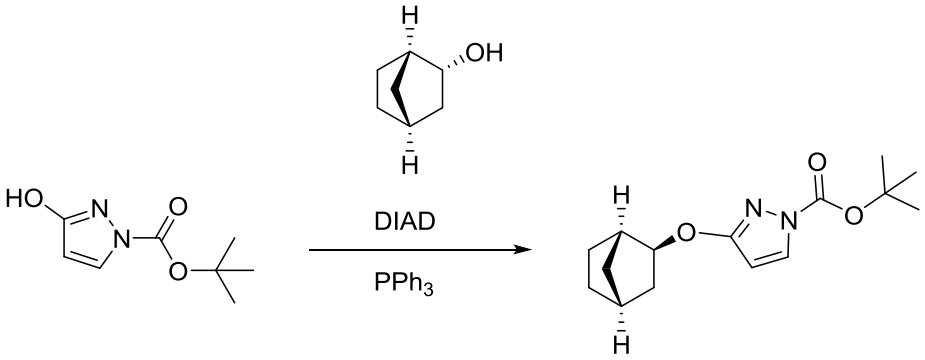
Se combinó 2-cloro-N-((1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-6-(3-(((1-(trifluorometil)ciclopropil)metoxi)metil)-1H-pirazol-1-il)nicotinamida (67 mg, 0.1257 mmol), (4S)-2,2,4-trimetilpirrolidina (sal de clorhidrato) (94 mg, 0.6281 mmol) y carbonato de potasio (174 mg, 1.259 mmol) en DMSO (335.0 µL) y se calentó a 130 °C durante 16 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregó 1 mL de agua. Después de agitar durante 15 minutos, se dejó asentar el contenido del vial, se extrajo la parte líquida mediante pipeta y los sólidos restantes se disolvieron con 20 mL de acetato de etilo, luego se lavaron con 15 mL de ácido cítrico 1 M. Se separó la capa orgánica y acuosa, y la capa acuosa se extrajo dos veces más con 15 mL de acetato de etilo. Se combinaron los orgánicos, se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se concentraron. El sólido resultante se purificó adicionalmente mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-10 % de metanol en diclorometano para proporcionar un sólido blanco. (S)-N-((1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-6-(3-(((1-(trifluorometil)ciclopropil)metoxi)metil)-1H-pirazol-1-il)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)nicotinamida (17 mg, 22 %). ESI-MS m/z calc. 609.2345, hallado 610.3 (M+1)+; tiempo de retención: 1.96 minutos.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.36 (s, 1H), 8.34 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.85 – 7.71 (m, 2H), 7.05 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 2.58 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.45 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.19 (dt, J = 12.2, 6.6 Hz, 1H), 1.94 – 1.84 (m, 1H), 1.56 (d, J = 15.0 Hz, 6H), 1.45 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 1.00 – 0.96 (m, 2H), 0.86 (tq, J = 4.4, 3.1, 2.4 Hz, 2H), 0.81 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

Síntesis de N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[(1S,2S,4R)-norbornan-2-il]oxipirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida (Compuesto 51)



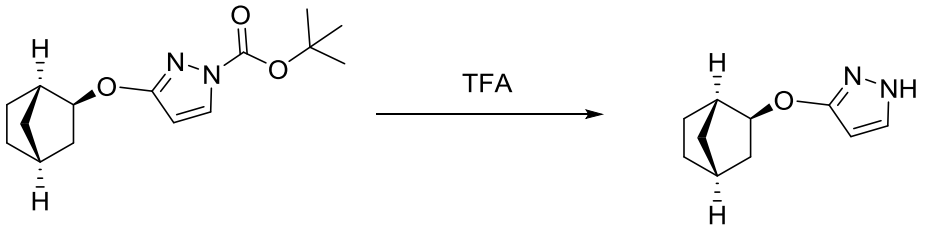
Etapa 1: 3-(((1S,2S,4R)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)oxi)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo



Se combinó 3-hidroxipirazol-1-carboxilato de terc-butilo (1.632 g, 8.860 mmol), (+)-endo-2-norborneol (1 g, 8.915 mmol) y trifenilfosfina (2.57 g, 9.798 mmol) en THF (21.98 mL) y la reacción se enfrió en un baño de hielo. A la mezcla se le agregó DIAD (2 mL, 10.16 mmol) por goteo, la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Se evaporó la mezcla y el material resultante se dividió entre acetato de etilo (30 mL) e hidróxido de sodio 1 N (30 mL). Se separaron los orgánicos, se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron en sulfato de sodio y se evaporaron. El material bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-30 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 3-(((1S,2S,4R)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)oxi)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (2.08 g, 84 %) ESI-MS m/z calc. 278.16306, hallado 279.3 (M+1)+; tiempo de retención: 0.72 minutos.

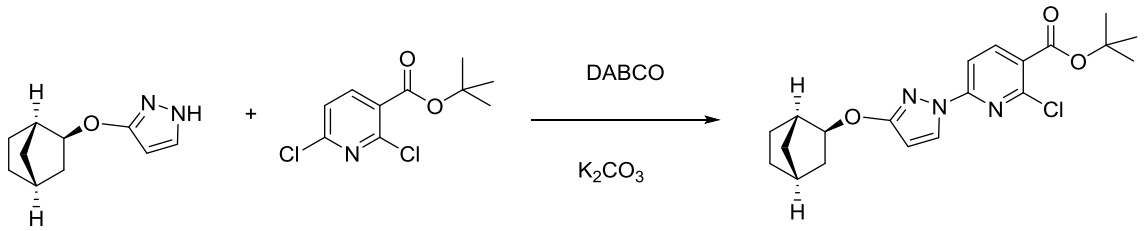
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.05 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.43 - 2.36 (m, 1H), 2.32 - 2.22 (m, 1H), 1.75 (td, J = 6.7, 2.4 Hz, 1H), 1.54 (s, 9H), 1.53 - 1.49 (m, 2H), 1.42 (ddt, J = 14.8, 7.8, 4.4 Hz, 2H), 1.18 - 1.07 (m, 3H).

Etapa 2: 3-[(1S,2S,4R)-norbornan-2-il]oxi-1H-pirazol



Se disolvió 3-[(1S,2S,4R)-norbornan-2-il]oxipirazol-1-carboxilato de terc-butilo (2.08 g, 7.473 mmol) en diclorometano (20.80 mL) con ácido trifluoroacético (5.8 mL, 75.28 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se evaporó a presión reducida y el aceite resultante se dividió entre acetato de etilo (50 mL) y una solución saturada de bicarbonato de sodio (30 mL). Se separaron los orgánicos, se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite, 3-[(1S,2S,4R)-norbornan-2-il]oxi-1H-pirazol (1.29 g, 97 %) ESI-MS m/z calc. 178.11061, hallado 179.2 (M+1)+; tiempo de retención: 0.45 minutos.

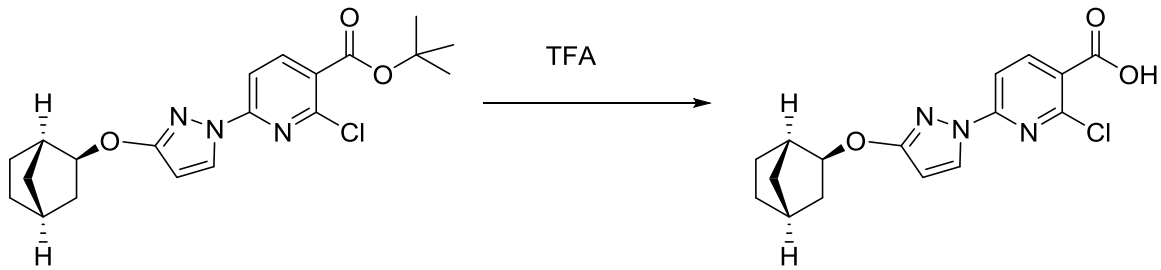
Etapa 3: 2-cloro-6-[3-[(1S,2S,4R)-norbornan-2-il]oxipirazol-1-il]piridin-3-carboxilato de terc-butilo



Un matraz de fondo redondo de 100 mL se cargó en nitrógeno con 2,6-dicloropiridin-3-carboxilato de terc-butilo (1.796 g, 7.239 mmol), 3-[(1S,2S,4R)-norbornan-2-il]oxi-1H-pirazol (1.29 g, 7.238 mmol) y carbonato de potasio (1.310 g, 9.479 mmol) (molido recientemente en un mortero) y DMF anhidra (12 mL). Se agregó DABCO (146 mg, 1.302 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante 8 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 mL), agua y salmuera (50 mL) y se separaron las dos fases. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (2 x 50 ml). Se secaron los extractos combinados en sulfato de sodio y se retiró el solvente a presión reducida. El material se sometió a cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con un gradiente de acetato de etilo (0 a 20 %) en hexanos. Se combinaron las fracciones puras y se retiraron los solventes a presión reducida para proporcionar 2-cloro-6-[3-[(1S,2S,4R)-norbornan-2-il]oxipirazol-1-il]piridin-3-carboxilato de terc-butilo (1.814 g, 64 %) ESI-MS m/z calc. 389.1506, hallado 390.3 (M+1)+; tiempo de retención: 0.92 minutos.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.40 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 1.88 - 1.78 (m, 1H), 2.45 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 2.29 (t, J = 4.3 Hz, 1H), 1.56 (s, 9H), 1.55 - 1.39 (m, 4H), 1.22 - 1.08 (m, 3H).

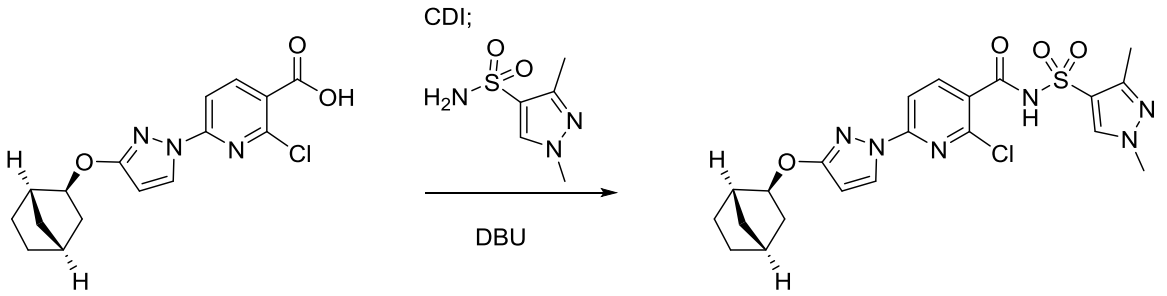
Etapa 4: Ácido 2-cloro-6-[3-[(1S,2S,4R)-norbornan-2-il]oxipirazol-1-il]piridin-3-carboxílico



Se combinó 2-cloro-6-[3-[(1S,2S,4R)-norbornan-2-il]oxipirazol-1-il]piridin-3-carboxilato de terc-butilo (1.814 g, 4.653 mmol) y TFA (5 mL, 64.90 mmol) en diclorometano (18.14 mL) y se calentó a 40 °C durante 2 horas. Se evaporó la reacción. Se agregaron hexanos y se evaporó la mezcla nuevamente para

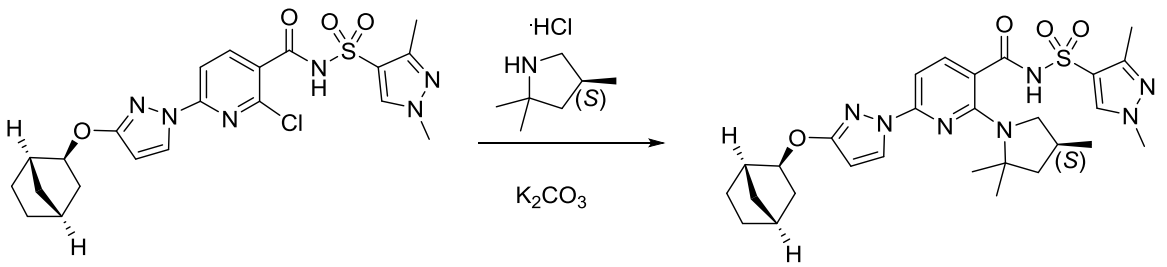
proporcionar un sólido blanco, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Ácido 2-cloro-6-[3-[(1S,2S,4R)-norbornan-2-il]oxipirazol-1-il]piridin-3-carboxílico (1.47 g, 79 %) ESI-MS m/z calc. 333.088, hallado 334.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.71 minutos.

Etapa 5: 2-cloro-N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[(1S,2S,4R)-norbornan-2-il]oxipirazol-1-il]piridin-3-carboxamida



Se combinó ácido 2-cloro-6-[3-[(1S,2S,4R)-norbornan-2-il]oxipirazol-1-il]piridin-3-carboxílico (100 mg, 0.2487 mmol) y CDI (aproximadamente 52.42 mg, 0.3233 mmol) en THF (aproximadamente 415.4 µL) y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Luego se agregó 1,3-dimetilpirazol-4-sulfonamida (58 mg, 0.3310 mmol) y DBU (aproximadamente 48.35 µL, 0.3233 mmol) y se agitó la reacción durante 2 horas más a temperatura ambiente. Luego se vertió la mezcla de reacción en 20 mL de ácido cítrico 1 M y se extrajo con 3 x 20 mL de acetato de etilo. Los orgánicos combinados se lavaron con agua, luego salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar (con impurezas sustanciales pero utilizada en la siguiente etapa sin purificación adicional) 2-cloro-N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[(1S,2S,4R)-norbornan-2-il]oxipirazol-1-il]piridin-3-carboxamida en bruto ESI-MS m/z calc. 490.12, hallado 491.3 (M+1)+; tiempo de retención: 0.75 minutos.

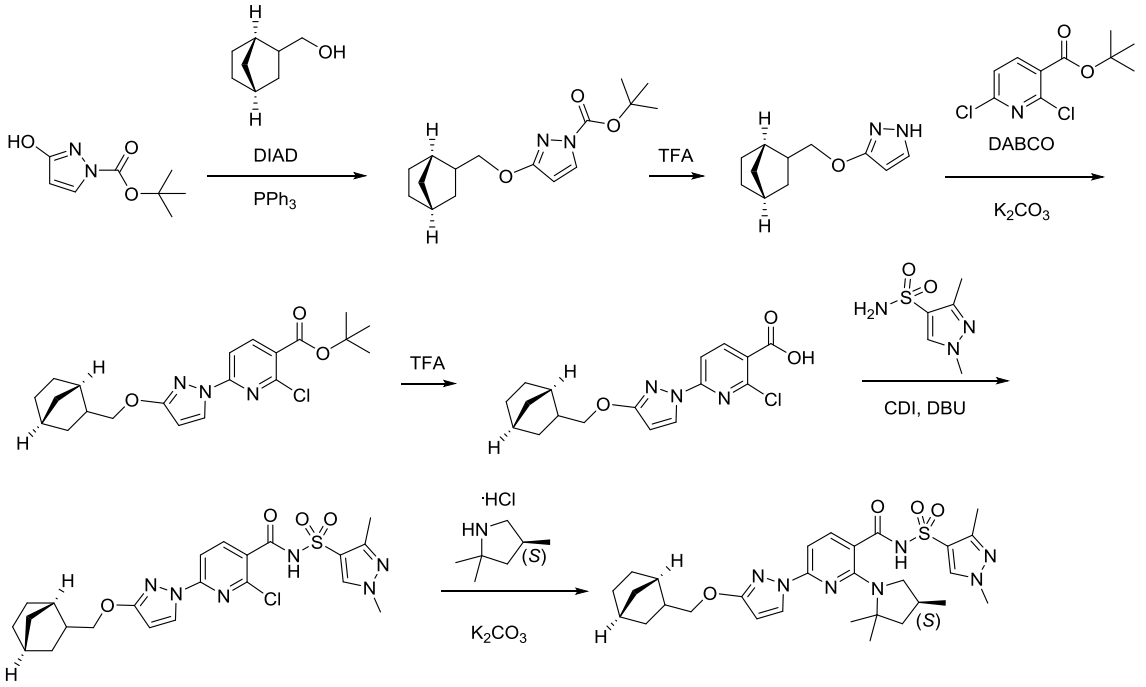
Etapa 6: N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[(1S,2S,4R)-norbornan-2-il]oxipirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida



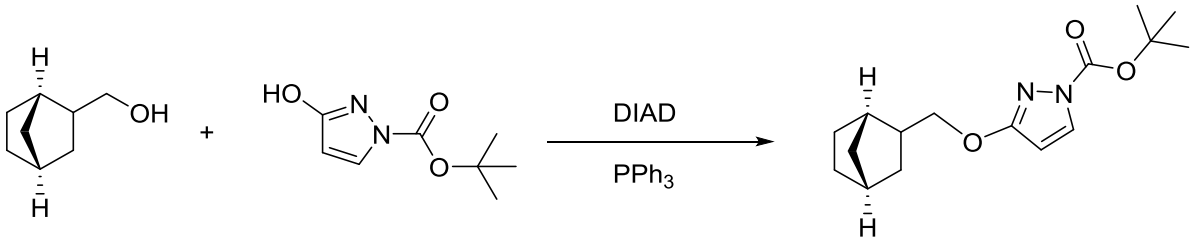
Se combinó 2-cloro-N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[(1S,2S,4R)-norbornan-2-il]oxipirazol-1-il]piridin-3-carboxamida en bruto (125 mg, 0.2546 mmol), (4S)-2,2,4-trimetilpirrolidina (sal de clorhidrato) (aproximadamente 114.3 mg, 0.7638 mmol) y carbonato de potasio (aproximadamente 211.2 mg, 1.528 mmol) en DMSO (aproximadamente 0.4243 mL) en un vial de tapa rosca y se calentó a 130 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió luego hasta temperatura ambiente y se agregaron 3 mL de agua, lo que dio como resultado la formación de un precipitado. Luego de 30 minutos, se retiró la parte líquida mediante jeringa y se descartó, y se disolvieron los sólidos restantes con 15 mL de acetato de etilo. Los orgánicos se lavaron con 15 ml de ácido cítrico 1 M y se extrajo la capa acuosa un tiempo adicional con 15 mL de acetato de etilo. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se concentraron. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con un gradiente de 0-10 % de metanol en diclorometano. Las fracciones puras se combinaron y se concentraron para proporcionar N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[(1S,2S,4R)-norbornan-2-il]oxipirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida (37 mg, 25 %) ESI-MS m/z calc. 567.26, hallado 568.3 (M+1)+; tiempo de retención: 2.23 minutos.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.35 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.18 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.56 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.42 (dd, J = 13.7, 6.6 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.29 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 2.19 (tt, J = 12.1, 6.4 Hz, 1H), 1.91 - 1.78 (m, 2H), 1.59 - 1.38 (m, 11H), 1.20 - 1.11 (m, 3H), 0.81 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

Síntesis de N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[[(1S,4R)-norbornan-2-il]metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida (Compuesto 50)



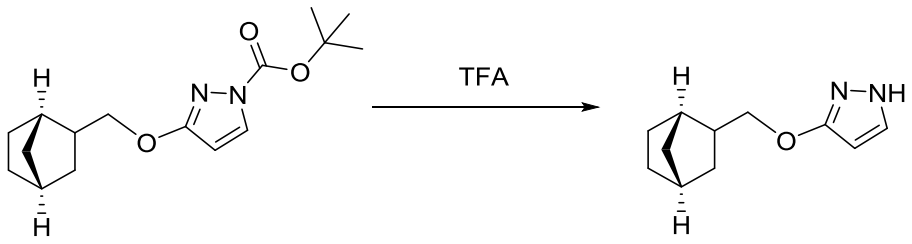
Etapa 1: 3-[[(1S,4R)-norbornan-2-il]metoxi]pirazol-1-carboxilato de terc-butilo



Se combinó 3-hidroxipirazol-1-carboxilato de terc-butilo (1.327 g, 7.204 mmol), [(1S,4R)-norbornan-2-il]metanol (1 g, 7.924 mmol) (mezcla de endo y exo), y trifenilfosfina (2.09 g, 7.968 mmol) en THF (17.87 mL) y la reacción se enfrió en un baño de hielo. A la mezcla se le agregó DIAD (1.627 mL, 8.263 mmol) por goteo, la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 72 horas. Se evaporó la mezcla y el material resultante se dividió entre acetato de etilo (50 mL) e hidróxido de sodio 1 N (50 mL). Se separaron los orgánicos, se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se evaporaron. El material bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-30 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 3-[[(1S,4R)-norbornan-2-il]metoxi]pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (1.698 g, 81 %) ESI-MS m/z calc. 292.17868, hallado 293.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.77 minutos. (2 diastereómeros - mezcla de norbonano sustituido en endo y exo)

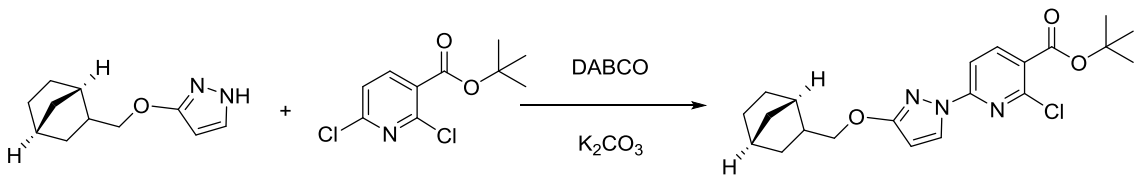
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.06 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.10 (dd, J = 2.9, 1.0 Hz, 1H), 4.23 - 3.81 (m, 2H), 2.29 - 2.15 (m, 2H), 1.69 (dq, J = 12.1, 4.2 Hz, 1H), 1.54 (d, J = 1.4 Hz, 9H), 1.51 - 1.03 (m, 7H), 0.75 (dd, J = 5.0, 2.4 Hz, 1H).

Etapa 2: 3-[[(1S,4R)-norbornan-2-il]metoxi]-1H-pirazol



Se disolvió 3-[[(1S,4R)-norbornan-2-il]metoxi]pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (1.698 g, 5.808 mmol) en diclorometano (16.98 mL) con ácido trifluoroacético (aproximadamente 6.622 g, 4.474 mL, 58.08 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se evaporó la reacción y el aceite resultante se dividió entre acetato de etilo (50 mL) y una solución saturada de bicarbonato de sodio (30 mL). Se separaron los orgánicos, se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite, 3-[[(1S,4R)-norbornan-2-il]metoxi]-1H-pirazol (1.11 g, 99 %) ESI-MS m/z calc. 192.12627, hallado 193.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.52 minutos.

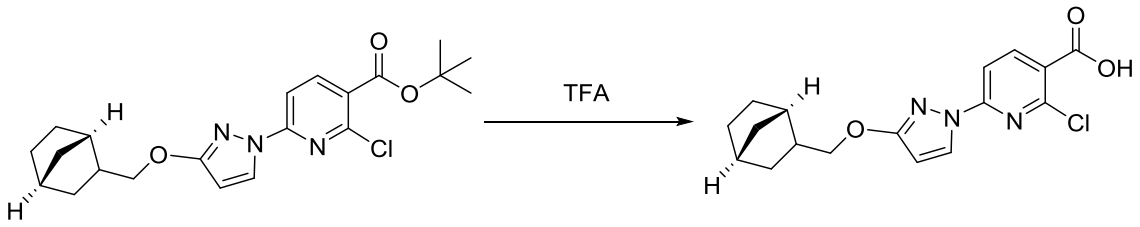
Etapa 3: 2-cloro-6-[3-[[(1S,4R)-norbornan-2-il]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilato de terc-butilo



Un matraz de fondo redondo de se cargó en nitrógeno con 3-[[(1S,4R)-norbornan-2-il]metoxi]-1H-pirazol (1.11 g, 5.774 mmol) (mezcla de dos diastereómeros), 2,6-dicloropiridin-3-carboxilato de terc-butilo (1.433 g, 5.776 mmol), carbonato de potasio (1.05 g, 7.597 mmol) (molido recientemente en un mortero) y DMF anhidra (10 mL). Se agregó DABCO (117 mg, 1.043 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante 16 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml), y se separaron las dos fases. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (2 x 30 ml). Se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron en sulfato de

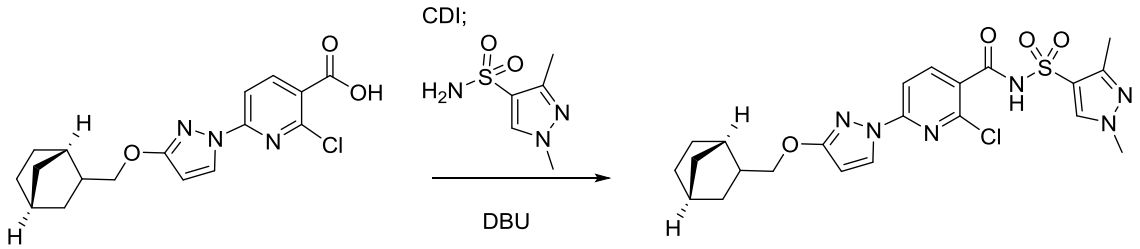
sodio y se retiró el solvente a presión reducida. El material se sometió a cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con un gradiente de acetato de etilo (0 a 20 %) en hexanos. Se combinaron las fracciones puras y se retiraron los solventes a presión reducida para proporcionar 2-cloro-6-[3-[[(1S,4R)-norbornan-2-il]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilato de terc-butilo (1.88 g, 81 %) ESI-MS m/z calc. 403.16626, hallado 404.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.94 minutos.

Etapa 4: Ácido 2-cloro-6-[3-[[(1S,4R)-norbornan-2-il]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxílico



Se combinó 2-cloro-6-[3-[[(1S,4R)-norbornan-2-il]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilato de terc-butilo (1.88 g, 4.655 mmol) y TFA (5 mL, 64.90 mmol) en diclorometano (18.80 mL) y se calentó a 40 °C durante 2 horas. Se evaporó la reacción. Se agregaron hexanos y la mezcla se evaporó nuevamente para proporcionar un sólido blanco ácido 2-cloro-6-[3-[[(1S,4R)-norbornan-2-il]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxílico (1.58 g, 98 %) ESI-MS m/z calc. 347.10367, hallado 348.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.75 minutos.

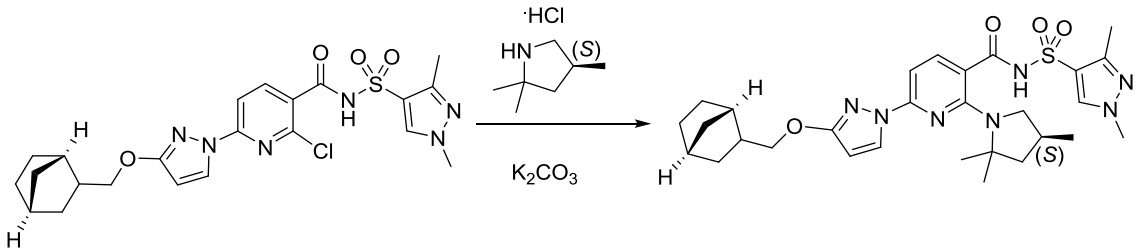
Etapa 5: 2-cloro-N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[[(1S,4R)-norbornan-2-il]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida



Se agitó ácido 2-cloro-6-[3-[[(1S,4R)-norbornan-2-il]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxílico (100 mg, 0.2875 mmol) y CDI (60.59 mg, 0.3737 mmol) en THF (0.5 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego se agregó 1,3-dimetilpirazol-4-sulfonamida (56 mg, 0.3196 mmol) y después DBU (55.88 µL, 0.3737 mmol) y se agitó la reacción durante 4 horas más a temperatura ambiente. Luego se diluyó la mezcla de reacción con 25 mL de acetato de etilo y se vertió en 25 mL de ácido cítrico 1 M, y

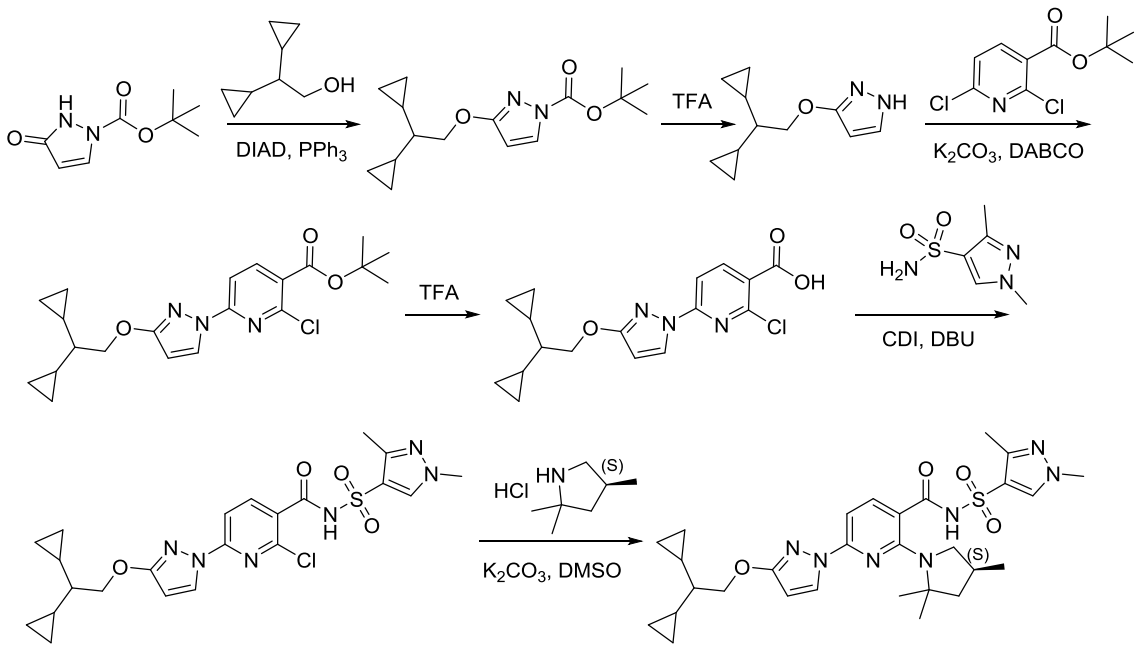
se separaron las capas. Se extrajo la capa acuosa con 25 mL más de acetato de etilo y los orgánicos combinados se lavaron con agua y después salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se concentraron. El producto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional, 2-cloro-N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[[(1S,4R)-norbornan-2-il]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (138 mg, 95 %) (mezcla de estereoisómeros de norbornano exo y endo) ESI-MS m/z calc. 504.13, hallado 505.3 (M+1)+; tiempo de retención: 0.78 minutos.

Etapa 6: N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[[(1S,4R)-norbornan-2-il]metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida

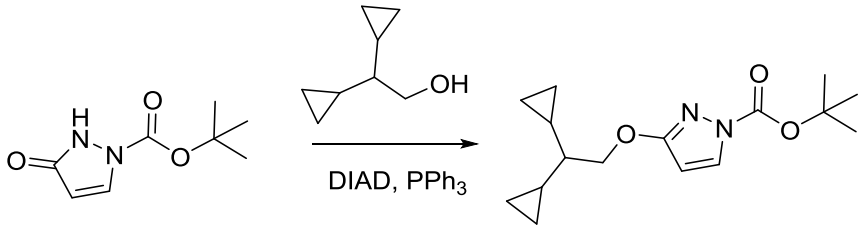


Se combinó 2-cloro-N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[[(1S,4R)-norbornan-2-il]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida en bruto (138 mg, 0.2733 mmol), (4S)-2,2,4-trimetilpirrolidina (sal de clorhidrato) (122.7 mg, 0.8199 mmol) y carbonato de potasio (226.7 mg, 1.640 mmol) en DMSO (0.4555 mL) en un vial de tapa rosca y se calentó a 130 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió luego hasta temperatura ambiente y se agregaron 3 mL de agua, lo que dio como resultado la formación de un precipitado. Luego de 30 minutos, se retiró la parte líquida mediante jeringa y se descartó, y se disolvieron los sólidos restantes con 15 mL de acetato de etilo y se lavó con 15 mL de ácido cítrico 1 M. Se extrajo la capa acuosa una vez más con 15 mL de acetato de etilo. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se concentraron. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con un gradiente de 0-10 % de metanol en diclorometano. Se combinaron las fracciones puras y se concentraron para proporcionar N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[[(1S,4R)-norbornan-2-il]metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida (101 mg, 63 %) (mezcla de estereoisómeros de norbornano exo y endo) ESI-MS m/z calc. 581.28, hallado 582.4 (M+1)+; tiempo de retención: 2.32 minutos.

Síntesis de 6-[3-(2,2-diciclopropiletoxi)pirazol-1-il]-N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida (Compuesto 32)



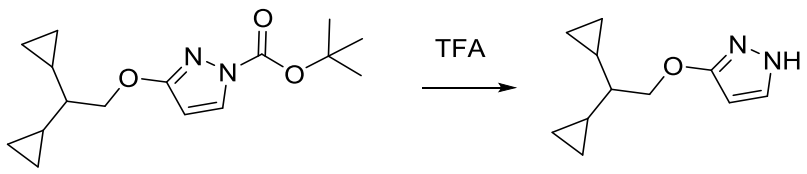
Etapa 1: 3-(2,2-diciclopropiletoxi)pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo



Una solución de 2,2-diciclopropiletanol (500 mg, 3.962 mmol), 3-hidroxipirazol-1-carboxilato de terc-butilo (730 mg, 3.963 mmol) y trifenilfosfano (1.1 g, 4.194 mmol) en THF seco (20.0 mL) se enfrió en un baño de hielo y se agregó lentamente DIAD (800.0 µL, 4.063 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. Se dejó que la reacción se calentara lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, salmuera, se secó en sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con 100 % de hexanos a 50 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 3-(2, 2-diciclopropiletoxi)pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (783 mg, 68 %) como un aceite incoloro. ESI-MS m/z calc. 292.17868, hallado 293.3 $(M+1)^+$; Tiempo de retención: 1.98 minutos.

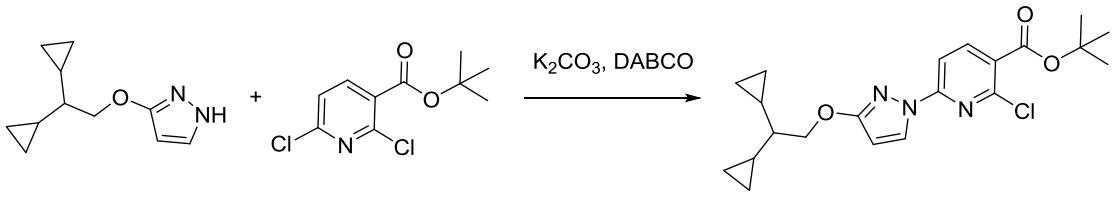
^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7.62 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.13 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H), 0.58 (qt, J = 8.2, 5.0 Hz, 2H), 0.36 (tt, J = 8.9, 5.6 Hz, 1H), 0.32 - 0.12 (m, 4H) 0.10 - 0.08 (m, 4H).

Etapa 2: 3-(2,2-diciclopropiletoxi)-1H-pirazol:



Una solución de 3-(2,2-diciclopropiletoxi)pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (750 g, 2.565 mmol) y ácido trifluoroacético (1.0 mL, 12.98 mmol) en diclorometano (4 mL) se agitó durante 2.5 horas. Se retiraron los volátiles a presión reducida, se basificó el residuo con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. Se secaron los extractos combinados en sulfato de sodio y se evaporaron para proporcionar 3-(2,2-diciclopropiletoxi)-1H-pirazol como aceite incoloro, que se utilizó como se encontraba sin purificación adicional para la siguiente reacción. ESI-MS m/z calc. 192.12627, hallado 193.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.32 minutos.

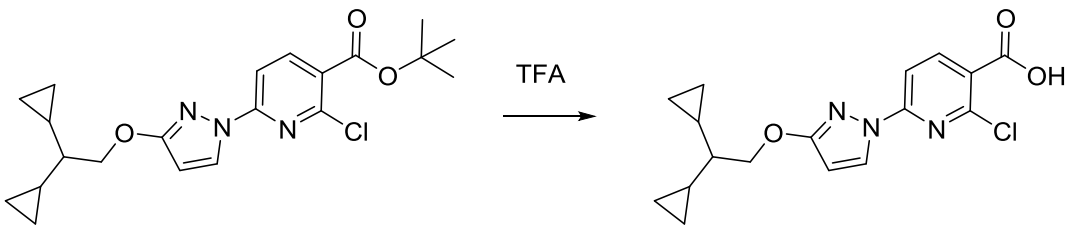
Etapa 3: 2-cloro-6-[3-(2,2-diciclopropiletoxi)pirazol-1-il] piridin-3-carboxilato de *terc*-butilo



Se agitó una mezcla de 3-(2,2-diciclopropiletoxi)-1H-pirazol (493.0 mg, 2.564 mmol), 2,6-dicloropirdina-3-carboxilato de *terc*-butilo (682.0 mg, 2.749 mmol), carbonato de potasio (430.0 mg, 3.111 mmol) y 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (60 mg, 0.5349 mmol) en DMSO (20.0 mL) a temperatura ambiente durante 15 horas. Se diluyó la reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron los extractos combinados con salmuera y se secaron en sulfato de sodio y se evaporaron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice con 100 % de hexanos a 20 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 2-cloro-6-[3-(2,2-diciclopropiletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilato de *terc*-butilo (680 mg, 66 %) como un aceite incoloro. ESI-MS m/z calc. 403.16626, hallado 404.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.49 minutos.

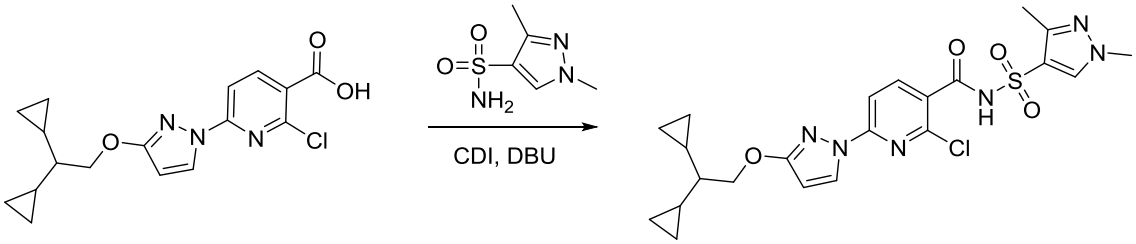
^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8.35 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 1.61 (s, 9H), 0.92 - 0.75 (m, 2H), 0.70 - 0.56 (m, 1H), 0.54 - 0.36 (m, 4H), 0.32 - 0.13 (m, 4H).

Etapa 4: Ácido 2-cloro-6-[3-(2,2-diciclopropiletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxílico



Una solución de 2-cloro-6-[3-(2,2-diciclopropiletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilato de *terc*-butilo (675 g, 1.671 mmol) en ácido trifluoroacético (1.5 mL, 19.47 mmol) y diclorometano (4.5 mL) se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Se evaporó el solvente y el residuo se recogió dos veces en THF y se concentró al vacío para proporcionar ácido 2-cloro-6-[3-(2,2-diciclopropiletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxílico (580 mg, 100 %). ESI-MS m/z calc. 347.10367, hallado 348.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.95 minutos.

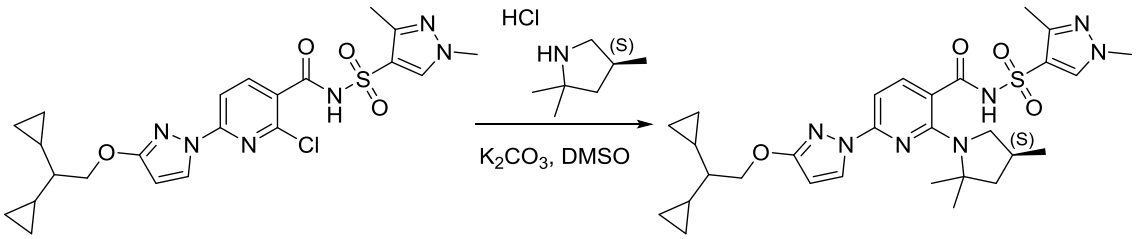
Etapa 5: 2-cloro-6-[3-(2,2-diciclopropiletoxi)pirazol-1-il]-N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-piridin-3-carboxamida



Una solución de ácido 2-cloro-6-[3-(2,2-diciclopropiletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxílico (100 mg, 0.2875 mmol) y carbonildiimidazol (60 mg, 0.3700 mmol) en THF (2 mL) se agitó durante 45 minutos. Luego se agregó 1,3-dimetilpirazol-4-sulfonamida (60.0 mg, 0.3424 mmol) y 2,3,4,6,7,8,9,10-octahidropirimido[1,2-a]azepina (60 µL, 0.4012 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas más a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se evaporaron para proporcionar 2-cloro-6-[3-(2,2-diciclopropiletoxi)pirazol-1-il]-

N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-piridin-3-carboxamida, que se utilizó tal como se encontraba para la siguiente reacción. ESI-MS m/z calc. 504.13464, hallado 505.5 (M+1)+; tiempo de retención: 0.73 minutos.

Etapa 6: 6-[3-(2,2-diciclopropiletoxi)pirazol-1-il]-N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida

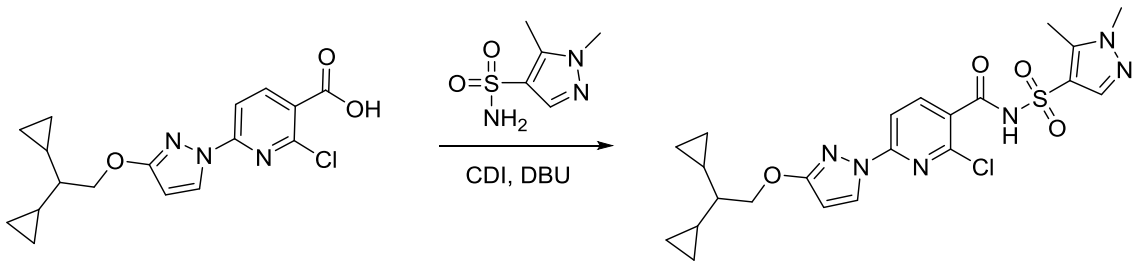


Una mezcla de 2-cloro-6-[3-(2,2-diciclopropiletoxi)pirazol-1-il]-N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-piridin-3-carboxamida (140.0 mg, 0.2772 mmol), (4S)-2,2,4-trimetilpirrolidina (sal de clorhidrato) (125.0 mg, 0.8352 mmol) y carbonato de potasio (230.0 mg, 1.664 mmol) en DMSO (2.0 mL) se agitó a 130 °C durante 15 horas. La mezcla de reacción se filtró y se purificó mediante el uso de un método de HPLC-MS de fase inversa con una ejecución de gradient doble de 50-99 % de acetonitrilo en HCl 5 mM para proporcionar 6-[3-(2,2-diciclopropiletoxi)pirazol-1-il]-N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida (50.1 mg, 31 %). ESI-MS m/z calc. 581.27844, hallado 582.5 (M+1)+; tiempo de retención: 2.2 minutos.

^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8.32 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.96 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.48 (dd, J = 10.3, 8.4 Hz, 1H), 3.09 (dd, J = 10.4, 7.7 Hz, 1H), 2.62 (dt, J = 15.7, 7.8 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.13 (dd, J = 12.3, 7.9 Hz, 1H), 1.70 (dd, J = 12.4, 9.5 Hz, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.21 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.90 - 0.76 (m, 2H), 0.67 - 0.57 (m, 1H), 0.53 - 0.38 (m, 4H), 0.31 - 0.11 (m, 4H).

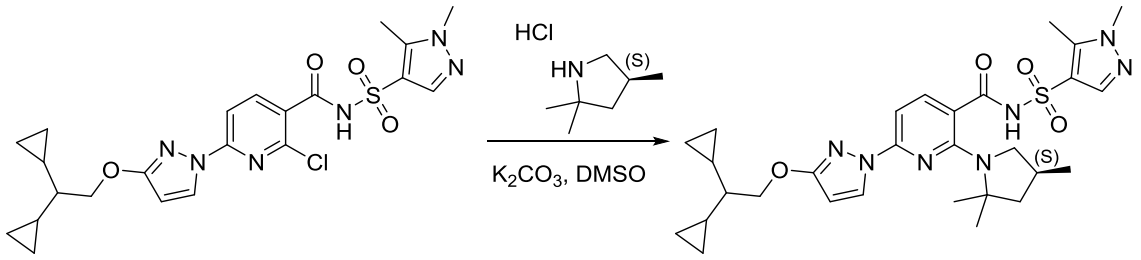
6-[3-(2,2-diciclopropiletoxi)pirazol-1-il]-N-(1,5-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida (Compuesto 33)

Etapa 1: 2-cloro-6-[3-(2,2-diciclopropiletoxi)pirazol-1-il]-N-(1,5-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-piridin-3-carboxamida



Una solución de ácido 2-cloro-6-[3-(2,2-diciclopropiletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxílico (50 mg, 0.1438 mmol) y carbonildiimidazol (30 mg, 0.1850 mmol) en THF (2 mL) se agitó durante 45 minutos. Luego se agregó 1,5-dimetilpirazol-4-sulfonamida (30 mg, 0.1712 mmol) y 2,3,4,6,7,8,9,10-octahidropirimido[1,2-a]azepina (30 µL, 0.2006 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas más a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se evaporaron para proporcionar 2-cloro-6-[3-(2,2-diciclopropiletoxi)pirazol-1-il]-N-(1,5-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-piridin-3-carboxamida, que se utilizó tal como se encontraba para la siguiente reacción. ESI-MS m/z calc. 504.13464, hallado 505.5 (M+1)+; tiempo de retención: 0.74 minutos.

Etapa 2: 6-[3-(2,2-diciclopropiletoxi)pirazol-1-il]-N-(1,5-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida

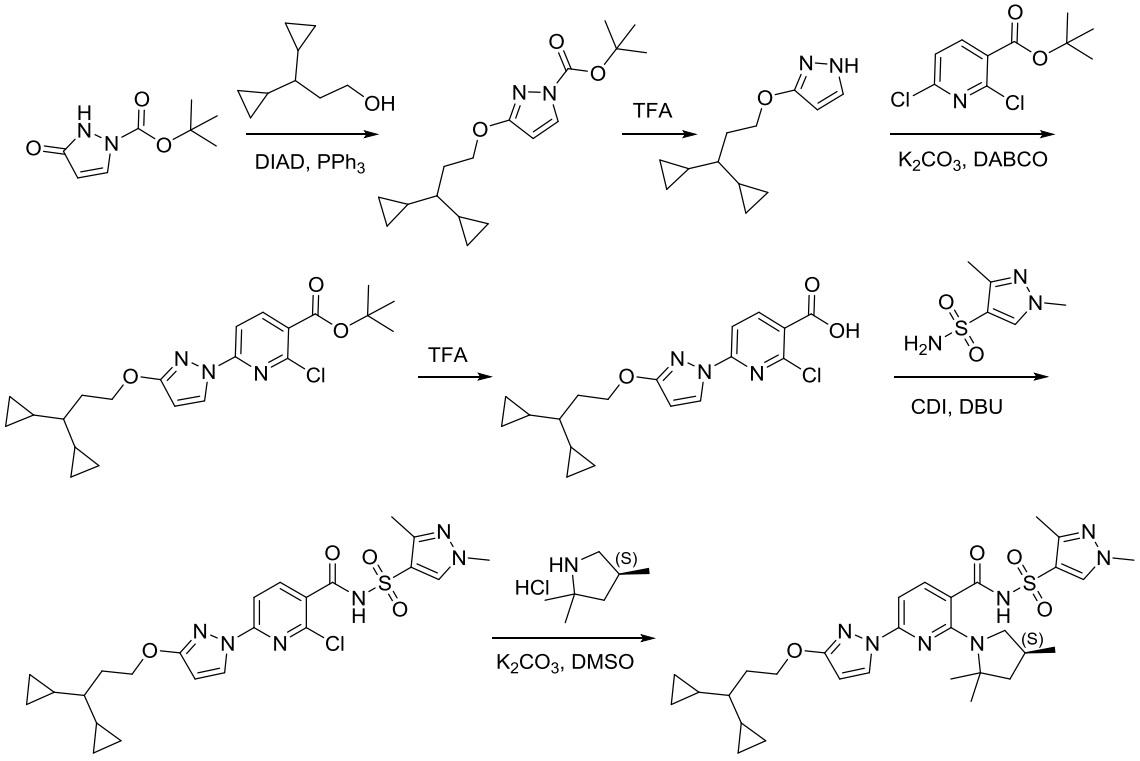


Una mezcla de 2-cloro-6-[3-(2,2-diciclopropiletoxi)pirazol-1-il]-N-(1,5-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-piridin-3-carboxamida (72.0 mg, 0.1426 mmol), (4S)-2,2,4-trimetilpirrolidina (sal de clorhidrato) (72.0 mg, 0.4811 mmol) y carbonato de potasio (120.0 mg, 0.8683 mmol) en DMSO (2.0 µL) se agitó a 130 °C durante 15 horas. La mezcla de reacción se filtró y se purificó mediante el uso de un método de HPLC-MS de fase inversa con una ejecución de gradiente doble de 50-99 % de acetonitrilo en HCl 5 mM para proporcionar 6-[3-(2,2-diciclopropiletoxi)pirazol-1-il]-N-(1,5-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-2-

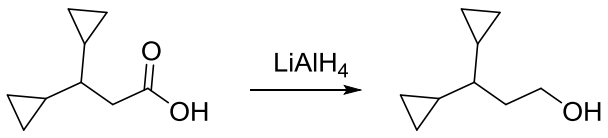
[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida (33.6 mg, 41 %). ESI-MS m/z calc. 581.27844, hallado 582.5 (M+1)+; tiempo de retención: 2.2 minutos.

^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8.32 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.96 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.48 (dd, J = 10.3, 8.4 Hz, 1H), 3.09 (dd, J = 10.4, 7.7 Hz, 1H), 2.62 (dt, J = 15.7, 7.8 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.13 (dd, J = 12.3, 7.9 Hz, 1H), 1.70 (dd, J = 12.4, 9.5 Hz, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.21 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.90 - 0.76 (m, 2H), 0.67 - 0.57 (m, 1H), 0.53 - 0.38 (m, 4H), 0.31 - 0.11 (m, 4H).

Síntesis de 6-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)pirazol-1-il]-N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida (Compuesto 38)

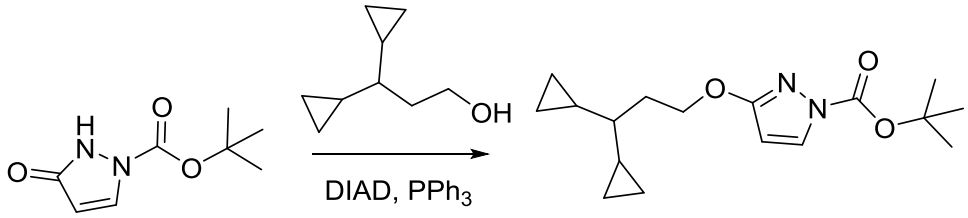


3,3-diciclopropilpropan-1-ol



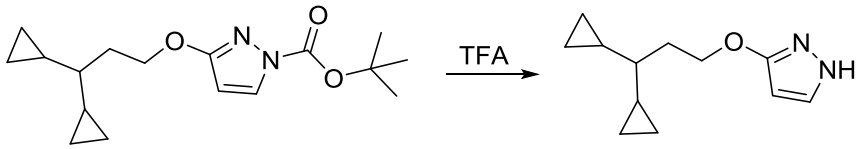
A una solución de ácido 3,3-diciclopropilpropanoico (200 mg, 1.297 mmol) en THF seco (2.000 ml) se le agregó lentamente por goteo hidruro de litio-aluminio (845.0 µL de 2 M, 1.690 mmol) en un baño de hielo/agua en atmósfera de nitrógeno. Se dejó calentar la mezcla gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. El matraz se enfrió nuevamente en un baño de hielo y se inactivó en serie con agua (70.0 µL, 3.886 mmol) (lentamente), seguida por NaOH (70.0 µL de 6 M, 0.4200 mmol), luego agua (200 µL, 11.10 mmol), lo que proporcionó un sólido granulado blanco en la mezcla. A esta mezcla se le agregó sulfato de magnesio anhidro y se agitó durante 10 minutos. La mezcla heterogénea blanca resultante se filtró a través de Celite y se lavó el precipitado con éter. Se concentró el filtrado para proporcionar 3,3-diciclopropilpropan-1-ol (140 mg, 77 %). ESI-MS m/z calc. 140.12012, hallado 141.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.5 minutos.

Etapa 1: 3-(3,3-diciclopropilpropoxi)pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo



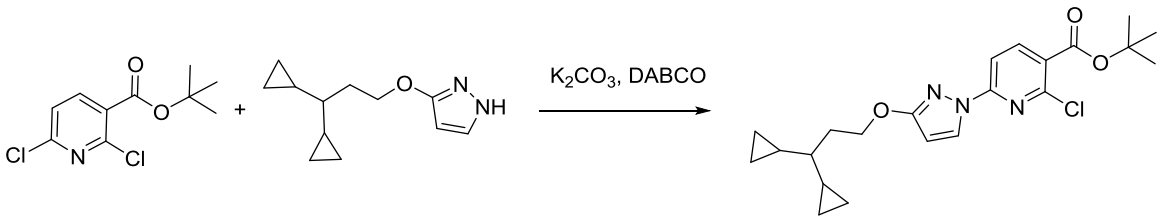
Una solución de 3,3-diciclopropilpropan-1-ol (140.0 mg, 0.9984 mmol), 3-hidroxipirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (185.0 mg, 1.004 mmol) y trifenilfosfano (278 g, 1.060 mmol) en THF seco (7.0 mL) se enfrió en un baño de hielo y se agregó DIAD (200.0 µL, 1.016 mmol) lentamente en atmósfera de nitrógeno. Se dejó que la reacción se calentara lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, salmuera, se secó en sulfato de sodio y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con 100 % de hexanos a 50 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 3-(3,3-diciclopropilpropoxi)pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (255 mg, 83 %) como un aceite incoloro. ESI-MS m/z calc. 306.19434, hallado 307.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.81 minutos.

Etapa 2: 3-(3,3-diciclopropilpropoxi)-1H-pirazol



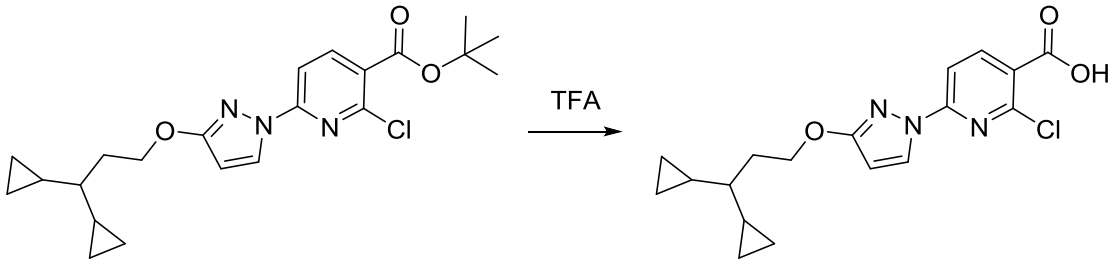
Una solución de 3-(3,3-diciclopropilpropoxi)pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (255 g, 0.8322 mmol) y ácido trifluoroacético (325.0 µL, 4.218 mmol) en diclorometano (1 mL) se agitó durante 2.5 horas. Se retiraron los volátiles al vacío para proporcionar 3-(3,3-diciclopropilpropoxi)-1H-pirazol (sal de trifluoroacetato) como aceite incoloro que se utilizó tal como se encontraba sin purificación adicional para la siguiente reacción. ESI-MS m/z calc. 206.1419, hallado 207.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.59 minutos.

Etapa 3: 2-cloro-6-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilato de *terc*-butilo



Se agitó una mezcla de 2,6-dicloropirdin-3-carboxilato de *terc*-butilo (220.0 mg, 0.8867 mmol), 3-(3,3-diciclopropilpropoxi)-1H-pirazol (266.0 mg, 0.8305 mmol), carbonato de potasio (230 mg, 1.664 mmol) y 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (20 mg, 0.1783 mmol) en DMSO (10 mL) a temperatura ambiente durante 15 horas. Se diluyó la reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se evaporaron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice con 100 % de hexanos a 20 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 2-cloro-6-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilato de *terc*-butilo (245 mg, 71 %) como un aceite incoloro. ESI-MS m/z calc. 417.18192, hallado 418.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.28 minutos.

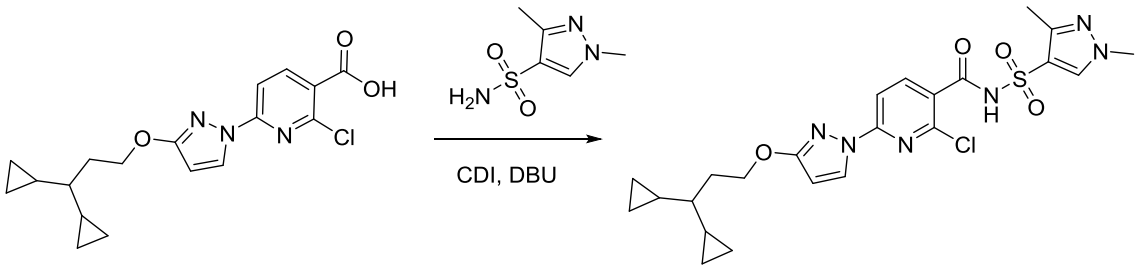
Etapa 4: Ácido 2-cloro-6-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxílico



Se agitó una solución de 2-cloro-6-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilato de *terc*-butilo (245.0 mg, 0.5862 mmol) en ácido trifluoroacético (500.0 µL, 6.490 mmol) y diclorometano (1.5 mL) durante 4 horas a temperatura ambiente. Se evaporó el solvente, se absorbió dos veces el residuo en THF y se concentró al vacío para proporcionar ácido 2-cloro-6-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi) pirazol-1-il] piridin-3-carboxílico (204 mg, 96 %) como un sólido blanco que se utilizó tal como se encontraba en la siguiente reacción. ESI-MS m/z calc. 361.11932, hallado 362.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.8 minutos.

^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.47 - 8.32 (m, 2H), 7.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.03 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.45 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.98 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 0.75 - 0.64 (m, 2H), 0.50 - 0.39 (m, 4H), 0.35 - 0.26 (m, 1H), 0.26 - 0.19 (m, 2H), 0.15 - 0.06 (m, 2H).

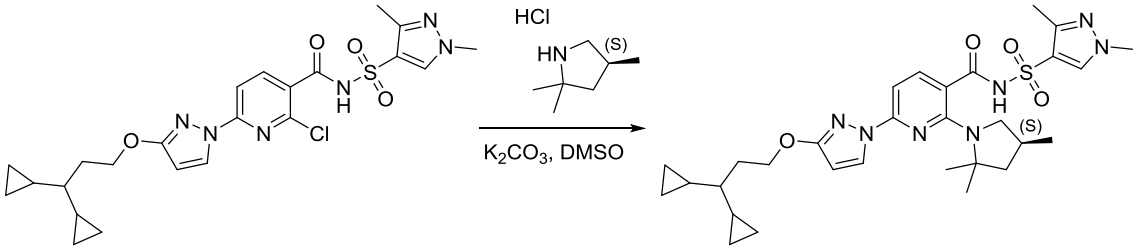
Etapa 5: 2-cloro-6-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)pirazol-1-il]-N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-piridin-3-carboxamida



Una solución de ácido 2-cloro-6-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxílico (50 mg, 0.1382 mmol) y carbonildiimidazol (30.0 mg, 0.1850 mmol) en THF (1.000 mL) se agitó durante 45 minutos. Luego se agregó 1,3-dimetilpirazol-4-sulfonamida (30.0 mg, 0.1712 mmol) y 2,3,4,6,7,8,9,10-octahidropirimido[1,2-a]azepina (30.0 µL, 0.2006 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas más a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron los extractos combinados con salmuera,

se secaron en sulfato de sodio y se evaporaron para proporcionar 2-cloro-6-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)pirazol-1-il]-N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-piridin-3-carboxamida (70 mg, 98 %), que se utilizó tal como se encontraba para la siguiente reacción. ESI-MS m/z calc. 518.1503, hallado 519.5 (M+1)+; tiempo de retención: 0.78 minutos.

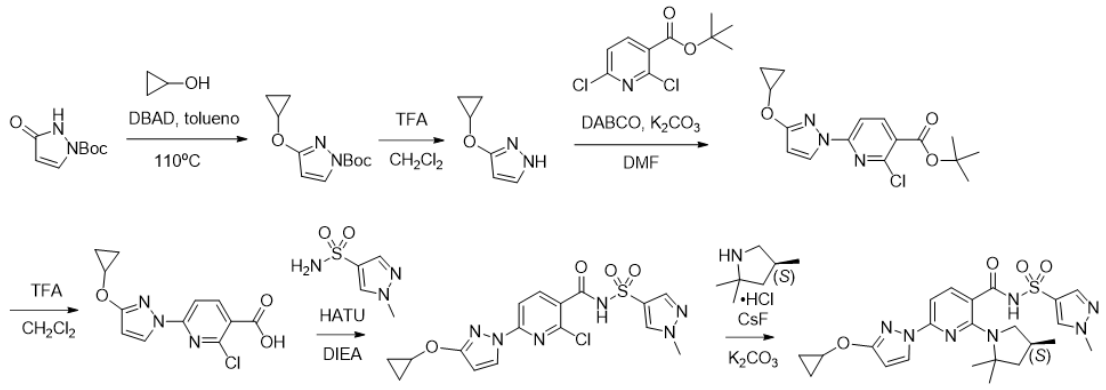
Etapa 6: 6-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)pirazol-1-il]-N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida



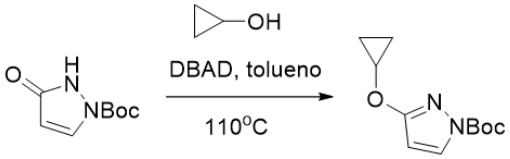
Una mezcla de 2-cloro-6-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)pirazol-1-il]-N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-piridin-3-carboxamida (70.0 mg, 0.1349 mmol), (4S)-2,2,4-trimetilpirrolidina (sal de clorhidrato) (70.08 mg, 0.4683 mmol) y carbonato de potasio (112.0 mg, 0.8104 mmol) en DMSO (1 mL) se agitó a 130 °C durante 15 horas. La mezcla de reacción se filtró y se purificó mediante el uso de un método de HPLC-MS de fase inversa con una ejecución de gradiente doble de 50-99 % de acetonitrilo en HCl 5 mM para proporcionar 6-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)pirazol-1-il]-N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida (34.7 mg, 43 %). ESI-MS m/z calc. 595.29407, hallado 596.6 (M+1)+; tiempo de retención: 2.42 minutos.

^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8.34 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.94 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.49 (dd, J = 10.2, 8.5 Hz, 1H), 3.09 (dd, J = 10.3, 7.6 Hz, 1H), 2.62 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.13 (dd, J = 12.3, 7.9 Hz, 1H), 1.97 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.71 (dd, J = 12.4, 9.5 Hz, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.21 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.73 - 0.60 (m, 2H), 0.48 - 0.38 (m, 4H), 0.39 - 0.27 (m, 1H), 0.23 - 0.16 (m, 2H), 0.16 - 0.07 (m, 2H).

Síntesis de 6-[3-(ciclopropoxi)pirazol-1-il]-*N*-(1-metilpirazol-4-il)sulfonil-2-[(4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida (Compuesto 22)

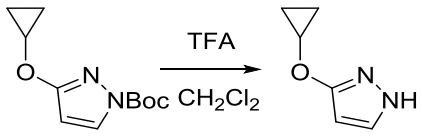


Etapa 1: 3-ciclopropoxi-1-*H*-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo



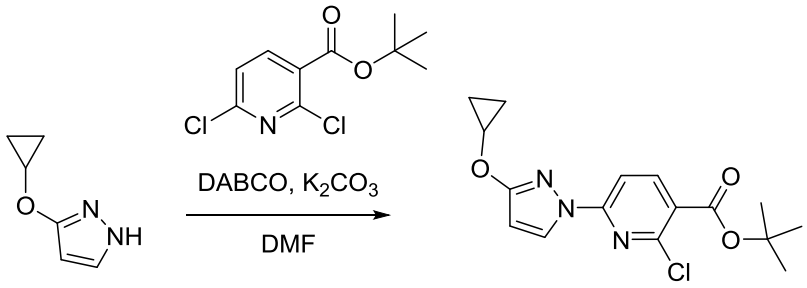
A una solución de ciclopropanol (30.8 mg, 0.531 mmol), 2,3-dihidro-3-oxopirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (97.7 mg, 0.531 mmol) y trifenilfosfina (139.3 mg, 0.531 mmol) en tolueno anhidro (2 mL) se le agregó azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (122.2 mg, 0.531 mmol). La solución se purgó con argón durante 1 minuto y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego se calentó la solución de reacción a 110 ºC durante 5 horas más antes de enfriarse a temperatura ambiente. Se diluyó la solución con éter (50 mL), se lavó con solución acuosa de NaOH, salmuera, se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano y acetato de etilo, gradiente de 0 a 10 % de acetato de etilo) para proporcionar 3-ciclopropoxi-1*H*-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (52 mg, 46 %) como un sólido blanco. ESI-MS m/z calc. 224.116, hallado 225.0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 4.38 minutos. ^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.86 (d, J = 2.8Hz, 1H), 5.93 (d, J = 2.8Hz, 1H), 4.20-4.15 (m, 1H), 1.61 (s, 9H), 0.85-0.72 (m, 4H).

Etapa 2: 3-ciclopropoxi-1*H*-pirazol



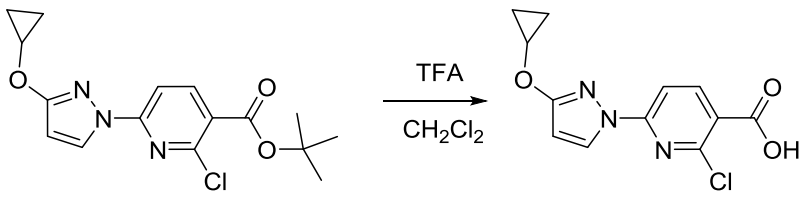
A una solución de 3-ciclopropoxi-1*H*-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (131 mg, 0.584 mmol) en diclorometano (6 mL) se le agregó TFA (667 mg, 0.38 mL, 5.84 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se retiraron todos los solventes a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en éter (100 mL), se lavó con solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio, se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 3-ciclopropoxi-1*H*-pirazol como un aceite amarillo claro. El producto bruto obtenido se utilizó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 3: 2-cloro-6-(3-ciclopropoxi-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-carboxilato de *terc*-butilo



Se disolvió 3-ciclopropoxi-1*H*-pirazol bruto (73mg, 0.584 mmol), 2,6-dicloro piridin-3-carboxilato de *terc*-butilo (159 mg, 0.643 mmol), K_2CO_3 (162mg, 1.17 mmol) y DABCO (13 mg, 0.117 mmol) en DMF anhidra (1.5 mL). Se agitó la solución de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Se diluyó la solución de reacción con éter (100 mL) y se lavó con agua (3 x 25 mL) y salmuera (25 mL). Se separaron las capas orgánicas, se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de hexano y diclorometano, 0 a 100 % de diclorometano) para proporcionar 2-cloro-6-(3-ciclopropoxi-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-carboxilato de *terc*-butilo (153 mg, 78 %) como un aceite pegajoso. ESI-MS m/z calc. 335.104, hallado 336.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 6.84 minutos.

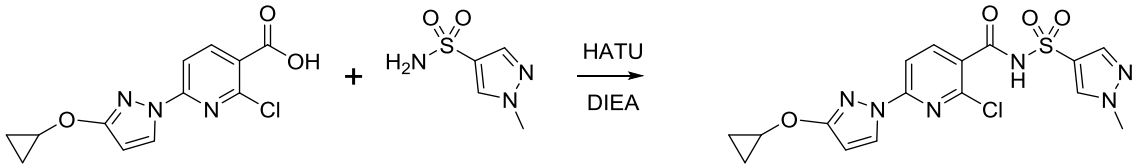
Etapa 4: Ácido 2-cloro-6-(3-ciclopropoxi-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-carboxílico



A una solución de 2-cloro-6-(3-ciclopropoxi-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-carboxilato de *terc*-butilo (153 mg, 0.456 mmol) en diclorometano (2.2 mL) se le agregó TFA (519 mg, 0.35 mL, 4.56 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Luego se agregó 1,2-dicloroetano (2 mL) y se retiraron todos los solventes a presión reducida. El sólido blanco obtenido se suspendió en la mezcla de hexano y éter (10 mL, hexano/éter, 19/1), se sonicó, se filtró, se lavó con hexano (10 ml) y se secó para proporcionar ácido 2-cloro-6-(3-ciclopropoxi-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-carboxílico (122 mg, 97 %) como un sólido blanco. ESI-MS m/z calc. 279.041, hallado 279.9 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 4.43 minutos.

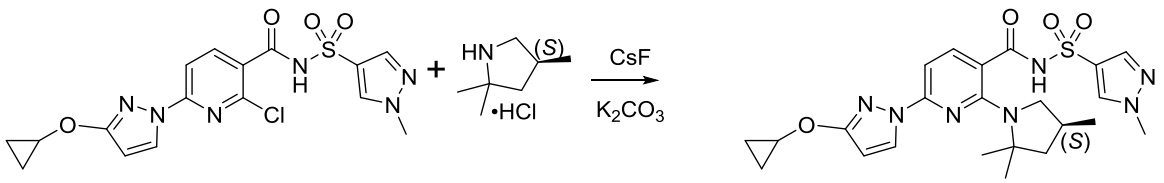
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 13.6 (s, 1H), 8.43 (d, J = 3.0Hz, 1H), 8.39 (d , J = 8.5Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.5Hz, 1H), 6.28 (d, J = 3.0Hz, 1H), 4.16-4.13 (m, 1H), 0.79-0.71 (m, 4H).

Etapa 5: 2-cloro-6-[3-(ciclopropoxi)pirazol-1-il]-*N*-(1-metilpirazol-4-il)sulfonil-piridin-3-carboxamida



Se combinó ácido 2-cloro-6-[3-(ciclopropoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxílico (25 mg, 0.08939 mmol) en DMF (0.5 mL), 1-metilpirazol-4-sulfonamida (24 mg, 0.1489 mmol), HATU (70 mg, 0.1841 mmol) y DIEA (32 µL, 0.1837 mmol), y se agitaron a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y se purificó en HPLC de fase inversa (Waters, HCl, 25-75 % ACN-H_2O) para proporcionar 2-cloro-6-[3-(ciclopropoxi)pirazol-1-il]-*N*-(1-metilpirazol-4-il)sulfonil-piridin-3-carboxamida (25 mg). Se utilizó directamente en la siguiente etapa.

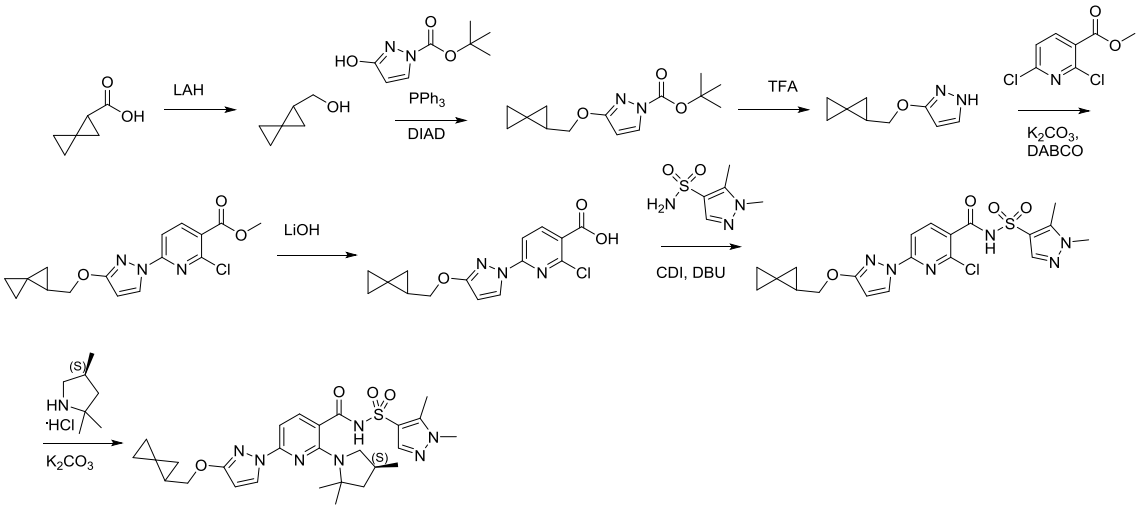
Etapa 6: 6-[3-(ciclopropoxi)pirazol-1-il]-*N*-(1-metilpirazol-4-il)sulfonil-2-[(4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida



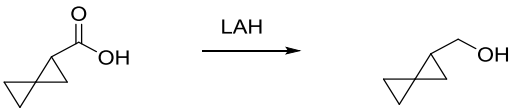
Una mezcla de 2-cloro-6-[3-(ciclopropoxi)pirazol-1-il]-*N*-(1-metilpirazol-4-il)sulfonil-piridin-3-carboxamida (25 mg), (4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidina (sal de clorhidrato) (20 mg, 0.1336 mmol), fluoruro de cesio (30 mg, 0.1975 mmol), carbonato de potasio (60 mg, 0.4341 mmol) en DMSO (0.5 mL) se agitó a 140 °C durante 16 horas. Se filtró la reacción y se purificó en HPLC de fase inversa (Waters, HCl, 25-75 % ACN-H_2O) para proporcionar 6-[3-(ciclopropoxi)pirazol-1-il]-*N*-(1-metilpirazol-4-il)sulfonil-2-[(4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida (8.3 mg, 18 %). ESI-MS m/z calc. 499.20016, hallado 500.0 (M+1)+; tiempo de retención: 1.69 minutos.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.39 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.22 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.63 (s, 1H), 2.44 (s, 1H), 2.18 (s, 1H), 1.92 - 1.85 (m, 1H), 1.55 (d, J = 17.1 Hz, 6H), 1.44 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 0.80 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.73 (s, 4H).

Síntesis de N-(1,5-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-(espiro[2.2]pentan-2-ilmetoxi)pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida (Compuesto 26)



Etapa 1: espiro[2.2]pent-1-il-metanol

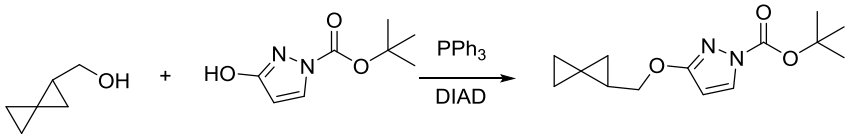


A una suspensión de hidruro de litio-aluminio (888 mg, 23.4 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL) se le agregó ácido espiro[2.2]pentano-1-carboxílico (1.75g, 15.6 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) por goteo

durante 5 minutos. La reacción se calentó a 50 °C durante 16 horas. Se diluyó la reacción con éter dietílico (20 mL) y se inactivó con decahidrato de sulfato de sodio sólido. Se diluyó la mezcla con éter dietílico (100 mL), se filtró a través de una almohadilla de celite y se concentró para proporcionar espiro[2.2]pent-1-il-metanol (793 mg, 52 %) como un aceite. ESI-MS m/z calc. 98.15 hallado 98.8 $(M+1)^+$. Tiempo de retención: 2.54 minutos.

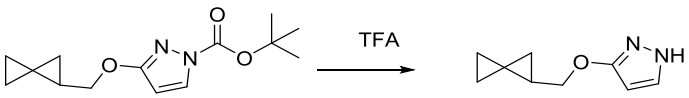
^{1}H NMR (250 MHz, CDCl3) ppm 0.58 - 0.89 (m, 4 H) 0.91 - 1.09 (m, 1 H) 1.20 - 1.37 (m, 1 H) 1.43 (m, 1 H) 3.60 (dd, J = 11.98, 6.37 Hz, 2 H).

Etapa 2: Éster terc-butílico de ácido 3-(espiro[2.2]pent-1-ilmetoxi)-pirazol-1-carboxílico



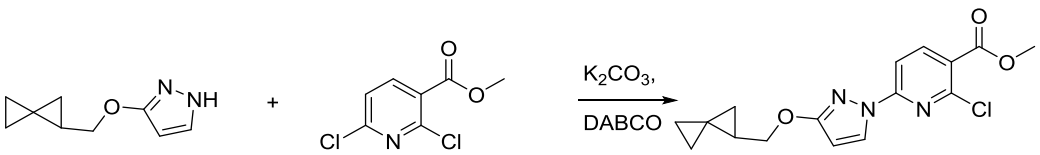
A una solución de espiro[2.2]pent-1-il-metanol en bruto (966 mg, 9.8 mmol) en tetrahidrofurano (40 mL) se le agregó trifenilfosfina (2.58 g, 9.8 mmol), éster terc-butílico de ácido 3-hidroxi-pirazol-1-carboxílico (1.64 g, 8.9 mmol). La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y luego se agregó azodicarboxilato de diisopropilo (1.9 mL, 9.8 mmol). Se retiró el baño de hielo y la reacción se agitó durante 2 horas. Se retiró el solvente al vacío y se purificó la mezcla bruta mediante cromatografía en columna de gel de sílice con 10-20 % de hexanos-éter dietílico para proporcionar éster terc-butílico de ácido 3-(espiro[2.2]pent-1-ilmetoxi)-pirazol-1-carboxílico (1.20 g, 44 %) como un aceite transparente. ESI-MS m/z calc. 264.33 hallado 265.1 (M+1)+. Tiempo de retención: 3.36 minutos.

Etapa 3: 3-(espiro[2.2]pent-1-ilmetoxi)-1H-pirazol



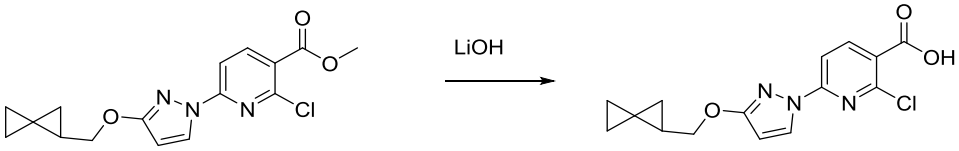
A éster terc-butílico de ácido 3-(espiro[2.2]pent-1-ilmetoxi)-pirazol-1-carboxílico (1.2 g, 4.54 mmol) se le agregó diclorometano (30 mL) y ácido trifluoroacético (3.4 mL, 45 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas a temperatura ambiente y se concentró hasta secarse al vacío. El residuo se destiló de forma azeotrópica dos veces con 1,2-dicloroetano (15 mL) para proporcionar 3-(espiro[2.2]pent-1-ilmetoxi)-1H-pirazol bruto (1.87 g, 51 %) como un aceite amarillo. ESI-MS m/z calc. 164.09 hallado 164.6 (M+1)+. Tiempo de retención: 2.11 minutos.

Etapa 4: Éster metílico de ácido 2-cloro-6-[3-(espiro[2.2]pent-1-ilmetoxi) pirazol-1-il]-nicotínico



A 3-(espiro[2.2]Pent-1-ilmetoxi)-1H-pirazol bruto (1.87 g, asumido 4.54 mmol) se le agregó 2,6-dicloronicotinato de metilo (935 mg, 4.54 mmol), 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (102 mg, 0.91 mmol), dimetilformamida (8 mL) y carbonato de potasio (1.9 g, 13.6 mmol). La reacción se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente, se diluyó con éter dietílico (75 ml) y se lavó con agua que contenía una pequeña cantidad de salmuera (3 x 50 ml) y salmuera (50 mL). Esta capa orgánica se secó en sulfato de sodio y se concentró al vacío. La mezcla de reacción en bruto se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice mediante el uso de 0-15 % de hexanos-éter dietílico para proporcionar éster metílico de ácido 2-cloro-6-[3-(espiro[2.2]pent-1-ilmetoxi) pirazol-1-il]-nicotínico (1.02 g, 67 %) como un sólido blancuzco. ESI-MS m/z calc. 333.09 hallado 333.9 (M+1)+. Tiempo de retención: 3.85 minutos.

Etapa 5: Ácido 2-cloro-6-[3-(espiro[2.2]pent-1-ilmetoxi)-pirazol-1-il]-nicotínico

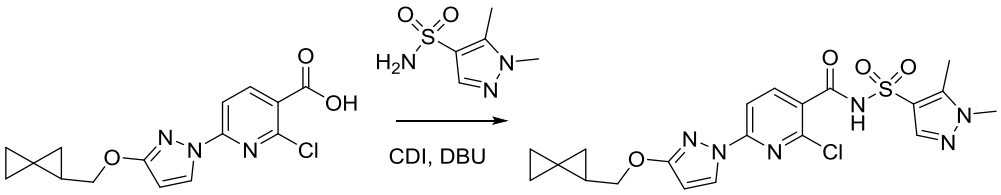


A éster metílico de ácido 2-cloro-6-[3-(espiro[2.2]pent-1-ilmetoxi) pirazol-1-il]-nicotínico (990 mg, 2.97 mmol) se le agregó agua (6 ml), metanol (6 ml) y tetrahidrofurano (6 ml), seguido por hidróxido de litio (285 mg, 11.88 mmol). La reacción se agitó durante 1 hora y se agregó ácido clorhídrico 1 M (12 mL). El sólido blanco formado se retiró por filtración, se lavó con agua y hexanos para proporcionar ácido 2-cloro-6-[3-(espiro[2.2]pent-1-ilmetoxi)-pirazol-1-il]-nicotínico (927 mg, 98 %) como un sólido blanco. ESI-MS m/z calc. 319.07 hallado 320.0 (M+1)+. Tiempo de retención: 3.25 minutos.

^{1}H NMR (250 MHz, CDCl3) ppm : 0.76 - 0.88 (m, 5 H), 1.11-1.13 (m, 1 H), 1.60 - 1.75 (m, 1H), 4.22 (dd, J=7.0, 3.3, Hz, 2H) 6.00 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.38 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.43 (d, J=8.5 Hz, 1H).

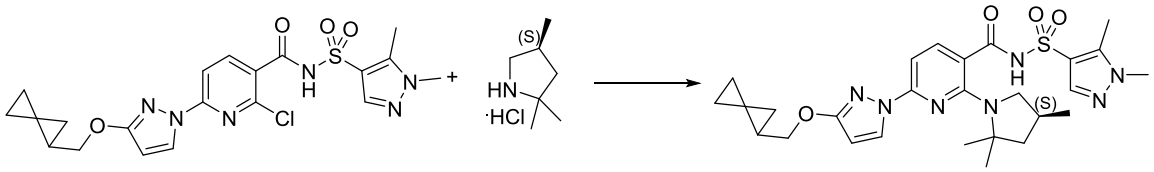
Etapa 6: 2-cloro-N-(1,5-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-(espiro[2.2]pentan-2-ilmetoxi)pirazol-1-

il]piridin-3-carboxamida



Se combinó ácido 2-cloro-6-[3-(espiro[2.2]pentan-2-ilmetoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxílico (aproximadamente 50 mg, 0.16 mmol) y carbonildiimidazol (aproximadamente 38 mg, 0.23 mmol) en THF (1.5 mL) y se agitaron durante 1 hora. En este momento se agregó 1,5-dimetilpirazol-4-sulfonamida (aproximadamente 28 mg, 0.16 mmol) seguida por DBU (aproximadamente 70 µL, 0.47 mmol) y se agitó la reacción durante 3 horas más a temperatura ambiente. Se diluyó la reacción con acetato de etilo y se lavó con solución 1 M de ácido cítrico, seguida por salmuera. Se separaron los orgánicos, se secaron en sulfato de sodio y se evaporaron. Se utilizó el material bruto sin purificación adicional. 2-cloro-N-(1,5-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-(espiro[2.2]pentan-2-ilmetoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (75 mg, 98 %) ESI-MS *m/z* calc. 476.10336, hallado 477.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.67 minutos.

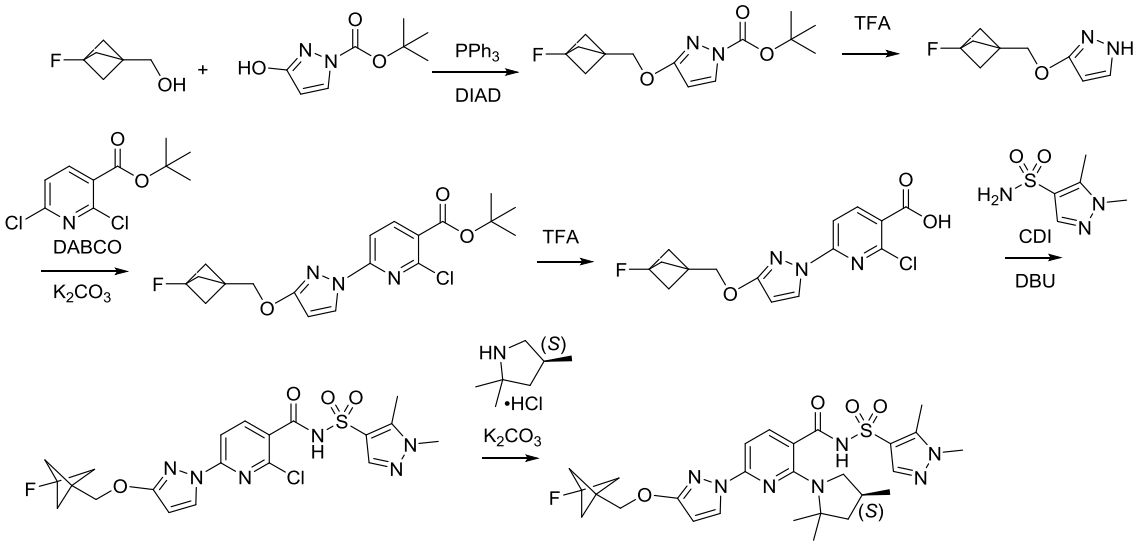
Etapa 7: N-(1,5-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-(espiro[2.2]pentan-2-ilmetoxi)pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida



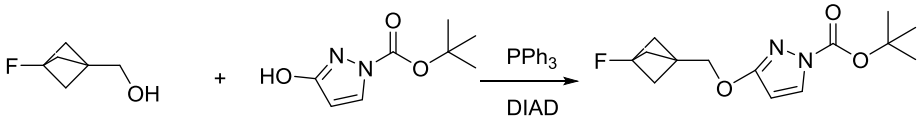
Se combinó 2-cloro-N-(1,5-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-(espiro[2.2]pentan-2-ilmetoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (75 mg, 0.16 mmol), (4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidina (sal de clorhidrato) (aproximadamente 70.63 mg, 0.4719 mmol) y carbonato de potasio (aproximadamente 108.7 mg, 0.7865 mmol) en DMSO (1 mL) y se calentó a 130 °C durante 16 horas. Se diluyó la reacción con agua (3 mL) y se agitó durante 20 minutos. Se formó un sólido y se decantó el líquido acuoso. Se disolvió el sólido en acetato de etilo y se lavó con solución 1 M de ácido cítrico, luego salmuera. Se secaron los orgánicos en sulfato de sodio y se evaporaron. El material bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-10 % de metanol en diclorometano para proporcionar N-(1,5-dimetilpirazol-

4-il)sulfonil-6-[3-(espiro[2.2]pentan-2-ilmetoxi)pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida (35 mg, 40.19 %). ESI-MS *m/z* calc. 553.24713, hallado 554.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.07 minutos.

Síntesis de *N*-(1,5-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida (Compuesto 27)



Etapa 1: 3-[(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)metoxi]pirazol-1-carboxilato de terc-butilo



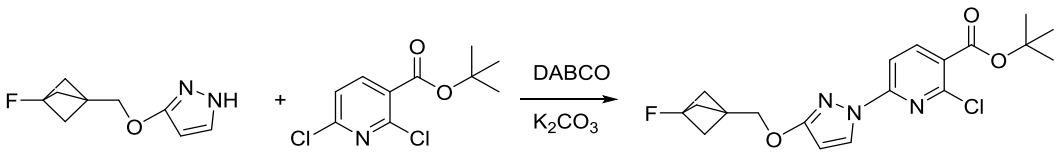
Una solución de (3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)metanol (0.27 g, 2.3 mmol), 3-hidroxipirazol-1-carboxilato de terc-butilo (0.46 g, 2.5 mmol) y trifenil fosfina (0.67 g, 2.6 mmol) en THF (12 mL) se enfrió en un baño de hielo y se le agregó lentamente N-isopropoxicarboniliminocarbamato de isopropilo (0.50 mL, 2.6 mmol). Se dejó que la reacción se calentara lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante tres días. Se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, se secó en sulfato de sodio y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con 0-40 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 3-[(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)metoxi]pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (0.43 g, 66 %) ESI-MS *m/z* calc. 282.13797, hallado 283.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.65 minutos.

Etapa 2: 3-[(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)metoxi]-1H-pirazol



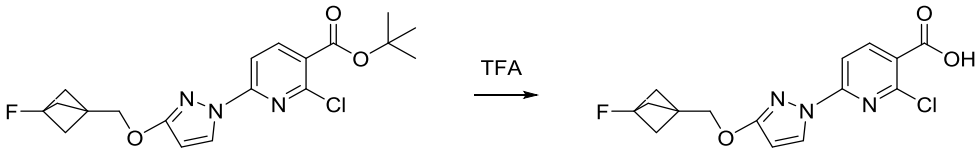
Una solución de 3-[(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)metoxi]pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (0.43 g, 1.523 mmol) y ácido trifluoroacético (587 µL, 7.62 mmol) en diclorometano (4 mL) se agitó durante 5 horas. Las sustancias volátiles se retiraron al vacío y el residuo se basificó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. Se secaron los extractos combinados sobre sulfato de sodio y se evaporaron para proporcionar 3-[(3-Fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)metoxi]-1H-pirazol (0.28 g, 100 %) ESI-MS *m/z* calc. 182.08554, hallado 183.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.39 minutos.

Etapa 3: 2-cloro-6-[3-[(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilato de terc-butilo



Una mezcla de 3-[(3-Fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)metoxi]-1H-pirazol (0.28 g, 1.5 mmol), 2,6-dicloropiridin-3-carboxilato de terc-butilo (0.38 g, 1.5 mmol), carbonato de potasio (0.26 g, 1.9 mmol) y 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (34 mg, 0.30 mmol) en DMSO (7.5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se diluyó la reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y agua, se secaron en sulfato de sodio y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con 0-5 % de metanol en diclorometano para proporcionar 2-cloro-6-[3-[(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilato de terc-butilo (0.50 g, 85 %) ESI-MS *m/z calc.* 393.12555, hallado 394.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.86 minutos.

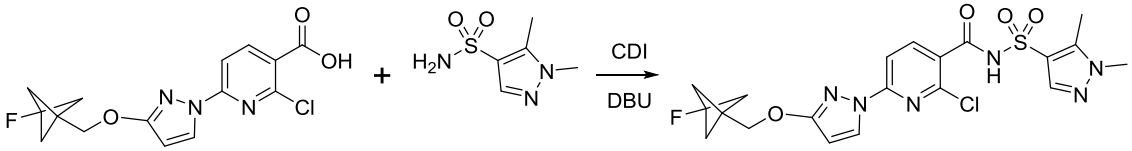
Etapa 4: Ácido 2-cloro-6-[3-[(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxílico



Una solución de 2-cloro-6-[3-[(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilato de terc-butilo (0.50 g, 1.270 mmol) y ácido trifluoroacético (978 µL, 12.7 mmol) en diclorometano (6 mL) se agitó durante 15 horas. Se evaporó el solvente y el residuo se recogió en acetonitrilo. Se evaporó el solvente para proporcionar ácido 2-cloro-6-[3-[(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxílico (0.43 g, 100 %) ESI-MS *m/z calc.* 337.06296, hallado 338.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.63 minutos.

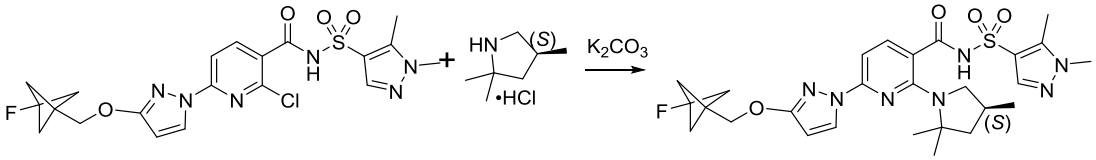
^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8.43 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.13 (d, J = 2.6 Hz, 6H).

Etapa 5: 2-cloro-*N*-(1,5-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida



Una solución de ácido 2-cloro-6-[3-[(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxílico (0.10 g, 0.30 mmol) y carbonildiimidazol (aproximadamente 58 mg, 0.36 mmol) en THF (1.5 mL) se agitó durante 30 minutos, y se agregó 1,5-dimetilpirazol-4-sulfonamida (aproximadamente 68 mg, 0.39 mmol) y 2,3,4,6,7,8,9,10-octahidropirimido[1,2-a]azepina (aproximadamente 55 mg, 54 µL, 0.36 mmol). Después de 16 horas, se diluyó la reacción con ácido cítrico acuoso 1 M y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se evaporaron para proporcionar 2-cloro-*N*-(1,5-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (0.18 g). El material se llevó a la siguiente etapa tal como se encontraba.

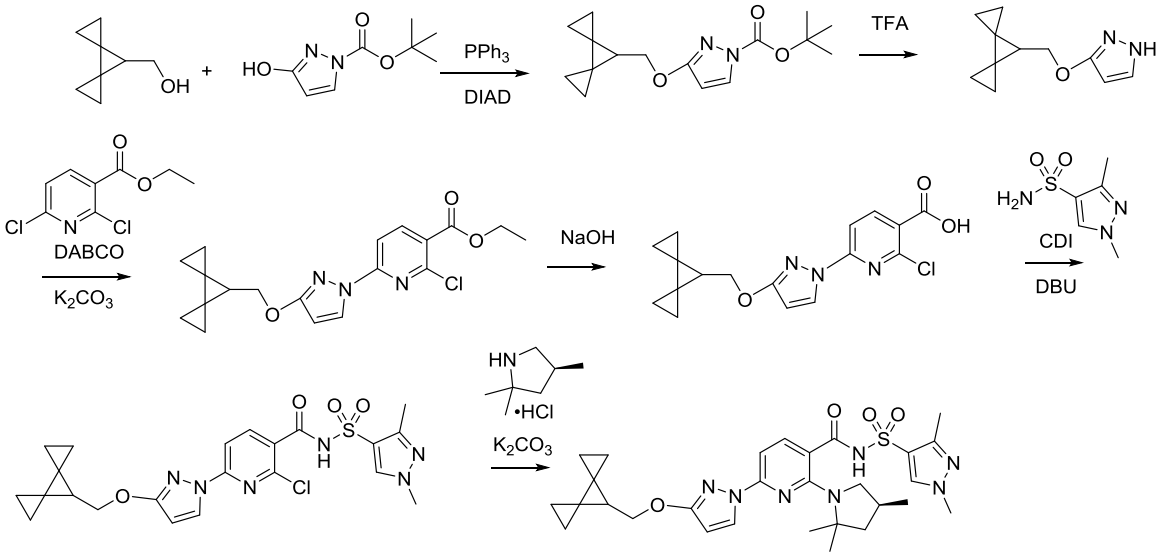
Etapa 6: *N*-(1,5-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida



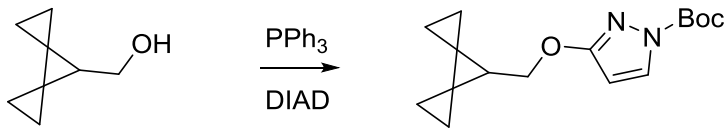
Se agitó una mezcla de 2-cloro-*N*-(1,5-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida en bruto (0.15 g, 0.3031 mmol), (4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidina (sal de clorhidrato) (aproximadamente 136.1 mg, 0.9093 mmol) y carbonato de potasio (aproximadamente 251.4 mg, 1.819 mmol) en DMSO (1.515 mL) a 130 °C durante 15 horas. Se filtró la reacción y se purificó mediante HPLC-MS de fase inversa (30 %–99 % de acetonitrilo/agua (HCl 5 mM)) para proporcionar *N*-(1,5-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida (51 mg, 29 %) como un sólido incoloro. ESI-MS m/z calc. 571.23773, hallado 572.4 (M+1)+; tiempo de retención: 2.01 minutos.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.20 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.60 – 2.54 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.46 – 2.37 (m, 1H), 2.25 – 2.12 (m, 1H), 2.08 (d, J = 2.8 Hz, 6H), 1.87 (dd, J = 11.8, 5.5 Hz, 1H), 1.55 (d, J = 15.0 Hz, 6H), 1.43 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.80 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

Síntesis de (*S*)-*N*-((1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)-6-(3-(diespiro[2.0.2.1]heptan-7-ilmetoxi)-1*H*-pirazol-1-il)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)nicotinamida (Compuesto 28)

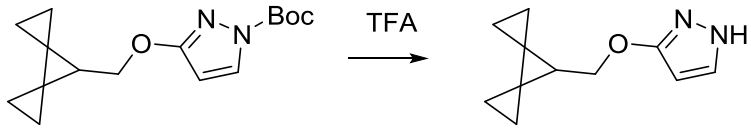


Etapa 1: 3-(diespiro[2.0.2.1]heptan-7-ilmetoxi)-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo



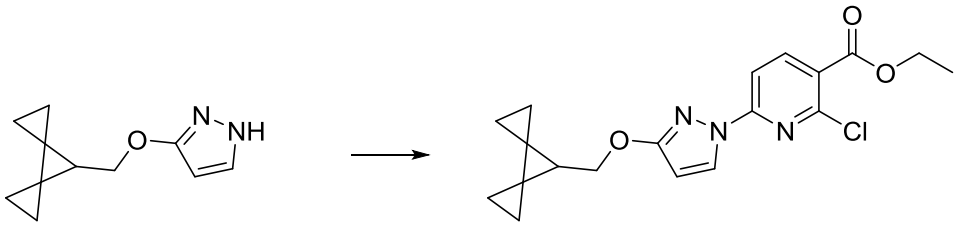
Una solución de diespiro[2.0.2.1]heptan-7-il metanol (1.36 g, 11.0 mmol) (Meijere, et al., *Eur. J. Org. Chem*. 2002, 485-492), 3-hidroxipirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (2.3 g, 12 mmol) y trifenilfosfina (3.2 g, 12 mmol) en THF (28 mL) se enfrió en un baño de hielo y se agregó lentamente azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) (2.4 mL, 12 mmol). Se retiró el baño de enfriamiento y se agitó la reacción durante 15 horas. Se diluyó la reacción con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, se secó en sulfato de sodio y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 0-20 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 3-(diespiro[2.0.2.1]heptan-7-il metoxi)-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.57 g, 49 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ESI-MS m/z calc. 290.16306, hallado 291.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.76 minutos.

Etapa 2: **3-(diespiro[2.0.2.1]heptan-7-ilmetoxi)-1*H*-pirazol**



Una solución de 3-(diespiro[2.0.2.1]heptan-7-il metoxi)-1*H*-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.57 g, 5.41 mmol) y ácido trifluoroacético (2.2 mL, 29 mmol) en diclorometano (20 mL) se agitó durante tres horas. Las sustancias volátiles se retiraron al vacío y el residuo se basificó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron en sulfato de sodio y se evaporaron para proporcionar 3-(diespiro[2.0.2.1]heptan-7-ilmetoxi)-1*H*-pirazol (0.94 g, 91 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ESI-MS m/z calc. 190.11061, hallado 191.1 (M+1)+; tiempo de retención: 0.52 minutos.

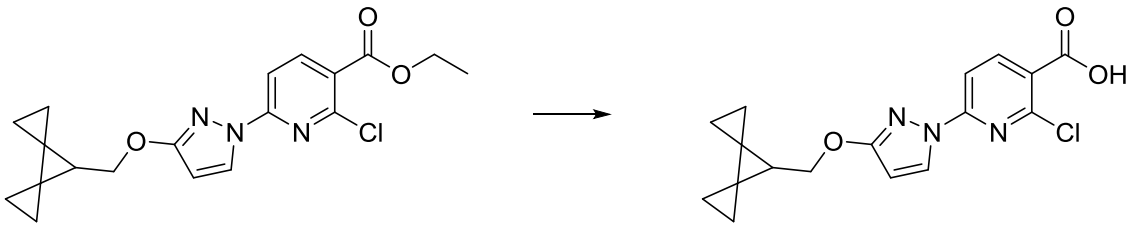
Etapa 3: 2-cloro-6-(3-(diespiro[2.0.2.1]heptan-7-ilmetoxi)-1*H*-pirazol-1-il)nicotinato de etilo



Una mezcla de 3-(diespiro[2.0.2.1]heptan-7-ilmetoxi)-1*H*-pirazol (0.94 g, 4.9 mmol), 2,6-dicloropiridin-3-carboxilato de etilo (1.15 g, 5.23 mmol), carbonato de potasio (0.83 g, 6.0 mmol) y 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (0.12 mg, 1.1 mmol) en DMSO (16 mL) se agitó durante 24 horas. Se diluyó la reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y agua, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con 0-20 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 2-cloro-6-(3-(diespiro[2.0.2.1]heptan-7-ilmetoxi)-1*H*-pirazol-1-il)nicotinato de etilo (1.39 g, 75 % de rendimiento) como un sólido incoloro. ESI-MS m/z calc. 373.11932, hallado 374.2 (M+1)+; tiempo de retención: 0.87 minutos.

^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8.36 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.96 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.41 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.30 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.94 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 1.42 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.02–0.89 (m, 4H), 0.75–0.65 (m, 2H), 0.65–0.53 (m, 2H)

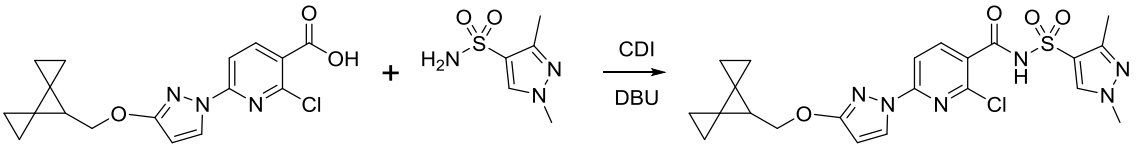
Etapa 4: Ácido 2-cloro-6-[3-(diespiro[2.0.2.1]heptan-7-ilmetoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxílico



Una solución de 2-cloro-6-(3-(diespiro[2.0.2.1]heptan-7-ilmetoxi)-1*H*-pirazol-1-il)nicotinato de etilo (1.39 g, 3.72 mmol) e hidróxido de sodio (7.5 mL de solución 1 M, 7.5 mmol) en THF (6 mL) y etanol (3 mL) se agitó durante 90 minutos. Se retiraron los volátiles al vacío y se agregó agua. La reacción se enfrió en un baño de hielo y se agregó lentamente ácido clorhídrico (7.5 mL de solución 1 M, 7.5 mmol). Se diluyó la reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se evaporaron para proporcionar ácido 2-cloro-6-[3-(diespiro[2.0.2.1]heptan-7-ilmetoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxílico (1.16 g, 82 % de rendimiento)

como un sólido incoloro. ESI-MS m/z calc. 345.088, hallado 346.1 (M+1)+; tiempo de retención: 0.73 minutos. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.41 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.93 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 0.97 - 0.79 (m, 4H), 0.76 - 0.66 (m, 2H), 0.65 - 0.56 (m, 2H)

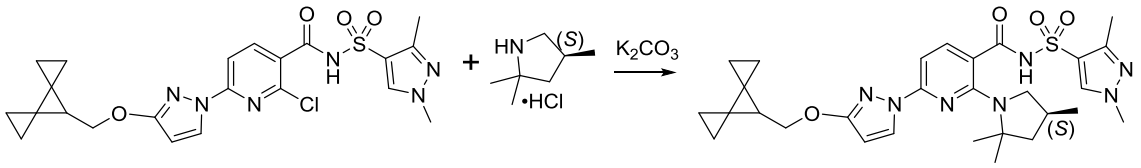
Etapa 5: 2-cloro-*N*-((1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)-6-(3-(diespiro[2.0.2.1]heptan-7-ilmetoxi)-1*H*-pirazol-1-il)nicotinamida



Al ácido 2-cloro-6-(3-(diespiro[2.0.2.1]heptan-7-ilmetoxi)-1*H*-pirazol-1-il)nicotínico (19.0 g, 54.95 mmol) en THF (250 mL) se le agregó lentamente CDI (11.1 g, 68.5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Se agregó más CDI (1.0 g, 6.167 mmol) y se agitó durante una hora. Al éster activado se le agregó 1,3-dimetilpirazol-4-sulfonamida (12.0 g, 68.5 mmol) por partes, seguida por DBU (12.3 mL, 82.2 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura durante una hora. A la mezcla de reacción se le agregó lentamente ácido cítrico (61 g, 320 mmol) en agua (500 mL). La mezcla se diluyó con EtOAc (1.0 L) y la fase acuosa se acidificó adicionalmente a ~pH 1 con ácido clorhídrico 1 M. Se separó la fase orgánica, se lavó con 300 mL de salmuera, se secó en sulfato de magnesio, se filtró a través de Celite y se concentró al vacío. El producto se cristalizó mediante el uso de 80 mL de EtOH y calor. A la solución se le agregaron 50 mL de agua hasta enturbiarse. La solución se calentó hasta que se homogeneizara y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 16 horas, lo que proporcionó un sólido blancuzco. A la mezcla se le agregaron 200 mL de EtOH acuoso al 50 % y se filtró la suspensión. El sólido se lavó dos veces con 200 mL de EtOH acuoso al 50 %, se secó al aire durante tres horas, luego se secó al vacío a 45 ºC durante 24 horas, lo que proporcionó un sólido blancuzco, 2-cloro-*N*-((1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)-6-(3-(diespiro[2.0.2.1]heptan-7-ilmetoxi)-1*H*-pirazol-1-il)nicotinamida (25.49 g, 92 %). ESI-MS m/z calc. 502.119, hallado 503.0 (M+1)+; tiempo de retención: 1.95 minutos.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.73 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.39 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.92 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 0.95 - 0.84 (m, 4H), 0.76 - 0.65 (m, 2H), 0.65 - 0.54 (m, 2H).

Etapa 6: (*S*)-*N*-((1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)-6-(3-(diespiro[2.0.2.1]heptan-7-ilmetoxi)-1*H*-pirazol-1-il)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)nicotinamida

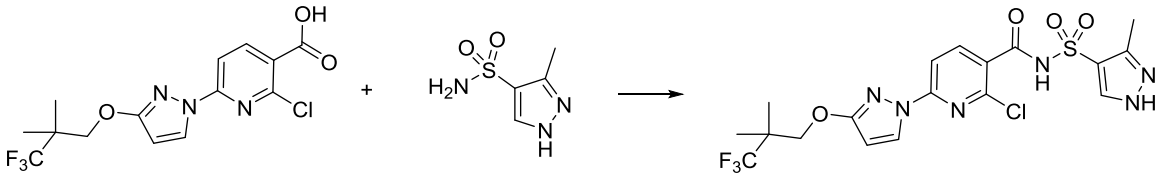


A una solución de 2-cloro-*N*-((1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)-6-(3-(diespiro[2.0.2.1]heptan-7-ilmetoxi)-1*H*-pirazol-1-il)nicotinamida (2.0 g, 3.976 mmol) y (4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidina (sal de clorhidrato) (2.0 g, 13 mmol) en NMP (10 mL) se le agregó carbonato de potasio (2.9 g, 21 mmol). Se calentó la suspensión a 130 ºC durante 20 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregó lentamente a una solución de HCl agitada rápidamente (7 mL de 6 M, 42.00 mmol) en agua helada (100 mL), lo que proporcionó una suspensión blancuzca. Se recogió el precipitado y se lavó tres veces con 10 mL de agua. El sólido se secó al aire durante una hora. El sólido se disolvió en 50 mL de EtOAc y se extrajo el agua. Se extrajo el solvente al vacío, se disolvió el aceite en acetonitrilo y el producto bruto se sometió a cromatografía en una columna ISCO de fase inversa de 415 g eluyendo con 5–100 % de acetonitrilo/agua. Se recolectaron las fracciones de producto y se concentraron al vacío, lo que proporcionó una espuma blancuzca, (*S*)-*N*-((1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)-6-(3-(diespiro[2.0.2.1]heptan-7-ilmetoxi)-1*H*-pirazol-1-il)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)nicotinamida (1.8 g, 75 %). ESI-MS m/z calc. 579.26276, hallado 580.1 (M+1)+; tiempo de retención: 3.26 minutos.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.35 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.18 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.56 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.41 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.18 (dq, J = 11.6, 6.1 Hz, 1H), 1.95 - 1.82 (m, 2H), 1.54 (d, J = 11.1 Hz, 6H), 1.42 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 0.94 - 0.84 (m, 4H), 0.81 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.75 - 0.66 (m, 2H), 0.63 - 0.56 (m, 2H).

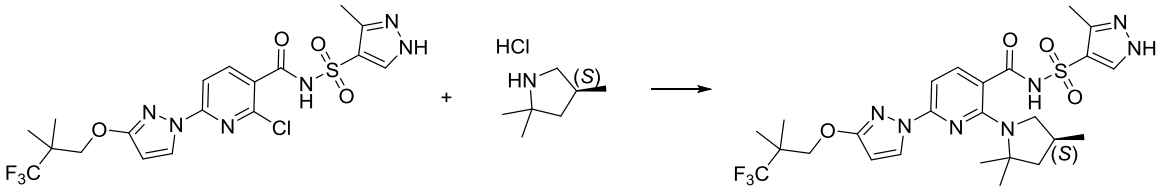
Síntesis de (*S*)-*N*-((3-metil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)-6-(3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)-1*H*-pirazol-1-il)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)nicotinamida (Compuesto 31)

Etapa 1: 2-cloro-*N*-[(3-metil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida



Se combinó ácido 2-cloro-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxílico (75 mg, 0.2000 mmol) y carbonildiimidazol (aproximadamente 42.16 mg, 0.2600 mmol) en THF (1.5 mL) y se agitaron durante 2 horas. En este momento se agregó 5-metil-1*H*-pirazol-4-sulfonamida (aproximadamente 32.24 mg, 0.2000 mmol), seguida por DBU (aproximadamente 101.4 mg, 99.61 µL, 0.6658 mmol) y la reacción se agitó durante 2 horas más a temperatura ambiente. Se diluyó la reacción con acetato de etilo y se lavó con solución 1 M de ácido cítrico, seguida por salmuera. Se separaron los orgánicos, se secaron en sulfato de sodio y se evaporaron. El material bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-10 % de metanol en diclorometano para proporcionar 2-cloro-*N*-[(3-metil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (70 mg, 69 %) ESI-MS *m/z* calc. 506.07507, hallado 507.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.67 minutos.

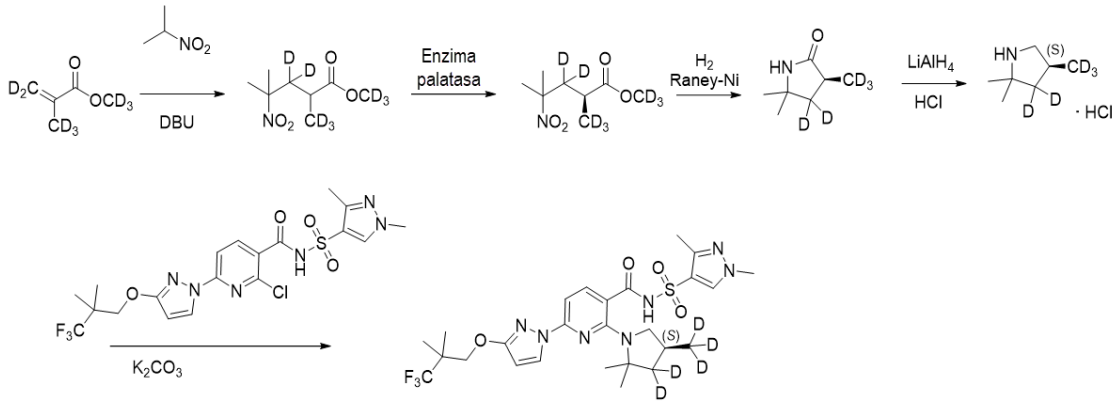
Etapa 2: (*S*)-*N*-((3-metil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)-6-(3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)-1*H*-pirazol-1-il)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)nicotinamida



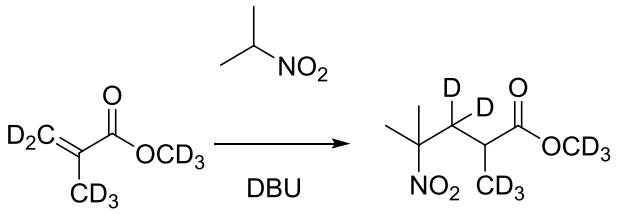
Se combinó 2-cloro-*N*-[(3-metil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (70 mg, 0.1381 mmol), (4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidina (sal de clorhidrato) (aproximadamente 62.00 mg, 0.4143 mmol) y carbonato de potasio (aproximadamente 95.43 mg, 0.6905 mmol) en DMSO (1 mL) y se calentaron a 130 °C durante 16 horas. Se dividió la reacción entre acetato de etilo y solución 1 M de ácido cítrico. Se separaron los orgánicos, se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se evaporaron. El material bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-10 % de metanol en diclorometano para proporcionar *N*-[(3-metil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]-2-[(4*S*)-2,2,4-

trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida (18 mg, 23 %). ESI-MS *m/z* calc. 583.2189, hallado 584.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.07 minutos.

Síntesis de (*S*)-*N*-((1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)-2-(2,2-dimetil-4-(metil-*d*3)pirrolidin-1-il-3,3-*d*2)-6-(3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)-1*H*-pirazol-1-il)nicotinamida (Compuesto 29)

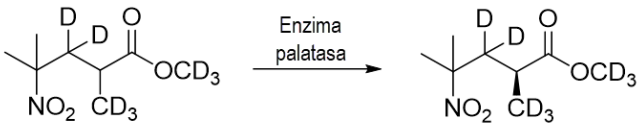


Etapa 1: Metil-d_3 4-metil-2-(metil-d_3)-4-nitropentanoato-3,3-d_2



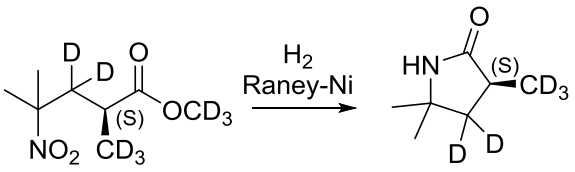
Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 500 mL se equipó con una barra de agitación magnética, una línea de nitrógeno y un termoconector J-Kem con manta térmica se cargó con 2-nitropropano (34.3 g, 385 mmol), metacrilato de d_8-metilo (50.0 g, 460 mmol), y se agitó a temperatura ambiente cuando se agregó 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU, 1.47 g, 9.62 mmol) en una parte. La solución de reacción fue exotérmica de 20 a ~40 °C y se dejó agitar sin calentamiento ni enfriamiento durante 16 horas. La reacción solo se completó parcialmente (HPLC), de modo que la solución se calentó a 80 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con MTBE (170 ml), se lavó con HCl 1 M (15 ml), se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró (29" Hg a 60 ºC) para retirar el solvente y cualquier material inicial residual para proporcionar el producto como un aceite amarillo claro (75 g, 99 %). Este se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional mediante destilación.

Etapa 2: Metil-d_3 (*S*)-4-metil-2-(metil-d_3)-4-nitropentanoato-3,3-d_2



Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 5 L se equipó con un agitador vertical mecánico, una línea de nitrógeno y un termoconector J-Kem con manta térmica se cargó con metil-d_3 4-metil-2-(metil-d_3)-4-nitropentanoato-3,3-d_2 (75 g, 380 mmol) y 2000 mL de amortiguador de Na-fosfato con pH 7.5 a 0.8 M. A esto se agregó lipasa de Rhizomucor miehei (sigma L4277, palatasa de Novozymes) (0.5 vol) y se agitó a 30 °C durante 25 horas. La HPLC quiral (ADH 4.6 x250 mm, 5 µm, 1.0 ml/min, 98 % de Heptano/2 % de IPA) muestra una relación de enantiómeros de 99.8/0.2. La mezcla de reacción se extrajo dos veces con MTBE (1 L cada vez). Los orgánicos incluyeron cualquier emulsión formada durante las extracciones. Los orgánicos combinados se lavaron dos veces con una solución acuosa de bicarbonato de sodio (5 vol), salmuera (5 vol), se secaron en sulfato de sodio y se concentraron al vacío para proporcionar el producto deseado metil-d_3 (*S*)-4-metil-2-(metil-d_3)-4-nitropentanoato-3,3-d_2 como un aceite amarillo claro (32.5 g, 43 % de rendimiento).

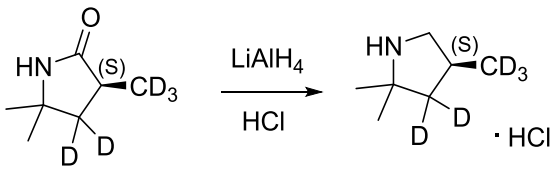
Etapa 3: (*S*)-5,5-dimetil-3-(metil-d_3)pirrolidin-2-ona-4,4-d_2



Un recipiente de presión elevada (botella de agitación Parr, 500 mL) se purgó con N_2 y se mantuvo de esa forma. El recipiente se cargó en serie con Ni Raney®2800 (6.1 g) enjuagado (3 veces) con agua desionizada, metil-d_3 (*S*)-4-metil-2-(metil-d_3)-4-nitropentanoato-3,3-d_2 (32.5 g, 165 mmol) y etanol (290 mL). El recipiente se selló y se evacuó/volvió a cargar con N_2 (3 veces). Sin agitación, luego se evacuó el recipiente y se rellenó con H_2 (30 psi). La botella Parr se agitó con calentamiento del contenido a 60 °C, y la presión de H_2 se mantuvo a 30 psi durante 8 horas. El recipiente se evacuó/rellenó con N_2 (3 veces) y el contenido se retiró mediante filtración al vacío (almohadilla de Celite; cobertura de N_2). El matraz/almohadilla de filtro se lavó con etanol (3 x 50 mL). Después del lavado final, la torta de filtrado humedecida con solvente se transfirió a otro receptor y se cubrió con agua para desecharse. Nota: En ningún momento debería secarse por completo el catalizador (mantener

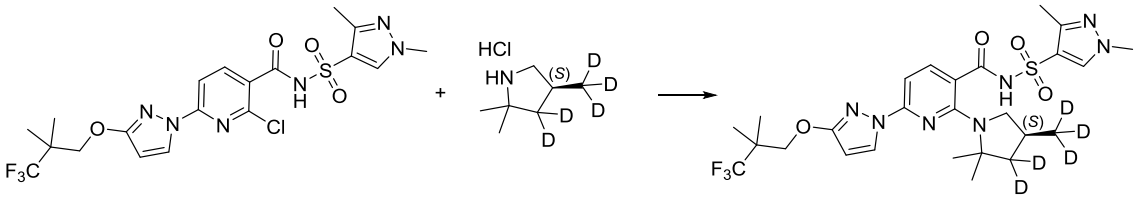
húmedo a lo largo del proceso de filtración). El filtrado y los lavados se combinaron y se concentraron (40 °C/40 torr) para proporcionar (*S*)-5,5-dimetil-3-(metil-d_3)pirrolidin-2-ono-4,4-d_2 como un sólido blanco (20 g, 92 %).

Etapa 4: Clorhidrato de (4S)-3,3-dideuterio-2,2-dimetil-4-(trideuteriometil)pirrolidina



Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 1 L, equipado con un agitador mecánico superior, una vía de nitrógeno y un termoconector J-Kem se cargó con gránulos de hidruro de litio-aluminio (7.6 g, 202 mmol) en THF (80 mL, 4 vol) y se calentó de 20 a 36 °C (calor de la mezcla). Una solución de (*S*)-5,5-dimetil-3-(metil-d_3)pirrolidin-2-ona-4,4-d_2 (20. g, 150 mmol) en THF (120 mL, 6 vol) se agregó a la suspensión durante 30 minutos y se dejó que la temperatura de la reacción aumentara a ~60 °C. Se aumentó la temperatura de reacción hasta casi reflujo (~68 °C) y se mantuvo así durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta por debajo de 40 °C y se diluyó con 200 mL (10 vol) de MTBE. La mezcla inactivó lentamente con adición por goteo de una solución acuosa saturada de sulfato de sodio (1 vol) durante 2 horas. Nótese: Se observó una desgasificación intensa (H_2), la mezcla se tornó espesa y luego y luego delgada, y la mezcla gris oscuro se tornó blanca. Después de completar la adición, se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Se retiró el sólido mediante filtración (almohadilla de Celite) y se lavó con acetato de etilo (4 vol). Con enfriamiento externo y una cobertura de N_2, el filtrado y los lavados se combinaron y trataron con adición por goteo de HCl 4 M anhidro en dioxano (38 mL, 152 mmol) mientras se mantenía la temperatura por debajo de 20 °C. Después de completarse la adición (20 minutos), la suspensión resultante se concentró al vacío a 45 °C. La suspensión se rellenó con heptanos (4 vol) dos veces durante la concentración. La suspensión se enfrió hasta por debajo de 30 °C cuando el sólido se recogió mediante filtración con una cobertura de N_2. El sólido se secó con succión de N_2 y se secó adicionalmente a alto vacío a 45 °C para proporcionar clorhidrato de (4S)-3,3-dideuterio-2,2-dimetil-4-(trideuteriometil)pirrolidina (17.5 g, 75 %). El producto es bastante higroscópico, por lo que se manipuló en nitrógeno.

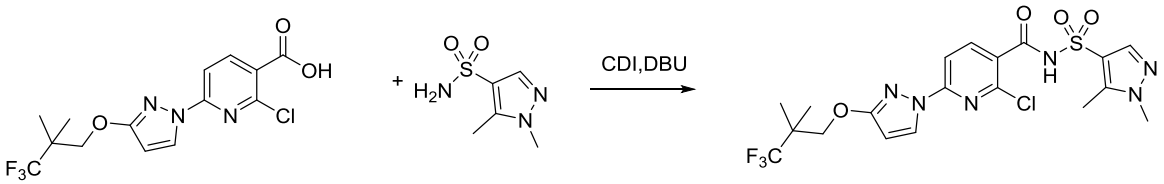
Etapa 5: (*S*)-*N*-((1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)-2-(2,2-dimetil-4-(metil-*d*3)pirrolidin-1-il-3,3-*d*2)-6-(3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)-1*H*-pirazol-1-il)nicotinamida



Se disolvió 2-cloro-*N*-((1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)-6-(3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)-1*H*-pirazol-1-il)nicotinamida (2 g, 3.839 mmol) en DMSO (10 mL) y 1,2-dietoxietano (2.000 mL). Se agregó carbonato de potasio (aproximadamente 2.654 g, 19.20 mmol) y (4*S*)-3,3-dideuterio-2,2-dimetil-4-(trideuteriometil)pirrolidina (sal de clorhidrato) (aproximadamente 1.485 g, 9.598 mmol) y la suspensión resultante se calentó a 130 °C durante 28 horas. La mezcla de reacción se enfrió y vertió en hielo agitado rápidamente (60.00 ml) y ácido acético (aproximadamente 3.458 g, 3.275 mL, 57.58 mmol). Luego de agitar durante 20 minutos, los sólidos se extrajeron por filtración y se lavaron con agua. El sólido resultante se disolvió en acetato de etilo, se lavó agua y después con salmuera. Se secaron los orgánicos en sulfato de sodio y se concentraron. El material resultante se calentó en heptanos y el sólido resultante se recogió y se secó para proporcionar (*S*)-*N*-((1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)-2-(2,2-dimetil-4-(metil-*d*3)pirrolidin-1-il-3,3-*d*2)-6-(3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)-1*H*-pirazol-1-il)nicotinamida (0.8 g, 35 %). ESI-MS *m/z* calc. 602.27, hallado 603.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.82 minutos.

Síntesis de *N*-(1,5-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]-2-[(4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida (Compuesto 13)

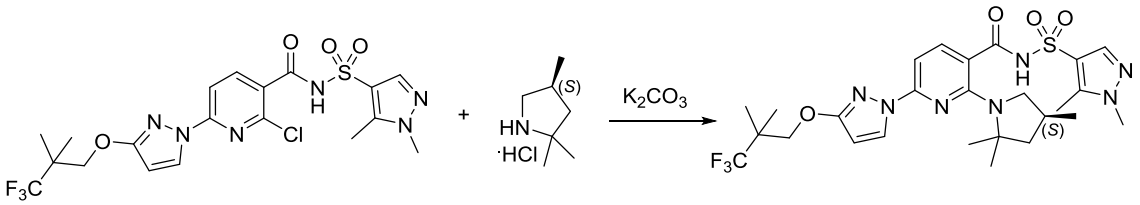
Etapa 1: 2-cloro-*N*-(1,5-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida



Se combinó ácido 2-cloro-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxílico (100 mg, 0.2749 mmol) y carbonildiimidazol (53 mg, 0.3269 mmol) en THF (600.0 µL), se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó 1,5-dimetilpirazol-4-sulfonamida (53 mg, 0.3025 mmol) seguida por DBU (55 µL, 0.3678 mmol) y la reacción se agitó durante 16 horas más a

temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con 10 mL de ácido cítrico 1 M y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar un sólido blanco, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. 2-cloro-*N*-(1,5-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (140 mg, 98 %) ESI-MS m/z calc. 520.09076, hallado 521.1 (M+1)+; tiempo de retención: 0.68 minutos.

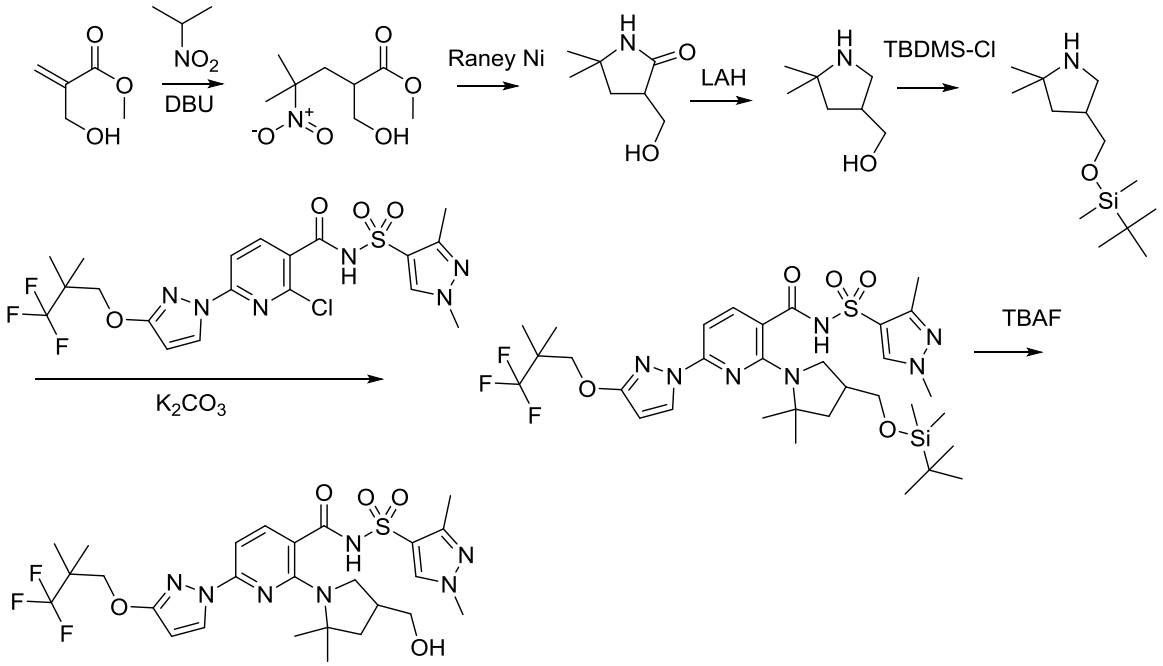
Etapa 2: *N*-(1,5-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]-2-[(4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida.



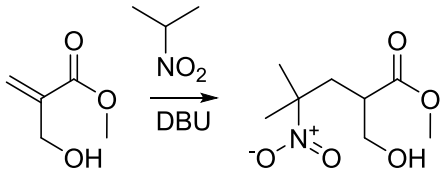
Se combinó 2-cloro-*N*-(1,5-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (140 mg, 0.2688 mmol), (4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidina (sal de clorhidrato) (120 mg, 0.8018 mmol) y carbonato de potasio (224 mg, 1.621 mmol) en DMSO (700.0 µL) y se calentó a 130 °C durante 16 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregó 1 mL de agua. Después de 15 minutos de agitación, se dejó asentar el contenido del vial y se retiró la parte líquida con una pipeta. Los sólidos restantes se disolvieron con 20 mL de acetato de etilo, luego se lavaron con 15 mL de ácido cítrico 1 M. Se separó la capa orgánica y acuosa, y la capa acuosa se extrajo dos veces más con 15 mL de acetato de etilo. Se combinaron los orgánicos, se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se concentraron. El sólido resultante se purificó adicionalmente mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-10 % de metanol en diclorometano para proporcionar un sólido blanco. *N*-(1,5-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]-2-[(4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida (96 mg, 60 %) ESI-MS m/z calc. 597.2345, hallado 598.3 (M+1)+; tiempo de retención: 2.1 minutos.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.32 (s, 1H), 8.22 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.57 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.41 (dd, J = 10.3, 7.1 Hz, 1H), 2.17 (dq, J = 12.1, 6.0 Hz, 1H), 1.87 (dd, J = 11.8, 5.5 Hz, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.43 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 1.23 (s, 6H), 0.80 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

Síntesis de N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-2-[4-(hidroximetil)-2,2-dimetil-pirrolidin-1-il]-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (Compuesto 30)

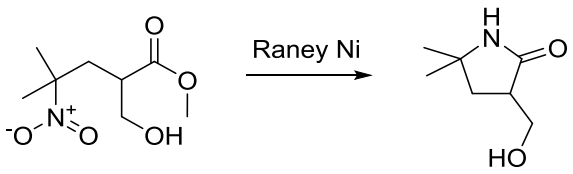


Etapa 1: Éster metílico de ácido 2-hidroximetil-4-metil-4-nitro-pentanoico



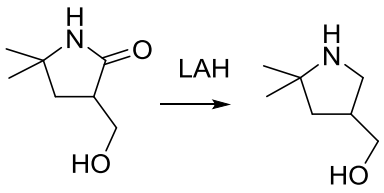
Se agregó 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (3.6 mL, 24 mmol) a 2-nitropropano (26.5 mL, 292 mmol). Esta mezcla se calentó a 65 °C, se apagó el calor y se agregó por goteo 2-(hidroximetil)acrilato de metilo (25 mL, 243 mmol). El calor se volvió a encender a 80 °C. Luego de calentar durante 1 hora, se apagó el calor y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche antes de calentarla a 80 °C durante 2 horas más. Se diluyó la reacción con acetato de etilo (250 mL) y se lavó con cloruro de hidrógeno 1 M (2 x 125 mL), bicarbonato acuoso (125 mL) y salmuera (125 mL). La mezcla del producto de reacción se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice de 330 g en 0-60 % de hexanos:éter eluyendo a 55-60 % para proporcionar éster metílico de ácido 2-hidroximetil-4-metil-4-nitro-pentanoico (29.68 g, 60 %) como un aceite verde claro. ESI-MS m/z calc. 205.21, hallado 206.1 $(M+1)^+$. Tiempo de retención: 1.67 minutos.

Etapa 2: 3-hidroximetil-5,5-dimetil-pirrolidin-2-ona



Se agregó éster metílico de ácido 2-hidroximetil-4-metil-4-nitro-pentanoico (4.45 g, 21.7 mmol) a etanol absoluto (60 mL), seguido por níquel Raney (1.7 g, ~15 % en peso). La reacción se calentó a 60 °C en 2 bar de H_2 durante la noche. Se agregó más níquel Raney (1.0g, ~50 % en peso) y la reacción se calentó a 60 °C en 5 bar de H_2 durante 3.5 horas. En este momento se agregó más éster metílico de ácido 2-hidroximetil-4-metil-4-nitro-pentanoico (3.95 g, 19.3 mmol) y se calentó la reacción durante 72 horas al rellenar H_2 para mantener 5 bar. La reacción se filtró a través de Celite y se lavó con metanol. La reacción en bruta se sometió a cromatografía en gel de sílice y se eluyó con 0-10 % de diclorometano:metanol a 10 %, lo que dio como resultado 3-hidroximetil-5,5-dimetil-pirrolidin-2-ona (3.69 g, 63 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.31 (d, J=9.01 Hz, 6 H) 1.72 (dd, J=12.52, 10.33 Hz, 1 H) 2.04 (dd, J=12.58, 8.84 Hz, 1 H) 2.73 - 2.91 (m, 1 H) 3.31 (d, J=4.72 Hz, 1 H) 3.64 - 3.95 (m, 2 H) 5.93 (br. s., 1 H)

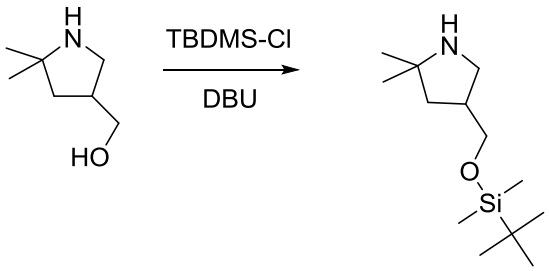
Etapa 3: (5,5-dimetil-pirrolidin-3-il)-metanol



Se suspendió hidruro de litio-aluminio (3.90 g, 103.00 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml). Luego se agregó por goteo 3-hidroximetil-5,5-dimetil-pirrolidin-2-ona (3.69 g, 25.77 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL) y la reacción se calentó a 65 ºC durante 40 horas. La reacción se diluyó con 2-metil-tetrahidrofurano (125 ml) y luego se enfrió en un baño de hielo antes de agregar por goteo sal de Rochelle acuosa saturada (200 ml). Se extrajo la capa orgánica con 2-metil-tetrahidrofurano (2 x 200 mL) y se secó en sulfato de sodio para proporcionar (5,5-dimetil-pirrolidin-3-il)-metanol bruto (3.47 g, 104 %). ^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$ δ ppm 1.06 - 1.24 (m, 6 H) 1.29 (dd, J=12.58, 7.20 Hz, 2 H) 1.43

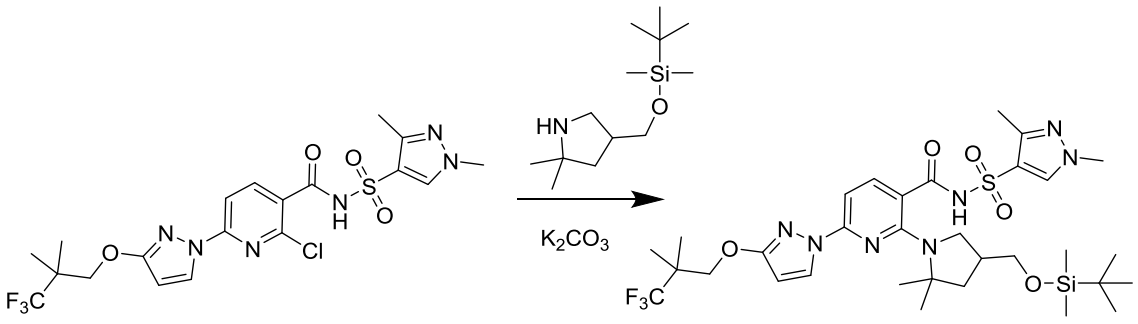
(s, 1 H) 1.68 - 1.89 (bs, 1 H) 2.31 - 2.52 (m, 1 H) 2.83 (dd, J=11.10, 5.49 Hz, 1 H) 3.05 - 3.26 (m, 1 H) 3.48 - 3.71 (m, 1 H)

Etapa 4: 4-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-2,2-dimetil-pirrolidina



A (5,5-dimetil-pirrolidin-3-il)-metanol (3.08 g, 23.8 mmol), cloruro de terc-butildimetilsililo (4.31 g, 28.6 mmol) en acetonitrilo (24 mL) se le agregó 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (5.3 mL, 35.7 mmol). La reacción se agitó durante 3.5 horas. La reacción se diluyó con cloroformo (250 mL), se lavó con agua (125 mL) y salmuera (125 mL) y luego se secó en sulfato de sodio. El bruto se sometió a cromatografía en gel de sílice y se eluyó con diclorometano:metanol, se eluyó a 15-35 % de metanol para proporcionar 4-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-2,2-dimetil-pirrolidina (3.88 g, 67 %) como un aceite amarillo después de dos columnas. ESI-MS m/z calc. 243.47, hallado 244.2 $(M+1)^+$ Tiempo de retención: 2.52 minutos. ^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ ppm -0.05 - 0.11 (m, 6 H) 0.89 (s, 9 H) 1.19 (d, J=18.02 Hz, 6 H) 1.25 - 1.32 (m, 1 H) 1.74 (dd, J=12.63, 8.79 Hz, 1 H) 1.92 (br. s., 1 H) 2.32 - 2.50 (m, 1 H) 2.81 (dd, J=11.54, 6.37 Hz, 1 H) 3.11 (dd, J=11.48, 7.97 Hz, 1 H) 3.45 - 3.61 (m, 2 H).

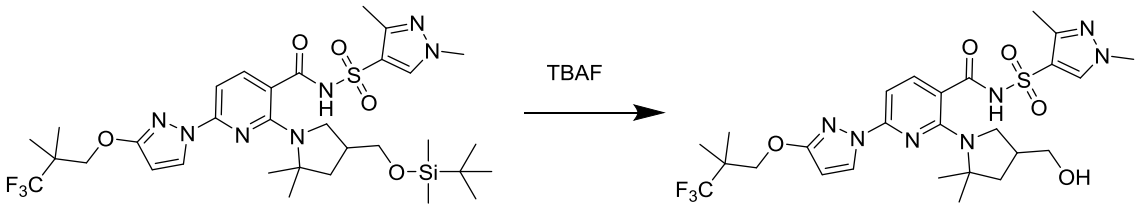
Etapa 5. 2-[4-[[terc-butil(dimetil)silil]oximetil]-2,2-dimetil-pirrolidin-1-il]-N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida



Se combinó 2-cloro-N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (30 mg, 0.05759 mmol), terc-butil-[(5,5-dimetilpirrolidin-3-il)metoxi]-

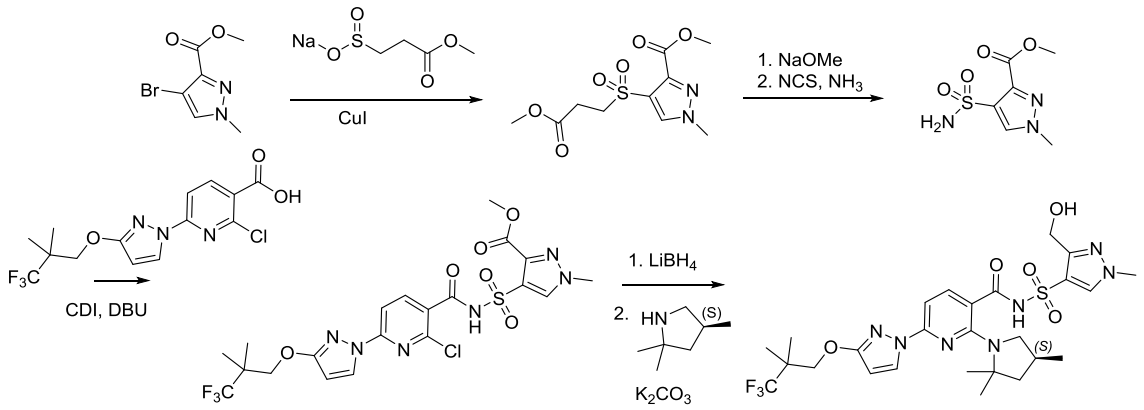
dimetil-silano (aproximadamente 42.07 mg, 0.1728 mmol) y K_2CO_3 (aproximadamente 39.80 mg, 0.2880 mmol) en DMSO (600.0 µL) y se calentó a 130 °C durante 16 horas. La reacción se dividió entre una solución de ácido cítrico 1 M y acetato de etilo y se separaron los orgánicos. Se lavaron los orgánicos con salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se evaporaron. El material bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-10 % de metanol en diclorometano para proporcionar 2-[4-[[terc-butil(dimetil)silil]oximetil]-2,2-dimetil-pirrolidin-1-il]-N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (19 mg, 45 %). ESI-MS m/z calc. 727.3159, hallado 728.4 (M+1)+; tiempo de retención: 0.94 minutos.

Etapa 6. N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-2-[4-(hidroximetil)-2,2-dimetil-pirrolidin-1-il]-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida

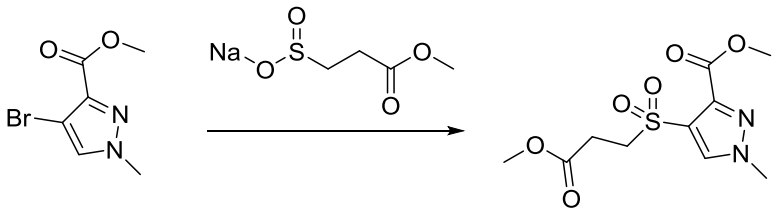


Se disolvió 2-[4-[[terc-butil(dimetil)silil]oximetil]-2,2-dimetil-pirrolidin-1-il]-N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (19 mg) en THF (1 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Se agregó TBAF (aproximadamente 288.0 µL de 1 M, 0.2880 mmol) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y luego se dividió entre acetato de etilo y solución de ácido cítrico 1 M. Se lavaron los orgánicos con salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se evaporaron. El material bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-10 % de metanol en diclorometano para proporcionar N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-2-[4-(hidroximetil)-2,2-dimetil-pirrolidin-1-il]-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (8.7 mg, 54 %). ESI-MS m/z calc. 613.22943, hallado 614.3 (M+1)+; tiempo de retención: 1.81 minutos.

Síntesis de N-[3-(hidroximetil)-1-metil-pirazol-4-il]sulfonil-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida (Compuesto 39)

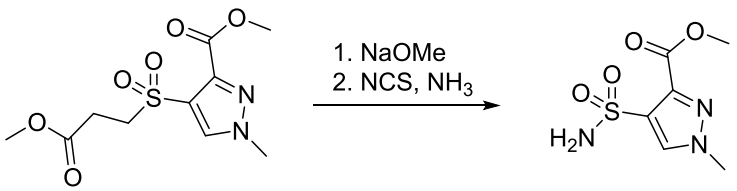


Etapa 1: 4-(3-metoxi-3-oxo-propil)sulfonil-1-metil-pirazol-3-carboxilato de metilo



Se combinó 4-bromo-1-metil-pirazol-3-carboxilato de metilo (508 mg, 2.319 mmol), (3-metoxi-3-oxo-propil)sulfiniloxisodio (810 mg, 4.651 mmol), y cobre(1+) (ion de yoduro (1)) (1.31 g, 6.878 mmol) en DMSO desgasificado (3.048 mL). Se burbujeó nitrógeno a través de la reacción durante 5 minutos más y luego se selló y se calentó a 80 °C. La reacción se calentó a reflujo durante 48 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con acetato de etilo (25 mL) y NH_4Cl (10 mL). Se formó un precipitado espeso que se filtró y se descartó. Se separaron las capas y los orgánicos se lavaron con una solución saturada de NH_4Cl (30 mL), una solución saturada de $NaHCO_3$ (30 mL) y salmuera (30 mL). Se secaron los orgánicos en sulfato de sodio y se evaporaron. El material bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-100 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 4-(3-metoxi-3-oxo-propil)sulfonil-1-metil-pirazol-3-carboxilato de metilo (297 mg, 44 %) ESI-MS m/z calc. 290.05725, hallado 291.1 (M+1)+; tiempo de retención: 0.32 minutos.

Etapa 2: 1-metil-4-sulfamoil-pirazol-3-carboxilato de metilo



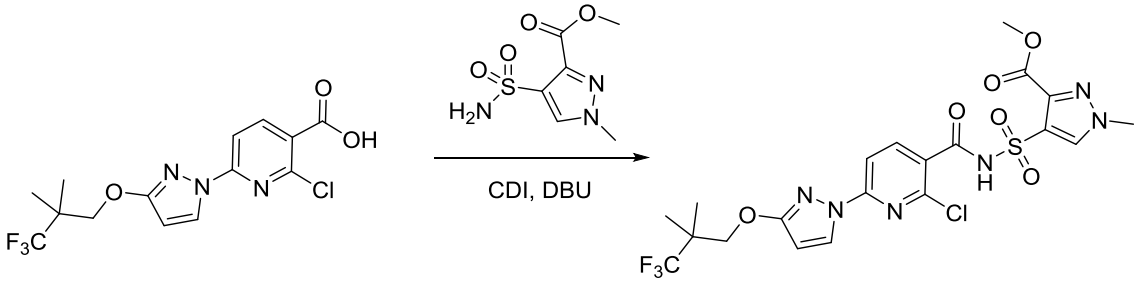
Etapa 1:

Se disolvió 4-(3-metoxi-3-oxo-propil)sulfonil-1-metil-pirazol-3-carboxilato de metilo (297 mg, 1.023 mmol) en THF (4 mL) y se agregó NaOMe al 25 % en metanol (220 µL de 25 % p/v, 1.018 mmol). La reacción se agitó durante 5 minutos y se evaporó. Se agregó hexano y se volvió a evaporar la mezcla.

Etapa 2:

El producto de la etapa 1 se disolvió en diclorometano (4 mL) y se agregó N-clorosuccinimida (138 mg, 1.033 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se agregó lentamente a una solución enfriada en baño de hielo de amoníaco en metanol (1.5 mL de 7 M, 10.50 mmol) y se agitó durante 30 minutos más. Se dividió la mezcla de reacción entre acetato de etilo y agua. Se separaron los orgánicos, se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se evaporaron. El producto bruto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. 1-metil-4-sulfamoil-pirazol-3-carboxilato de metilo (110 mg, 49 %) ESI-MS m/z calc. 219.03137, hallado 220.1 (M+1)+; tiempo de retención: 0.2 minutos.

Etapa 3: 4-[[2-cloro-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-1-metil-pirazol-3-carboxilato de metilo

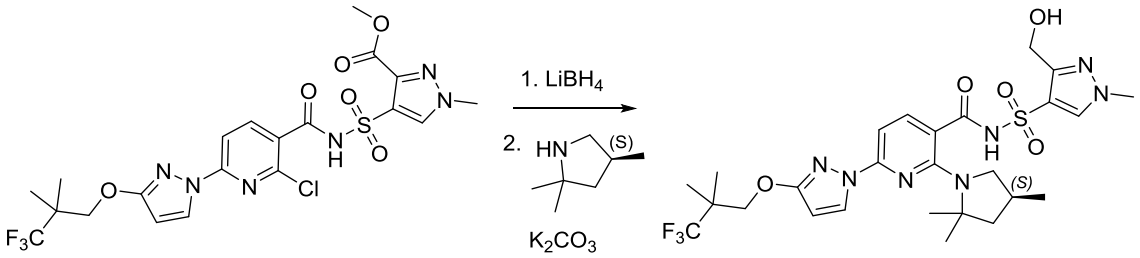


Se combinó ácido 2-cloro-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxílico (aproximadamente 186.2 mg, 0.5018 mmol) y carbonildiimidazol (aproximadamente 81.37 mg, 0.5018 mmol) en THF (2 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le agregó 1-metil-4-sulfamoil-pirazol-3-carboxilato de metilo (110 mg, 0.5018 mmol) y DBU (aproximadamente 76.39 mg, 75.04 µL, 0.5018 mmol) y la reacción se agitó durante 16 horas más. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y solución de ácido cítrico 1 M. Se separaron los

orgánicos, se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se evaporaron. El producto bruto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

4-[[2-cloro-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-1-metil-pirazol-3-carboxilato de metilo (178 mg, 63 %) ESI-MS m/z calc. 564.08057, hallado 565.1 (M+1)+; tiempo de retención: 0.67 minutos.

Etapa 4. N-[3-(hidroximetil)-1-metil-pirazol-4-il]sulfonil-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida



Etapa 1:

Se disolvió 4-[[2-cloro-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-1-metil-pirazol-3-carboxilato de metilo (145 mg, 0.2567 mmol) en borohidruro de litio (2.0 M en THF) (aproximadamente 1.283 mL de 2 M, 2.567 mmol) y se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se inactivó con metanol, luego se dividió entre acetato de etilo y una solución de ácido cítrico 1 M. Se separaron los orgánicos, se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se evaporaron.

Etapa 2:

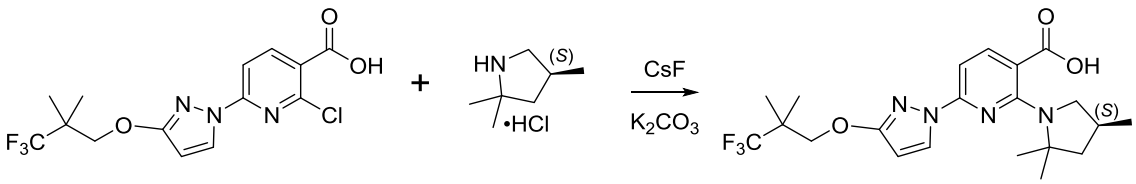
El alcohol resultante de la etapa 1 se disolvió en NMP (0.5 mL) con (4S)-2,2,4-trimetilpirrolidina (sal de clorhidrato) (aproximadamente 76.84 mg, 0.5134 mmol) y carbonato de potasio (aproximadamente 106.4 mg, 0.7701 mmol) y se calentó la reacción a 130 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y solución de ácido cítrico 1 M. Se separaron los orgánicos, se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se evaporaron. La mezcla de reacción en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-10 % de metanol en diclorometano. El producto contenía NMP, de forma que el producto se purificó adicionalmente mediante LC/MS con un gradiente de 10-99 % de acetonitrilo en HCl acuoso 5 mM. Se extrajo la fracción deseada con acetato de etilo. Se

separaron los orgánicos, se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se evaporaron para proporcionar N-[3-(hidroximetil)-1-metil-pirazol-4-il]sulfonil-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida (8 mg, 5 %) ESI-MS m/z calc. 613.22943, hallado 614.5 (M+1)+; tiempo de retención: 1.96 minutos.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.25 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.22 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.60 (q, J = 13.0 Hz, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.56 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 2.16 (s, 1H), 1.91 - 1.84 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.42 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 1.23 (s, 6H), 0.83 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

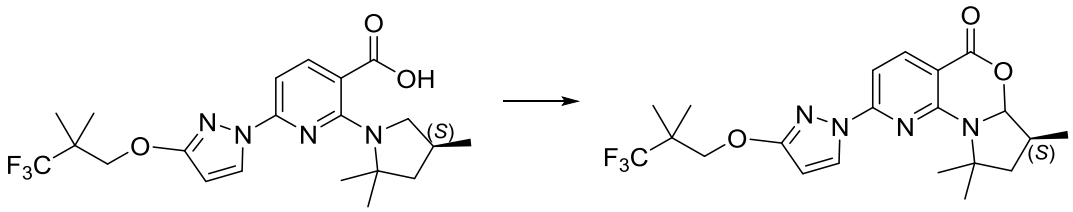
Síntesis de (7*S*)-7,9,9-trimetil-2-(3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)-1*H*-pirazol-1-il)-6a,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirido[2,3-*d*]pirrolo[2,1-*b*][1,3]oxazin-5-ona (Compuesto 57)

Etapa 1: Ácido 6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]-2-[(4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxílico



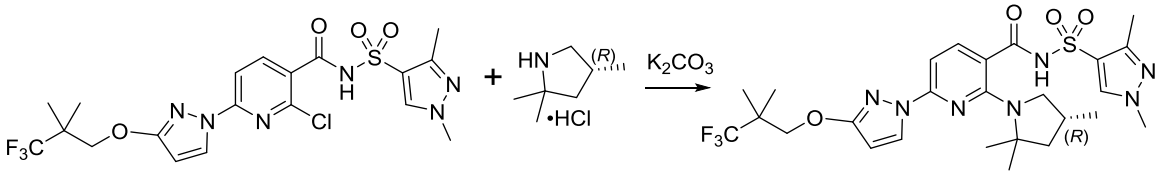
Se combinó ácido 2-cloro-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxílico (200 mg, 0.5389 mmol) y floruro de cesio (aproximadamente 81.86 mg, 0.5389 mmol) en DMSO (2 mL). Se agregó (4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidina (sal de clorhidrato) (aproximadamente 242.0 mg, 1.617 mmol), seguida por carbonato de potasio molido fino (aproximadamente 223.5 mg, 1.617 mmol). Se tapó la mezcla de reacción y se dejó agitar durante la noche a 150 °C. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (50 mL) y se lavó con ácido cítrico acuoso (1 M, 2× 50 mL) y salmuera (1× 50 mL). Se secó la capa orgánica en sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto se aisló mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-5 % de MeOH/DCM durante 40 minutos en una columna de gel de sílice de 12 gramos. Se combinaron las fracciones puras y se concentraron para proporcionar ácido 6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]-2-[(4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxílico (154 mg, 65 %) como un sólido blanco espumante. ESI-MS m/z calc. 440.20352, hallado 441.6 (M+1)+; tiempo de retención: 1.87 minutos.

Etapa 2: (7*S*)-7,9,9-trimetil-2-(3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)-1*H*-pirazol-1-il)-6a,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirido[2,3-*d*]pirrolo[2,1-*b*][1,3]oxazin-5-ona



Se disolvió 6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]-2-[(4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxílico (50 mg, 0.1135 mmol), agua (20 µL, 1.110 mmol), acetato de sodio (19 mg, 0.2316 mmol) y $[Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbpy)]PF_6$ (5 mg, 0.004457 mmol) en DMA (872 mL). La mezcla de reacción se colocó debajo de una fuente de luz fluorescente compacta de 23 W durante cinco horas. La fuente lumínica emitió calor suficiente para calentar la mezcla de reacción a ~40 °C. La mezcla en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-100 % de EtOAc/hexano para proporcionar (7*S*)-7,9,9-trimetil-2-(3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)-1*H*-pirazol-1-il)-6a,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirido[2,3-*d*]pirrolo[2,1-*b*][1,3]oxazin-5-ona (24.6 mg, 50 %). ESI-MS m/z calc. 438.18787, hallado 439.6 (M+1)+; tiempo de retención: 2.27 minutos.

Síntesis de *N*-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]-2-[(4*R*)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida (Compuesto 37)



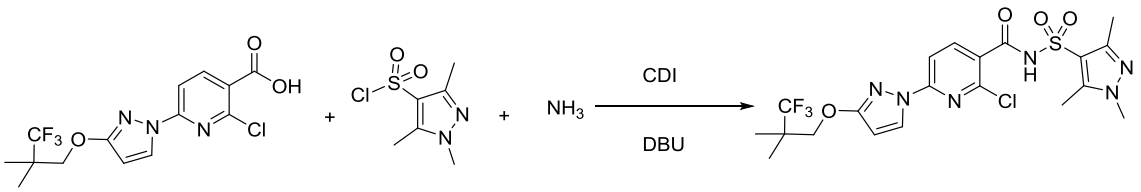
A una mezcla de 2-cloro-*N*-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (2 g, 3.839 mmol) y (4*R*)-2,2,4-trimetilpirrolidina (sal de clorhidrato) (aproximadamente 1.322 g, 8.830 mmol) en *N*-metilpirrolidinona (10.00 mL) y 1,2-dietoxietano (2.000 mL) se le agregó carbonato de potasio (aproximadamente 2.654 g, 19.20 mmol). Se calentó la suspensión a 130 ºC durante 40 horas. La suspensión de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregó lentamente a una solución de HCl agitada rápidamente (aproximadamente 8.958 mL de 6 M, 53.75 mmol) en agua helada (100.0 mL), lo que proporcionó una suspensión blancuzca. Se recogió el precipitado y se lavó tres veces con 10 mL de agua. El sólido se secó al aire

durante una hora. Se disolvió el sólido en bruto en alcohol isopropílico (30.00 mL) y se dejó reposar durante dos horas. Se recogió el sólido y el sólido blancuzco se lavó tres veces con 2 mL de alcohol isopropílico. El sólido se secó al aire durante una hora y luego se secó al vacío a 45 ºC durante 18 horas para proporcionar *N*-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]-2-[(4*R*)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida (1.4 g, 61 %). ESI-MS m/z calc. 597.2345, hallado 598.1 (M+1)+; tiempo de retención: 3.1 minutos.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.36 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.22 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.55 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.41 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.19 (dt, J = 12.0, 6.2 Hz, 1H), 1.87 (dd, J = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.42 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 1.23 (s, 6H), 0.81 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

Síntesis de 6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]-N-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)sulfonil-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida (Compuesto 17)

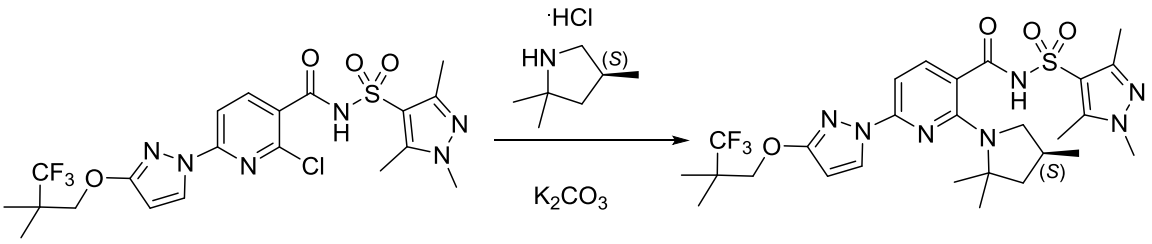
Etapa 1: 2-cloro-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]-N-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)sulfonil-piridin-3-carboxamida



Se combinó ácido 2-cloro-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxílico (100 mg, 0.2749 mmol) y CDI (53 mg, 0.3269 mmol) en THF (600.0 µL) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas en un vial (vial 1). Mientras tanto, se combinó cloruro de 1,3,5-trimetilpirazol-4-sulfonilo (69 mg, 0.3307 mmol) con amoníaco (250 µL de 7 M, 1.750 mmol) (en metanol) en un vial separado (vial 2). Luego de agitar durante 20 minutos más, se extrajeron los volátiles del vial 2 mediante evaporación, se agregó 1 mL de diclorometano al residuo sólido y también se evaporó. Luego se agregó DBU (60 µL, 0.4012 mmol) al vial 2 y se agitó a 60 °C durante 5 minutos (para facilitar la extracción de amoníaco de cualquier cloruro de amonio residual). Luego de enfriar a temperatura ambiente, se agregó 1 mL de THF y luego se evaporó a presión reducida. Luego se agregó el contenido del vial 1 al vial 2 mediante jeringa, y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con 10 mL de acetato de etilo y se lavó con 10 mL de ácido cítrico 1 M. Se extrajo la

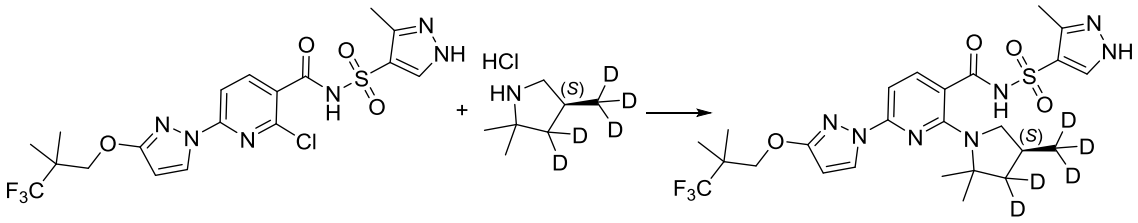
capa acuosa con 2 x 10 mL de acetato de etilo y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar un sólido blanco. Este material se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. 2-cloro-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]-N-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)sulfonil-piridin-3-carboxamida (142 mg, 97 %) ESI-MS m/z calc. 534.1064, hallado 535.1 (M+1)+; tiempo de retención: 0.7 minutos.

Etapa 2: 6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]-N-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)sulfonil-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida



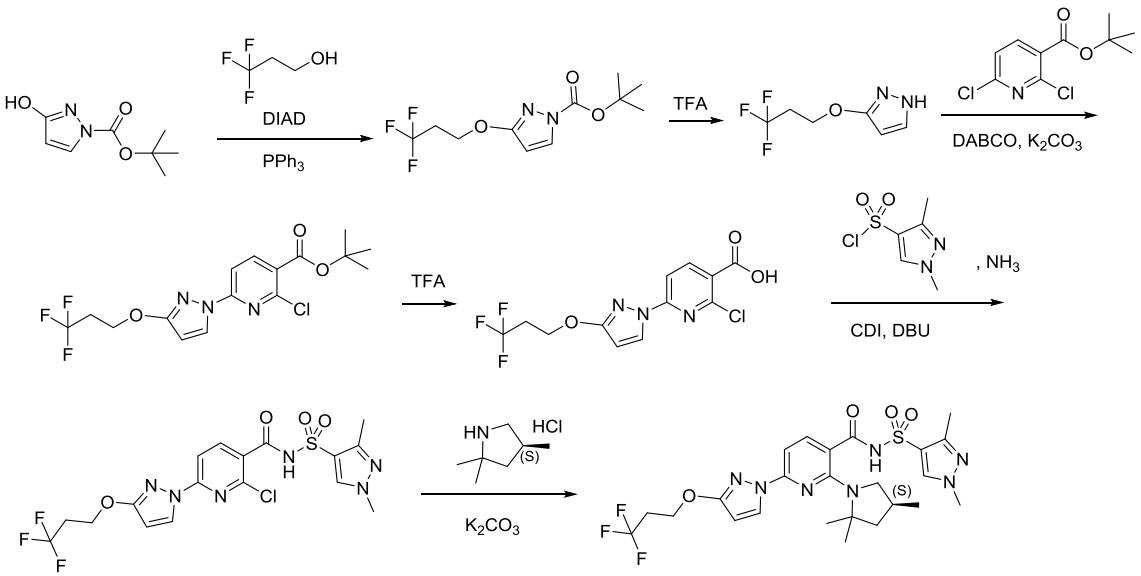
Se combinó 2-cloro-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]-N-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)sulfonil-piridin-3-carboxamida (142 mg, 0.2655 mmol), (4S)-2,2,4-trimetilpirrolidina (sal de clorhidrato) (119 mg, 0.7951 mmol) y carbonato de potasio (221 mg, 1.599 mmol) en DMSO (531.0 µL) y se calentó a 130 °C durante 16 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregó 1 mL de agua. Después de 15 minutos de agitación, se dejó asentar el contenido del vial, se retiró la parte líquida mediante pipeta y los sólidos restantes se disolvieron con 20 mL de acetato de etilo, luego se lavaron con 15 mL de ácido cítrico 1 M. Se separó la capa orgánica y acuosa, y la capa acuosa se extrajo dos veces más con 15 mL de acetato de etilo. Se combinaron los orgánicos, se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se concentraron. El sólido resultante se purificó adicionalmente mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-10 % de metanol en diclorometano para proporcionar un sólido blanco. 6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]-N-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)sulfonil-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida (84 mg, 52 %) ESI-MS m/z calc. 611.2502, hallado 612.2 (M+1)+; tiempo de retención: 2.16 minutos.

(S)-2-(2,2-dimetil-4-(metil-d3)pirrolidin-1-il-3,3-d2)-N-((3-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-6-(3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)-1H-pirazol-1-il)nicotinamida (Compuesto 3)

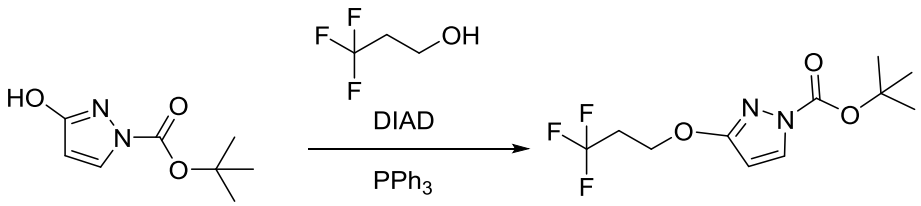


Se combinó 2-cloro-*N*-[(3-metil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (5.34 g, 10.5 mmol), carbonato de potasio (7.27 g, 52.6 mmol) y (4*S*)-3,3-dideuterio-2,2-dimetil-4-(trideuteriometil)pirrolidina (sal de clorhidrato) (4.88 g, 31.6 mmol) en DMSO (45 mL) y se calentó a 130 °C durante 16 horas. La reacción se dividió entre acetato de etilo (30 vol) y una solución 1 M de ácido cítrico (pH 4-5). Se separaron los orgánicos y se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se evaporaron. El material bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-40 % acetato de etilo en heptano, seguido por trituración con MTBE/diclorometano (2:1). El sólido obtenido se transfirió a un matraz de fondo redondo de 100 mL y se secó durante 4 días a temperatura ambiente para proporcionar (S)-2-(2,2-dimetil-4-(metil-d3)pirrolidin-1-il-3,3-d2)-N-((3-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-6-(3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)-1H-pirazol-1-il)nicotinamida (2.6 g, 42 %). ESI-MS *m/z* calc. 588.66, hallado 589.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 20.2 minutos (pasada de 35 min)

Síntesis de N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-(3,3,3-trifluoropropoxi)pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida (Compuesto 11)

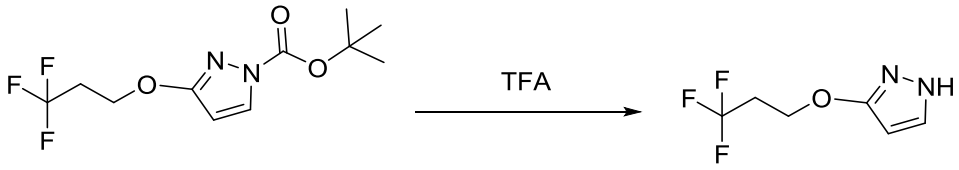


Etapa 1: 3-(3,3,3-trifluoropropoxi)pirazol-1-carboxilato de terc-butilo



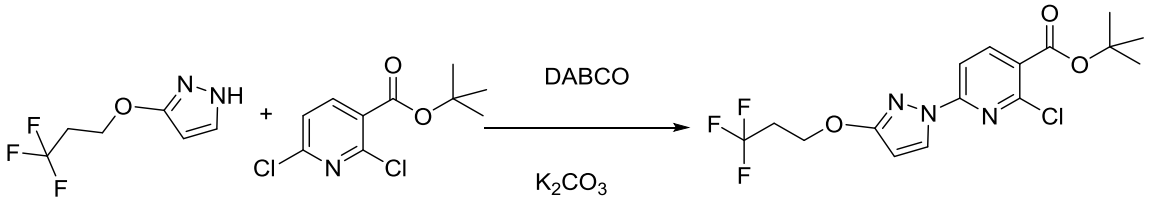
Se combinó 3-hidroxipirazol-1-carboxilato de terc-butilo (2.03 g, 11.02 mmol), 3,3,3-trifluoropropan-1-ol (aproximadamente 1.320 g, 11.57 mmol) y trifenilfosfina (aproximadamente 3.189 g, 2.817 mL, 12.16 mmol) en THF (20.40 mL) y se enfrió la reacción en un baño de hielo. A la mezcla se agregó por goteo DIAD (aproximadamente 2.507 g, 2.441 ml, 12.40 mmol) y la reacción se dejó calentar hasta alcanzar temperatura ambiente durante 16 horas. Se evaporó la mezcla y el material resultante se dividió entre acetato de etilo (50 mL) e hidróxido de sodio 1 N (50 mL). Se separaron los orgánicos, se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron en sulfato de sodio y se evaporaron. El material bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-30 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 3-(3,3,3-trifluoropropoxi)pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (2.0 g, 65 %) ESI-MS m/z calc. 280.1035, hallado 281.1 (M+1)+; tiempo de retención: 0.62 minutos.

Etapa 2: 3-(3,3,3-trifluoropropoxi)-1H-pirazol



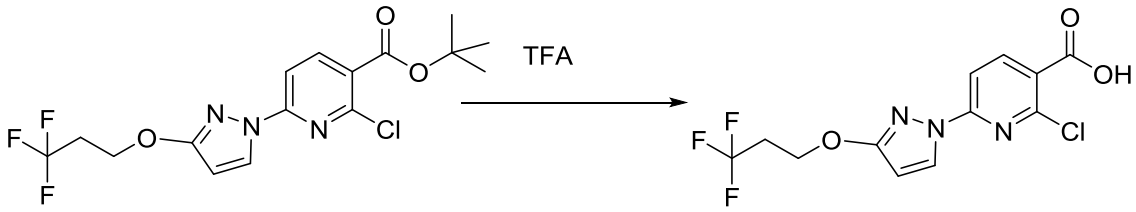
Se disolvió 3-(3,3,3-trifluoropropoxi)pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (2.0 g, 7.137 mmol) y TFA (aproximadamente 8.138 g, 5.499 mL, 71.37 mmol) en diclorometano (20.00 mL), se agitó durante 2 horas y luego se evaporó hasta obtener un sólido. El sólido se dividió entre acetato de etilo y una solución saturada de bicarbonato de sodio. Se separaron los orgánicos, se lavaron con salmuera y se secaron en sulfato de sodio. Se secaron los orgánicos para proporcionar 3-(3,3,3-trifluoropropoxi)-1H-pirazol (1.24 g, 96 %) ESI-MS m/z calc. 180.05104, hallado 180.9 (M+1)+; tiempo de retención: 0.37 minutos.

Etapa 3: 2-cloro-6-[3-(3,3,3-trifluoropropoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilato de terc-butilo



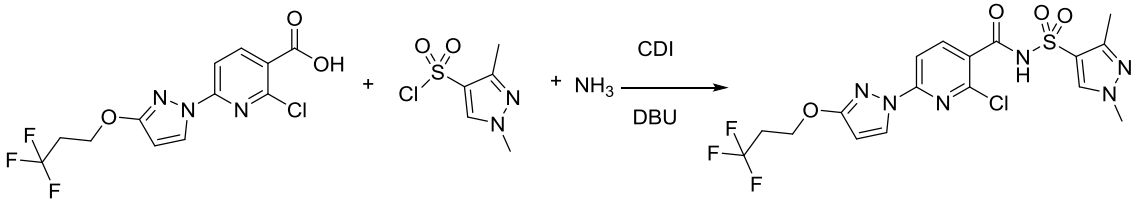
Se combinó 2,6-dicloropiridin-3-carboxilato de terc-butilo (aproximadamente 1.433 g, 5.774 mmol), 3-(3,3,3-trifluoropropoxi)-1H-pirazol (1.04 g, 5.774 mmol) y carbonato de potasio (aproximadamente 957.6 mg, 6.929 mmol) (recientemente molido) en DMSO anhidro (28.66 mL). Se agregó 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (aproximadamente 129.6 mg, 1.155 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se agitó durante 15 minutos. Se recogió el sólido resultante y se lavó con agua. El sólido se disolvió en diclorometano y se retiró la pequeña cantidad de capa acuosa. Se secaron los orgánicos en sulfato de sodio y se evaporaron para proporcionar 2-cloro-6-[3-(3,3,3-trifluoropropoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilato de terc-butilo (1.81 g, 80 %) ESI-MS m/z calc. 391.09106, hallado 392.2 (M+1)+; tiempo de retención: 0.84 minutos.

Etapa 4: Ácido 2-cloro-6-[3-[(1R,2S,4S)-norbornan-2-il]oxipirazol-1-il]piridin-3-carboxílico



Se combinó 2-cloro-6-[3-(3,3,3-trifluoropropoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilato de terc-butilo (1.81 g, 4.620 mmol) y TFA (3.6 mL, 47 mmol) en cloruro de metileno (18 mL) y se calentó a 40 °C durante 3 horas. Se evaporó la reacción hasta secarse y el sólido resultante se volvió a evaporar de hexanos. El sólido se secó adicionalmente para proporcionar ácido 2-cloro-6-[3-(3,3,3-trifluoropropoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxílico (1.55 g, 100 %) ESI-MS m/z calc. 335.02844, hallado 336.0 (M+1)+; tiempo de retención: 0.61 minutos.

Etapa 5: 2-cloro-N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-(3,3,3-trifluoropropoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida



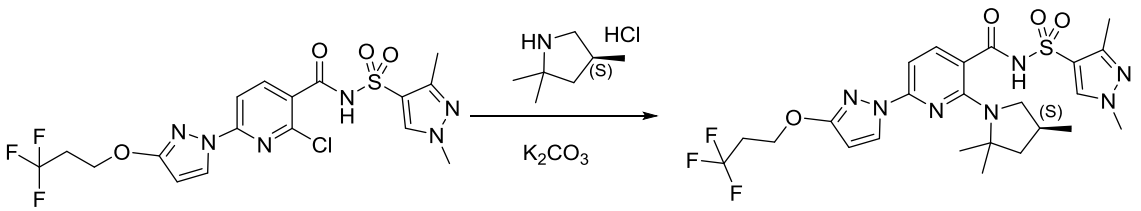
Etapa 1: formación de sulfonamida

Se disolvió cloruro de 1,3-dimetilpirazol-4-sulfonilo (aproximadamente 97.42 mg, 0.5005 mmol) en amoníaco en metanol (aproximadamente 298.0 µL de 7 M, 2.086 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se evaporó hasta secarse y se volvió a evaporar a partir de diclorometano. Se disolvieron los sólidos en THF (1 mL) y se agregó DBU (aproximadamente 211.6 mg, 207.9 µL, 1.390 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 30 minutos para liberar cualquier amoníaco restante de la reacción.

Etapa 2:

Se combinó ácido 2-cloro-6-[3-(3,3,3-trifluoropropoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxílico (140 mg, 0.4171 mmol) y carbonildiimidazol (aproximadamente 85.36 mg, 0.5264 mmol) en THF (1.250 mL) y se agitó durante 2 horas. En este momento se agregó la mezcla a la mezcla de sulfonamida de la etapa 1. Se agregó DBU (aproximadamente 211.6 mg, 207.9 µL, 1.390 mmol) y se agitó la reacción durante 30 minutos más a temperatura ambiente. Se diluyó la reacción con acetato de etilo y se lavó con solución 1 M de ácido cítrico, seguida por salmuera. Se separaron los orgánicos, se secaron en sulfato de sodio y se evaporaron para proporcionar 2-cloro-N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-(3,3,3-trifluoropropoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (196 mg, 95 %) ESI-MS m/z calc. 492.05945, hallado 493.1 (M+1)+; tiempo de retención: 0.61 minutos.

Etapa 6: N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-(3,3,3-trifluoropropoxi)pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida

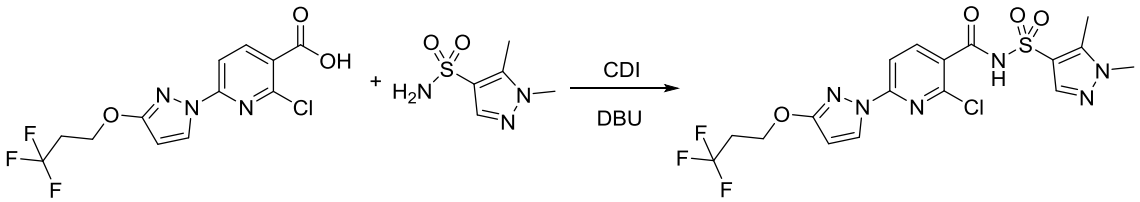


Se combinó 2-cloro-N-metilsulfonil-6-[3-(3,3,3-trifluoropropoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (aproximadamente 100 mg, 0.2 mmol), (4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidina (sal de clorhidrato) (aproximadamente 91 mg, 0.60 mmol) y carbonato de potasio (aproximadamente 141 mg, 1.0 mmol) en DMSO (500.0 µL) y se calentó a 130 °C durante 16 horas. Se diluyó la reacción con agua (3 mL) y se agitó durante 20 minutos. Se formó un sólido y se decantó el líquido acuoso. Se disolvió el sólido en acetato de etilo y se lavó con solución 1 M de ácido cítrico, luego salmuera. Se secaron los orgánicos en sulfato de sodio y se evaporaron. El material bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-10 % de metanol en diclorometano para proporcionar N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-(3,3,3-trifluoropropoxi)pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida (29 mg, 25 %) ESI-MS m/z calc. 569.20, hallado 570.3 (M+1)+; tiempo de retención: 1.89 minutos.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.36 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.22 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.83 (qt, J = 11.5, 5.9 Hz, 2H), 2.59 - 2.53 (m, 1H), 2.46 - 2.37 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.26 - 2.10 (m, 1H), 1.88 (dd, J = 11.9, 5.5 Hz, 1H), 1.55 (d, J = 11.1 Hz, 6H), 1.42 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 0.81 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

Síntesis de N-(1,5-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-(3,3,3-trifluoropropoxi)pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida (Compuesto 12)

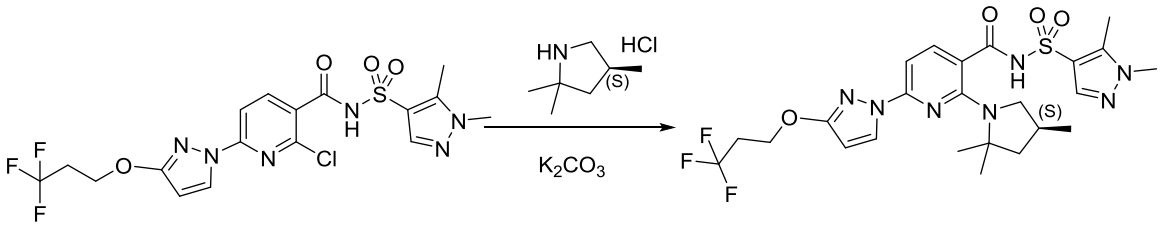
Etapa 1: 2-cloro-N-(1,5-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-(3,3,3-trifluoropropoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida



Se combinó ácido 2-cloro-6-[3-(3,3,3-trifluoropropoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxílico (151 mg, 0.4499 mmol) y carbonildiimidazol (aproximadamente 92.07 mg, 0.5678 mmol) en THF (1.348 mL) y se agitó durante 2 horas. En este momento se agregó 1,5-dimetilpirazol-4-sulfonamida (aproximadamente 78.83 mg, 0.4499 mmol) seguida por DBU (aproximadamente 228.4 mg, 224.4 µL, 1.500 mmol) y se agitó la reacción durante 30 minutos más a temperatura ambiente. Se diluyó la

reacción con acetato de etilo y se lavó con solución 1 M de ácido cítrico, seguida por salmuera. Se separaron los orgánicos, se secaron en sulfato de sodio y se evaporaron para proporcionar 2-cloro-N-(1,5-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-(3,3,3-trifluoropropoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (216 mg, 97 %) ESI-MS m/z calc. 492.05945, hallado 493.1 (M+1)+; tiempo de retención: 0.61 minutos.

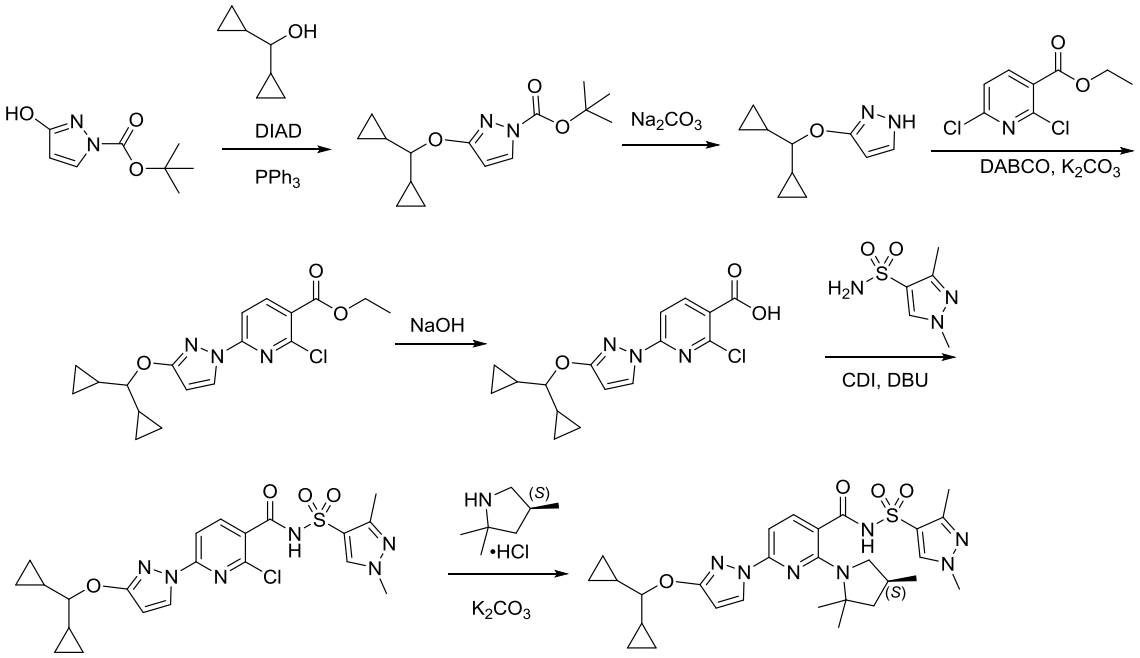
Etapa 2: N-(1,5-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-(3,3,3-trifluoropropoxi)pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida



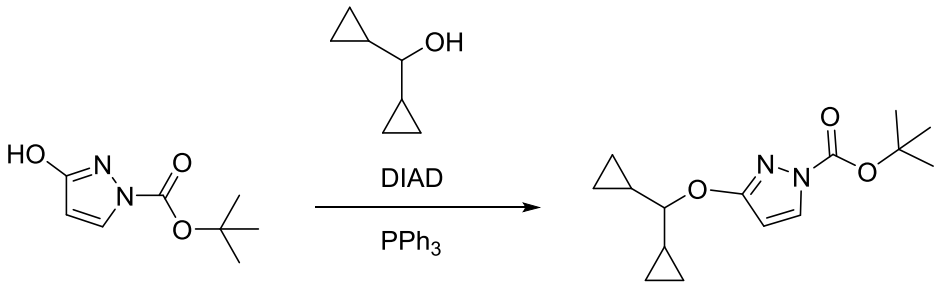
Se combinó 2-cloro-N-(1,5-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-(3,3,3-trifluoropropoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (aproximadamente 100 mg, 0.2 mmol), (4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidina (sal de clorhidrato) (aproximadamente 91 mg, 0.60 mmol) y carbonato de potasio (aproximadamente 141 mg, 1.0 mmol) en DMSO (500.0 µL) y se calentó a 130 °C durante 16 horas. Se diluyó la reacción con agua (3 mL) y se agitó durante 20 minutos. Se formó un sólido y se decantó el líquido acuoso. Se disolvió el sólido en acetato de etilo y se lavó con solución 1 M de ácido cítrico, luego salmuera. Se secaron los orgánicos en sulfato de sodio y se evaporaron. El material bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-10 % de metanol en diclorometano para proporcionar N-(1,5-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-(3,3,3-trifluoropropoxi)pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida (51 mg, 44 %) ESI-MS m/z calc. 569.20, hallado 570.3 (M+1)+; tiempo de retención: 1.89 minutos.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.36 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.22 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.83 (qt, J = 11.5, 5.9 Hz, 2H), 2.59 - 2.53 (m, 1H), 2.46 - 2.37 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.26 - 2.10 (m, 1H), 1.88 (dd, J = 11.9, 5.5 Hz, 1H), 1.55 (d, J = 11.1 Hz, 6H), 1.42 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 0.81 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

Síntesis de 6-[3-(diciclopropilmetoxi)pirazol-1-il]-*N*-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-2-[(4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida (Compuesto 48)



Etapa 1: 3-(diciclopropilmetoxi)pirazol-1-carboxilato de terc-butilo

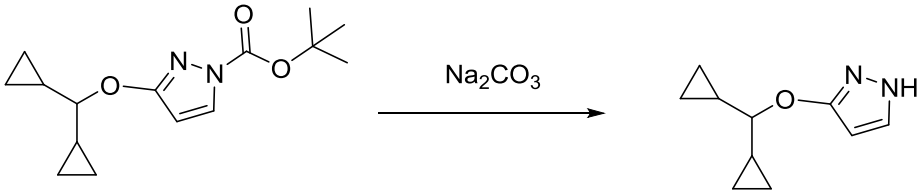


Se disolvió diciclopropilmetanol (aproximadamente 468.9 mg, 4.180 mmol), 3-hidroxipirazol-1-carboxilato de terc-butilo (700 mg, 3.800 mmol) y PPh3 (aproximadamente 1.296 g, 4.940 mmol) en THF (19.00 mL) y se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. Se agregó por goteo DIAD (aproximadamente 998.9 mg, 956.8 µL, 4.940 mmol) mediante jeringa, la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante el transcurso de una hora y luego se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente, y 2 horas a 60 °C. El solvente se retiró a presión reducida. Luego se disolvió el aceite restante en 60 mL de acetato de etilo y se lavó con 50 mL de NaOH 1 N. Se extrajo adicionalmente la capa acuosa con acetato de etilo (2x40 mL) y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se concentraron. Luego se purificó el material en bruto mediante cromatografía en gel de sílice, con un gradiente 0-40 % de acetato de etilo en hexanos. Se combinaron las fracciones que contenían el producto deseado y se concentraron para proporcionar 3-(diciclopropilmetoxi)pirazol-1-

carboxilato de terc-butilo (483 mg, 46 %). ESI-MS m/z calc. 278.16306, hallado 279.3 (M+1)+; tiempo de retención: 2.11 minutos.

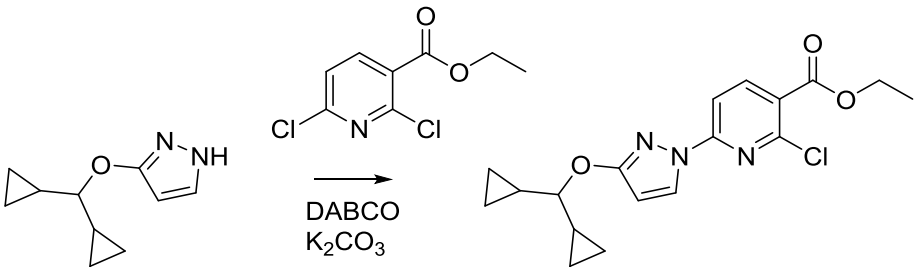
^{1}H NMR (400 MHz, DMF) δ 8.02 (dd, J = 3.1, 0.9 Hz, 1H), 6.07 (dd, J = 3.1, 0.9 Hz, 1H), 3.80 (td, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 1.53 (d, J = 1.0 Hz, 9H), 1.23 - 1.04 (m, 2H), 0.59 - 0.27 (m, 8H).

Etapa 2: 3-(diciclopropilmetoxi)-1H-pirazol.



A 3-(diciclopropilmetoxi)pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (470 mg, 1.689 mmol) en 1,2-dimetoxietano (5.875 mL) se le agregó carbonato de sodio (537 mg, 5.067 mmol) en agua (2.5 mL) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 16 horas en un vial con tapa roscada. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL). Se separaron los orgánicos y se extrajo la capa acuosa con 2 x 25 ml de acetato de etilo. Se lavaron los orgánicos combinados con salmuera, se secaron en sulfato de sodio, luego se concentraron para proporcionar un aceite incoloro, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. 3-(diciclopropilmetoxi)-1H-pirazol (230 mg, 76 %) ESI-MS m/z calc. 178.11061, hallado 179.1 (M+1)+; tiempo de retención: 1.32 minutos.

Etapa 3: 2-cloro-6-[3-(diciclopropilmetoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilato de etilo

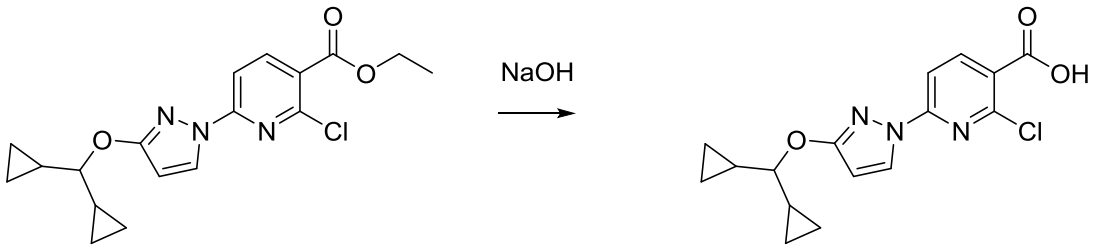


Se cargó un matraz de fondo redondo en nitrógeno con 3-(diciclopropilmetoxi)-1H-pirazol (226 mg, 1.268 mmol) , 2,6-dicloropiridin-3-carboxilato de etilo (280 mg, 1.272 mmol) , K_2CO_3 (264 mg, 1.910 mmol) (molido recientemente en un mortero) y DMF anhidra (2.100 mL). Se agregó DABCO (26 mg, 0.2318 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante 16 horas. La

mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml) y se separaron las dos fases. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (2 x 30 mL) y se lavaron los extractos combinados con salmuera y se secaron en sulfato de sodio, luego de lo cual se retiró el solvente a presión reducida. El material se sometió a cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con un gradiente de 0-30 % de acetato de etilo en hexanos. Se combinaron las fracciones puras y se retiraron los solventes a presión reducida para proporcionar un sólido blanco; 2-cloro-6-[3-(diciclopropilmetoxi)pirazol-1-il] piridin-3-carboxilato de etilo (210 mg, 46 %) ESI-MS m/z calc. 361.11932, hallado 362.3 (M+1)+; tiempo de retención: 0.82 minutos.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.48 - 8.31 (m, 2H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.34 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.27 - 1.14 (m, 2H), 0.60 - 0.35 (m, 8H).

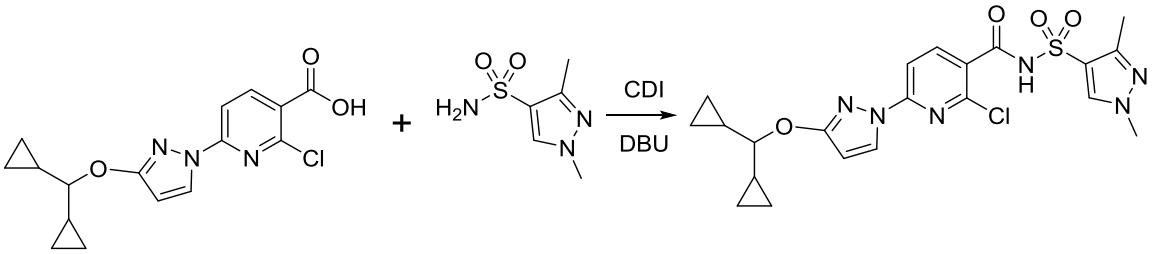
Etapa 4: Ácido 2-cloro-6-[3-(diciclopropilmetoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxílico



A una solución de 2-cloro-6-[3-(diciclopropilmetoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilato de etilo (5 g, 13.82 mmol) en THF (35.00 mL) y MeOH (15.00 mL) se le agregó NaOH (aproximadamente 13.82 mL de 2 M, 27.64 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla se acidificó mediante adición lenta de HCl (aproximadamente 27.64 mL de 1 M, 27.64 mmol) y se extrajo la mezcla con EtOAc (125 mL). Se separó la fase acuosa y se lavó la fase orgánica con 75 mL de salmuera, se secó en MgSO4, se filtró y se concentró al vacío. El producto fue un sólido blancuzco utilizado sin purificación adicional. Ácido 2-cloro-6-[3-(diciclopropilmetoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxílico (4.5 g, 98 %). ESI-MS m/z calc. 333.088, hallado 334.0 (M+1)+; tiempo de retención: 1.81 minutos.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.60 (s, 1H), 8.41 - 8.34 (m, 2H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 3.88 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 1.29 - 1.12 (m, 2H), 0.59 - 0.38 (m, 8H).

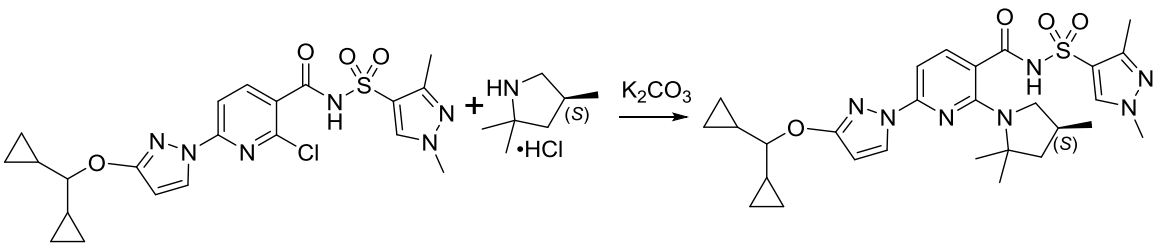
Etapa 5: 2-cloro-6-[3-(diciclopropilmetoxi)pirazol-1-il]-*N*-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-piridin-3-carboxamida



A un ácido 2-cloro-6-[3-(diciclopropilmetoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxílico (4.5 g, 13.48 mmol) en THF (45 mL) se le agregó lentamente CDI (2.4 g, 15 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Al éster activado se le agregó 1,3-dimetilpirazol-4-sulfonamida (2.6 g, 14.84 mmol) por partes, seguida por DBU (2.4 mL, 16 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura durante una hora. A la mezcla de reacción se le agregó lentamente ácido cítrico (10.4 g, 54.1 mmol) en agua (90 mL). Se extrajo la mezcla con EtOAc (120 mL) y se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice ISCO de 120 g eluyendo con 0–100 % de EtOAc/hexanos, lo que proporcionó 2-cloro-6-[3-(diciclopropilmetoxi)pirazol-1-il]-*N*-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-piridin-3-carboxamida (5.3 g, 80 %). ESI-MS m/z calc. 490.119, hallado 491.1 (M+1)+; tiempo de retención: 2.57 minutos.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.71 (s, 1H), 8.52 - 8.25 (m, 2H), 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 3.87 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.26 - 1.14 (m, 2H), 0.55 - 0.40 (m, 8H).

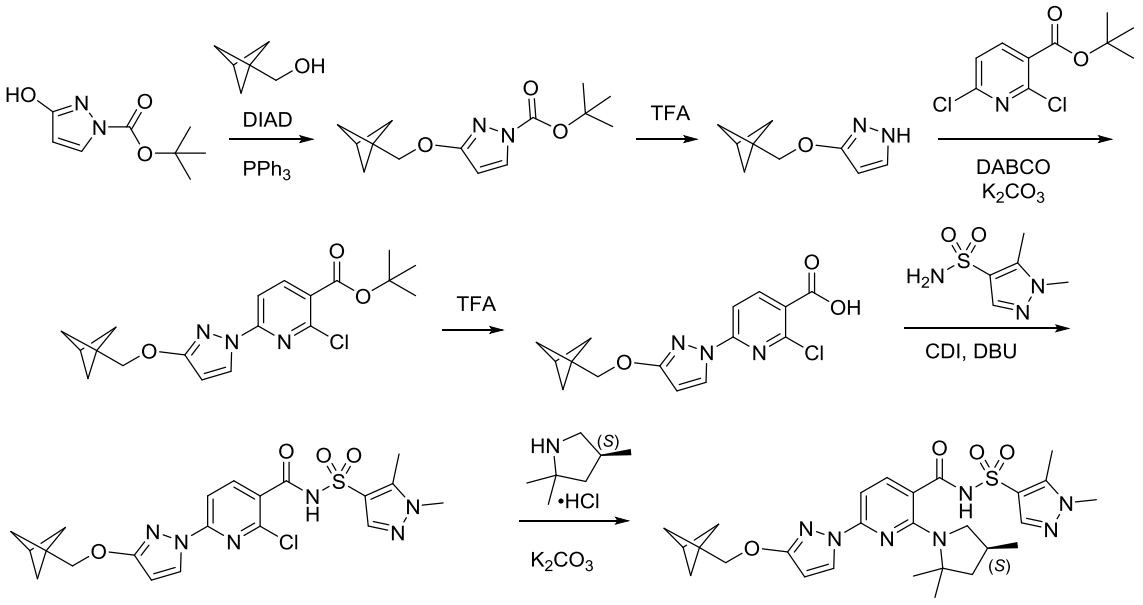
Etapa 6: 6-[3-(diciclopropilmetoxi)pirazol-1-il]-*N*-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-2-[(4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida



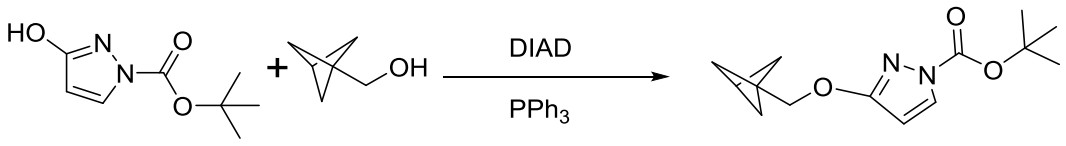
A una solución de 2-cloro-6-[3-(diciclopropilmetoxi)pirazol-1-il]-*N*-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-piridin-3-carboxamida (5.2 g, 10.59 mmol) y (4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidina (sal de clorhidrato) (3.65 g, 24.39 mmol) en NMP (25 mL) y 1,2-dietoxyetano (5 mL) se le agregó carbonato de potasio (7.32 g, 53.0 mmol). Se calentó la suspensión a 130 ºC durante 20 horas. La suspensión de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregó lentamente a una solución de HCl agitada rápidamente (18 mL de 6 M, 108 mmol) en agua helada (150 mL), lo que proporcionó una suspensión blancuzca. Se recogió el precipitado y se lavó tres veces con 10 mL de agua. El sólido se secó al aire durante una hora. Se disolvió el sólido en 150 mL de EtOAc y se lavó con 100 mL de HCl 1 M y 100 mL de salmuera. La fase orgánica se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío, lo que proporcionó un sólido blancuzco. El sólido se disolvió en 20 mL de acetonitrilo y se sometió a cromatografía en una columna ISCO de fase inversa de 415 g eluyendo con 5–100 % de acetonitrilo/agua. Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron al vacío. El producto se volvió a someter a cromatografía en una columna de gel de sílice ISCO de 80 g con elución con 0–100 % de EtOAc/hexanos. Se recolectaron las fracciones puras y se concentraron al vacío, lo que proporcionó un sólido blancuzco. El sólido se secó al vacío a 45 ºC durante cuatro horas para proporcionar 6-[3-(diciclopropilmetoxi)pirazol-1-il]-*N*-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-2-[(4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida (4.1 g, 68 %). ESI-MS m/z calc. 567.26276, hallado 567.0 (M+1)+; tiempo de retención: 3.06 minutos.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.34 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.16 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.84 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.55 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.41 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.18 (dq, J = 11.5, 6.1 Hz, 1H), 1.87 (dd, J = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 1.54 (d, J = 10.8 Hz, 6H), 1.41 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 1.18 (dtd, J = 12.9, 8.0, 5.1 Hz, 2H), 0.81 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.56 - 0.38 (m, 8H).

Síntesis de 6-[3-(3-biciclo[1.1.1]pentanilmetoxi)pirazol-1-il]-*N*-(1,5-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-2-[(4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida (Compuesto 23)

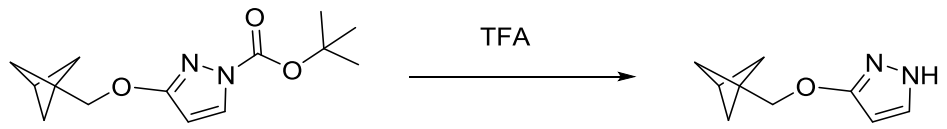


Etapa 1: 3-(3-biciclo[1.1.1]pentanilmetoxi)pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo



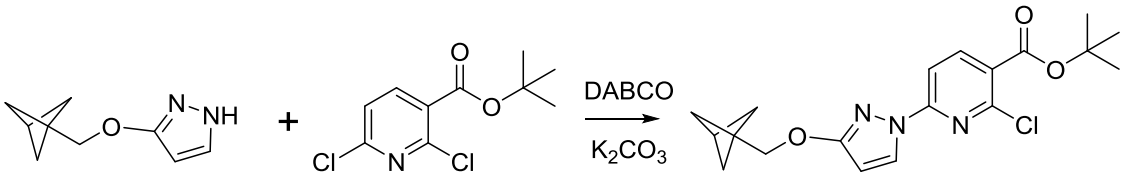
Una solución de 3-biciclo[1.1.1]pentanilmetanol (0.23 g, 2.3 mmol), 3-hidroxipirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.42 g, 2.3 mmol) y trifenilfosfina (0.66 g, 2.5 mmol) en THF (12 mL) se enfrió en un baño de hielo y se le agregó lentamente *N*-isopropoxicarboniliminocarbamato de isopropilo (0.49 mL, 2.5 mmol). Se dejó que la reacción se calentara lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante tres días. Se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, se secó en sulfato de sodio y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con 0-40 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 3-(3-biciclo[1.1.1]pentanilmetoxi)pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite incoloro (0.40 g, 66 %) ESI-MS *m/z* calc. 264.15, hallado 265.2 (M+1)+; tiempo de retención: 0.79 minutos.

Etapa 2: 3-({biciclo[1.1.1]pentan-1-il}metoxi)-1*H*-pirazol



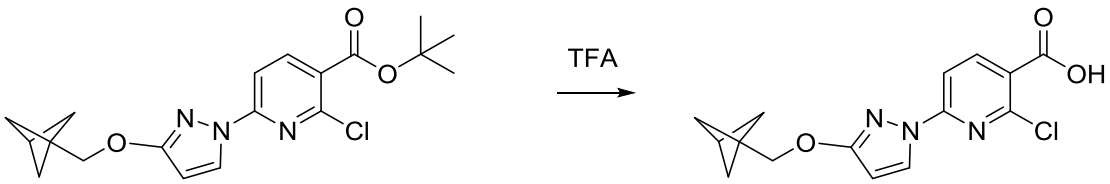
Una solución de 3-(3-biciclo[1.1.1]pentanilmetoxi)pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.40 g, 1.513 mmol) y ácido trifluoroacético (583 µL, 7.57 mmol) en diclorometano (3 mL) se agitó durante cuatro horas. Las sustancias volátiles se retiraron al vacío y el residuo se basificó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. Se secaron los extractos combinados sobre sulfato de sodio y se evaporaron para proporcionar 3-({biciclo[1.1.1]pentan-1-il}metoxi)-1*H*-pirazol como un aceite incoloro (0.23 g, 93 %) ESI-MS m/z calc. 164.09, hallado 165.1 (M+1)+; tiempo de retención: 0.45 minutos.

Etapa 3: 6-[3-(3-biciclo[1.1.1]pentanilmetoxi)pirazol-1-il]-2-cloro-piridin-3-carboxilato de *terc*-butilo



Se agitó una mezcla de 3-(3-biciclo[1.1.1]pentanilmetoxi)-1*H*-pirazol (0.23 g, 1.4 mmol), 2,6-dicloropirdina-3-carboxilato de *terc*-butilo (0.35 g, 1.4 mmol), carbonato de potasio (0.23 g, 1.7 mmol) y 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (32 mg, 0.29 mmol) en DMSO (7 mL) a temperatura ambiente durante 16 horas. Se diluyó la reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y agua, se secaron en sulfato de sodio y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con 0-5 % de metanol en diclorometano para proporcionar 6-[3-(3-biciclo[1.1.1]pentanilmetoxi)pirazol-1-il]-2-cloro-piridin-3-carboxilato *terc*-butilo (0.45 g, 85 %) ESI-MS m/z calc. 375.13, hallado 376.2 (M+1)+; tiempo de retención: 0.93 minutos.

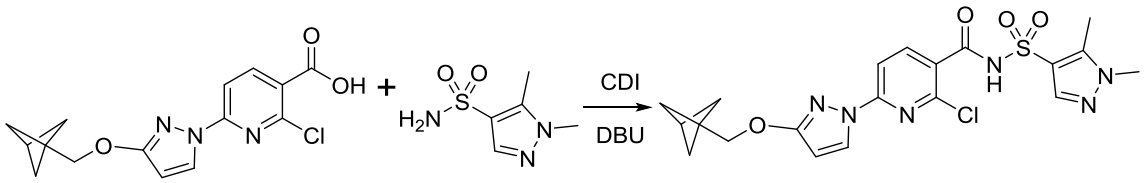
Etapa 4: Ácido 6-[3-(3-biciclo[1.1.1]pentanilmetoxi)pirazol-1-il]-2-cloro-piridin-3-carboxílico



Una solución de 6-[3-(3-biciclo[1.1.1]pentanilmetoxi)pirazol-1-il]-2-cloro-piridin-3-carboxilato de *terc*-butilo (0.45 g, 1.2 mmol) y ácido trifluoroacético (0.95 mL, 12 mmol) en diclorometano (6 mL) se agitó durante cuatro horas. Se evaporó el solvente y el residuo se recogió en acetonitrilo. El solvente se

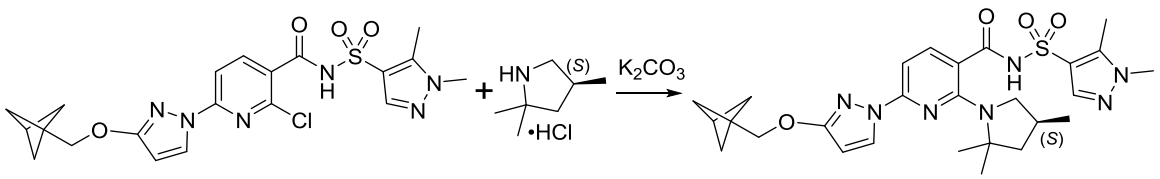
evaporó para proporcionar ácido 6-[3-(3-biciclo[1.1.1]pentanilmetoxi)pirazol-1-il]-2-cloro-piridin-3-carboxílico como un sólido incoloro (0.38 g, 100 %) ESI-MS m/z calc. 319.07, hallado 320.1 (M+1)+; tiempo de retención: 0.69 minutes ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.50 – 8.34 (m, 2H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.54 (s, 1H), 1.81 (s, 6H).

Etapa 5: 6-[3-(3-biciclo[1.1.1]pentanilmetoxi)pirazol-1-il]-2-cloro-*N*-(1,5-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-piridin-3-carboxamida



Una solución de ácido 6-[3-(3-biciclo[1.1.1]pentanilmetoxi)pirazol-1-il]-2-cloro-piridin-3-carboxílico (0.12 g, 0.3753 mmol) y carbonildiimidazol (aproximadamente 73 mg, 0.45 mmol) en THF (1.9 mL) se agitó durante 30 minutos, y se agregó 1,5-dimetilpirazol-4-sulfonamida (aproximadamente 85 mg, 0.49 mmol) y diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (aproximadamente 68 mg, 67 µL, 0.45 mmol). Después de 16 horas, se diluyó la reacción con ácido cítrico acuoso 1 M y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se evaporaron para proporcionar 6-[3-(3-biciclo[1.1.1]pentanilmetoxi)pirazol-1-il]-2-cloro-*N*-(1,5-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-piridin-3-carboxamida en bruto que se utilizó en la segunda etapa tal como se encontraba (0.19 g, 106 %) ESI-MS m/z calc. 476.10, hallado 477.2 (M+1)+; tiempo de retención: 0.68 minutos.

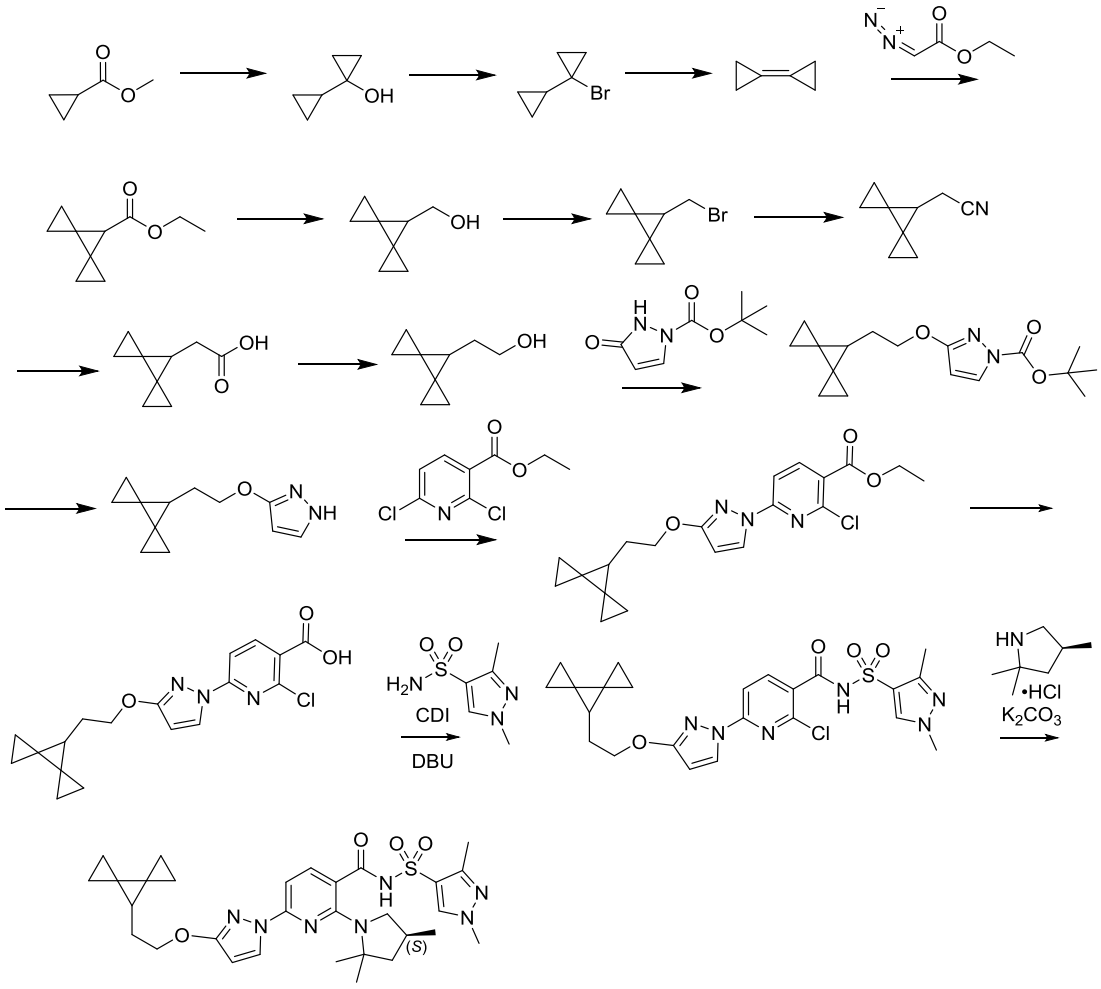
Etapa 6: 6-[3-(3-biciclo[1.1.1]pentanilmetoxi)pirazol-1-il]-*N*-(1,5-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-2-[(4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida



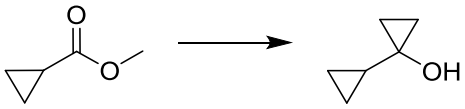
Una mezcla de 6-[3-(3-biciclo[1.1.1]pentanilmetoxi)pirazol-1-il]-2-cloro-*N*-(1,5-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-piridin-3-carboxamida (aproximadamente 0.18 g, 0.38 mmol), (4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidina (sal de clorhidrato) (aproximadamente 160 mg, 1.1 mmol) y carbonato de potasio (aproximadamente 320 mg, 2.3 mmol) en DMSO (1.9 mL) se agitó a 130 °C durante 16 horas. Se filtró la reacción y se

purificó mediante HPLC-MS de fase inversa (30 %–99 % de acetonitrilo/agua (HCl 5 mM)) para proporcionar 6-[3-(3-biciclo[1.1.1]pentanilmetoxi)pirazol-1-il]-*N*-(1,5-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-2-[(4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida (90 mg, 42 %) ESI-MS m/z calc. 553.25, hallado 554.5 (M+1)+; tiempo de retención: 2.11 minutos. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.19 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.12 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.62 – 2.52 (m, 5H), 2.40 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 2.27 – 2.11 (m, 1H), 1.87 (dd, J = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 1.80 (s, 6H), 1.55 (d, J = 15.0 Hz, 6H), 1.43 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.80 (d, J = 6.2 Hz, 3H)

Síntesis de *N*-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-(2-diespiro[2.0.2.1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]-2-[(4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida (Compuesto 56)



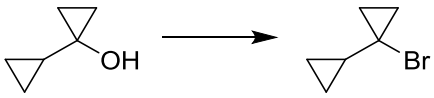
Etapa 1: 1-ciclopropilciclopropanol



A una solución de ciclopropanocarboxilato de metilo (75 g, 749.1 mmol) en éter (450 mL) se le agregó isopropóxido de titanio(IV) (55.3 mL, 187.4 mmol). A la mezcla se le agregó lentamente bromuro de etilmagnesio (1.6 L de 1 M, 1.60 mol) en el transcurso de 2 horas. La adición es exotérmica y se controla al monitorear la velocidad de adición y mediante el uso de un baño refrigerante. La temperatura de reacción se mantuvo entre 21-26 ºC durante la adición. La mezcla se agitó durante 2 horas más a temperatura ambiente. Luego de 2 horas, la mezcla se enfrió a -5 ºC mediante el uso de acetona/baño de hielo seco y se inactivó lentamente con ácido sulfúrico (970 g de 10 % p/p, 990 mmol). La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo seco/acetona para mantener al recipiente de reacción por debajo de 0 ºC durante la inactivación. A medida que procedía la inactivación, se formó un sólido gris/violeta. Luego de la adición completa de ácido sulfúrico acuoso, el sólido nunca se incorporó a la solución. La mezcla se agitó a 0 ºC durante 1 hora. El precipitado se filtró a través de celite mediante el uso de un medio poroso y el precipitado se lavó con éter dietílico (900 mL). El filtrado se transfirió a un embudo separador y se lavó la fase orgánica con salmuera (1 L), bicarbonato de sodio saturado (1 L) y salmuera (1 L). Se secó la fase orgánica en sulfato de magnesio, se filtró a través de celite y se evaporó el solvente al vacío a 100 torr y se fijó el baño de agua a 20 ºC. El producto bruto se almacenó a -23 ºC durante la noche y se utilizó sin purificación adicional. Se halló que el 1-ciclopropilciclopropanol (61 g, 83 %) contenía ~50 % de solvente (THF e iPrOH) y se utilizó tal como se encontraba en la siguiente etapa.

^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 1.32 (tt, J = 8.2, 5.1 Hz, 1H), 0.71 - 0.61 (m, 2H), 0.51 - 0.43 (m, 2H), 0.43 - 0.33 (m, 2H), 0.23 - 0.14 (m, 2H).

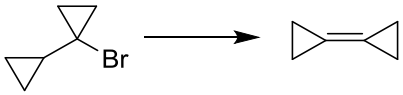
Etapa 2: 1-bromo-1-ciclopropil-ciclopropano



Se enfrió una solución de trifenilfosfina (56.1 g, 213.9 mmol) en DCM (200 mL) a -10 °C. Se agregó una solución de bromo (11.0 mL, 214 mmol) en DCM (40 mL) y la reacción se agitó a -10 °C durante 15 minutos más. La reacción se enfrió luego a -30 °C y se agregó piridina (3.3 mL, 41 mmol). Se agregó por goteo una solución de 1-ciclopropilciclopropanol (20.0 g, 204 mmol), piridina (17.3 mL, 214 mmol)

y DCM (100 mL) y se mantuvo al mismo tiempo una temperatura entre -15 °C y -20 °C. Luego de 30 minutos, se completó la adición y se dejó calentar gradualmente la reacción a ta. El análisis ^{1}H NMR mostró parte del producto. La reacción se dejó agitar a 40 °C durante la noche. El análisis GCMS mostró 89 % de producto. La reacción se enfrió a ta y luego se inactivó con agua (100 mL). Se agitó la reacción durante 10 minutos y luego se separaron las fases. Luego se lavó la fase orgánica con HCl 1 M (102 mL), bicarbonato de sodio sat. (50 mL), se secó en sulfato de sodio y se concentró (30 °C/vacío interno ~300 torr) para extraer la mayoría del DCM. La mezcla de reacción en bruto se destiló (40 °C/20 torr) para proporcionar el producto (aproximadamente 50 g). El residuo sólido (Ph_3PO y producto) se volvió a calentar y se destiló (50 - 60 °C/20 torr) para proporcionar 60.4 g. Luego de combinar los que anteceden y enjuagar con DCM, la concentración proporcionó 21.5 g (65 % de rendimiento) de un líquido incoloro turbio. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 5.30 (s, 1H), 1.61 (tt, J = 8.2, 5.0 Hz, 1H), 1.07 - 1.02 (m, 2H), 0.78 - 0.66 (m, 2H), 0.67 - 0.51 (m, 2H), 0.35 - 0.21 (m, 2H).

Etapa 3: ciclopropilidenociclopropano

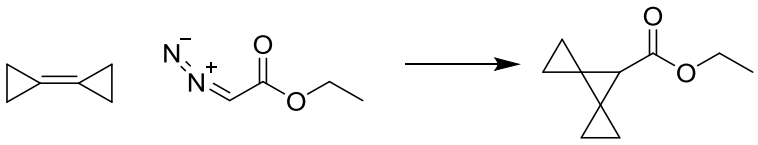


Una solución de terc-butóxido de potasio (16.7 g, 148.8 mmol) en DMSO (100 mL) se agitó a TA en un matraz de RB de 3 bocas de 250 mL. Se agregó por goteo 1-bromo-1-ciclopropil-ciclopropano (20.0 g, 124.2 mmol), la reacción se oscureció inmediatamente y luego se tornó marrón. La reacción fue levemente exotérmica (se mantuvo la temperatura de 18 °C a 22 °C mediante el uso de un baño de agua helada). Luego de 10 minutos se completó la adición. Se retiró el baño de agua helada y se dejó agitar la reacción a TA. Luego de 90 minutos, el análisis ^{1}H NMR mostró que la reacción estaba prácticamente completa. La mezcla de reacción se destiló al vacío mediante el uso de una destilación de balón a balón. La destilación se produjo de 60 °C a 80 °C entre 40 y 100 torr. El destilado se recogió lentamente en el receptor para proporcionar 18.2 g (~95 % para olefina/t-BuOH combinados) de un líquido incoloro que se analizó mediante ^{1}H NMR para el contenido (7.28 gramos de olefina) junto con t-BuOH.

El destilado se lavó adicionalmente con agua (5 x 10 mL). Se agregó DCM (10 mL) y se separaron las fases de reacción con cada lavado. Se secaron las capas orgánicas en sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron para proporcionar 17.30 g (con 7.30 g de producto; 73 %) como un líquido incoloro

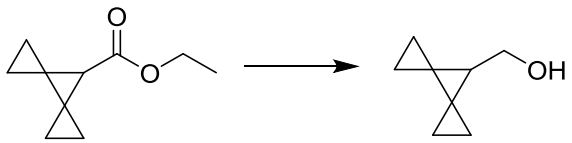
(solución). ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 1.19 (s, 8H). La ^{1}H NMR confirmó la presencia de DCM y una pequeña cantidad de terc-butanol.

Etapa 4: Diespiro[2.0.2.1]heptano-7-carboxilato de etilo



A una solución de ciclopropilidenociclopropano (49.5 g, 617.8 mmol) en DCM (110 mL) a 0 ºC en atmósfera de nitrógeno se le agregó acetato de rodio(II) (4.2 g, 9.503 mmol). A la mezcla a 0 ºC se le agregó 2-diazoacetato de etilo (106.8 mL, 1.016 mol) mediante el uso de una bomba de jeringa fijada a una velocidad de adición de 0.02 mL/min (1.2 mL/hr). La adición fue continua durante 89 horas. La mezcla de reacción en bruto se filtró a través de un tapón de sílice y se lavó 3X con 150 mL de DCM. Se retiraron los materiales volátiles al vacío, lo que proporcionó un aceite amarillo oscuro, que contenía DCM al 20 %, (E)-but-2-enodioato de dietilo y (Z)-but-2-enodioato de dietilo como subproductos. Diespiro[2.0.2.1]heptano-7-carboxilato de etilo (100 g, 97 %), ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 4.13 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.23 (s, 1H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.08 - 0.93 (m, 4H), 0.90 - 0.82 (m, 2H), 0.77 (ddd, J = 8.2, 5.0, 3.5 Hz, 2H).

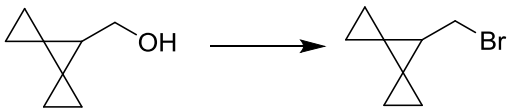
Etapa 5: diespiro[2.0.2.1]heptan-7-il}metanol



A una suspensión de $LiAlH_4$ (7.8 g, 200.2 mmol) en éter dietílico (300 mL) enfriada con un baño de hielo se le agregó lentamente diespiro[2.0.2.1]heptano-7-carboxilato (10.77 g, 64.79 mmol). La mezcla se dejó calentar a reflujo leve durante la adición y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 1 hora. Mediante ^{1}H NMR se determinó que la reacción había finalizado. La reacción se enfrió con un baño de hielo y se inactivó lentamente con la adición de agua (8.0 mL, 440 mmol), seguida por hidróxido de sodio (8.0 mL de 2 M, 16 mmol) y luego agua (24.0 mL, 1.33 mol). La suspensión amarillo claro se filtró sobre celite y se lavó 3X con 150 mL de MTBE. El filtrado se concentró al vacío, lo que proporcionó 8.87 g de un aceite transparente. {diespiro[2.0.2.1]heptan-7-il}metanol (8.87 g, 110 %).

^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 3.71 (dd, J = 6.7, 5.5 Hz, 2H), 1.76 - 1.65 (m, 1H), 1.46 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 0.87 (q, J = 1.9 Hz, 4H), 0.72 - 0.61 (m, 2H), 0.60 - 0.50 (m, 2H).

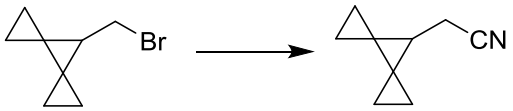
Etapa 6: 7-(bromometil)diespiro[2.0.2.1]heptano



Un matraz de 1000 mL de RB de 3 bocas se equipó con un agitador mecánico, un baño refrigerante, un embudo de adición, una sonda de temperatura J-Kem y una entrada/salida de nitrógeno. El recipiente se cargó en una atmósfera de nitrógeno con trifenilfosfina (102.7 mL, 443.2 mmol) y diclorometano (1 L), lo que proporcionó una solución incolora transparente. Se comenzó a agitar y se cargó al baño refrigerante con acetona. Se agregó hielo seco por partes hasta obtenerse una temperatura del recipiente de -15 °C. Se cargó el embudo de adición con una solución de bromo (22.82 mL, 443.0 mmol) en diclorometano (220 mL, 10 mL/g) que luego se agregó por goteo durante 1 hora. Se agregó por partes hielo seco durante la adición para mantener la temperatura del recipiente en -15 °C. Luego de completar la adición, la suspensión amarillo claro se continuó agitando a -15 °C durante 15 minutos, y en este momento se enfrió la suspensión a -30 °C. El embudo de adición se cargó con una solución de diespiro[2.0.2.1]heptan-7-ilmetanol (50 g, 402.6 mmol), piridina (35.82 mL, 442.9 mmol) y diclorometano (250 mL, 5 mL/g). Luego se agregó la solución amarillo claro por goteo durante 1.5 horas, manteniendo la temperatura del recipiente en -30 °C. La mezcla de reacción amarillo claro transparente resultante se dejó calentar lentamente hasta una temperatura del recipiente de -5°C y luego se siguió agitando a -5°C durante 1 hora. Se retiró una alícuota y se diluyó con hexano, lo que produjo la formación de un precipitado. La suspensión se filtró a través de un tapón de celite. El filtrado transparente se concentró a presión reducida (temperatura del baño de agua de 20 °C) para proporcionar un aceite amarillo transparente. El análisis ^{1}H NMR indicó que no había ningún material inicial restante. Se determinó la finalización de la reacción mediante la desaparición del doblete de material inicial a 3.71 ppm y la aparición del doblete de producto a 3.49 ppm. La mezcla de reacción se vertió en hexano (2000 mL), lo que produjo la formación de un precipitado. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se filtró a través de un embudo Buchner de vidrio poroso con una capa de 20 mm de Celite. El filtrado transparente se concentró a presión reducida (temperatura del baño de agua de 20 °C) para proporcionar un aceite amarillo con algunos precipitados presentes. El aceite se

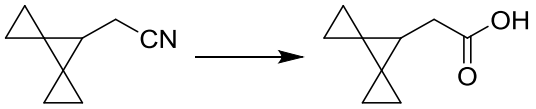
diluyó con hexano, se dejó reposar a temperatura ambiente durante 15 minutos y luego se filtró a través de un embudo Buchner de vidrio poroso con una capa de 20 mm de Celite. El filtrado transparente se concentró a presión reducida (temperatura del baño de agua de 20 °C) para proporcionar 7-(bromometil)diespiro[2.0.24.13]heptano (70 g, 93 %)^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 3.49 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 1.90 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 1.06 - 0.84 (m, 4H), 0.71 (ddd, J = 9.1, 5.1, 4.0 Hz, 2H), 0.54 (dddd, J = 8.6, 4.8, 3.8, 1.0 Hz, 2H). como un aceite amarillo oscuro (70 g, 0.374 mol, 93 % de rendimiento).

Etapa 7: 2-diespiro[2.0.2.1]heptan-7-ilacetonitrilo



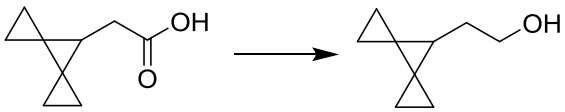
Un matraz de 1000 mL de RB de 3 bocas se equipó con un agitador mecánico, un baño refrigerante utilizado como contención secundaria, una sonda de temperatura J-Kem y una entrada/salida de nitrógeno. El recipiente se cargó en atmósfera de nitrógeno con 7-(bromometil)diespiro[2.0.2.1]heptano (35 g, 187.1 mmol) y dimetilsulfóxido (245 mL), lo que proporcionó una solución ámbar transparente. Se comenzó la agitación y se registró la temperatura del recipiente a 19 °C. Luego se cargó el recipiente con cianuro de sodio (11.46 g, 233.8 mmol) agregado como sólido en una parte, lo que produjo una solución oscura y una exotermia gradual a 49 °C en el transcurso de 15 minutos. Luego de unos pocos minutos, comenzó a disminuir la temperatura del recipiente y se siguió agitando la mezcla a temperatura ambiente durante la noche (alrededor de 15 horas). La mezcla de reacción oscura se inactivó con solución saturada helada de carbonato de sodio (500 mL), luego se transfirió a un embudo de separación y se dividió con éter dietílico (500 mL). La orgánica se retiró y la acuosa residual se extrajo con éter dietílico (2 x 250 mL). La orgánica combinada se lavó con agua (500 mL), se secó en sulfato de sodio (200 g) y luego se filtró a través de un embudo Buchner de vidrio poroso. El filtrado ámbar transparente se concentró a presión reducida (temperatura del baño de agua de 20 °C) para proporcionar 2-diespiro[2.0.2.1]heptan-7-ilacetonitrilo (21 g, 84 %) ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 2.42 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 1.69 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 1.02 - 0.88 (m, 4H), 0.79 - 0.70 (m, 2H), 0.66 - 0.55 (m, 2H) como un aceite ámbar oscuro transparente (21 g, 0.158 mol, 84 % de rendimiento).

Etapa 8: ácido 2-diespiro[2.0.2.1]heptan-7-ilacético



Un matraz RB de 3 bocas de 5000 mL se equipó con un agitador mecánico, una manta térmica, una sonda/controlador de temperatura J-Kem, un condensador de reflujo enfriado con agua y una entrada/salida de nitrógeno. El recipiente se cargó luego en atmósfera de nitrógeno con 2-diespiro[2.0.2.1]heptan-7-ilacetonitrilo (105 g, 788.3 mmol) y alcohol etílico (1.05 L), lo que proporcionó una solución ámbar transparente. Se comenzó la agitación y se registró la temperatura del recipiente a 19 °C. Luego se cargó el recipiente con hidróxido de sodio (525.5 mL de 6 M, 3.153 mol) agregado en una parte. La solución ámbar transparente resultante se calentó hasta una temperatura del recipiente de 70 °C y la condición se mantuvo durante 24 horas. Luego de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró para extraer el alcohol etílico. La acuosa residual se diluyó con agua (500 mL) y luego se transfirió a un embudo de separación y se dividió con éter dietílico (250 mL). La orgánica se retiró y la acuosa residual se extrajo con éter dietílico (250 mL). La acuosa se retiró y el pH se ajustó a pH~1 con una solución de HCl 6 Molar. La solución acuosa resultante se transfirió a un embudo de separación y se dividió con éter dietílico (500 ml). La orgánica se retiró y la acuosa residual se extrajo con éter dietílico (2 x 250 mL). La orgánica combinada se secó en sulfato de sodio (250 g) y luego se filtró a través de un embudo Buchner de vidrio poroso. El filtrado transparente se concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado, ácido 2-diespiro[2.0.2.1]heptan-7-ilacético (103 g, 86 %). ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 2.44 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.67 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 0.91 (ddd, J = 9.0, 5.2, 3.9 Hz, 2H), 0.81 (ddd, J = 8.9, 5.2, 3.9 Hz, 2H), 0.68 (ddd, J = 8.9, 5.2, 3.9 Hz, 2H), 0.50 (dddd, J = 8.9, 5.0, 3.9, 0.9 Hz, 2H). (103 g, 0.676 mol, 86 % de rendimiento) de un aceite ámbar transparente solidificado tras reposo.

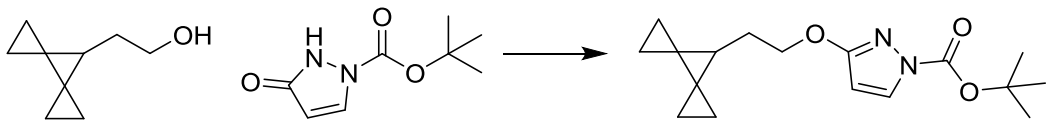
Etapa 9: 2-diespiro[2.0.2.1]heptan-7-iletanol



Un matraz de 1000 mL de RB de 3 bocas se equipó con un agitador mecánico, un baño refrigerante, un embudo de adición, una sonda de temperatura J-Kem y una entrada/salida de nitrógeno. El recipiente se cargó en atmósfera de nitrógeno con hidruro de litio-aluminio (6.483 g, 170.8 mmol). Luego se cargó el

recipiente con tetrahidrofurano en una atmósfera de nitrógeno (200 mL). Se comenzó la agitación y se registró la temperatura del recipiente a 20 °C. Se dejó agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 0.5 horas para permitir que se disolvieran los gránulos. La temperatura del recipiente de la suspensión gris resultante se registró a 24 °C. Luego se cargó el baño refrigerante con hielo triturado/agua y la temperatura del recipiente se bajó a 0 °C. El embudo de adición se cargó con una solución de ácido 2-diespiro[2.0.2.1]heptan-7-ilacético (20 g, 131.4 mmol) en tetrahidrofurano (60 mL, 3 mL/g) y se agregó por goteo la solución ámbar claro transparente durante el transcurso de 1 hora. Luego de completarse la adición, la temperatura de la suspensión marrón grisácea resultante se registró en 5 °C. Se dejó calentar la mezcla lentamente hasta temperatura ambiente y continuó agitando a TA durante 24 horas. La suspensión se enfrió a 0 °C con un baño refrigerante de hielo triturado/agua y luego se inactivó mediante la adición muy lenta por goteo de agua (6.483 mL), seguida por 15 % en peso de solución de hidróxido de sodio (6.483 mL) y luego, finalmente, con agua (19.45 mL). La temperatura del recipiente de la suspensión blanca resultante se registró a 5 °C. La suspensión se continuó agitando a ~5 °C durante 30 minutos y luego se filtró a través de un embudo Buchner de vidrio poroso con una capa de 20 mm de celite. La torta de filtración se lavó con tetrahidrofurano (2 x 150 ml) y luego se secó a presión reducida durante 15 minutos. El filtrado se secó en sulfato de sodio (250 g) y luego se filtró a través de un embudo Buchner de vidrio poroso. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 2-diespiro[2.0.2.1]heptan-7-iletanol (16.7 g, 92 %) 1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 3.63 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.68 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 1.39 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 0.90 - 0.73 (m, 4H), 0.65 (ddd, J = 8.0, 4.8, 3.5 Hz, 2H), 0.57 - 0.43 (m, 2H) como un aceite ámbar claro transparente. La NMR de protones indica 5 % en peso de tetrahidrofurano residual (0.95) 17.6 g = 16.7 g (92 % de rendimiento)

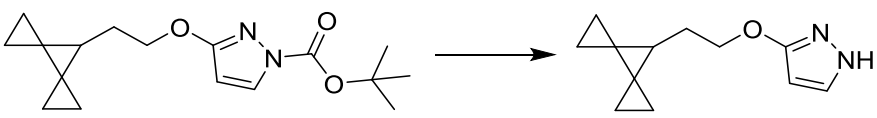
Etapa 10: 3-(2-diespiro[2.0.2.1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-carboxilato de terc-butilo



Un matraz de RB de 3 bocas de 5000 mL equipado con un agitador mecánico, una manta térmica, una sonda/controlador de temperatura J-Kem, un embudo de adición, un condensador de reflujo enfriado con agua y una salida/entrada de nitrógeno. El recipiente se cargó en atmósfera de nitrógeno con 5-oxo-1H-pirazol-2-carboxilato de terc-butilo (100 g, 542.9 mmol) y tetrahidrofurano (1200 mL), lo que proporcionó una solución amarilla clara transparente. Se comenzó la agitación y se registró la

temperatura del recipiente a 19 °C. Luego se cargó el recipiente con 2-diespiro[2.0.2.1]heptan-7-iletanol (82.54 g, 597.2 mmol) agregado puro en una parte y luego trifenilfosfina (156.6 g, 597.1 mmol), agregada como un sólido en una parte. La solución amarilla clara transparente resultante a se trató luego con azodicarboxilato de diisopropilo (120.8 g, 597.4 mmol) (líquido rojizo-anaranjado transparente) agregado puro por goteo en 60 minutos, lo que dio como resultado una exotermia gradual a 40 ºC y una solución ámbar clara transparente. La mezcla de reacción luego se calentó hasta una temperatura de recipiente de 50 °C y la condición se mantuvo durante 2 horas cuando el análisis LC/MS indicó el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción ámbar transparente se concentró a presión reducida y el aceite ámbar oscuro transparente resultante se suspendió en tolueno (800 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y en dicho tiempo un sólido (óxido de trifenilfosfina) precipitó. La suspensión espesa se filtró a través de un embudo Buchner de vidrio poroso, la torta de filtración se lavó mediante desplazamiento con tolueno (2 x 500 mL) y luego se extendió al vacío durante 30 minutos más. La torta de filtración de sólido blancuzco coincidió con la LC/MS en cuanto al óxido de trifenilfosfina. El filtrado ámbar transparente se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite ámbar claro transparente (175 g). El material se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en tapón de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 100 % de hexano a 20 % de acetato de etilo en hexano, para recoger fracciones de 50 ml. El producto eluye a alrededor de 5 % de acetato de etilo en hexano. Se combinaron las fracciones centradas y se concentraron a presión reducida para proporcionar 3-(2-diespiro[2.0.2.1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (124 g, 75 %) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.06 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.77 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 1.55 (s, 9H), 1.43 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 0.88 - 0.77 (m, 4H), 0.67 - 0.60 (m, 2H), 0.52 - 0.45 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 304.17868, hallado 305.0 (M+1)+; tiempo de retención: 2.18 minutos como un aceite amarillo claro transparente (124 g, 0.407 mol, 75 % de rendimiento) que se solidificó luego de dejarse en reposo.

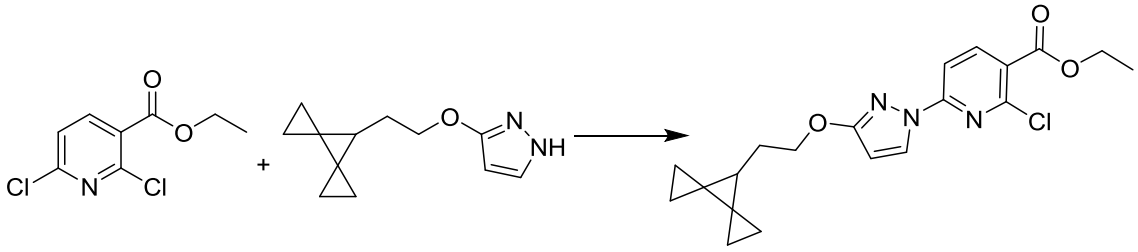
Etapa 11: 3-(2-diespiro[2.0.2.1]heptan-7-iletoxi)-1H-pirazol



Se equipó un matraz de RB de 3 bocas de 5000 mL con un agitador mecánico, una manta térmica, una sonda/controlador de temperatura J-Kem, un condensador de reflujo enfriado con agua, un embudo de

adición y una salida/entrada de nitrógeno. El recipiente se cargó en una atmósfera de nitrógeno con 3-(2-diespiro[2.0.2.1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (123 g, 404.1 mmol), diclorometano (492 mL) y alcohol metílico (492 mL), lo que proporcionó una solución amarilla clara transparente. Se comenzó la agitación y se registró la temperatura del recipiente a 19 ºC. El embudo de adición se cargó con cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (303 mL de 4 M, 1.212 mol), que se agregó luego por goteo durante 2 horas, lo que produjo una exotermia gradual a 30 ºC. La solución amarilla clara transparente resultante se calentó hasta una temperatura de recipiente de 45 ºC y la condición se mantuvo durante 2 hora, cuando el análisis LC/MS indicó que se había completado la reacción. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida. El residuo de sólido blanco restante se disolvió en éter metil terc-butílico (984 mL) y luego se transfirió a un embudo de separación y se dividió con hidróxido de sodio helado (606 mL de 2 M, 1.212 mol). Se retiró la orgánica y la acuosa residual se extrajo con éter metílico de terc-butilo (2 x 250 mL). La orgánica combinada se lavó con solución de cloruro de sodio saturada (2 x 100 mL), se secó en sulfato de sodio (150 g) y luego se filtró a través de un embudo Buchner de vidrio poroso. El filtrado amarillo claro transparente se concentró a presión reducida para proporcionar 3-(2-diespiro[2.0.2.1]heptan-7-iletoxi)-^{1}H-pirazol (77 g, 93 %) ESI-MS m/z calc. 204.12627, hallado 205.1 (M+1)+; tiempo de retención: 1.53 minutos como un aceite amarillo claro transparente (77 g, 0.377 mol, 93 % de rendimiento).

Etapa 12: 2-cloro-6-[3-(2-diespiro[2.0.2.1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilato de etilo

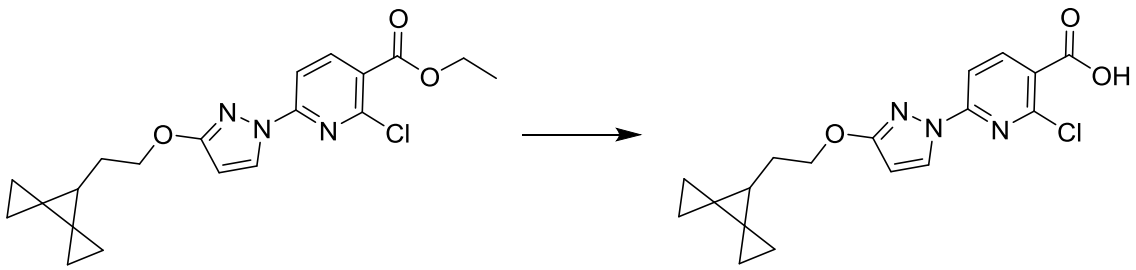


Se equipó un matraz de RB de 3 bocas de 5000 mL con un agitador mecánico, un baño refrigerante utilizado como contención secundaria, una sonda de temperatura J-Kem, un condensador de reflujo enfriado con agua, un embudo de adición y una salida/entrada de nitrógeno. El recipiente se cargó en atmósfera de nitrógeno con 3-(2-diespiro[2.0.2.1]heptan-7-iletoxi)-1H-pirazol (64.98 g, 318.1 mmol)

and N,N-dimetilformamida (840 mL), lo que proporcionó una solución amarilla clara transparente. Se comenzó la agitación y se registró la temperatura del recipiente a 17 ºC. El recipiente se cargó luego con 2,6-dicloropiridin-3-carboxilato de etilo (70 g, 318.1 mmol) agregado como un sólido en una parte. Luego se trató la solución amarilla clara transparente resultante con carbonato de potasio (57.15 g, 413.5 mmol) agregado como un sólido en una parte y después con 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (5.353 g, 47.72 mmol) agregado como un sólido en una parte. La suspensión amarilla clara resultante se dejó agitar a TA durante 24 horas.

Luego de 24 horas, un matraz de 5000 mL de RB de 3 bocas se equipó con un agitador mecánico, un baño refrigerante utilizado como contención secundaria, una sonda de temperatura J-Kem y un embudo de adición. El recipiente se cargó con agua helada (2.800 L) y se comenzó a agitar. La temperatura del recipiente se registró a 5 °C. Se cargó el embudo de adición con la mezcla de reacción, que luego se agregó en el transcurso de 1 hora, lo que produjo la formación de un precipitado y una exotermia a 15 °C. Se continuó agitando la suspensión resultante a 15 ºC durante 30 minutos y luego se filtró a través de un embudo Buchner de vidrio poroso. La torta de filtración se lavó mediante desplazamiento con agua (3 x 500 mL) y luego se secó a presión reducida en el embudo Buchner durante 2 horas. Luego se secó el material al vacío durante la noche para proporcionar (137 g) como un sólido blancuzco como el producto bruto. El material se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en tapón de gel de sílice (15:1) en un embudo Buchner de vidrio poroso, eluyendo con un gradiente de 100 % de hexano a 10 % de acetato de etilo en hexano, para recoger fracciones de 1000 mL. Se combinaron las fracciones deseadas y se concentraron a presión reducida para proporcionar 2-cloro-6-[3-(2-diespiro[2.0.2.1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilato de etilo (121 g, 98 %) ESI-MS m/z calc. 387.13498, hallado 388.1 (M+1)+; tiempo de retención: 3.57 minutos como un sólido blanco.

Etapa 13: Ácido 2-cloro-6-[3-(2-diespiro[2.0.2.1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxílico



Un matraz de RB de 3 bocas de 5000 mL equipado con un agitador mecánico, una manta térmica, una sonda/controlador de temperatura J-Kem, un embudo de adición, un condensador de reflujo enfriado con agua y una salida/entrada de nitrógeno. El recipiente se cargó en una atmósfera de nitrógeno con 2-cloro-6-[3-(2-diespiro[2.0.2.1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilato de etilo (155 g, 399.6 mmol), tetrahidrofurano (1.240 mL) y alcohol metílico (1.240 mL), lo que proporcionó una solución ámbar clara transparente. Se comenzó la agitación y se registró la temperatura del recipiente a 19 °C. El embudo de adición se cargó con hidróxido de sodio (399.6 mL de 2 M, 799.2 mmol) que se agregó luego en el transcurso de 15 minutos, lo que produjo una exotermia gradual a 27 °C. La mezcla de reacción ámbar amarilla transparente se calentó a una temperatura del recipiente de 40 °C durante 30 minutos. El análisis mediante LC/MS indicó el consumo total del material inicial. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar la mayoría del solvente orgánico. La suspensión acuosa restante se diluyó adicionalmente con agua (1000 mL). Luego se ajustó el pH a pH~1 con solución helada 2 M de HCl. La suspensión muy espesa resultante se filtró al vacío a través de un embudo Buchner de vidrio poroso. La torta de filtración se lavó mediante desplazamiento con agua (2 x 250 mL) y luego se secó a presión reducida durante 45 minutos. El material se disolvió en diclorometano (1000 mL), se transfirió a un embudo de separación y se dividió con solución saturada de cloruro de sodio (250 mL). Se extrajo el orgánico, se secó en sulfato de sodio (250 g) y luego se filtró a través de un embudo Buchner de vidrio poroso. El filtrado transparente se concentró a presión reducida para proporcionar ácido 2-cloro-6-[3-(2-diespiro[2.0.2.1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxílico (143 g, 97 %) ESI-MS m/z calc. 359.10367, hallado 360.1 (M+1)+; tiempo de retención: 2.97 minutos de un sólido blanco. El análisis de HPLC indicó 97.12 % de área.

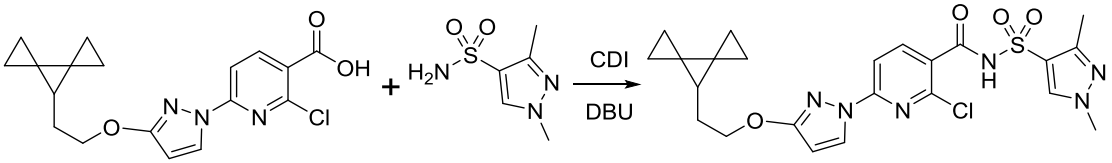
Rendimiento real: 0.9712 (143) = 138.9 g (96 % de rendimiento)

Recristalización de ácido 2-cloro-6-[3-(2-diespiro[2.0.2.1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxílico

Se disolvió 2-cloro-6-[3-(2-diespiro[2.0.2.1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxílico (143 g, 397.4 mmol) en diclorometano (1000 mL), lo que proporcionó una solución amarilla clara transparente. La solución se filtró al vacío a través de un embudo Buchner con papel Whatman para extraer cualquier impureza sólida. La solución transparente de diclorometano se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido blanco. Luego se concentró el sólido a presión reducida a partir de tolueno (1000

mL). Se volvió a concentrar el sólido resultante a presión reducida a partir de tolueno (1000 mL), lo que proporcionó un sólido blanco. Un matraz de RB de 3 bocas de 5000 mL equipado con un agitador mecánico, una manta térmica, una sonda/controlador de temperatura J-Kem, un embudo de adición, un condensador de reflujo enfriado con agua y una salida/entrada de nitrógeno. El recipiente se cargó en una atmósfera de nitrógeno con ácido 2-cloro-6-[3-(2-diespiro[2.0.2.1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxílico (143 g, 0.3974 mol) y tolueno (1430 mL) (10 mL/g), lo que proporcionó una suspensión blanca. Se comentó a agitar (rotación lenta) y la temperatura del recipiente se elevó a reflujo (110 °C), lo que proporcionó una solución amarilla clara ligeramente turbia. La solución se mantuvo a reflujo durante 15 minutos y luego se dejó enfriar muy lentamente a temperatura ambiente. El proceso de enfriamiento de 110 °C a temperatura ambiente se realizó a lo largo de un plazo de 6 horas. Comenzó a formarse un sólido cuando se registró la temperatura del recipiente a 90 °C. El material se recogió mediante filtrado al vacío en un embudo Buchner con papel Whatman. La torta de filtración se lavó mediante desplazamiento con tolueno (125 mL) y luego se extendió en el embudo Buchner durante 1 hora para proporcionar ácido 2-cloro-6-[3-(2-diespiro[2.0.2.1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxílico (113 g, 79 %) 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.59 (s, 1H), 8.56 - 8.33 (m, 2H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.24 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.82 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 1.47 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 0.95 - 0.75 (m, 4H), 0.72 - 0.58 (m, 2H), 0.60 - 0.44 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 359.10367, hallado 360.1 (M+1)+; tiempo de retención: 2.98 minutos (113 g, 0.314 mol, 79 % de recuperación) de un sólido blanco. El análisis de HPLC indicó 99.45 % de área

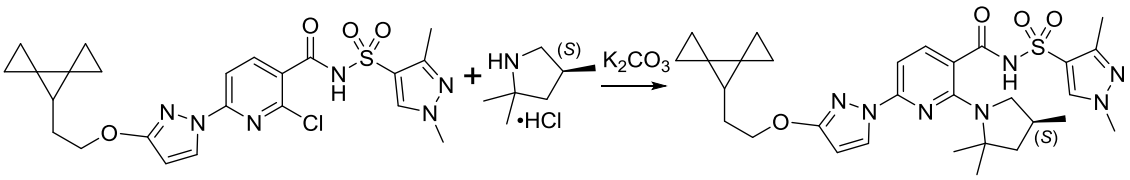
Etapa 14: 2-cloro-*N*-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-(2-diespiro[2.0.2.1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida



Se combinó ácido 2-cloro-6-[3-(2-diespiro[2.0.2.1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxílico (20 mg, 0.05559 mmol) y carbonildiimidazol (13.52 mg, 0.08338 mmol) en THF (260 µL) y se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Se agregó 1,3-dimetilpirazol-4-sulfonamida (97.4 mg, 0.5559 mmol) seguida por DBU (42.34 mg, 0.2781 mmol) y la reacción se agitó durante tres horas más. La mezcla de reacción se diluyó con ácido cítrico 1 M y se extrajo con acetato de etilo. Los orgánicos

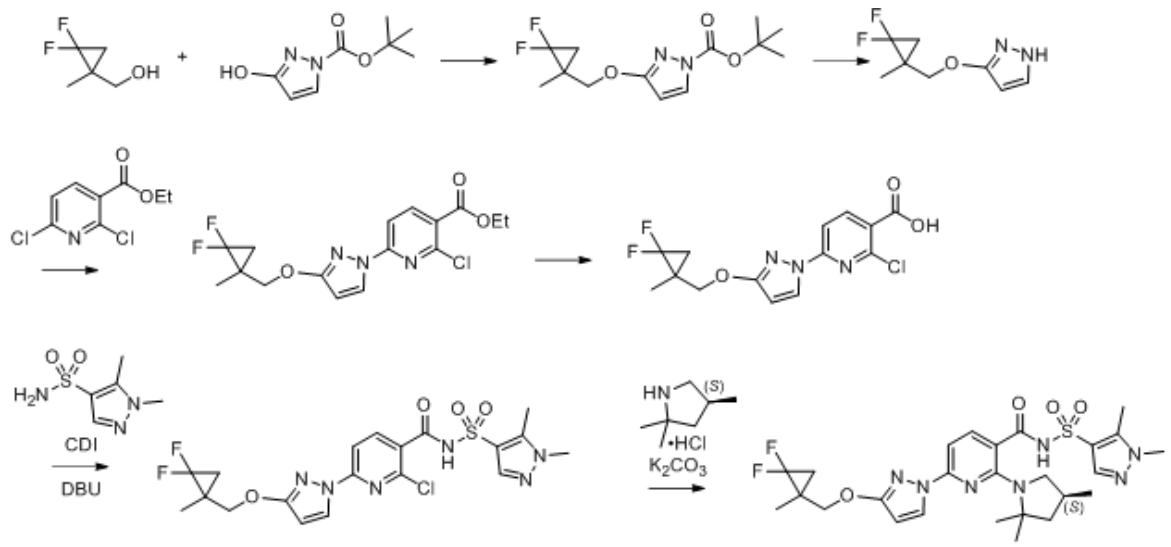
combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 2-cloro-*N*-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-(2-diespiro[2.0.2.1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (28.74 mg, 100 %) ESI-MS m/z calc. 516.13464, hallado 517.0 (M+1)+; tiempo de retención: 0.77 minutos como un sólido blanco, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 15: *N*-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-(2-diespiro[2.0.2.1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]-2-[(4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida

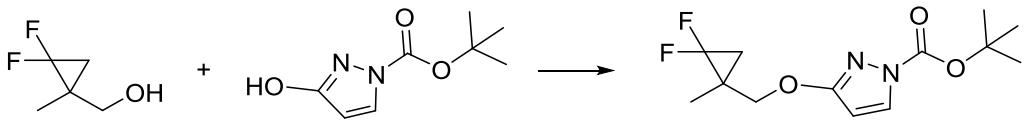


Se combinó 2-cloro-*N*-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-(2-diespiro[2.0.2.1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (28.74 mg, 0.05559 mmol) , (4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidina (sal de clorhidrato) (81.79 mg, 0.5465 mmol), tamices moleculares de tres angstrom (1 gránulo) y carbonato de potasio (150.1 mg, 1.086 mmol) en DMSO (492.6 µL) y se calentó a 165 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción en bruto se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y luego se purificó directamente mediante cromatografía preparativa de fase inversa mediante el uso de una columna C18 y método HPLC 50-99 (acetonitrilo–(agua + HCl 5 mmol)) durante 15 minutos para proporcionar un sólido blanco de *N*-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-(2-diespiro[2.0.2.1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]-2-[(4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida (13 mg, 39 %) ESI-MS *m/z* calc. 593.27844, hallado 594.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.38 minutos.

Síntesis de 6-[3-[(2,2-difluoro-1-metil-ciclopropil)metoxi]pirazol-1-il]-*N*-(1,5-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-2-[(4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida (Compuesto 24)



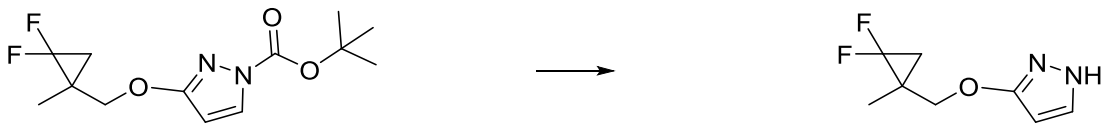
Etapa 1: 3-[(2,2-difluoro-1-metil-ciclopropil)metoxi]pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se combinó 3-hidroxipirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.00 g, 5.429 mmol), (2,2-diflioro-1-metil-ciclopropil)metanol (aproximadamente 729.3 mg, 5.972 mmol) y trifenilfosfina (aproximadamente 1.994 g, 1.761 mL, 7.601 mmol) y se disolvieron en THF (10 mL). La solución resultante se enfrió a 0 °C y se agregó por goteo DIAD (aproximadamente 1.537 g, 1.472 mL, 7.601 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Los volátiles se evaporaron a presión reducida. El residuo restante se disolvió en acetato de etilo (50 mL) y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (2× 50 mL) y salmuera (2× 50 mL). Se secó la capa orgánica en sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-25 % de EtOAc/hexano en una columna de gel de sílice de 80 gramos. Se obtuvo 3-[(2,2-difluoro-1-metil-ciclopropil)metoxi]pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.27 g, 75 %) como un aceite incoloro transparente. ESI-MS m/z calc. 288.12854, hallado 289.2 (M+1)+; tiempo de retención: 1.75 minutos.

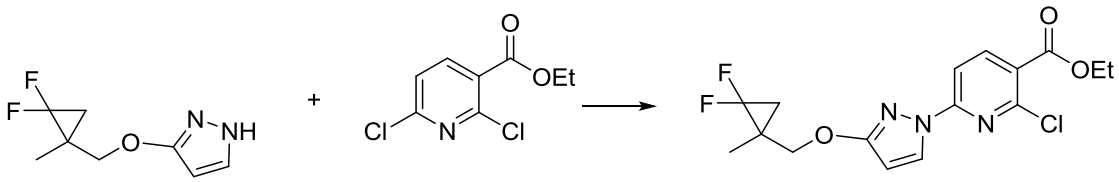
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.10 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.32 (dt, J = 10.8, 2.4 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 1.66 (dt, J = 11.4, 7.8 Hz, 1H), 1.55 (s, 9H), 1.39 (dt, J = 10.2, 7.5 Hz, 1H), 1.30 (d, J = 2.3 Hz, 3H).

Etapa 2: 3-[(2,2-difluoro-1-metil-ciclopropil)metoxi]-1*H*-pirazol



Se disolvió 3-[(2,2-difluoro-1-metil-ciclopropil)metoxi]pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.27 g, 4.405 mmol) en 1,2-dimetoxietano (15.88 mL). Se agregó una solución de carbonato de sodio (aproximadamente 750.7 mg, 7.083 mmol) en agua (4.762 mL). El vial de reacción se selló y se calentó durante la noche a 90 °C y luego 100 °C durante un día. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL). Se aisló la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (2× 50 mL). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-100 % de EtOAc/hexano en una columna de gel de sílice de 80 gramos. Se obtuvo 3-[(2,2-difluoro-1-metil-ciclopropil)metoxi]-1H-pirazol (490 mg, 59 %) como un aceite transparente levemente amarillo. ESI-MS m/z calc. 188.07613, hallado 189.0 (M+1)+; tiempo de retención: 1.01 minutos.

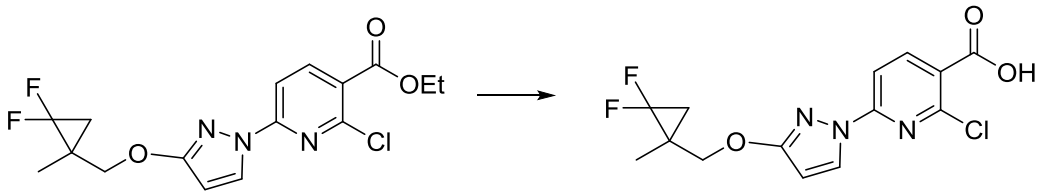
Etapa 3: 2-cloro-6-[3-[(2,2-difluoro-1-metil-ciclopropil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilato de etilo



Se disolvió 3-[(2,2-difluoro-1-metil-ciclopropil)metoxi]-1*H*-pirazol (490 mg, 2.604 mmol) en DMF (5 mL). Se agregó 2,6-dicloropiridin-3-carboxilato de etilo (aproximadamente 573.0 mg, 2.604 mmol), seguido por 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (aproximadamente 58.42 mg, 0.5208 mmol) y carbonato de potasio molido fino (aproximadamente 539.8 mg, 3.906 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (2× 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron luego con salmuera (1× 75 mL), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se aisló mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-20 % de

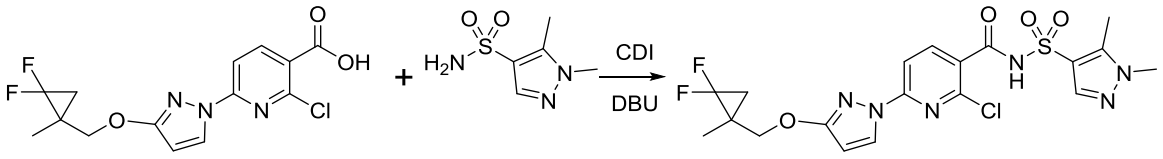
EtOAc/hexano en una columna de gel de sílice de 40 gramos. Se obtuvo 2-cloro-6-[3-[(2,2-difluoro-1-metil-ciclopropil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilato de etilo (797 mg, 82 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.46 (dd, J = 2.8, 0.9 Hz, 1H), 8.41 (dd, J = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.5, 0.9 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 2.9, 0.9 Hz, 1H), 4.44 - 4.37 (m, 1H), 4.37 - 4.31 (m, 2H), 4.17 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 1.67 (q, J = 8.9 Hz, 1H), 1.42 (q, J = 8.4 Hz, 1H), 1.38 - 1.30 (m, 6H). ESI-MS m/z calc. 371.08484, hallado 372.0 (M+1)+; tiempo de retención: 2.09 minutos.

Etapa 4: Ácido 2-cloro-6-[3-[(2,2-difluoro-1-metil-ciclopropil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxílico



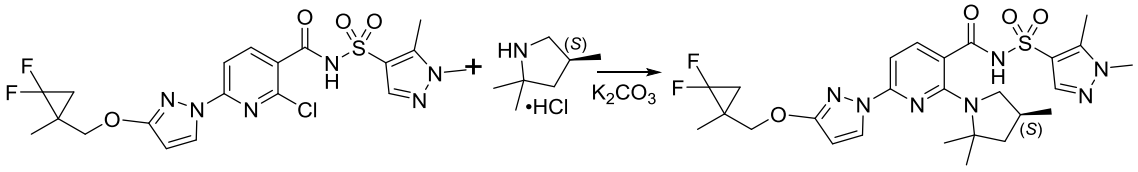
Una solución de hidróxido de sodio (aproximadamente 428.8 mg, 10.72 mmol) en agua (3.985 mL) se agregó a una solución de 2-cloro-6-[3-[(2,2-difluoro-1-metil-ciclopropil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilato de etilo (797 mg, 2.144 mmol) en isopropanol (3.985 mL) con agitación a 90 °C. La mezcla de reacción se dejó agitar a 85 °C durante 30 minutos. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (50 mL) y se extrajo con NaOH acuoso (1 N, 2× 50 mL). Se combinaron las capas acuosas, se enfriaron a 0 °C y se acidificaron a pH 1 con la adición de HCl 6 N. Se recogieron los sólidos mediante filtración. Los sólidos obtenidos de la capa acuosa se disolvieron en EtOAc y se agregaron a la capa orgánica. Luego se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. Se obtuvo ácido 2-cloro-6-[3-[(2,2-difluoro-1-metil-ciclopropil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxídico (950 mg, 129 %) como un sólido blanco. ^{1H} NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.34 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.13 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.37 (dt, J = 10.8, 2.3 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 1.64 (dd, J = 10.4, 7.9 Hz, 1H), 1.40 (q, J = 8.1 Hz, 1H), 1.33 (d, J = 2.1 Hz, 3H). ESI-MS m/z calc. 343.05353, hallado 344.2 (M+1)+; tiempo de retención: 0.63 minutos.

Etapa 5: 2-cloro-6-[3-[(2,2-difluoro-1-metil-ciclopropil)metoxi]pirazol-1-il]-*N*-(1,5-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-piridin-3-carboxamida



Se agregó carbonildiimidazol (aproximadamente 28.31 mg, 0.1746 mmol) a una solución de ácido 2-cloro-6-[3-[(2,2-difluoro-1-metil-ciclopropil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxílico (50 mg, 0.1455 mmol) en THF (2 mL). Se dejó agitar la solución a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó 1,5-dimetilpirazol-4-sulfonamida (aproximadamente 33.15 mg, 0.1891 mmol) y luego DBU (aproximadamente 26.58 mg, 26.11 µL, 0.1746 mmol). La mezcla de reacción final se dejó agitar luego durante la noche a temperatura ambiente. Se retiraron los volátiles mediante evaporación. El residuo restante se diluyó con acetato de etilo (2 mL) y se lavó con ácido cítrico acuoso (1 M, 2 × 2 mL) y salmuera (1 × 2 mL). Se secó la capa orgánica en sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Se obtuvo 2-cloro-6-[3-[(2,2-difluoro-1-metil-ciclopropil)metoxi]pirazol-1-il]-*N*-(1,5-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-piridin-3-carboxamida (61 mg, 83.70 %). ESI-MS m/z calc. 500.0845, hallado 501.0 (M+1)+; tiempo de retención: 1.67 minutos.

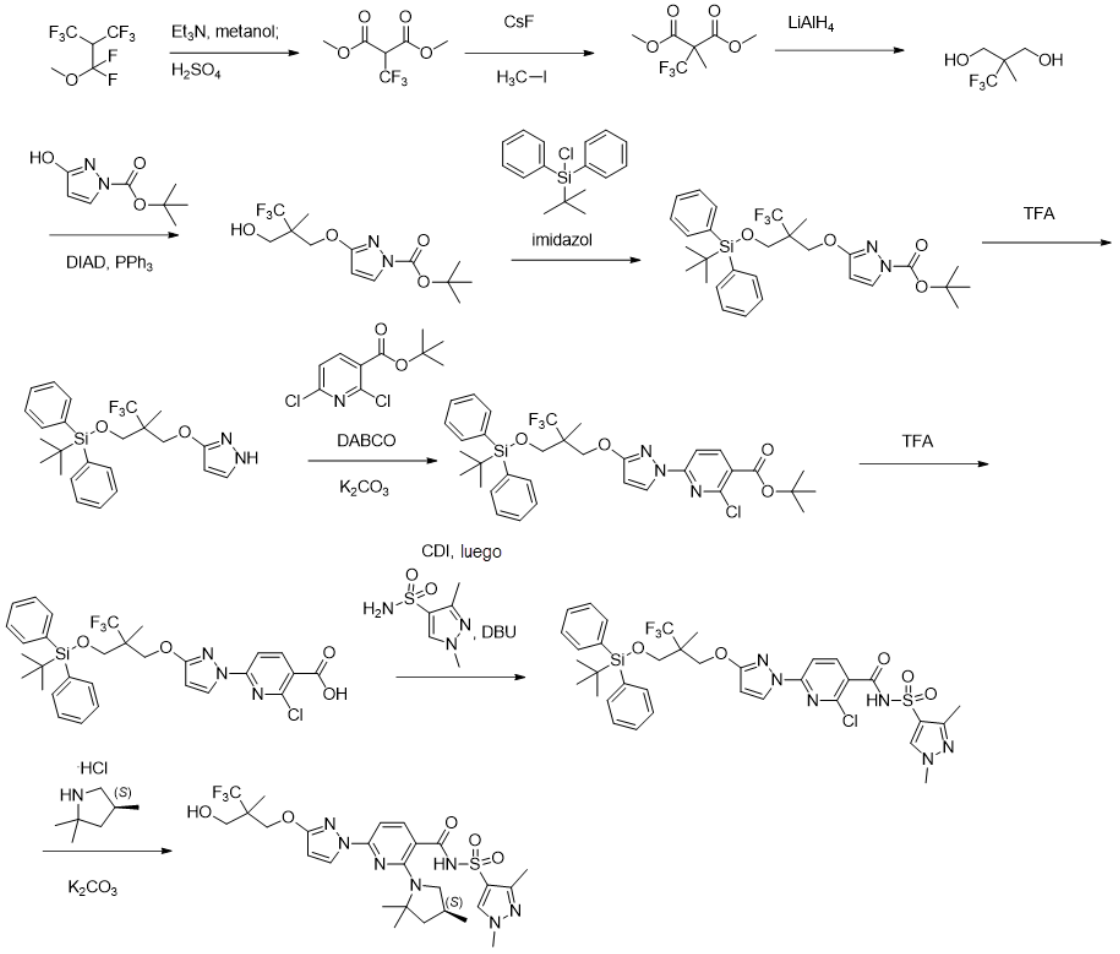
Etapa 6: 6-[3-[(2,2-difluoro-1-metil-ciclopropil)metoxi]pirazol-1-il]-*N*-(1,5-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-2-[(4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida



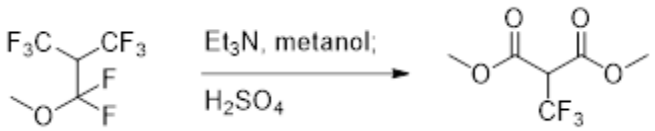
Se disolvió 2-cloro-6-[3-[(2,2-difluoro-1-metil-ciclopropil)metoxi]pirazol-1-il]-*N*-(1,5-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-piridin-3-carboxamida (61 mg, 0.1218 mmol) en DMSO (2 mL). Se agregó (4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidina (sal de clorhidrato) (aproximadamente 54.69 mg, 0.3654 mmol), seguida por carbonato de potasio molido fino (aproximadamente 101.0 mg, 0.7308 mmol). Se selló el vial de reacción y se dejó agitar durante la noche a 130 °C. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (50 mL) y se lavó con ácido cítrico acuoso (1 N, 2× 50 mL) y salmuera (1× 50 mL). Se secó la capa orgánica en sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto se aisló mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-5 % de MeOH/DCM en una

columna de 24 gramos de gel de sílice para proporcionar 6-[3-[(2,2-difluoro-1-metil-ciclopropil)metoxi]pirazol-1-il]-*N*-(1,5-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-2-[(4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida (20.3 mg, 28.85 %) ESI-MS m/z calc. 577.2283, hallado 578.5 (M+1)+; tiempo de retención: 1.99 minutos.

Síntesis de N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[3,3,3-trifluoro-2-(hidroximetil)-2-metil-propoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida (Compuesto 45)

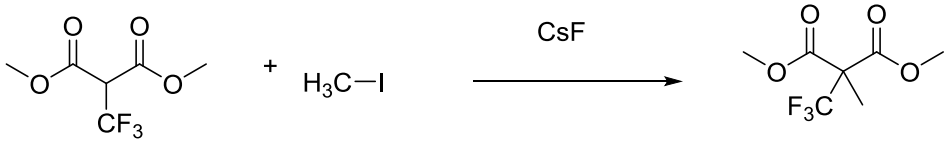


Etapa 1: 2-(trifluorometil)propanodioato de dimetilo



Se disolvió 2-[difluoro(metoxi)metil]-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propano (4.64 g, 19.99 mmol) en DMF anhidra (4 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Se agregó por goteo trietilamina (5.6 mL, 40.18 mmol) mediante jeringa, seguida por la adición por goteo de metanol (4 mL, 98.75 mmol) y se continuó agitando a 0 °C durante 90 minutos. La mezcla de reacción se vertió en un embudo de separación con 70 mL de agua y se separó la capa orgánica resultante. Se extrajo adicionalmente la capa acuosa con 2 x 40 mL de éter dietílico y los orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se concentraron. Luego se agregó ácido sulfúrico (0.5 mL, 9.380 mmol) al aceite resultante y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después se vertió la mezcla de reacción en 40 mL de agua helada y se extrajo con 3x20mL de éter dietílico. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se concentraron. El material en bruto se purificó mediante el uso de cromatografía en sílice con un gradiente de 0-90 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar un aceite incoloro, con parte del solvente restante, pero utilizado en la siguiente etapa sin purificación adicional. 2-(trifluorometil)propanodioato de dimetilo (1.79 g, 45 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 5.39 (q, J = 8.7 Hz, 1H), 3.78 (s, 6H).

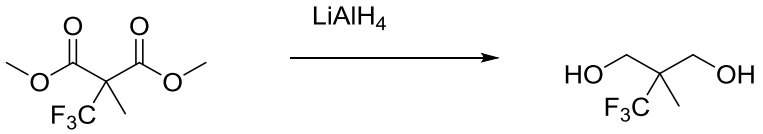
Etapa 2: 2-metil-2-(trifluorometil)propanodioato de dimetilo



Se combinó 2-(trifluorometil)propanodioato de dimetilo (1.79 g, 8.945 mmol) y yodometano (640 µL, 10.28 mmol) en diglima (18 mL), y se agregó floruro de cesio (4.1 g, 26.99 mmol) en una parte. Luego se agitó la mezcla de reacción durante 16 horas a temperatura ambiente. Después de este tiempo, se diluyó la mezcla de reacción con 100 mL de agua 100 mL de éter dietílico, y se separaron los orgánicos. Se extrajo la capa acuosa con 50 mL más de éter dietílico, se combinaron los orgánicos y se lavaron con 50 mL agua, después con salmuera y se secaron en sulfato de sodio. Después de filtrarse, se concentró la mezcla de reacción para proporcionar 6 g de un aceite en bruto. El material bruto se sometió a cromatografía en columna de sílice con un gradiente de 0-100 % de acetato de etilo en hexanos. Se combinaron y se concentraron las fracciones. El aceite resultante se diluyó luego con 250 mL de éter dietílico y se lavó con 10x50mL de agua y 1x50 mL de salmuera para retirar la diglima que quedaba después de la cromatografía. Se concentraron los orgánicos y se secaron en sulfato de sodio para

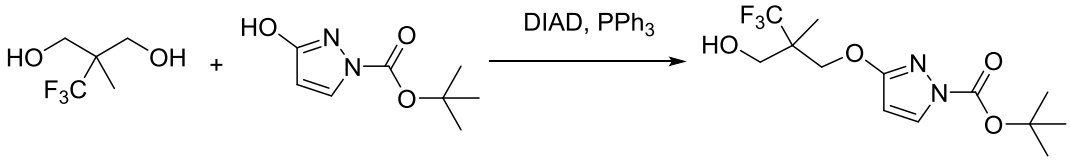
proporcionar un aceite levemente amarillo (con algunos solventes residuales). El material se utilió en la siguiente etapa sin purificación adicional. 2-metil-2-(trifluorometil)propanodioato de dimetilo (880 mg, 46 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 3.79 (s, 6H), 1.65 (q, J = 0.8 Hz, 3H).

Etapa 3: 2-metil-2-(trifluorometil)propano-1,3-diol



Se agregó por goteo 2-metil-2-(trifluorometil)propanodioato de dimetilo (880 mg, 4.109 mmol), disuelto en THF anhidra (8.218 mL), a una solución de hidruro de litio-aluminio (8 mL de 2 M, 16.00 mmol) (en THF) a 0 °C. Luego de 20 minutos, se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas más. Luego se enfrió nuevamente la mezcla de reacción a 0 °C y se inactivó cuidadosamente con 2 mL de agua y 2 mL de NaOH 1 M. Luego de agitarla durante 20 minutos a temperatura ambiente, se diluyó la mezcla de reacción con éter dietílico, se filtró a través de celite, se secó meticulosamente en sulfato de sodio y se concentró. Este material bruto se purificó luego mediante cromatografía en gel de sílice con un gradiente de 0-100 % de acetato de etilo en hexanos, lo que proporcionó un sólido gris. 2-metil-2-(trifluorometil)propano-1,3-diol (280 mg, 43 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 4.87 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.54 - 3.43 (m, 4H), 0.97 (d, J = 0.7 Hz, 3H).

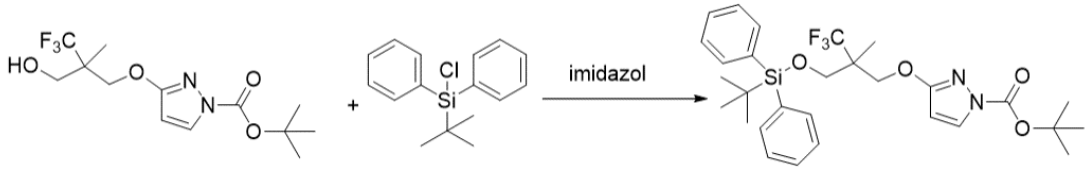
Etapa 4: 3-[3,3,3-trifluoro-2-(hidroximetil)-2-metil-propoxi]pirazol-1-carboxilato de terc-butilo



Se disolvió 2-metil-2-(trifluorometil)propano-1,3-diol (278 mg, 1.758 mmol), 3-hidroxipirazol-1-carboxilato de terc-butilo (324 mg, 1.759 mmol) y PPh_3 (507 mg, 1.933 mmol) en THF (11.72 mL) y se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. Se agregó por goteo DIAD (358 µL, 1.848 mmol) mediante jeringa, la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La UPLC/LCMS mostró una conversión muy escasa en el producto deseado y la temperatura de reacción se aumentó a 60 °C. Se aumentó la conversión en el producto y luego se detuvo durante 7 horas. Se retiró la reacción de la fuente de calor y se extrajo el solvente a presión reducida. Luego se disolvió el aceite

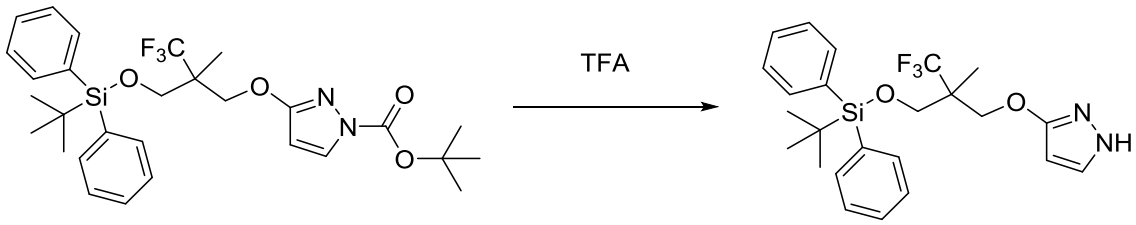
restante en 60 mL de acetato de etilo y se lavó con 50 mL de NaOH 1 N. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con 2x40mL acetato de etilo y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se concentraron. Luego se purificó el material en bruto mediante cromatografía en gel de sílice, con un gradiente 0-100 % de acetato de etilo en hexanos. Las fracciones puras se combinaron y se concentraron para proporcionar 3-[3,3,3-trifluoro-2-(hidroximetil)-2-metil-propoxi]pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (115 mg, 20 %) ESI-MS m/z calc. 324.1297, hallado 325.3 (M+1)+; tiempo de retención: 0.58 minutos. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.11 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.22 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.34 - 4.19 (m, 2H), 3.65 (dd, J = 11.2, 5.7 Hz, 1H), 3.53 (dd, J = 11.2, 5.6 Hz, 1H), 1.55 (s, 9H), 1.14 (s, 3H).

Etapa 5: 3-[2-[[terc-butil(difenil)silil]oximetil]-3,3,3-trifluoro-2-metil-propoxi]pirazol-1-carboxilato de terc-butilo



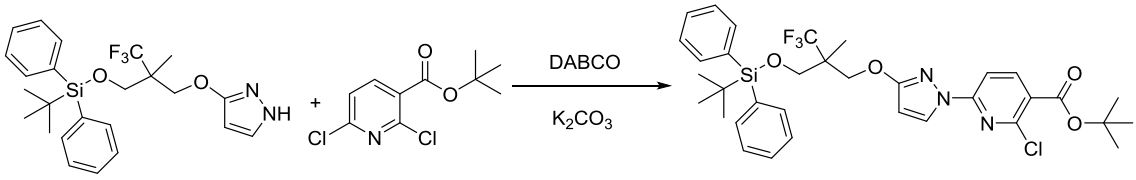
Se disolvió 3-[3,3,3-trifluoro-2-(hidroximetil)-2-metil-propoxi]pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (113 mg, 0.3484 mmol) e imidazol (47 mg, 0.6904 mmol) en DMF (696.8 µL) y se enfrió en un baño de hielo. Luego se agregó terc-butil-cloro-difenil-silano (110 µL, 0.4230 mmol) en una sola parte, después de 15 minutos se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se dejó agitar durante 16 horas a temperatura ambiente. Se agregaron 2 mL de cloruro de amonio saturado acuoso y la reacción se agitó durante 10 minutos, luego se diluyó adicionalmente con éter dietílico (50 mL), más cloruro de amonio saturado (10 mL) y agua (30 mL). Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo dos veces más con éter, luego los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se concentraron. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con un gradiente 0-20 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar un aceite incoloro (presencia de una impureza no identificada, pero se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional) 3-[2-[[terc-butil(difenil)silil]oximetil]-3,3,3-trifluoro-2-metil-propoxi]pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (195 mg, 99 %). ESI-MS m/z calc. 562.2475, hallado 563.4 (M+1)+; tiempo de retención: 0.97 minutos.

Etapa 6: terc-butil-difenil-[3,3,3-trifluoro-2-metil-2-(1H-pirazol-3-iloximetil)propoxi]silano



Se disolvió 3-[2-[[terc-butil(difenil)silil]oximetil]-3,3,3-trifluoro-2-metil-propoxi]pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (195 mg, 0.3465 mmol) en DCM (4.062 mL) con TFA (350 µL, 4.543 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos. Se agregaron hexanos (1 mL) y se evaporó la reacción. El aceite resultante se dividió entre acetato de etilo (10 mL) y una solución saturada de bicarbonato de sodio (10 mL). Se separaron los orgánicos y se extrajo la capa acuosa con 2 x 10 mL más de acetato de etilo. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se evaporaron para proporcionar un aceite incoloro (con una impureza no identificada presente, pero se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional) terc-butil-difenil-[3,3,3-trifluoro-2-metil-2-(1H-pirazol-3-iloximetil)propoxi]silano (159 mg, 99 %) ESI-MS m/z calc. 462.19504, hallado 463.4 (M+1)+; tiempo de retención: 0.86 minutos.

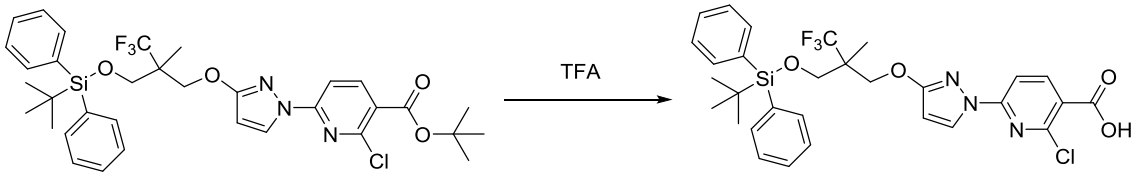
Etapa 7: 6-[3-[2-[[terc-butil(difenil)silil]oximetil]-3,3,3-trifluoro-2-metil-propoxi]pirazol-1-il]-2-cloro-piridin-3-carboxilato de terc-butilo



Se cargó un vial purgado con nitrógeno con terc-butil-difenil-[3,3,3-trifluoro-2-metil-2-(1H-pirazol-3-iloximetil)propoxi]silano (159 mg, 0.3437 mmol), 2,6-dicloropiridin-3-carboxilato de terc-butilo (110 mg, 0.4434 mmol), K_2CO_3 (76 mg, 0.5499 mmol) (molido recientemente en un mortero) y DMF anhidra (572.8 µL). Se agregó DABCO (7 mg, 0.06240 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml) y se separaron las dos fases. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (2 x 30 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio y se retiró el solvente a presión reducida. El material se sometió a cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con un gradiente de acetato de etilo (0-5 %) en hexanos. Se combinaron las fracciones puras y se

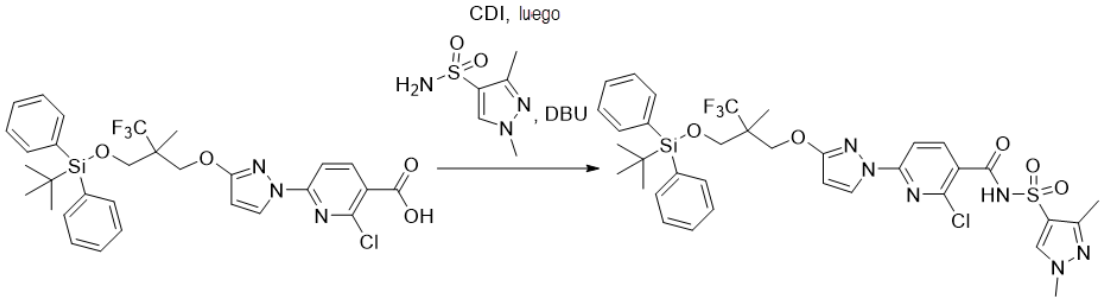
retiraron los solventes a presión reducida para proporcionar 6-[3-[2-[[terc-butil(difenil)silil]oximetil]-3,3,3-trifluoro-2-metil-propoxi]pirazol-1-il]-2-cloro-piridin-3-carboxilato de terc-butilo (170 mg, 73 %) ESI-MS m/z calc. 673.23505, hallado 674.5 (M+1)+; tiempo de retención: 0.87 minutos. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.46 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (dt, J = 8.1, 1.8 Hz, 4H), 7.50 - 7.40 (m, 6H), 6.25 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 1.57 (s, 9H), 1.23 (s, 3H), 0.96 (s, 9H).

Etapa 8: Ácido 6-[3-[2-[[terc-butil(difenil)silil]oximetil]-3,3,3-trifluoro-2-metil-propoxi]pirazol-1-il]-2-cloro-piridin-3-carboxílico



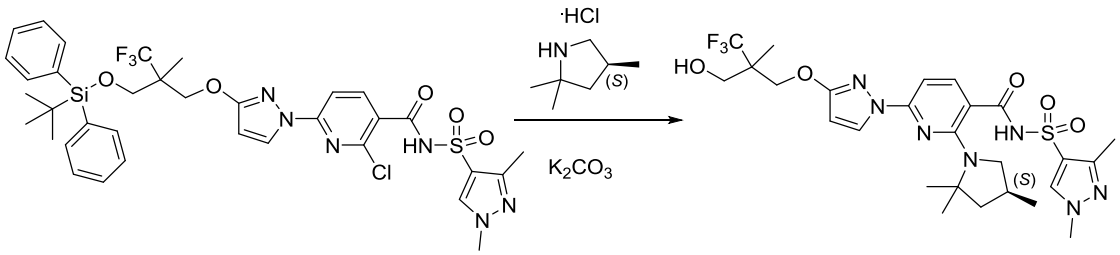
Se combinó 6-[3-[2-[[terc-butil(difenil)silil]oximetil]-3,3,3-trifluoro-2-metil-propoxi]pirazol-1-il]-2-cloro-piridin-3-carboxilato de terc-butilo (170 mg, 0.2521 mmol) y TFA (450 µL, 5.841 mmol) en diclorometano (1.703 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se evaporó. Se agregaron hexanos y la mezcla se evaporó nuevamente para proporcionar un sólido blanco ácido 6-[3-[2-[[terc-butil(difenil)silil]oximetil]-3,3,3-trifluoro-2-metil-propoxi]pirazol-1-il]-2-cloro-piridin-3-carboxílico (117 mg, 75 %) ESI-MS m/z calc. 617.1724, hallado 618.5 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.63 minutos.

Etapa 9: 6-[3-[2-[[terc-butil(difenil)silil]oximetil]-3,3,3-trifluoro-2-metil-propoxi]pirazol-1-il]-2-cloro-N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-piridin-3-carboxamida



Se combinó ácido 6-[3-[2-[[terc-butil(difenil)silil]oximetil]-3,3,3-trifluoro-2-metil-propoxi]pirazol-1-il]-2-cloro-piridin-3-carboxílico (40 mg, 0.06471 mmol) y CDI (14 mg, 0.08634 mmol) en THF (200 µL) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó 1,3-dimetilpirazol-4-sulfonamida (14 mg, 0.07990 mmol) seguida por DBU (13 µL, 0.08693 mmol) y la reacción se agitó durante 2 horas más a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con 10 mL de ácido cítrico 1 M y se extrajo con 3x 10 mL de acetato de etilo. Los orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar un sólido blanco, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional (quedó parte del material inicial). 6-[3-[2-[[terc-butil(difenil)silil]oximetil]-3,3,3-trifluoro-2-metil-propoxi]pirazol-1-il]-2-cloro-N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-piridin-3-carboxamida (48 mg, 96 %) ESI-MS m/z calc. 774.2034, hallado 775.5 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.6 minutos.

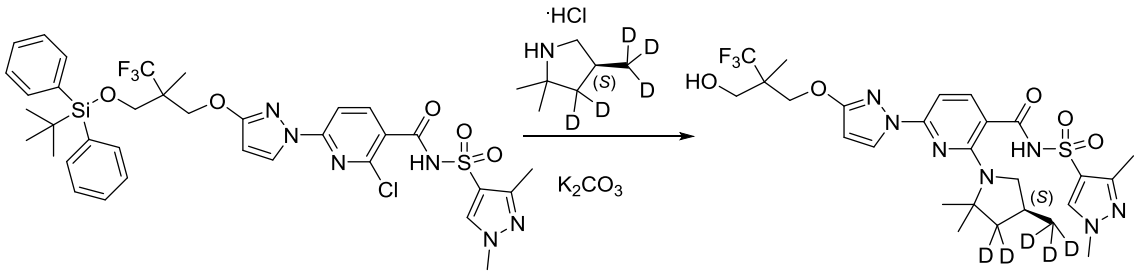
Etapa 10: N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[3,3,3-trifluoro-2-(hidroximetil)-2-metil-propoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida



Se combinó 6-[3-[2-[[terc-butil(difenil)silil]oximetil]-3,3,3-trifluoro-2-metil-propoxi]pirazol-1-il]-2-cloro-N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-piridin-3-carboxamida (48 mg, 0.06191 mmol), (4S)-2,2,4-trimetilpirrolidina (sal de clorhidrato) (56 mg, 0.3742 mmol) y carbonato de potasio (103 mg, 0.7453 mmol) en DMSO (154.8 µL) y se calentó a 130 °C durante 9 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con 15 mL de ácido cítrico 1 M y 20 mL de acetato de etilo. Se separó la capa orgánica y acuosa, y la capa acuosa se extrajo dos veces más con 15 mL de acetato de etilo. Se combinaron los orgánicos, se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se concentraron. La mezcla de reacción fue la purificada mediante cromatografía en gel de sílice (elución con 0-10 % de metanol en DCM) y se aisló una parte del producto que se había desililado en las condiciones de la reacción. Este material se purificó adicionalmente mediante HPLC prep (1-99ACN) con modificador de HCl para proporcionar, luego de la extracción con acetato de etilo y la concentración a presión reducida,

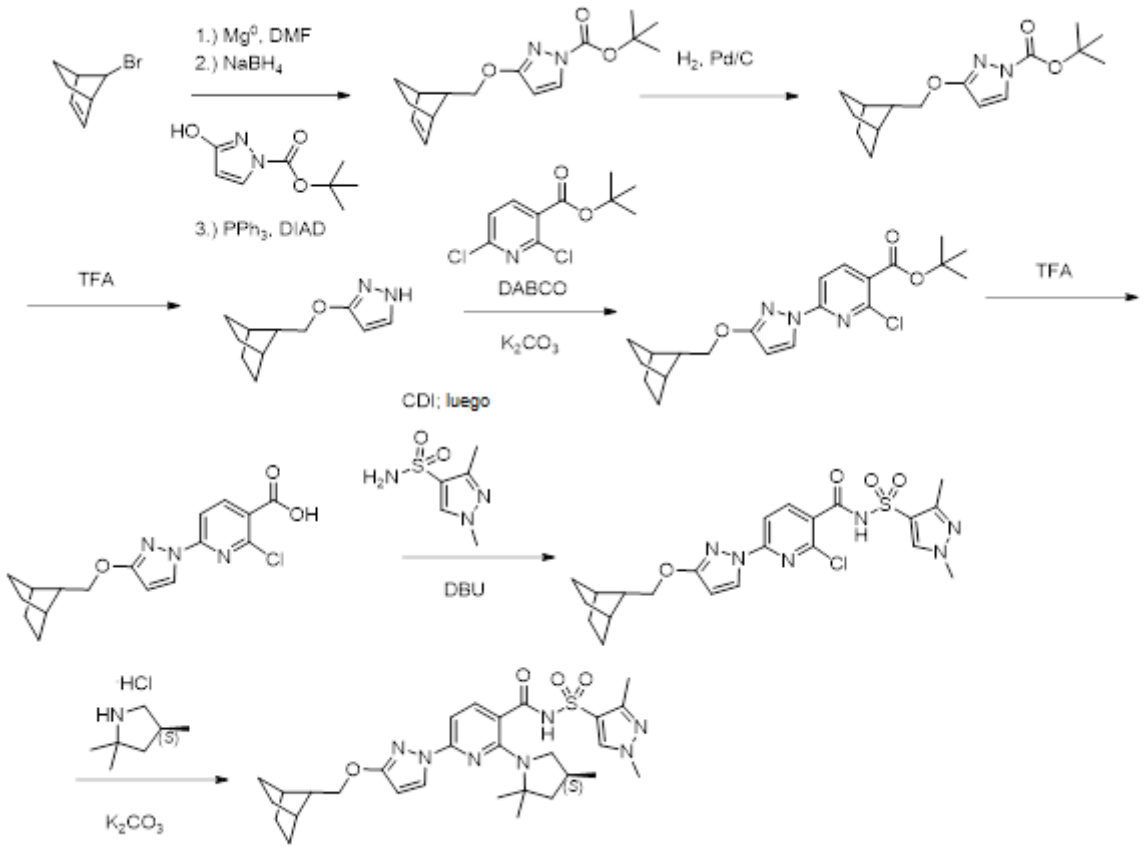
N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-[3,3,3-trifluoro-2-(hidroximetil)-2-metil-propoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida (8 mg, 21 %) ESI-MS m/z calc. 613.22943, hallado 614.4 (M+1)+; tiempo de retención: 1.81 minutos. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.36 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 2.71 - 2.62 (m, 1H), 8.21 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.27 - 5.18 (m, 1H), 4.38 - 4.25 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.67 (dd, J = 11.1, 5.7 Hz, 1H), 3.56 (dd, J = 11.2, 5.6 Hz, 1H), 2.41 (s, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.17 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 1.87 (dd, J = 12.0, 5.6 Hz, 1H), 1.55 (d, J = 11.3 Hz, 6H), 1.43 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 1.16 (s, 3H), 0.81 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

N-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-2-((S)-2,2-dimetil-4-(metil-d3)pirrolidin-1-il-3,3-d2)-6-(3-(3,3,3-trifluoro-2-(hidroximetil)-2-metilpropoxi)-1H-pirazol-1-il)nicotinamida (Compuesto 4)

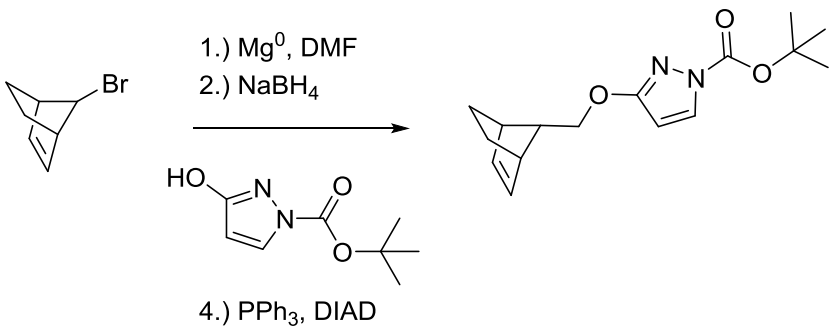


Se combinó 6-[3-[2-[[terc-butil(difenil)silil]oximetil]-3,3,3-trifluoro-2-metil-propoxi]pirazol-1-il]-2-cloro-N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-piridin-3-carboxamida (900 mg, 1.16 mmol), (4*S*)-3,3-dideuterio-2,2-dimetil-4-(trideuteriometil)pirrolidina (sal de clorhidrato) (1.8 g, 12 mmol) y carbonato de potasio (3.2 g, 23 mmol) en DMSO (3 mL) y dimetoxietano (0.5 mL) y se calentó a 130 °C durante 2 días. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con 20 mL de ácido cítrico 1 M y 40 mL de acetato de etilo. Se separó la capa orgánica y acuosa, y la capa acuosa se extrajo dos veces más con 50 mL de acetato de etilo. Se combinaron los orgánicos, se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se concentraron. La mezcla de reacción fue la purificada mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar el alcohol libre N-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-2-((S)-2,2-dimetil-4-(metil-d3)pirrolidin-1-il-3,3-d2)-6-(3-(3,3,3-trifluoro-2-(hidroximetil)-2-metilpropoxi)-1H-pirazol-1-il)nicotinamida (0.7 g, 98 %) ESI-MS m/z calc. 618.26, hallado 619.7 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 5.06 minutos (pasada de 17 minutos).

Síntesis de N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-(norbornan-7-ilmetoxi)pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida (Compuesto 52)



Etapas 1-3: 3-(7-biciclo[2.2.1]hept-2-enilmetoxi)pirazol-1-carboxilato de terc-butilo



Etapa 1: biciclo[2.2.1]hept-2-eno-7-carbaldehído

Se combinó 7-bromobiciclo[2.2.1]hept-2-eno (400 mg, 2.311 mmol) y magnesio (67 mg, 2.757 mmol) (rayado superficial) en un vial en éter dietílico anhidro (4 mL), y se calentó a 40 °C durante 2 horas, y en este momento el magnesio se había consumido en su mayoría, pero no por completo. La mezcla de reacción se enfrió luego a 0 °C y se agregó por goteo DMF (220 µL, 2.841 mmol), lo que dio como

resultado la formación de un precipitado blanco sólido. La mezcla de reacción se volvió a 40 °C durante 2 horas más, luego se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con 3 mL de HCl 0.1 M. Luego de la dilución con 25 mL de agua y 25 mL de éter dietílico, se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con 3 x 20 mL más de éter dietílico. Se lavaron los orgánicos combinados con salmuera, se secaron en sulfato de sodio, luego se concentraron parcialmente hasta un volumen menor que 1 mL y se utilizaron en la siguiente etapa sin aislamiento.

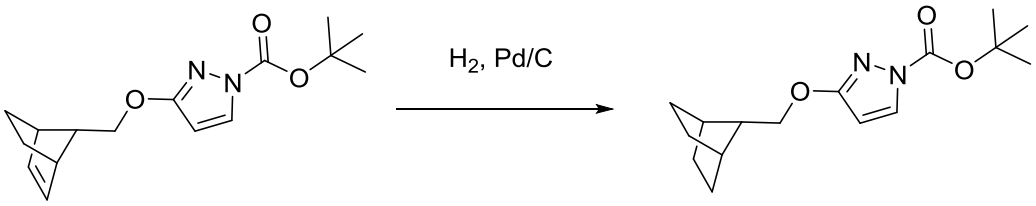
Etapa 2: 7-biciclo[2.2.1]hept-2-enilmetanol

La mezcla de la etapa anterior se diluyó con metanol (3 ml) y se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. Se agregó borohidruro de sodio (262 mg, 6.925 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas, durante lo cual principalmente se derritió el hielo. La mezcla de reacción se inactivó con 3 mL de cloruro de amonio saturado y luego se diluyó con 20 mL de agua y 20 mL de acetato de etilo. Se separaron los orgánicos y se extrajo la capa acuosa con 4 x 20 mL más de acetato de etilo. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron con sulfato de sodio, luego se concentraron hasta proporcionar un aceite. La mezcla bruta resultante se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3:

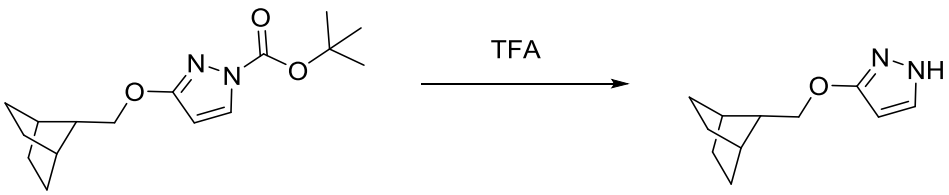
El material bruto de la etapa 2 se combinó con PPh_3 (606 mg, 2.310 mmol) y 3-hidroxipirazol-1-carboxilato de terc-butilo (426 mg, 2.313 mmol) en THF (6 mL), luego se enfrió a 0 °C, y en este momento se agregó por goteo DIAD (448 µL, 2.313 mmol). Luego de 30 minutos, se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Luego se aumentó la temperatura de reacción a 50 °C durante 1 hora, pero aparentó volverse más inestable rápidamente, por lo que se devolvió a temperatura durante 16 horas más. Luego se diluyó la mezcla de reacción con 100 mL de acetato de etilo, se lavó con 50 mL de NaOH 1 M y la capa acuosa se extrajo con 50 mL más de acetato de etilo. Luego se lavaron los orgánicos combinados con salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se concentraron. El material resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice para proporcionar 3-(7-biciclo[2.2.1]hept-2-enilmetoxi)pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (20 mg, 2 %) ESI-MS m/z calc. 290.16306, hallado 291.3 (M+1)+; tiempo de retención: 0.74 minutos con una impureza no identificada significativa.

Etapa 4: 3-(norbornan-7-ilmetoxi)pirazol-1-carboxilato de terc-butilo



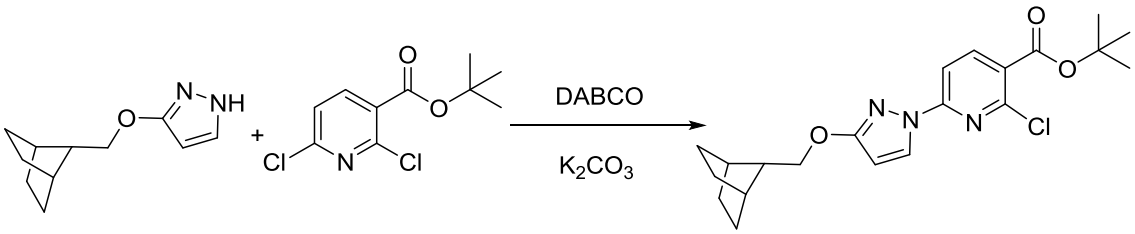
Se combinó 3-(7-biciclo[2.2.1]hept-2-enilmetoxi)pirazol-1-carboxilato (20 mg, 0.04959 mmol) con 10 % de paladio en carbono (20 mg, 0.01879 mmol) en etanol (500 µL), se burbujeó gas hidrógeno a través de la mezcla de reacción desde un balón durante 15 minutos, y la reacción se agitó durante 6 horas más con el balón de hidrógeno en su lugar sobre el nivel de solvente. Luego se filtró la mezcla de reacción y se concentró para proporcionar 3-(norbornan-7-ilmetoxi)pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (17 mg, 84 %) ESI-MS m/z calc. 292.17868, hallado 293.3 (M+1)+; tiempo de retención: 0.83 minutos.

Etapa 5: 3-(norbornan-7-ilmetoxi)-1H-pirazol



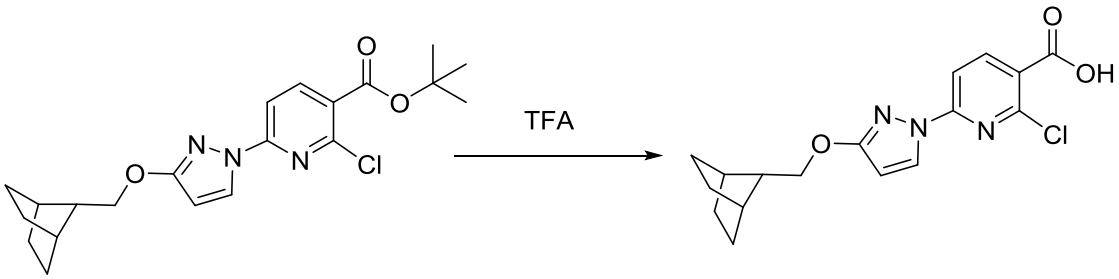
Se disolvió 3-(norbornan-7-ilmetoxi)pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (17 mg, 0.0412 mmol) en diclorometano (1 mL) con TFA (aproximadamente 84.81 mg, 57.30 µL, 0.7438 mmol), y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Luego se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Se agregaron hexanos y la mezcla de reacción se volvió a concentrar para proporcionar 3-(norbornan-7-ilmetoxi)-1H-pirazol (11 mg, 83 %) ESI-MS m/z calc. 192.12627, hallado 193.1 (M+1)+; tiempo de retención: 0.56 minutos.

Etapa 6: 2-cloro-6-[3-(norbornan-7-ilmetoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilato de terc-butilo



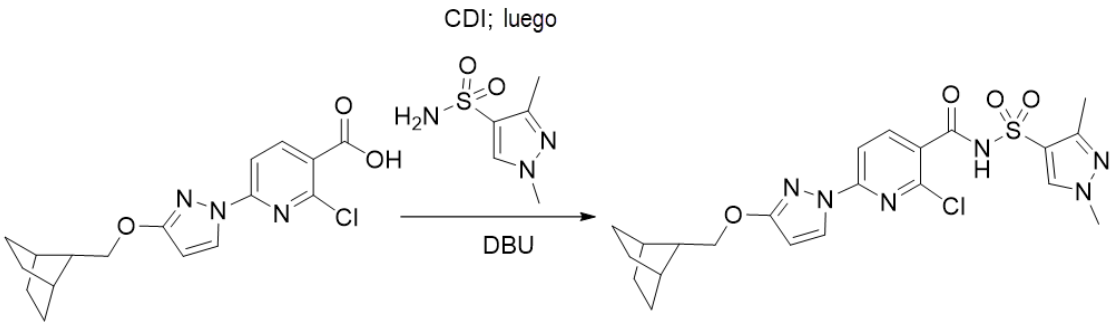
Se cargó en nitrógeno un vial de reacción con 2,6-dicloropiridin-3-carboxilato de terc-butilo (14 mg, 0.05643 mmol), 3-(norbornan-7-ilmetoxi)-1H-pirazol (11 mg, 0.04119 mmol) y K_2CO_3 (10 mg, 0.07236 mmol) (molido recientemente en un mortero) y DMF anhidra (200 µL). Se agregó DABCO (1 mg, 0.008915 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante 8 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml) y se separaron las dos fases. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (2 x 10 ml). Se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se retiró el solvente a presión reducida. El material se sometió a cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con un gradiente de acetato de etilo (0 a 20 %) en hexanos. Se combinaron las fracciones puras y se retiró el solvente a presión reducida para proporcionar 2-cloro-6-[3-(norbornan-7-ilmetoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilato de terc-butilo (9 mg, 39 %) ESI-MS m/z calc. 403.16626, hallado 404.3 (M+1)+; tiempo de retención: 0.95 minutos.

Etapa 7: Ácido 2-cloro-6-[3-(norbornan-7-ilmetoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxílico



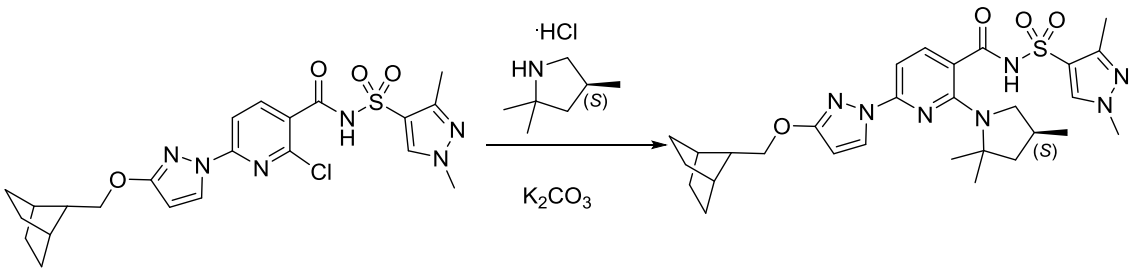
Se combinó 2-cloro-6-[3-(norbornan-7-ilmetoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilato de terc-butilo (9 mg, 0.02228 mmol) y TFA (30 µL, 0.3894 mmol) en diclorometano (90.00 µL) y se calentó a 40 °C durante 2 horas. El solvente se evaporó a presión reducida, luego se agregaron hexanos y la mezcla se evaporó nuevamente para proporcionar un sólido blanco ácido 2-cloro-6-[3-(norbornan-7-ilmetoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxílico (7 mg, 90 %) ESI-MS m/z calc. 347.10367, hallado 348.2 (M+1)+; tiempo de retención: 0.76 minutos.

Etapa 8: 2-cloro-N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-(norbornan-7-ilmetoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida



Se combinó ácido 2-cloro-6-[3-(norbornan-7-ilmetoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxílico (7 mg, 0.02013 mmol) y CDI (5 mg, 0.03084 mmol) en THF (100 µL) y se agitaron a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó 1,3-dimetilpirazol-4-sulfonamida (54.233 mg, 0.3095 mmol) seguida por DBU (8 µL, 0.05350 mmol) y la reacción se agitó durante 16 horas más a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con 10 mL de ácido cítrico 1 M y se extrajo con 3 x 10 mL de acetato de etilo. Los orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar un sólido blanco, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. 2-cloro-N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-(norbornan-7-ilmetoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (10 mg, 98 %) ESI-MS m/z calc. 504.13464, hallado 505.3 (M+1)+; tiempo de retención: 0.74 minutos.

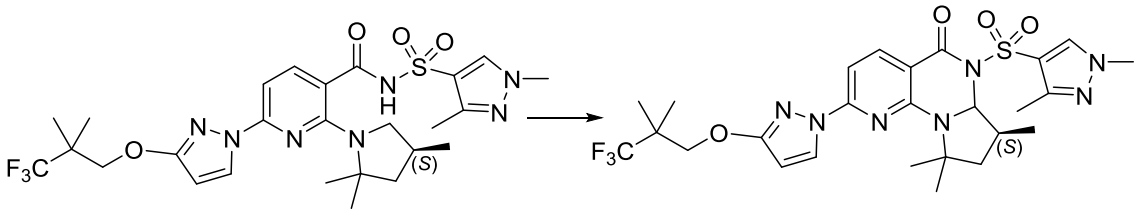
Etapa 9: N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-(norbornan-7-ilmetoxi)pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida



Se combinó 2-cloro-N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-(norbornan-7-ilmetoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (10 mg, 0.01980 mmol), (4S)-2,2,4-trimetilpirrolidina (sal de clorhidrato) (15 mg, 0.1002 mmol) y carbonato de potasio (27 mg, 0.1954 mmol) en DMSO (150 µL) y se calentó a 130 °C durante 16 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con 15 mL de acetato de etilo y 15 mL de ácido cítrico 1 M. Se separó la capa orgánica y acuosa, y la capa acuosa se extrajo dos

veces más con 15 mL de acetato de etilo. Se combinaron los orgánicos, se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se concentraron. El producto bruto resultante se purificó mediante HPLC prep (1-99ACN) con modificador de HCl, ejecución de 30 minutos. Las fracciones que contenían el producto se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-(norbornan-7-ilmetoxi)pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida (2 mg, 17 %) ESI-MS m/z calc. 581.27844, hallado 582.5 (M+1)+; tiempo de retención: 2.32 minutos.

Síntesis de (7S)-6-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-7,9,9-trimetil-2-(3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)-1H-pirazol-1-il)-6a,7,8,9-tetrahidropirido[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirimidin-5(6H)-ono (Compuesto 36)



Se combinó N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida (50.5 mg, 0.08450 mmol), NaOAc (13.86 mg, 0.1690 mmol), agua (15.22 mg, 15.22 µL, 0.8450 mmol), y [Ir{dF(CF3)ppy}2(dtbpy)]PF6 (94.80 mg, 0.08450 mmol) en DMA (880.7 µL) y la mezcla de reacción se colocó junto a una fuente de luz 23 WCFL durante 1.5 horas. La reacción se inyectó directamente en una columna de gel de sílice sin elaboración. La mezcla bruta se purificó mediante cromatografía de gel de sílice, eluyendo con 0-100 % de acetato de etilo en hexanos. El producto se contaminó con DMA, de forma que se volvió a purificar mediante cromatografía en gel de sílice con elución de 0-100 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar C26H32F3N7O4S (10.4 mg, 21 %) ESI-MS m/z calc. 595.2189, hallado 596.4 (M+1)+; tiempo de retención: 2.4 minutos.

[309] Preparación de dispersiones secadas por pulverización (SDD) del Compuesto 1

[310] Se preparó una dispersión secada por pulverización del Compuesto 1 mediante el uso de Buchi Mini Spray Dryer B290. Se disolvió HPMCAS-HG (6.0 gramos) en 200 ml de MeOH (metanol)/DCM (diclorometano) (1/3), se agregó el Compuesto 1 (15.0 gramos) y se agitó durante 30 minutos, lo que formó una solución transparente. La solución resultante se secó por pulverización en las siguientes

condiciones que produjeron en una dispersión secada por pulverización de 50 % en peso del Compuesto 1/50 % en peso de HPMCAS-HG (Rendimiento: 70 %, carga sólida: 13 %).

	Condiciones
Temperatura de entrada (ºC)	80
Temperatura de salida (ºC)	39
Presión de nitrógeno (PSI)	95
Aspirador (%)	100
Bomba (%)	25
Rotámetro (mm)	60
Presión de filtro (mBar)	-50
Temperatura de condensador (ºC)	-10

[311] Se prepararon SDD adicionales del Compuesto 1 de la siguiente forma: Se agregaron 400 mg del Compuesto 1 a 100 mg de uno de los siguientes polímeros: HPMC E15, HPC, HPMCAS-HF y PVP VA64. Cada una de las cuatro mezclas resultantes se disolvió en 40 mL de t-butanol mediante agitación durante la noche y las soluciones se congelaron de forma ultrarrápida en acetona/baño de hielo seco. Se liofilizaron las muestras congeladas (vacío de 0.01 mbar, colector a -55C) durante 72 horas. Se determinó mediante XRPD que las muestras liofilizadas eran amorfas.

[312] Ensayos para la detección y medición del modulador de F508del-CFTR Propiedades de los compuestos

Métodos ópticos de potencial de membrana para someter a ensayo las propiedades de los moduladores de F508del-CFTR

[313] El ensayo utilizó tintes fluorescentes de detección de voltaje para medir los cambios del potencial de membrana mediciones un lector de placas fluorescentes (por ejemplo, FLIPR III, Molecular Devices, Inc.) como una lectura del aumento de F508del funcional en células NIH 3T3. La fuerza impulsora para la respuesta es la creación de un gradiente de ion de cloruro junto con la activación del canal y, de forma simultánea, con el tratamiento con EL compuesto mediante una etapa de adición de líquido INDIVIDUAL después de que las células se hayan cargado previamente con un tinte de detección de voltaje.

A1. Identificación de moduladores de F508del-CFTR

Para identificar moduladores de F508del, se desarrolló un formato de ensayo HTS basado en fluorescencia. Este ensayo HTS utiliza tintes fluorescentes de detección de voltaje para medir los cambios del potencial de membrana en el FLIPR III como una medida del aumento de la regulación (conductancia) de células NIH 3T3 F508del. La fuerza impulsora para la respuesta es la creación de un gradiente de ion de cloruro junto con la activación del canal y, de forma simultánea, con el tratamiento con EL compuesto mediante una etapa de adición de líquido INDIVIDUAL después de que las células se hayan cargado previamente con un tinte de detección de voltaje. Los datos para los Compuestos 1-65 que se obtuvieron mediante el uso del ensayo descrito en la presente se resumen en la Tabla 9 que figura más adelante. Por ejemplo, mediante el uso de este método, el Compuesto 1 tuvo una EC_{50} menor que 3 μM y un % de eficacia ≥ 100 % con respecto al Compuesto II.

Soluciones

[314] Solución de baño n.º 1: (en mM) NaCl 160, KCl 4.5, $CaCl_2$ 2, $MgCl_2$ 1, HEPES 10, pH 7.4 con NaOH, Glucosa 10.

[315] Solución de baño sin cloruro: Las sales de cloruro en la Solución de baño n.º 1 (indicada anteriormente) se sustituyeron con sales de gluconato.

Cultivo celular

[316] Se utilizaron fibroblastos de ratón NIH3T3 que expresaban de forma estable F508del para las mediciones ópticas del potencial de membrana. Las células se mantuvieron a 37 °C en CO_2 al 5 % y 90 % de humedad el medio de Eagle modificado de Dulbecco complementado con glutamina 2 mM, suero fetal bovino al 10 %, 1 X NEAA, β-ME, 1 X pen/strep y HEPES 25 mM en matraces de cultivo de 175 cm^2. Para todos los ensayos ópticos, las células se colocaron a 12 000 células/pocillo en placas recubiertas con matrigel de 384 pocillos y se cultivaron durante 18-24 horas a 37 ºC para el ensayo potenciador. Para el ensayo de corrección, las células se cultivaron a 37 ºC con y sin compuestos durante 18 – 24 horas.

[317] Ensayos electrofisiológicos para someter a ensayo las propiedades de modulación de F508del de los compuestos.

Ensayo de cámara de Ussing

[318] Los experimentos en cámara de Ussing se llevaron a cabo en células epiteliales de las vías áreas polarizadas que expresaban F508del para caracterizar adicionalmente los moduladores de F508del identificados en los ensayos ópticos. Se aislaron epitelios de vías aéreas que no fueran de CF y de CF del tejido bronquial, cultivado tal como se describió anteriormente (Galietta, L.J.V., Lantero, S., Gazzolo, A., Sacco, O., Romano, L., Rossi, G.A., & Zegarra-Moran, O. (1998) In Vitro Cell. Dev. Biol. **34**, 478-481) y se colocaron en placas sobre filtros Costar® Snapwell™ prerrecubiertas con medios acondicionados para NIH3T3. Después de cuatro días, se retiró el medio apical y se cultivaron las células en una interfaz de aire-líquido durante >14 días antes del uso. Esto produjo una monocapa de células columnares completamente diferenciadas que estaban ciliadas, rasgos que son característicos de los epitelios de las vías aéreas. Se aislaron HBE no CF de personas no fumadoras que no tenían ninguna enfermedad pulmonar. Se aislaron CF-HBE de pacientes homocigotos para F508del o heterocigotos para el compuesto para F508del con una mutación distinta que provoca la enfermedad diferente en el otro alelo.

[319] Las HBE cultivadas en insertos de cultivo celular Costar® Snapwell™ se montaron en una cámara de Ussing (Physiologic Instruments, Inc., San Diego, CA) y se midió la resistencia transepitelial y la corriente de cortocircuito en presencia de un gradiente de Cl- apical (I_{SC}) mediante el uso de un sistema de fijación del voltaje (Department of Bioengineering, University of Iowa, IA). En resumen, las HBE se examinaron en condiciones de registro de fijación de voltaje (V_{hold} = 0 mV) a 37 ºC. La solución basolateral contenía (en mM) 145 de NaCl, 0.83 de K_2HPO_4, 3.3 de KH_2PO_4, 1.2 de $MgCl_2$, 1.2 de $CaCl_2$, 10 de Glucosa, 10 de HEPES (pH ajustado a 7.35 con NaOH) y la solución apical contenía (en mM) 145 de NaGluconato, 1.2 de $MgCl_2$, 1.2 de $CaCl_2$, 10 de glucosa, 10 de HEPES (pH ajustado a 7.35 con NaOH).

A2. Identificación de moduladores de F508del-CFTR

[320] El protocolo típico utilizó un gradiente de concentración de Cl^- de membrana basolateral a apical. Para producir este gradiente, se utilizó solución de Ringer normal en la membrana basolateral, mientras que el NaCl apical se reemplazó con gluconato sódico equimolar (titulado hasta pH 7.4 con NaOH) para proporcionar un gradiente de concentración de Cl^- elevado en el epitelio. Los moduladores se agregaron al lado basolateral 18 – 24 horas antes del ensayo o al lado apical durante el ensayo. Se agegó forskolina

(10 μM) al lado apical durante el ensayo para estimular el transporte de Cl^- mediado por CFTR.

Registros de fijación de membrana

[321] La corriente de Cl^- total en células F508del-NIH3T3 se controló mediante el uso de la configuración de registro con fijación de membrana perforada, tal como se describió anteriormente (Rae, J., Cooper, K., Gates, P., & Watsky, M. (1991) *J. Neurosci. Methods* **37**, 15-26). Se llevaron a cabo registros de fijación de voltaje a 22 ºC mediante el uso de un amplificador de fijación de membrana Axopatch 200B (Axon Instruments Inc., Foster City, CA). La solución de la pipeta contenía (en mM) 150 de *N*-metil-D-glucamina (NMDG)-Cl, 2 de $MgCl_2$, 2 de $CaCl_2$, 10 de EGTA, 10 de HEPES y 240 μg/mL de anfotericina-B (el pH se ajustó hasta 7.35 con HCl). El medio extracelular contenía (en mM) 150 de NMDG-Cl, 2 de $MgCl_2$, 2 de $CaCl_2$, 10 de HEPES (el pH se ajustó hasta 7.35 con HCl). La generación de impulsos, la adquisición de datos y el análisis se llevaron a cabo mediante el uso de una PC equipada con una interfaz Digidata 1320 A/D junto con Clampex 8 (Axon Instruments Inc.). Para activar F508del, se agregó al baño forskolina 10 μM y genisteína 20 μM y se controló la relación entre corriente y voltaje cada 30 segundos.

A3. Identificación de moduladores de F508del-CFTR

También se investigó la capacidad de los moduladores de F508del-CFTR de aumentar la corriente de Cl^- de F508del macroscópica ($I_{F508del}$) en las células NIH3T3 que expresan F508del de forma estable mediante el uso de las técnicas de registro de fijación de membrana perforada. Los moduladores identificados a partir de los ensayos ópticos resentaron un aumento dependiente de la dosis de $I\Delta_{F508}$ con potencia y eficacia similares observadas en los ensayos ópticos.

Cultivo celular

[322] Se utilizaron fibroblastos de ratón NIH3T3 que expresaban de forma estable F508del para los registros en células enteras. Las células se mantuvieron a 37 ºC en CO_2 al 5 % y 90 % de humedad el medio de Eagle modificado de Dulbecco complementado con glutamina 2 mM, suero fetal bovino al 10 %, 1 X NEAA, β-ME, 1 X pen/strep y HEPES 25 mM en matraces de cultivo de 175 cm^2. Para los registros en células enteras, se colocaron 2500 - 5000 células en cubreobjetos de vidrio recubiertos con poli-L-lisina durante 18 - 24 horas en presencia o ausencia de modulador a 37 °C.

Registros de canal individual

[323] Se observó la actividad de regulación de F508del-CFTR expresado en células NIH3T3 tras el tratamiento con modulador mediante el uso de registros de fijación de membrana orientada extirpada tal como se describió anteriormente (Dalemans, W., Barbry, P., Champigny, G., Jallat, S., Dott, K., Dreyer, D., Crystal, R.G., Pavirani, A., Lecocq, J-P., Lazdunski, M. (1991) Nature 354, 526 – 528) mediante el uso de un amplificador de fijación de membrana Axopatch 200B (Axon Instruments Inc.). La pipeta contenía (en mM): 150 de NMDG, 150 de ácido aspártico, 5 de $CaCl_2$, 2 de $MgCl_2$ y 10 HEPES (el pH se ajustó hasta 7.35 con base Tris). El baño contenía (en mM): 150 de NMDG-Cl, 2 de $MgCl_2$, 5 de EGTA, 10 de TES y 14 de base Tris (el pH se ajustó hasta 7.35 con HCl). Tras la extirpación, se activó tanto el tipo salvaje y F508del al agregar Mg-ATP 1 mM, 75 nM de la subunidad catalítica de la proteína cinasa dependiente de cAMP (PKA; Promega Corp. Madison, WI), y NaF 10 mM para inhibir las proteínas fosfatasas, que evitaron la caída temporal de la corriente. El potencial de la pipeta se mantuvo en 80 mV. Se analizó la actividad del canal a partir de parches de membrana que contenían ≤ 2 canales activos. La cantidad máxima de aberturas simultáneas determinó la cantidad de canales activos durante el transcurso de un experimento. Para determinar la amplitud de corriente de un canal individual, se filtraron los datos registrados a partir de 120 segundos de actividad de F508del "fuera de línea" a 100 Hz y luego se utilizaron para construir histogramas de amplitud en todos los puntos que se ajustaron con funciones multigaussianas mediante el uso del software Bio-Patch Analysis (Bio-Logic Comp. Francia). Se determinó la corriente microscópica total y la probabilidad de abertura (P_o) a partir de 120 segundos de actividad de canal. La P_o se determinó mediante el uso del software Bio-Patch o a partir de la relación $P_o = I/i(N)$, donde I = corriente promedio, i = amplitud de corriente de canal individual y N = cantidad de canales activos en el parche.

Cultivo celular

[324] Se utilizan fibroblastos de ratón NIH3T3 que expresaban de forma estable F508del para los registros de fijación de voltaje de membrana extirpada. Las células se mantuvieron a 37 ºC en CO_2 al 5 % y 90 % de humedad el medio de Eagle modificado de Dulbecco complementado con glutamina 2 mM, suero fetal bovino al 10 %, 1 X NEAA, β-ME, 1 X pen/strep y HEPES 25 mM en matraces de cultivo de 175 cm^2. Para los registros de canal individual, se colocaron 2500 - 5000 células en cubreobjetos de vidrio recubiertos con poli-L-lisina durante 18 - 24 horas en presencia o ausencia de modulador a 37 °C.

[325] B. Ensayo de determinación cromatográfica de albúmina sérica humana (HSA)

[326] La determinación cromatográfica de los valores de albúmina sérica humana (HSA) se llevó a cabo en un sistema UPLC-MS mediante el uso de una columna HSA ChiralPak® (n/p: 58469AST) de Sigma Aldrich. La fase móvil A consistía en solución amortiguadora de acetato de amonio 50 mM en agua ajustada hasta pH=7.4 y la fase móvil B era 2-propanol. El compartimento de columna se mantuvo a una temperatura constante de 30 °C. La determinación del tiempo de retención en la columna de HSA se llevó a al inyectar 3 ml de compuesto 0.5 mM (en DMSO) con un gradiente lineal de 0 % - 30 % de B en 2.5 minutos, seguido por una retención a 30 % de B durante 2 minutos, y la etapa de equilibrio final de 30 % - 0 % de B en 1.5 minutos, para un tiempo total de ejecución de 6 minutos. La velocidad de flujo se mantuvo constante en el gradiente y se fijó en 1.8 mL/min. El tiempo de retención del compuesto en la columna de HSA se convirtió a valores de % de HSA de acuerdo con un protocolo publicado anteriormente (Valko, et al., 2003) que correlaciona los tiempos de retención en la columna con los valores de unión a la proteína plasmática (PPB, por sus siglas en inglés) estándares obtenidos en experimentos de diálisis. Los datos de HSA de determinados compuestos se resumen en la Tabla 9 que figura más adelante.

[327] Valko, K., Nunhuck, S., Bevan, C., Abraham, M. H., Reynolds, D. P. Fast Gradient HPLC Method to Determine Compounds Binding to Human Serum Albumin. Relationships with Octanol/Water and Immobilized Artificial Membrane Lipophilicity. *J. of Pharm. Sci.* **2003,** 92, 2236-2248.

[328] C. Protocolo experimental para estudios PK PO e IV en ratas

[329] El compuesto de prueba se administró a ratas Sprague-Dawley macho como una única dosis intravenosa nominal de 3.0 mg/kg como una solución en NMP al 10 %, solutol al 10 %, EtOH al 15 %, PEG400 al 35 % y D5W 30 %. El compuesto de prueba también se administró a ratas Sprague-Dawley macho como una única dosis oral nominal de 3 mg/kg como una solución en NMP al 5 %, PEG400 al 30 %, TPGS al 10 %, PVP-K30 al 5 % a un volumen de dosis de 5 mL/kg. Los análisis de las preparaciones de plasma y dosis se llevaron a cabo mediante el uso de LC/MS/MS.

[330] Los perfiles de tiempo de concentración en plasma del compuesto de prueba en las ratas Sprague-Dawley en tiempo de muestreo programados (nominal) se analizaron mediante métodos farmacocinéticos no compartimentales utilizando la función PK del programa informático Watson LIMS, Versión 7.4.2 (Thermo Scientific Inc, Waltham, MA). Los valores de AUC se calcularon mediante el

uso de la regla trapezoidal lineal.

[331] D. Protocolo experimental para el ensayo de PXR

[332] La propensión a la inducción de CYP3A4 mediada por PXR se evalúa mediante el uso de la línea celular DPX-2 *in vitro*. Esta línea celular, cuya licencia se otorgó a Puracyp Inc., se derivó de células HepG2 y se transfectó de forma estable con genes que codifican el PXR humano, así como un indicador de luciferasa modificado enlazado a la región promotora de CYP3A4 y potenciadores distales y proximales relacionados.

[333] El ensayo se lleva a cabo en un formato de 384 pocillos y cada artículo de prueba se administra en 11 dosis en un intervalo de 0.1 a 60 µM. El día 1, se descongelan las células DPX-2 que se expandieron antes interiormente y se crioconservaron, y colocan en placas de cultivo tisular. Al día siguiente, se cambia el medio y se cultivan las células en medio que contiene el artículo de prueba, control de vehículo o el compuesto control positivo, el inductor de CYP3A4 clínicamente validado, rifampicina. Las células se cultivan en presencia del artículo de prueba durante 48 horas y luego se evalúa la viabilidad celular mediante el uso de un ensayo a base de fluorescencia (Cell Titer-Fluor, Promega) con un lector de placas EnVision (PerkinElmer). Luego se mide la transactivación de CYP3A4, que es proporcional a la actividad de luciferasa, mediante la lectura de la luminiscencia con el sistema de reactivo Promega One-Glo, mediante el uso del mismo lector de placas.

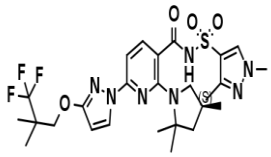
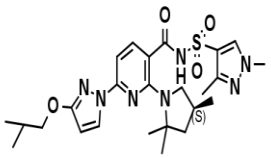
[334] El procesamiento de datos dentro del paquete de software Genedata permite informar sobre la inducción múltiplo máxima en comparación con el control de vehículo, un valor EC_{50} para inductores de CYP3A4 y una curva de respuesta a la dosis de 11 puntos. Los pocillos con viabilidad celular menor que 70 % no se utilizan para el análisis y no se informan las placas en las que el control positivo de rifampicina sale del intervalo esperado, ya sea en cuanto a su potencia o inducción múltiplo máxima.

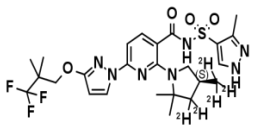
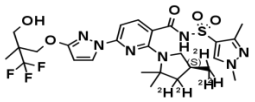
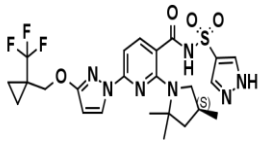
[335] E. Datos de CFTR para los Compuestos

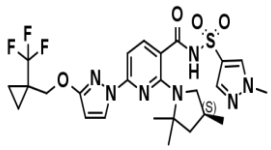
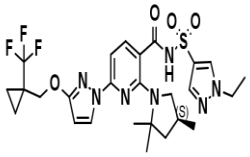
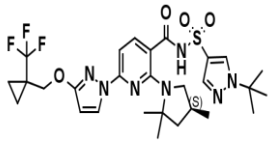
[336] Los compuestos de fórmula (I) son útiles como moduladores de la actividad de CFTR. La Tabla 9 que figura a continuación ilustra la EC50 de los compuestos de la Tabla 9 mediante el uso de procedimientos descritos anteriormente (ensayo descrito anteriormente en A1). La Tabla 9 que figura a también continuación resume los datos de actividad de CFTR (EC50 de CFTR dF508), inducción máxima de PXR, depuración IV en ratas, PO AUC en ratas y PO en ratas para determinados compuestos

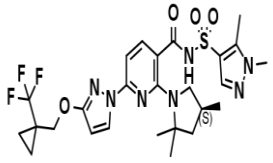
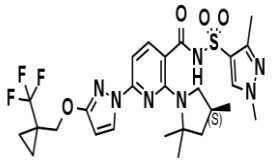
descritos anteriormente.

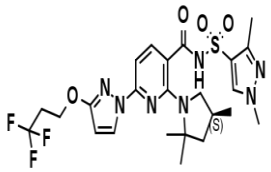
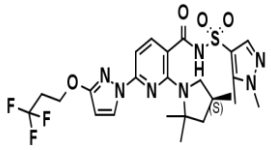
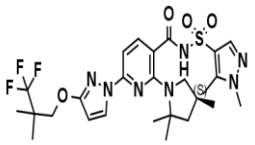
[337] Tabla 9. Datos de HAS y actividad de CFTR

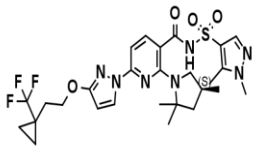
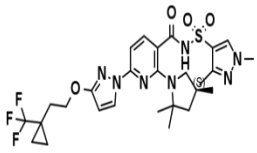
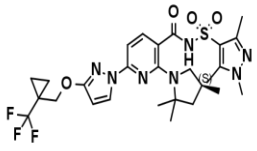
Comp. n.º	Molécula	CFTRdF508Cor3T3FLIPR384CFTRdF508MP3T3770EC50(uM)	Inducción de CYP3A4 - PXR humana PXR interna % de actividad máxima (%)	MDCK-tipo salvaje-permeabilidad 96 pocillos+0.1 % BSA Papp compuesto (A-B) (10E-6 cm/s)	Depuración de hepatocitos-Rata hepatocitos de rata CL pct_incambiado (%)	PLASMA DE RATA - bolo IV RAW DEP_farm (mL/min/kg)	PLASMA DE RATA - PO RAW %F_farm (%)	PLASMA DE RATA - PO RAW AUC(0-inf)_farm (ug*h/mL)
1		0.07	2	4.5	66	1.6	83	23.5
2								

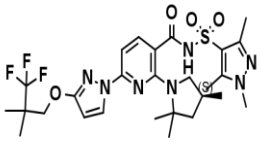
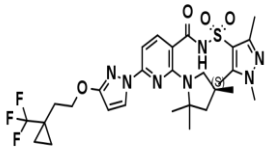
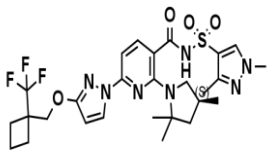
Comp. n.º	Molécula	CFT RdF508 Cor 3T3 FLIPR 384 CFT RdF508 MP 3T3 770 EC50 (uM)	Inducción de CYP3A4 - PXR humana PXR interna % de actividad máxima (%)	MDCK-tipo salvaje-permeabilidad 96 pocillos+0.1 % BSA Papp compuesto (A-B) (10E-6 cm/s)	Depuración de hepatocitos-Rata hepatocitos de rata CL pct_incambiado (%)	PLASMA DE RATA - bolo IV RAW DEP_farm (mL/min/kg)	PLASMA DE RATA - PO RAW %F_farm (%)	PLASMA DE RATA - PO RAW AUC(0-inf)_farm (ug*h/mL)
3								
4								
5		1.3	0	0.3	33			

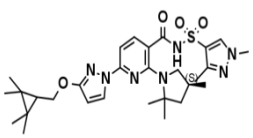
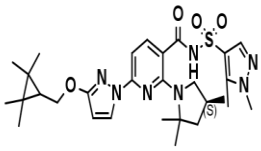
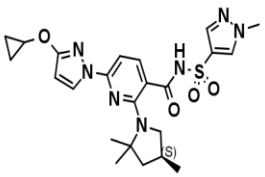
Comp. n.º	Molécula	CFTRdF508Cor 3T3 FLIPR 384 CFTRdF508 MP 3T3 770 EC50 (uM)	Inducción de CYP3A4 - PXR humana PXR interna % de actividad máxima (%)	MDCK-tipo salvaje-permeabilidad 96 pocillos+0.1 % BSA Papp compuesto (A-B) (10E-6 cm/s)	Depuración de hepatocitos-Rata hepatocitos de rata CL pct_incambiado (%)	PLASMA DE RATA - bolo IV RAW DEP_farm (mL/min/kg)	PLASMA DE RATA - PO RAW %F_farm (%)	PLASMA DE RATA - PO RAW AUC(0-inf)_farm (ug*h/mL)
6		0.3	9	2.1	53			
7		0.65	4	3.1				
8		0.4	10	3.2	62			

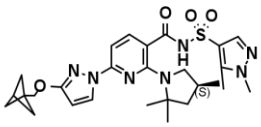
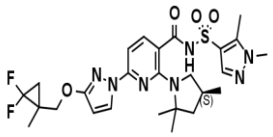
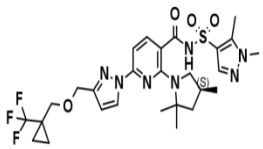
Comp. n.º	Molécula	CFTRdF508Cor 3T3 FLIPR 384 CFTRdF508 MP 3T3 770 EC50 (uM)	Inducción de CYP3A4 - PXR humana PXR interna % de actividad máxima (%)	MDCK-tipo salvaje-permeabilidad 96 pocillos+0.1 % BSA Papp compuesto (A-B) (10E-6 cm/s)	Depuración de hepatocitos-Rata hepatocitos de rata CL pct_incambiado (%)	PLASMA DE RATA - bolo IV RAW DEP_farm (mL/min/kg)	PLASMA DE RATA - PO RAW %F_farm (%)	PLASMA DE RATA - PO RAW AUC(0-inf)_farm (ug*h/mL)
9		0.42	7	6.1	30	1.7	99	23.4
10		0.22	4	7.1				

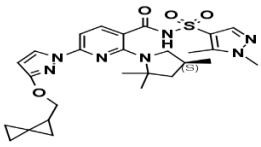
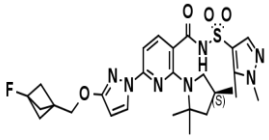
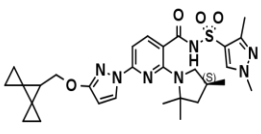
Comp. n.º	Molécula	CFTRdF508Cor 3T3 FLIPR 384 CFTRdF508 MP 3T3 770 EC50 (uM)	Inducción de CYP3A4 - PXR humana PXR interna % de actividad máxima (%)	MDCK-tipo salvaje-permeabilidad 96 pocillos+0.1 % BSA Papp compuesto (A-B) (10E-6 cm/s)	Depuración de hepatocitos-Rata hepatocitos de rata CL pct_incambiado (%)	PLASMA DE RATA - bolo IV RAW DEP_farm (mL/min/kg)	PLASMA DE RATA - PO RAW %F_farm (%)	PLASMA DE RATA - PO RAW AUC(0-inf)_farm (ug*h/mL)
11		0.41	18					
12		0.86	33.5					
13		0.13	4	11.7	117	3	65	13.4

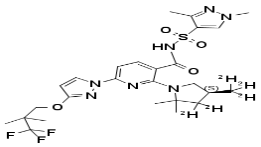
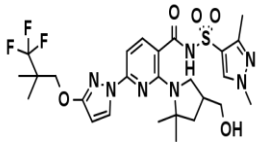
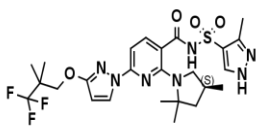
Comp. n.º	Molécula	CFTRdF508Cor 3T3 FLIPR 384 CFTRdF508 MP 3T3 770 EC50 (uM)	Inducción de CYP3A4 - PXR humana PXR interna % de actividad máxima (%)	MDCK-tipo salvaje-permeabilidad 96 pocillos+0.1 % BSA Papp compuesto (A-B) (10E-6 cm/s)	Depuración de hepatocitos-Rata hepatocitos de rata CL pct_incambiado (%)	PLASMA DE RATA - bolo IV RAW DEP_farm (mL/min/kg)	PLASMA DE RATA - PO RAW %F_farm (%)	PLASMA DE RATA - PO RAW AUC(0-inf)_farm (ug*h/mL)
14		0.28	2	2.8	50	3.9	61	10.5
15		0.13	3	2.7	97	2.5	66	16.3
16		0.4	13	3.9	10			

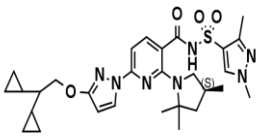
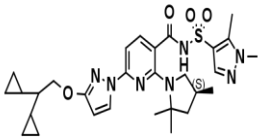
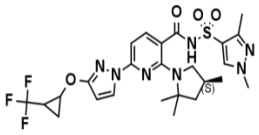
Comp. n.º	Molécula	CFTRdF508Cor 3T3 FLIPR 384 CFTRdF508 MP 3T3 770 EC50 (uM)	Inducción de CYP3A4 - PXR humana PXR interna % de actividad máxima (%)	MDCK-tipo salvaje-permeabilidad 96 pocillos+0.1 % BSA Papp compuesto (A-B) (10E-6 cm/s)	Depuración de hepatocitos-Rata hepatocitos de rata CL pct_incambiado (%)	PLASMA DE RATA - bolo IV RAW DEP_farm (mL/min/kg)	PLASMA DE RATA - PO RAW %F_farm (%)	PLASMA DE RATA - PO RAW AUC(0-inf)_farm (ug*h/mL)
17		0.17	3	3.8	19			
18		0.17	5	8	0			
19		0.09	1	8.8				

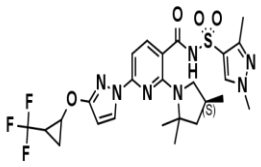
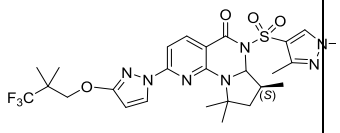
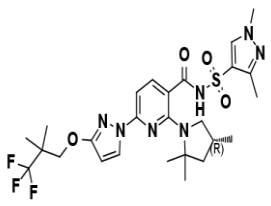
Comp. n.º	Molécula	CFTRdF508Cor3T3FLIPR384CFTRdF508MP3T3770EC50(uM)	Inducción de CYP3A4 - PXR humana PXR interna % de actividad máxima (%)	MDCK-tipo salvaje-permeabilidad 96 pocillos+0.1 % BSA Papp compuesto (A-B) (10E-6 cm/s)	Depuración de hepatocitos-Rata hepatocitos de rata CL pct_incambiado (%)	PLASMA DE RATA - bolo IV RAW DEP_farm (mL/min/kg)	PLASMA DE RATA - PO RAW %F_farm (%)	PLASMA DE RATA - PO RAW AUC(0-inf)_farm (ug*h/mL)
20		0.17	4	1.4	13	4.9	21	3
21		0.52	1	3	0	6.7	47	3.9
22		2.1						

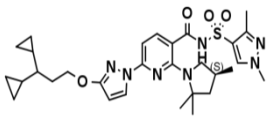
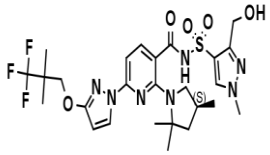
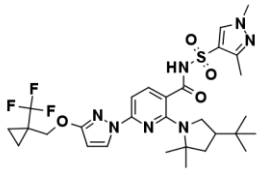
Comp. n.º	Molécula	CFTRdF508Cor 3T3 FLIPR 384 CFTRdF508 MP 3T3 770 EC50 (uM)	Inducción de CYP3A4 - PXR humana PXR interna % de actividad máxima (%)	MDCK-tipo salvaje-permeabilidad 96 pocillos+0.1 % BSA Papp compuesto (A-B) (10E-6 cm/s)	Depuración de hepatocitos-Rata hepatocitos de rata CL pct_incambiado (%)	PLASMA DE RATA - bolo IV RAW DEP_farm (mL/min/kg)	PLASMA DE RATA - PO RAW %F_farm (%)	PLASMA DE RATA - PO RAW AUC(0-inf)_farm (ug*h/mL)
23		0.54	4					
24		0.71	6					
25		0.44	6	1.3				

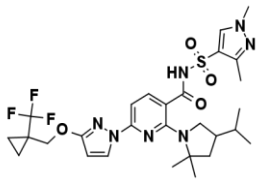
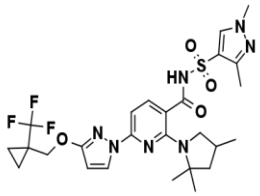
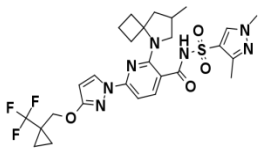
Comp. n.º	Molécula	CFTRdF508Cor3T3FLIPR384CFTRdF508MP3T3770EC50(uM)	Inducción de CYP3A4 - PXR humana PXR interna % de actividad máxima (%)	MDCK-tipo salvaje-permeabilidad 96 pocillos+0.1 % BSA Papp compuesto (A-B) (10E-6 cm/s)	Depuración de hepatocitos-Rata hepatocitos de rata CL pct_incambiado (%)	PLASMA DE RATA - bolo IV RAW DEP_farm (mL/min/kg)	PLASMA DE RATA - PO RAW %F_farm (%)	PLASMA DE RATA - PO RAW AUC(0-inf)_farm (ug*h/mL)
26		1	6	2.3				
27		1.4						
28		0.09	4	2.2	41	1.8	80	7.1

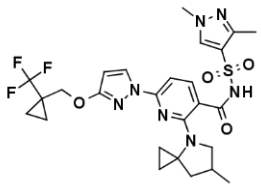
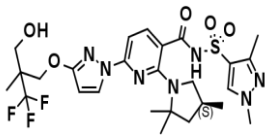
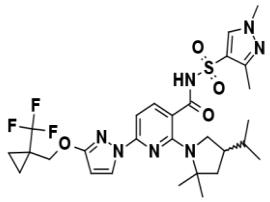
Comp. n.º	Molécula	CFTRdF508Cor3T3FLIPR384 CFTRdF508MP3T3770 EC50 (uM)	Inducción de CYP3A4 - PXR humana PXR interna % de actividad máxima (%)	MDCK-tipo salvaje-permeabilidad 96 pocillos+0.1 % BSA Papp compuesto (A-B) (10E-6 cm/s)	Depuración de hepatocitos-Rata hepatocitos de rata CL pct_incambiado (%)	PLASMA DE RATA - bolo IV RAW DEP_farm (mL/min/kg)	PLASMA DE RATA - PO RAW %F_farm (%)	PLASMA DE RATA - PO RAW AUC(0-inf)_farm (ug*h/mL)
29		0.11						
30		0.95	4	0.6	39			
31		0.41	1	1.1	30			

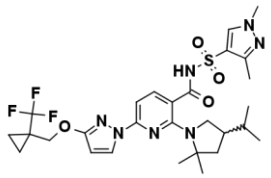
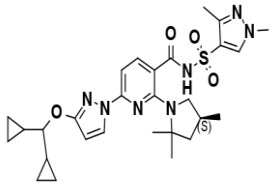
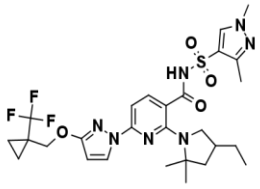
Comp. n.º	Molécula	CFTRdF508 Cor 3T3 FLIPR 384 CFTRdF508 MP 3T3 770 EC50 (uM)	Inducción de CYP3A4 - PXR humana PXR interna % de actividad máxima (%)	MDCK-tipo salvaje-permeabilidad 96 pocillos+0.1 % BSA Papp compuesto (A-B) (10E-6 cm/s)	Depuración de hepatocitos-Rata hepatocitos de rata CL pct_incambiado (%)	PLASMA DE RATA - bolo IV RAW DEP_farm (mL/min/kg)	PLASMA DE RATA - PO RAW %F_farm (%)	PLASMA DE RATA - PO RAW AUC(0-inf)_farm (ug*h/mL)
32		0.2	5	3.8				
33		0.37	5					
34		0.61	6	7.5	39			

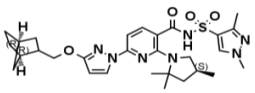
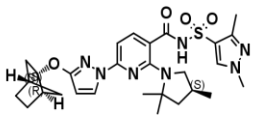
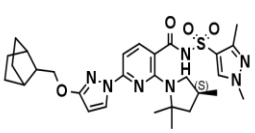
Comp. n.º	Molécula	CFTRdF508Cor 3T3 FLIPR 384 CFTRdF508 MP 3T3 770 EC50 (uM)	Inducción de CYP3A4 - PXR humana PXR interna % de actividad máxima (%)	MDCK-tipo salvaje-permeabilidad 96 pocillos+0.1 % BSA Papp compuesto (A-B) (10E-6 cm/s)	Depuración de hepatocitos-Rata hepatocitos de rata CL pct_incambiado (%)	PLASMA DE RATA - bolo IV RAW DEP_farm (mL/min/kg)	PLASMA DE RATA - PO RAW %F_farm (%)	PLASMA DE RATA - PO RAW AUC(0-inf)_farm (ug*h/mL)
35		1.4	21	5.5	54			
36								
37		0.29	7	5.1				

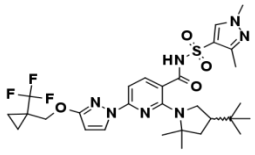
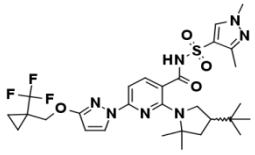
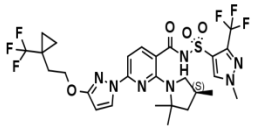
Comp. n.º	Molécula	CFTRdF508Cor 3T3 FLIPR 384 CFTRdF508 MP 3T3 770 EC50 (uM)	Inducción de CYP3A4 - PXR humana PXR interna % de actividad máxima (%)	MDCK-tipo salvaje-permeabilidad 96 pocillos+0.1 % BSA Papp compuesto (A-B) (10E-6 cm/s)	Depuración de hepatocitos-Rata hepatocitos de rata CL pct_incambiado (%)	PLASMA DE RATA - bolo IV RAW DEP_farm (mL/min/kg)	PLASMA DE RATA - PO RAW %F_farm (%)	PLASMA DE RATA - PO RAW AUC(0-inf)_farm (ug*h/mL)
38		0.11	2	1	56			
39		0.46	1		39			
40		0.08	13					

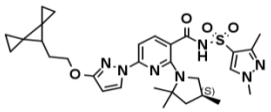
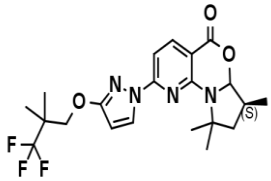
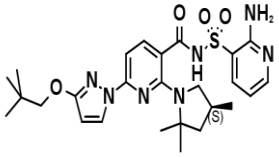
Comp. n.º	Molécula	CFTRdF508Cor3T3FLIPR384 CFTRdF508MP3T3770 EC50 (uM)	Inducción de CYP3A4 - PXR humana PXR interna % de actividad máxima (%)	MDCK-tipo salvaje-permeabilidad 96 pocillos+0.1 % BSA Papp compuesto (A-B) (10E-6 cm/s)	Depuración de hepatocitos-Rata hepatocitos de rata CL pct_incambiado (%)	PLASMA DE RATA - bolo IV RAW DEP_farm (mL/min/kg)	PLASMA DE RATA - PO RAW %F_farm (%)	PLASMA DE RATA - PO RAW AUC(0-inf)_farm (ug*h/mL)
41		0.12	4					
42		0.61	16					
43		0.22	4					

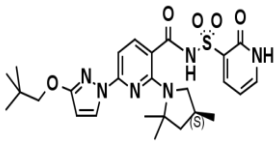
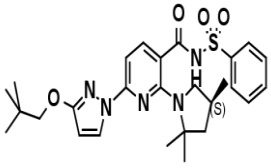
Comp. n.º	Molécula	CFTRdF508Cor3T3FLIPR384CFTRdF508MP3T3770EC50(uM)	Inducción de CYP3A4 - PXR humana PXR interna % de actividad máxima (%)	MDCK-tipo salvaje-permeabilidad 96 pocillos+0.1 % BSA Papp compuesto (A-B) (10E-6 cm/s)	Depuración de hepatocitos-Rata hepatocitos de rata CL pct_incambiado (%)	PLASMA DE RATA - bolo IV RAW DEP_farm (mL/min/kg)	PLASMA DE RATA - PO RAW %F_farm (%)	PLASMA DE RATA - PO RAW AUC(0-inf)_farm (ug*h/mL)
44		0.39						
45		0.56	9	1.2	49			
46		0.39						

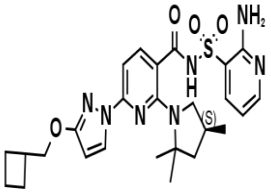
Comp. n.º	Molécula	CFTRdF508Cor3T3FLIPR384CFTRdF508MP3T3770EC50(uM)	Inducción de CYP3A4 - PXR humana PXR interna % de actividad máxima (%)	MDCK-tipo salvaje-permeabilidad 96 pocillos+0.1 % BSA Papp compuesto (A-B) (10E-6 cm/s)	Depuración de hepatocitos-Rata hepatocitos de rata CL pct_incambiado (%)	PLASMA DE RATA - bolo IV RAW DEP_farm (mL/min/kg)	PLASMA DE RATA - PO RAW %F_farm (%)	PLASMA DE RATA - PO RAW AUC(0-inf)_farm (ug*h/mL)
47		0.06						
48		1	8	4.6				
49		0.19						

Comp. n.º	Molécula	CFTRdF508Cor 3T3 FLIPR 384 CFTRdF508 MP 3T3 770 EC50 (uM)	Inducción de CYP3A4 - PXR humana PXR interna % de actividad máxima (%)	MDCK-tipo salvaje-permeabilidad 96 pocillos+0.1 % BSA Papp compuesto (A-B) (10E-6 cm/s)	Depuración de hepatocitos-Rata hepatocitos de rata CL pct_incambiado (%)	PLASMA DE RATA - bolo IV RAW DEP_farm (mL/min/kg)	PLASMA DE RATA - PO RAW %F_farm (%)	PLASMA DE RATA - PO RAW AUC(0-inf)_farm (ug*h/mL)
50		0.08	4	1.3	20			
51		0.15	6	2.9	29			
52		0.17	2	2	18			

Comp. n.º	Molécula	CFTRdF508 Cor 3T3 FLIPR 384 CFTRdF508 MP 3T3 770 EC50 (uM)	Inducción de CYP3A4 - PXR humana PXR interna % de actividad máxima (%)	MDCK-tipo salvaje-permeabilidad 96 pocillos+0.1 % BSA Papp compuesto (A-B) (10E-6 cm/s)	Depuración de hepatocitos-Rata hepatocitos de rata CL pct_incambiado (%)	PLASMA DE RATA - bolo IV RAW DEP_farm (mL/min/kg)	PLASMA DE RATA - PO RAW %F_farm (%)	PLASMA DE RATA - PO RAW AUC(0-inf)_farm (ug*h/mL)
53		0.39	7					
54		0.05	5	1.1	30			
55		0.1	9					

Comp. n.º	Molécula	CFTRdF508Cor 3T3 FLIPR 384 CFTRdF508 MP 3T3 770 EC50 (uM)	Inducción de CYP3A4 - PXR humana PXR interna % de actividad máxima (%)	MDCK-tipo salvaje-permeabilidad 96 pocillos+0.1 % BSA Papp compuesto (A-B) (10E-6 cm/s)	Depuración de hepatocitos-Rata hepatocitos de rata CL pct_incambiado (%)	PLASMA DE RATA - bolo IV RAW DEP_farm (mL/min/kg)	PLASMA DE RATA - PO RAW %F_farm (%)	PLASMA DE RATA - PO RAW AUC(0-inf)_farm (ug*h/mL)
56			11					
57		30	13		35			
A		0.06	2	2.6	13	17.8	28	2.7

Comp. n.º	Molécula	CFTRdF508Cor 3T3 FLIPR 384 CFTRdF508 MP 3T3 770 EC50 (uM)	Inducción de CYP3A4 - PXR humana PXR interna % de actividad máxima (%)	MDCK-tipo salvaje-permeabilidad 96 pocillos+0.1 % BSA Papp compuesto (A-B) (10E-6 cm/s)	Depuración de hepatocitos-Rata hepatocitos de rata CL pct_incambiado (%)	PLASMA DE RATA - bolo IV RAW DEP_farm (mL/min/kg)	PLASMA DE RATA - PO RAW %F_farm (%)	PLASMA DE RATA - PO RAW AUC(0-inf)_farm (ug*h/mL)
B		0.26	3	0.4	13			
C		0.12	9	1.5	6	29.2		

Comp. n.º	Molécula	CFTRdF508Cor 3T3 FLIPR 384 CFTRdF508MP 3T3 770 EC50 (uM)	Inducción de CYP3A4 - PXR humana PXR interna % de actividad máxima (%)	MDCK-tipo salvaje-permeabilidad 96 pocillos+0.1 % BSA Papp compuesto (A-B) (10E-6 cm/s)	Depuración de hepatocitos-Rata hepatocitos de rata CL pct_incambiado (%)	PLASMA DE RATA - bolo IV RAW DEP_farm (mL/min/kg)	PLASMA DE RATA - PO RAW %F_farm (%)	PLASMA DE RATA - PO RAW AUC(0-inf)_farm (ug*h/mL)
D		0.21	10		19			

[338] F. Metabolitos

[339] Se determinó que el Compuesto 1 se metaboliza tanto *in vitro* como *in vivo*, mayormente mediante metabolismo oxidativo. Los Compuestos 30, 31, 36, 39, 45 y 57 son metabolitos del Compuesto 1.

[340] Ejemplo G: Experimentos de transporte de cloruro

[341] En un experimento en cámara de Ussing con células F508del/F508del-HBE, el Compuesto 1 potenció el transporte de cloruro. El efecto del Compuesto 1 sobre el transporte de cloruro fue adicional con respecto al efecto del Compuesto II. Además, F508del-CFTR suministrado a la superficie celular

mediante el Compuesto 1 solo o junto con el Compuesto II fue potenciado por el Compuesto III. La triple combinación del Compuesto I / Compuesto II / Compuesto III proporcionó un aumento superior del transporte de cloruro en comparación con los 3 regímenes dobles en la mayoría de las condiciones evaluadas.

[342] Ejemplo G2: Experimentos in vitro de desplazamiento y procesamiento de F508del-CFTR

[343] La combinación del Compuesto 1 y el Compuesto II produjeron en una mejora más que aditiva del desplazamiento y procesamiento de CFTR en comparación con el corrector de CFTR por sí solo, lo que sugiere que los dos correctores CFTR actúan a través de distintos mecanismos de acción, que actúan de forma sinérgica para aumentar la cantidad de F508del-CFTR administrada a la superficie celular.

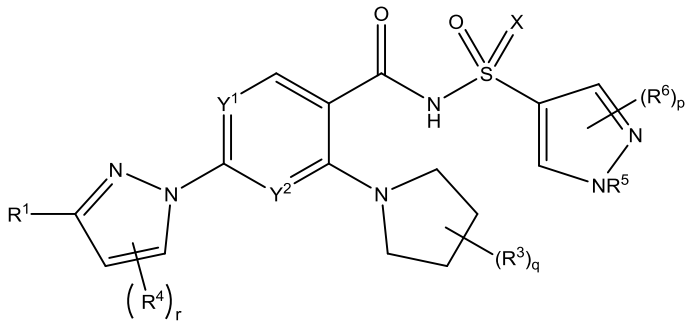
[344] Además, el efecto más que aditivo de la combinación del Compuesto 1 y el Compuesto II sobre el procesamiento y desplazamiento de CFTR sugiere que los dos correctores de CFTR actúan a través de distintos mecanismos para producir la administración de más proteína de CFTR a la superficie celular en comparación con cualquier corrector de CFTR por sí solo.

[345] Otras modalidades

[346] La descripción que antecede divulga y describe meramente ejemplos de modalidades de la presente descripción. Un experto en la técnica reconocerá fácilmente a partir de dicho análisis y a partir de las figuras y reivindicaciones adjuntas, que pueden realizarse diversos cambios, modificaciones y variaciones sin apartarse del espíritu y alcance de la presente descripción, tal como se define en las reivindicaciones que figuran a continuación.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



(I),

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

donde:

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

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

- $\mathbf{R^1}$ es–$(C(\mathbf{R}^2)_2)_k$-O-$(C(\mathbf{R}^2)_2)_m\mathbf{R}^7$,

- cada $\mathbf{R^2}$ se selecciona independientemente de hidrógeno; halógenos; ciano; hidroxi; 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, hidroxi 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 $\mathbf{R^3}$ se selecciona independientemente de grupos alquilo C_1-C_4 sustituidos opcionalmente con uno o más grupos hidroxi, u opcionalmente, dos $\mathbf{R^3}$ germinales, junto con el átomo de carbono al cual se acoplan, forman un cicloalquilo C_{3-4};

- cada $\mathbf{R^4}$ se selecciona independientemente de halógenos;

- $\mathbf{R^5}$ se selecciona de grupos alquilo C_1-C_4 e hidrógeno;

- cada $\mathbf{R^6}$ se selecciona independientemente de halógenos, ciano, hidroxi, hidroximetilo, grupos alcoxi C_1-C_2, grupos alquilo C_1-C_2 y grupos alquilo C_1-C_2 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 hidroxi; 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;

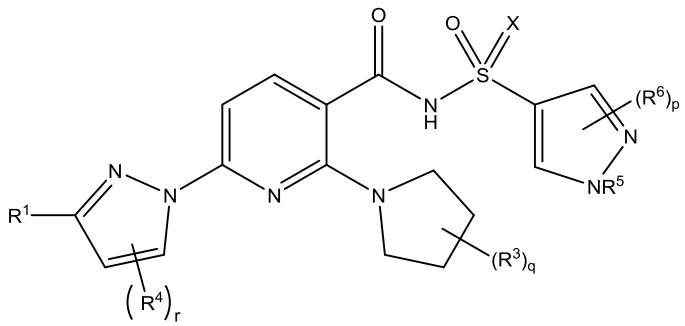
- r es 0 o 1;

- 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.

2. Un compuesto de Fórmula II:



(II),

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

donde:

- **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; hidroxi; 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, hidroxi 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 hidroxi, u opcionalmente, dos **R^3** germinales, junto con el átomo de carbono al cual se acoplan, forman un cicloalquilo C_{3-4};

- 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, hidroxi, hidroximetilo, grupos alcoxi C_1-C_2, grupos alquilo C_1-C_2 y grupos alquilo C_1-C_2 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 hidroxi; 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;

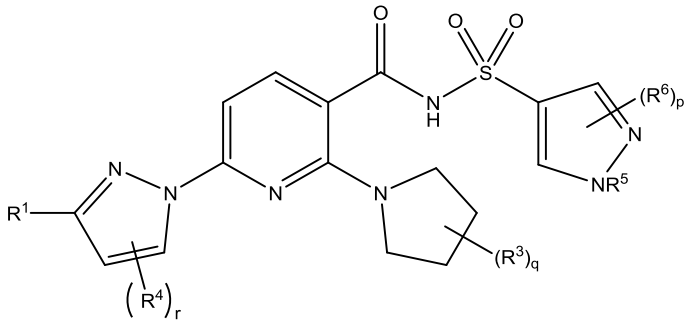
- r es 0 o 1;

- 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.

3. Un compuesto de Fórmula III:



(III),

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

donde:

- $\mathbf{R^1}$ es–$(C(\mathbf{R}^2)_2)_k$-O-$(C(\mathbf{R}^2)_2)_m\mathbf{R^7}$,

- cada $\mathbf{R^2}$ se selecciona independientemente de hidrógeno; halógenos; ciano; hidroxi; 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, hidroxi 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 $\mathbf{R^3}$ se selecciona independientemente de grupos alquilo C_1-C_4 sustituidos opcionalmente con uno o más grupos hidroxi, u opcionalmente, dos $\mathbf{R^3}$ germinales, junto con el átomo de carbono al cual se acoplan, forman un cicloalquilo C_{3-4};

- cada $\mathbf{R^4}$ se selecciona independientemente de halógenos;

- $\mathbf{R^5}$ se selecciona de grupos alquilo C_1-C_4 e hidrógeno;

- cada $\mathbf{R^6}$ se selecciona independientemente de halógenos, ciano, hidroxi, hidroximetilo, grupos alcoxi C_1-C_2, grupos alquilo C_1-C_2 y grupos alquilo C_1-C_2 halogenados;

- $\mathbf{R^7}$ 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 hidroxi, 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;

- 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:

- cada $\mathbf{R^2}$ 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:

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

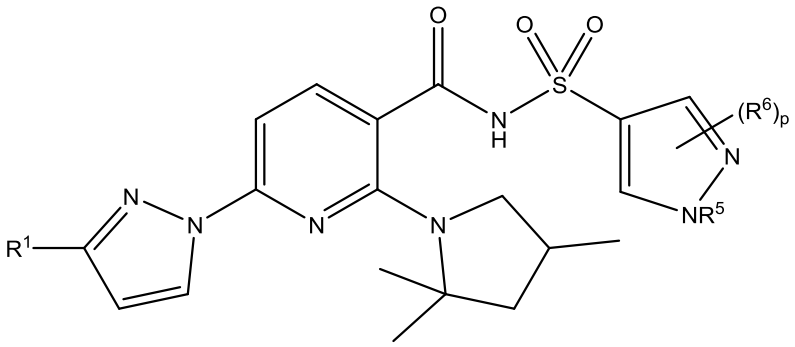
- **R**^{7} se selecciona independientemente de grupos alquilo C_1-C_2 sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes, donde cada uno se selecciona independientemente de halógenos, hidroxi, y grupos cicloalquilo C_3-C_{10} sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes, donde cada uno se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

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

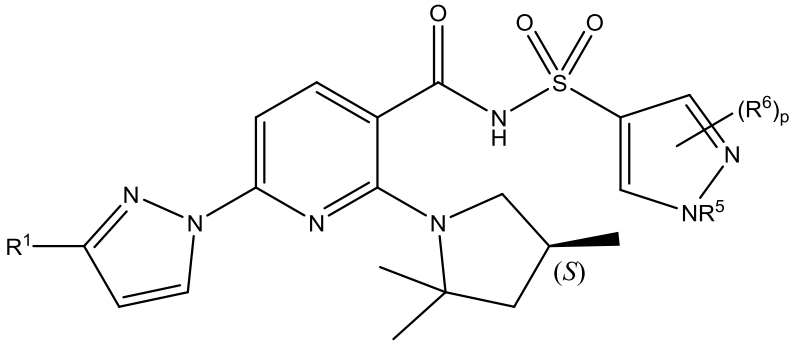
- **r** es 0; y

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

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



(IV) o



(V),

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

donde:

- **R^{1}** es –O-(CH$_2$)(C(R^2)$_2$)$_{(m-1)}$**R^{7}**,

- cada **R^{2}** se selecciona independientemente de grupos alquilo C$_1$-C$_2$, OH, grupos alcoxi C$_1$-C$_2$ y halógenos;

- **R^{7}** se selecciona de grupos alquilo C$_1$-C$_2$ sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes, donde cada uno se selecciona independientemente de halógenos, 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;

- **R^{5}** se selecciona de grupos alquilo C$_1$-C$_2$ e hidrógeno;

- cada **R^{6}** se selecciona independientemente de grupos alquilo C$_1$-C$_2$; y

- p es 0, 1 o 2.

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 aceptable de este o un aditivo deuterado de cualquiera de los que anteceden, donde cada **R^{2}** se selecciona independientemente de CH$_3$, OH, F y OCH$_3$.

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:

- p es 1;

- $\mathbf{R^5}$ es metilo; y

- $\mathbf{R^6}$ 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 $\mathbf{R^7}$ es un grupo ciclopropilo.

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 $\mathbf{R^7}$ 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 $\mathbf{R^7}$ es un grupo ciclopropilo sustituido con 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 $\mathbf{R^7}$ 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 $\mathbf{R^7}$ es un grupo CF_3.

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 $\mathbf{R^7}$ 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.

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 $\mathbf{R^7}$ se selecciona de grupos cicloalquilo C_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.

19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 18, una sal farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden, donde dichos grupos cicloalquilo C_5 son bicíclicos.

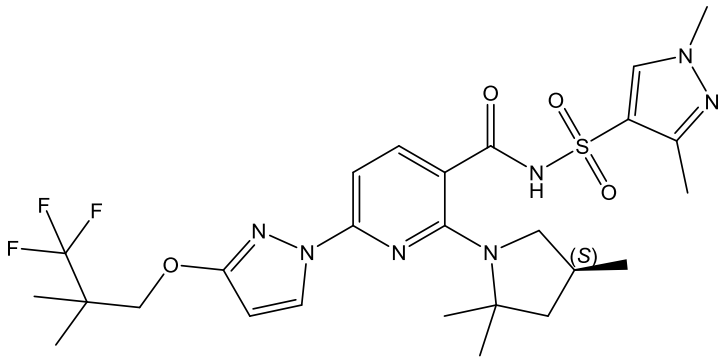
20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, una sal farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden, donde $\mathbf{R^7}$ se selecciona de grupos cicloalquilo C_7 sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes, donde cada uno se selecciona independientemente de grupos alquilo C_1-C_2, grupos alquilo C_1-C_2 halogenados y halógenos.

21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, una sal farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden, donde dichos grupos cicloalquilo C_7 son bicíclicos.

22. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, una sal farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden, donde dichos grupos cicloalquilo C_7 son tricíclicos.

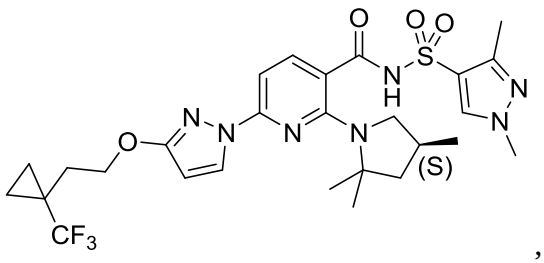
23. Un compuesto que posee una fórmula que se selecciona de cualquiera de las fórmulas representadas en la Figura 1, una sal farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden.

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.

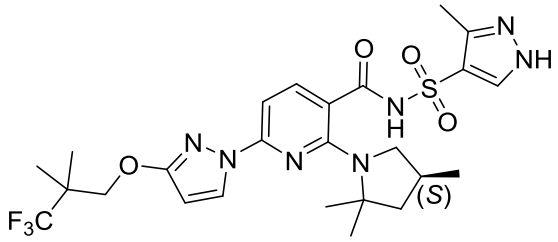
25. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que posee la siguiente fórmula:



,

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

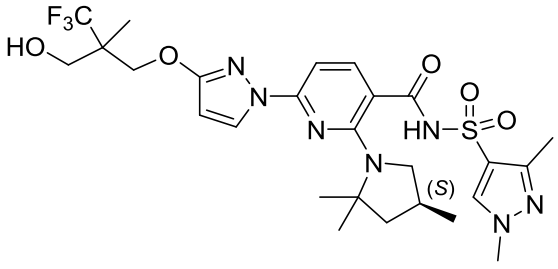
26. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que posee la siguiente fórmula:



,

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

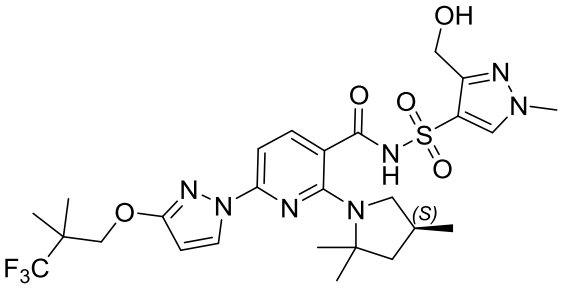
27. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que posee la siguiente fórmula:



,

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

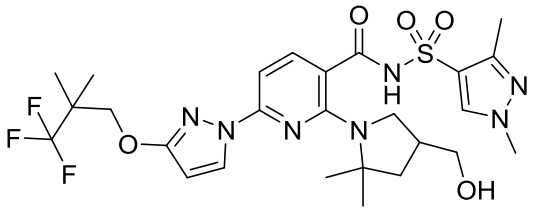
28. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que posee la siguiente fórmula:



,

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

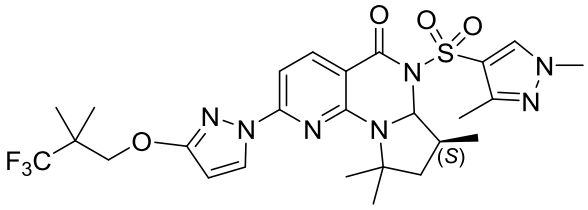
29. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que posee la siguiente fórmula:



,

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

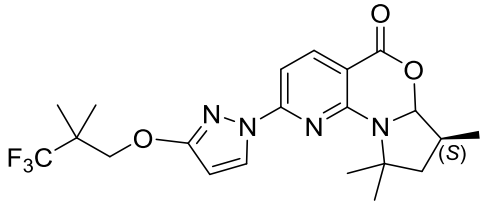
30. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que posee la siguiente fórmula:



,

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:

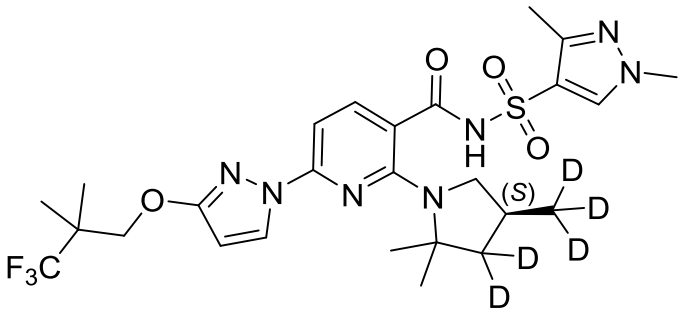


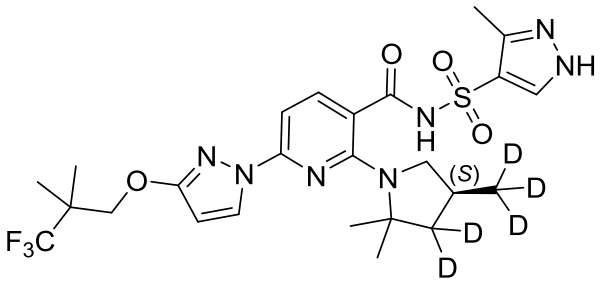
,

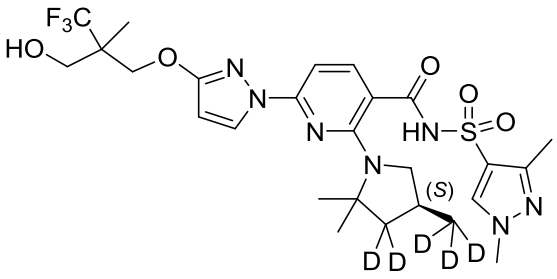
una sal farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado de cualquiera de los que

anteceden.

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

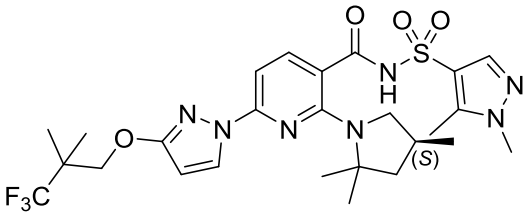

,

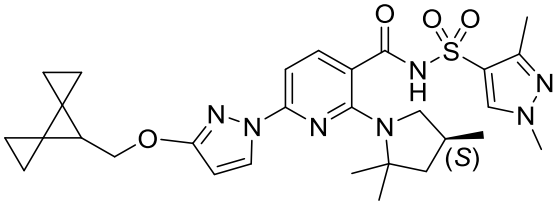

, o

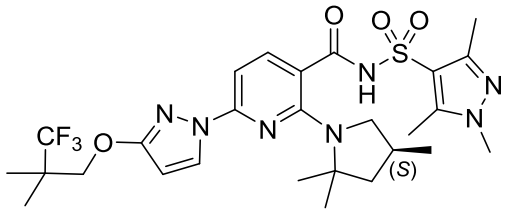

,

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

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

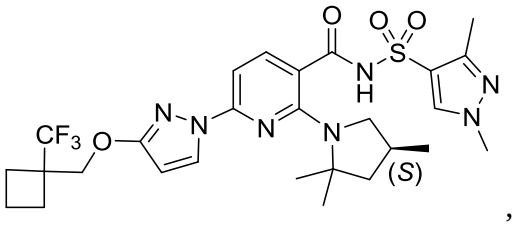
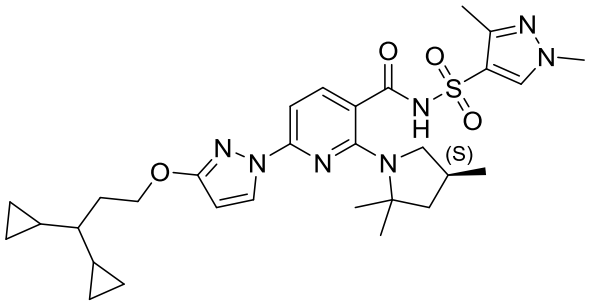

,

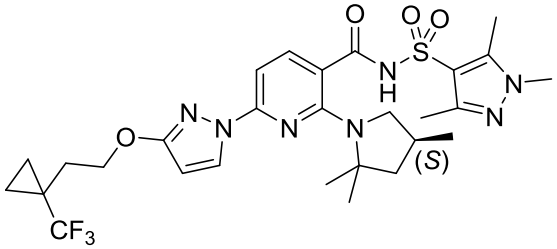
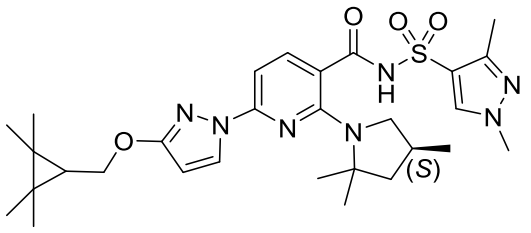

,

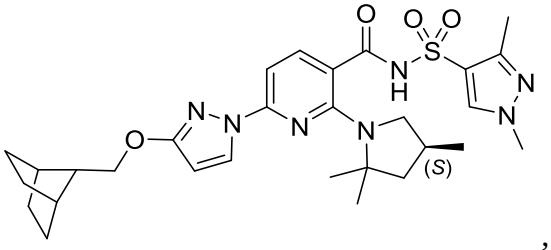
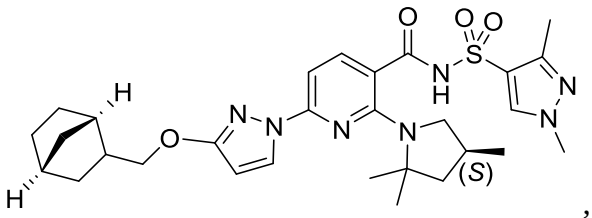
o  ,

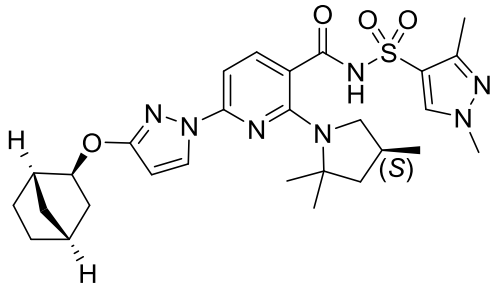
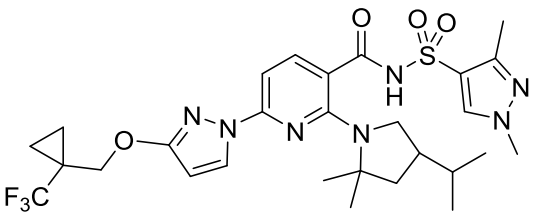
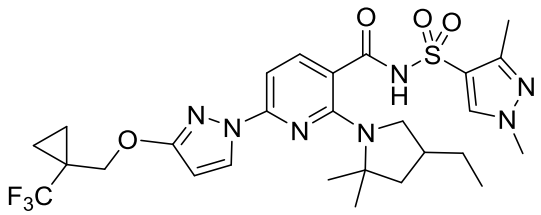
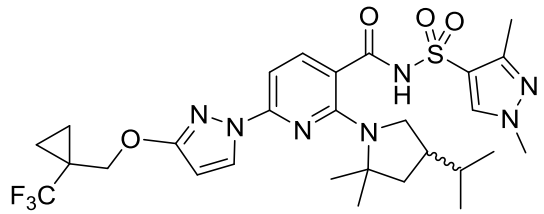
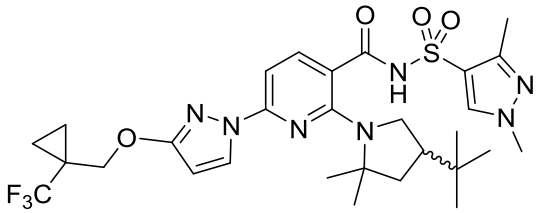
una sal farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden.

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

5  ,  ,

 ,  ,

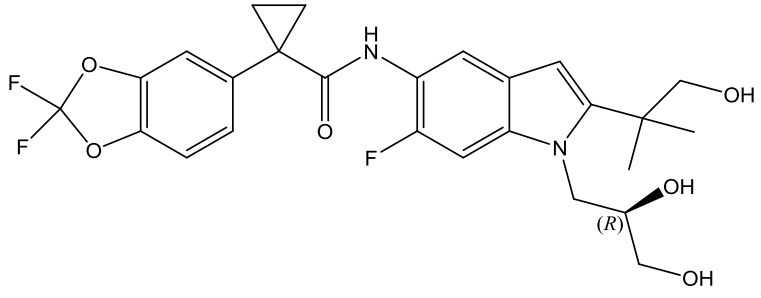
 ,  ,


,

, o

,

, o

,

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

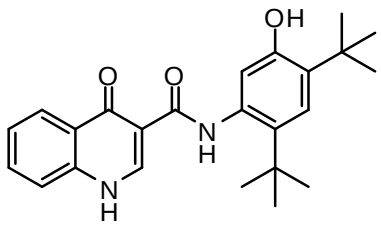
35. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto que se selecciona de los compuestos de cualquiera de las reivindicaciones 1-34, una sal farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden, y opcionalmente uno o más de:

(a) Compuesto II:


,

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

(b) Compuesto III:



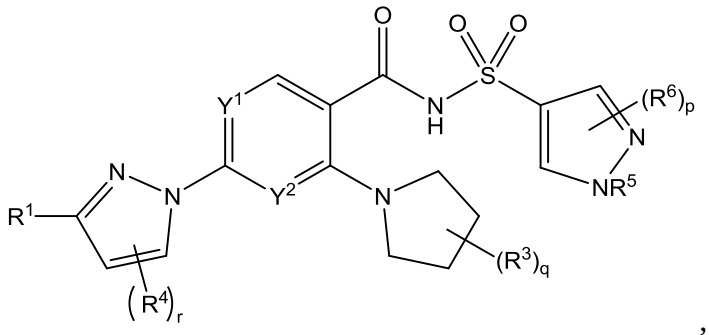
,

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

(c) un portador farmacéuticamente aceptable.

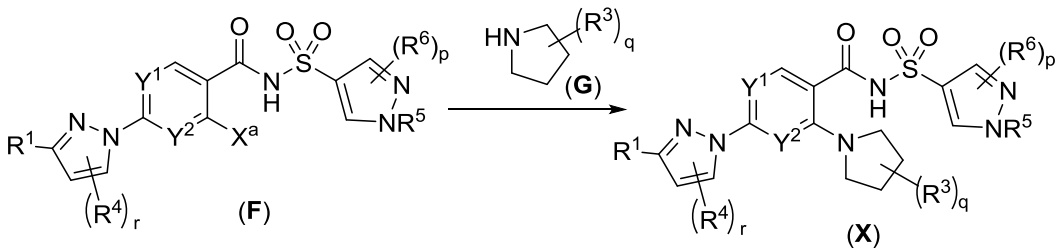
36. Un método para el tratamiento de la fibrosis quística que comprende administrar a un paciente que lo necesite un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-34, una sal farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden; o una composición farmacéutica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

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 farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado cualquiera de los que anteceden:



donde en cada una de dichas fórmulas:

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

- **R^1** es $–(C(\mathbf{R}^2)_2)_k\text{-}O\text{-}(C(\mathbf{R}^2)_2)_m\mathbf{R}^7$,

- cada **R^2** se selecciona independientemente de hidrógeno; halógenos; ciano; hidroxi; 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, hidroxi 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 hidroxi, u opcionalmente, dos **R^3** germinales, junto con el átomo de carbono al cual se acoplan, forman un cicloalquilo C_{3-4};

- 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, hidroxi, hidroximetilo, grupos alcoxi C_1-C_2, grupos alquilo C_1-C_2 y grupos alquilo C_1-C_2 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 hidroxi, 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;

- p es 0, 1 o 2; y

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

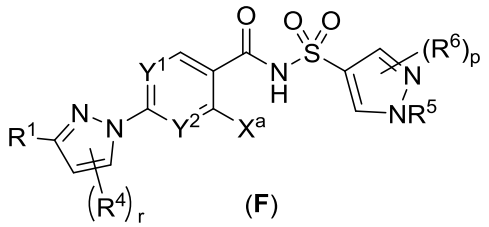
38. El método de la reivindicación 37, donde Y^2 es N; y cada Y^1 es CH.

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.

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).

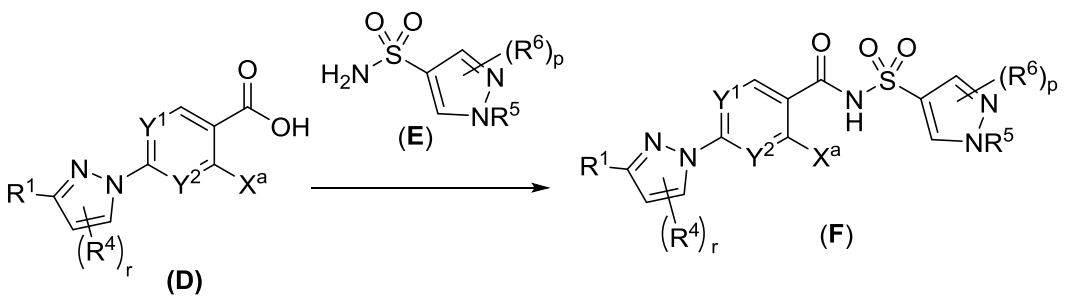
42. Un método para preparar un compuesto de Fórmula (F) o una sal de este:



(**F**)

,

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:



(**D**) (**E**) (**F**)

,

donde en cada una de dichas fórmulas:

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

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

- cada $\mathbf{R^2}$ se selecciona independientemente de hidrógeno; halógenos; ciano; hidroxi; 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, hidroxi 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 $\mathbf{R^4}$ se selecciona independientemente de halógenos;

- cada $\mathbf{R^5}$ se selecciona independientemente de grupos alquilo C_1-C_4 e hidrógeno;

- cada $\mathbf{R^6}$ se selecciona de halógenos, ciano, hidroxi, hidroximetilo, grupos alcoxi C_1-C_2, grupos alquilo C_1-C_2 y grupos alquilo C_1-C_2 halogenados;

- $\mathbf{R^7}$ 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 hidroxi, 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.

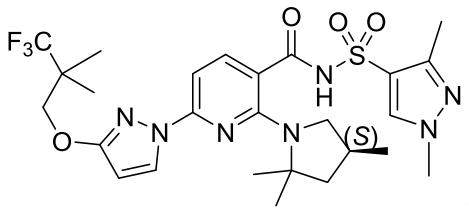
43. El método de la reivindicación 42, donde Y^2 es N; e Y^1 es CH.

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.

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

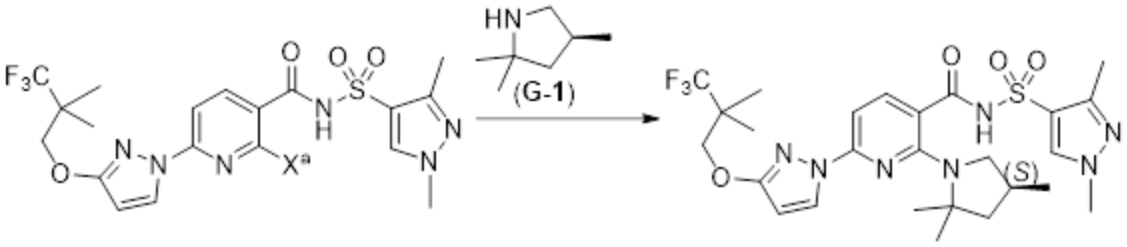
sal de este con un compuesto de Fórmula (E) o una sal de este comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (D) con un reactivo de acoplamiento y luego con un compuesto de Fórmula (E) en presencia de una base.

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



(Compuesto 1)

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:



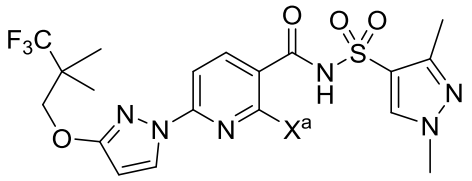
donde X^a en la Fórmula (F-1) es F o Cl.

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).

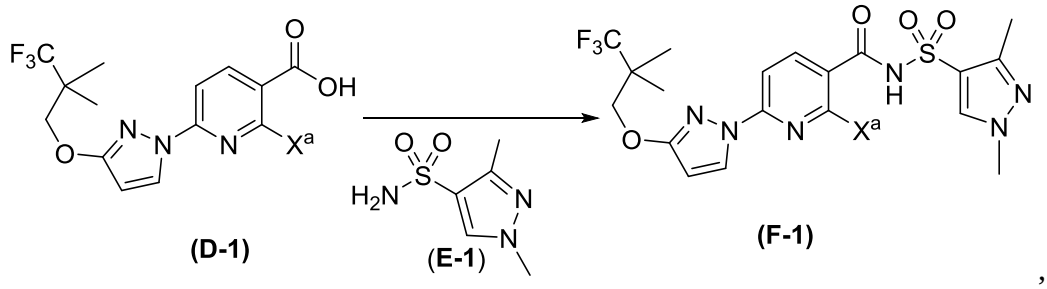
49. El método de la reivindicación 48, donde dicha sal del compuesto de Fórmula (G-1) es una sal de HCl de un compuesto de Fórmula (G-1).

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:



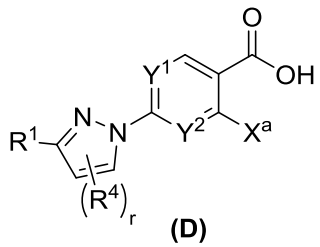
(D-1) **(E-1)** **(F-1)** ,

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.

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.

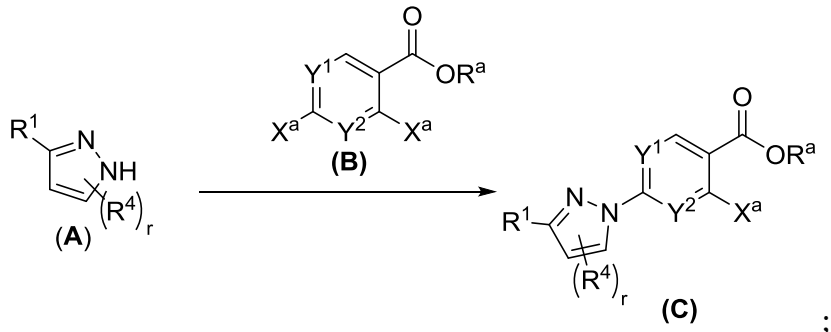
53. Un método para preparar un compuesto de Fórmula (D) o una sal de este:



(D) ,

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:



; y

(ii) hidrolizar el grupo $–C(O)OR^a$ 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;

- $\mathbf{R^1}$ es $–(C(\mathbf{R}^2)_2)_k\text{-}O\text{-}(C(\mathbf{R}^2)_2)_m\mathbf{R^7}$,

- cada $\mathbf{R^2}$ se selecciona independientemente de hidrógeno; halógenos; ciano; hidroxi; 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, hidroxi y grupos cicloalquilo $C_{3\text{-}5}$ 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 $\mathbf{R^4}$ 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 hidroxi, 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.

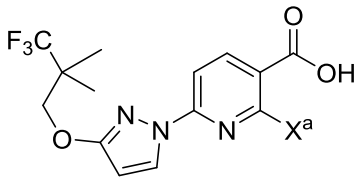
54. El método de la reivindicación 53, donde Y^2 es N; e Y^1 es CH.

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.

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:

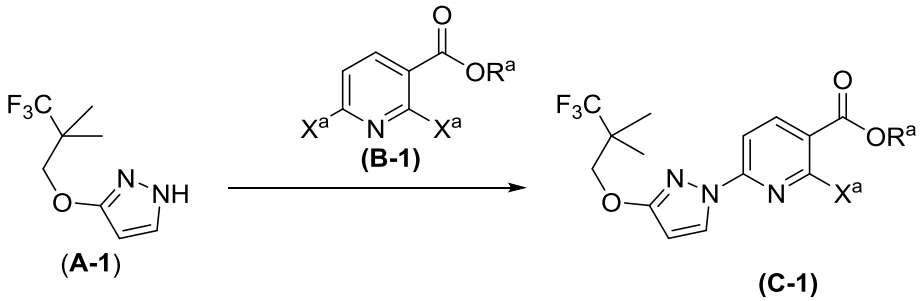


(D-1)

,

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:



(A-1) **(B-1)** **(C-1)**

; y

(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,

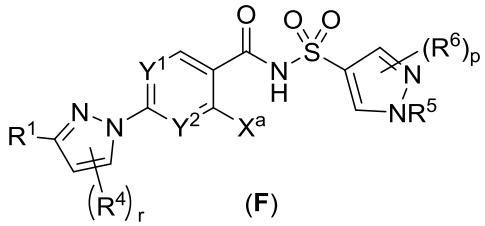
donde, en cada una de dichas fórmulas, cada R^a se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_4; y cada X^a es independientemente F o Cl.

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.

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:



(**F**)

,

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})$_2$)$_m$**R^7**,

- cada **R^2** se selecciona independientemente de hidrógeno; halógenos; ciano; hidroxi; 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, hidroxi 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^5** se selecciona de grupos alquilo C_1-C_4 e hidrógeno;

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

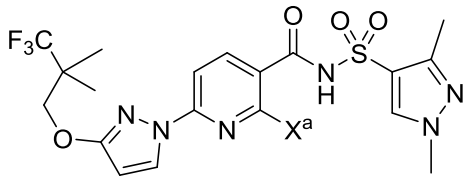
- r es 0 o 1;

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

- p es 0, 1 o 2.

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.

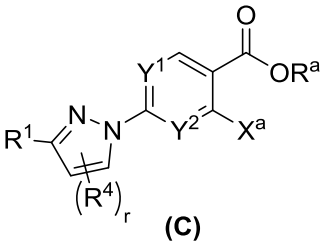
64. Un compuesto de Fórmula (F-1) o una sal de este:



(F-1) ,

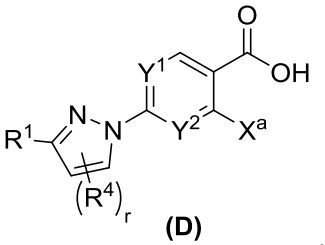
o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden, donde X^a es F o Cl.

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



(C)

o



(D) ,

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;

- $\mathbf{R^1}$ es $-(C(\mathbf{R}^2)_2)_k\text{-}O\text{-}(C(\mathbf{R}^2)_2)_m\mathbf{R^7}$,

- cada $\mathbf{R^2}$ se selecciona independientemente de hidrógeno; halógenos; ciano; hidroxi; 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, hidroxi y grupos cicloalquilo $C_{3\text{-}5}$ 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 $\mathbf{R^4}$ se selecciona independientemente de halógenos;

- $\mathbf{R^7}$ 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 hidroxi, 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;

- R^a es alquilo C_1-C_4;

- X^a es F o Cl;

- k es 0 o 1;

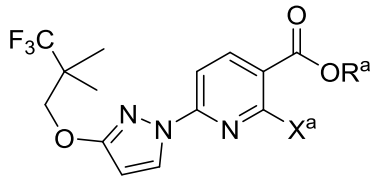
- r es 0 o 1; y

- 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 Y^2 es independientemente N; y cada Y^1 es independientemente CH.

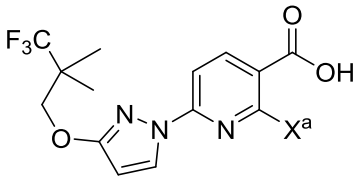
67. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 65, una sal farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden, donde R^a es etilo o *t*-butilo.

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



(C-1)

o



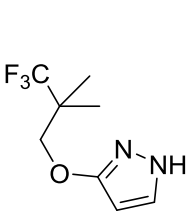
(D-1)

,

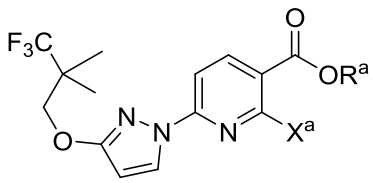
o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden, donde R^a es alquilo C_1-C_4; y cada X^a es independientemente F o Cl.

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.

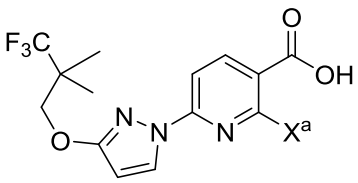
70. Un compuesto de Fórmula (A-1), (C-1) o (D-1), o una sal de este:



(**A-1**) ,



(**C-1**) o

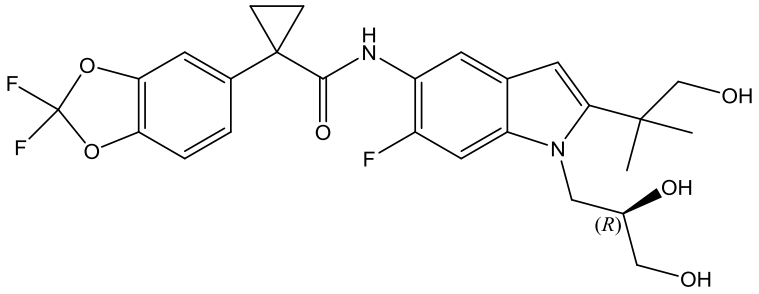


(**D-1**) ,

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.

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:

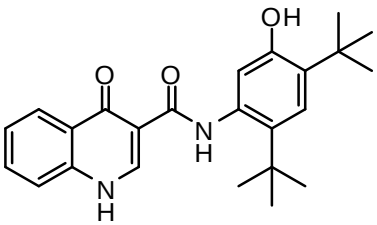
(a) Compuesto II:



,

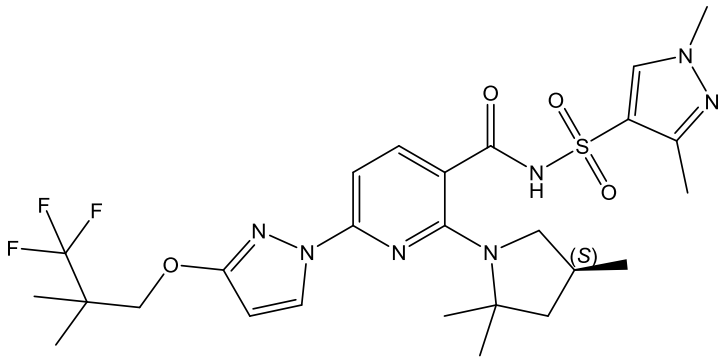
una sal farmacéuticamente aceptable de este o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden; y

(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.

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.

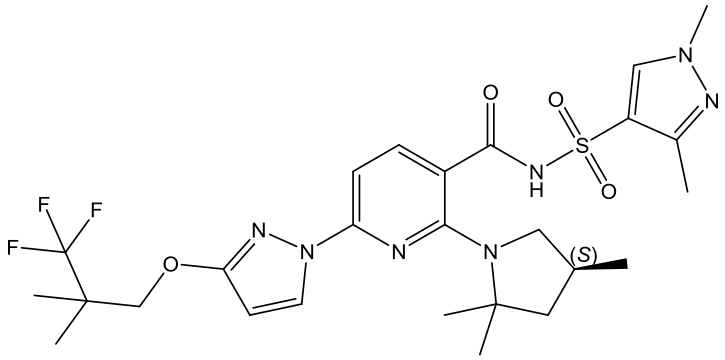
78. La Forma cristalina A de la reivindicación 72, caracterizada por un difractograma en polvo de rayos X sustancialmente similar al de la Figura 2.

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**:

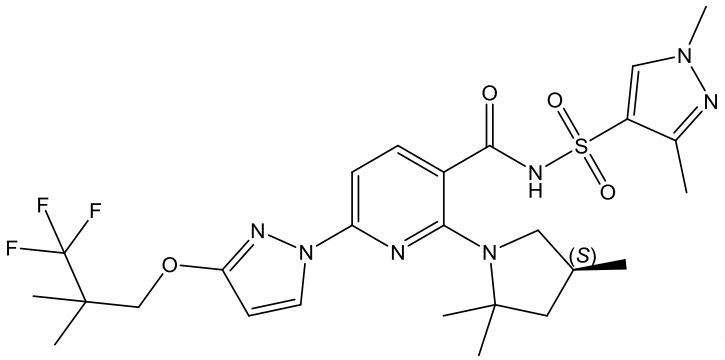


1

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**.

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

83. Una Forma cristalina M del Compuesto **1**:



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.

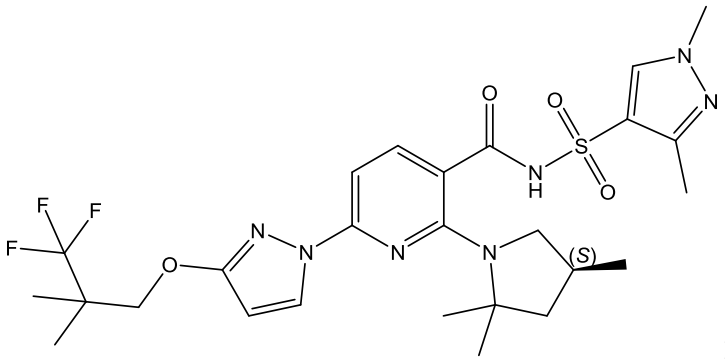
86. La Forma cristalina M de acuerdo con la reivindicación 83, caracterizada por un difractograma en polvo de rayos X que posee una señal a al menos tres valores dos-theta que se seleccionan de 11.6 ± 0.2, 13.1 ± 0.2, 13.7 ± 0.2, 15.2 ± 0.2, 17.8 ± 0.2 y 19.3 ± 0.2.

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.

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**:



1.

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

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.

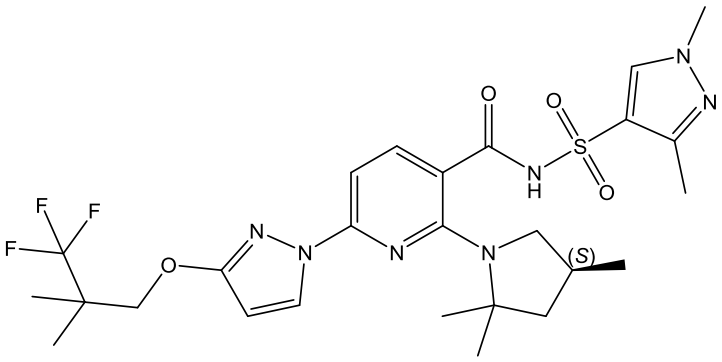
93. La Forma cristalina E de acuerdo con la reivindicación 90, caracterizada por un difractograma en polvo de rayos X que posee una señal a al menos tres valores dos-theta que se seleccionan de 11.2 ± 0.2, 12.8 ± 0.2, 13.2 ± 0.2, 15.1 ± 0.2, 16.1 ± 0.2 y 17.8 ± 0.2.

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.

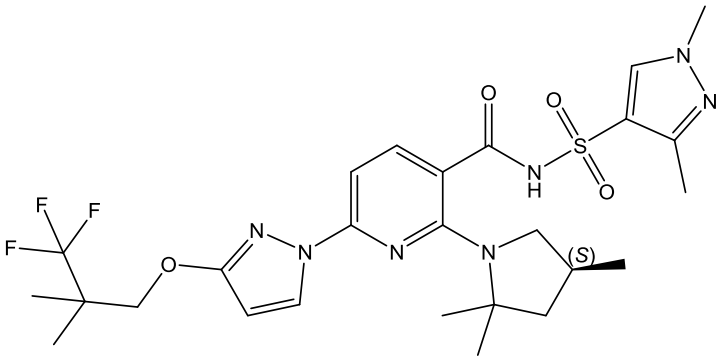
96. La Forma cristalina E de la reivindicación 90, caracterizada por un difractograma en polvo de rayos X sustancialmente similar al de la Figura 14.

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



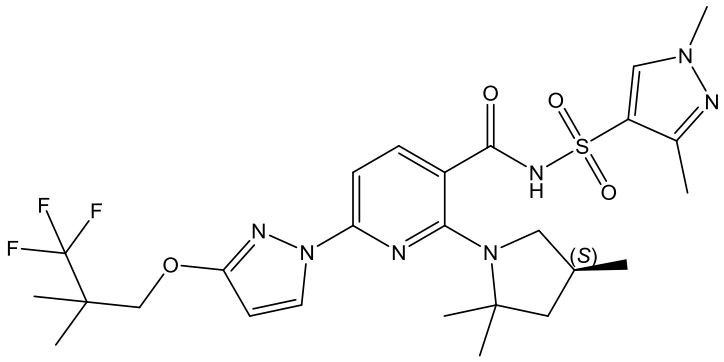
1, que comprende agitar una solución o suspensión del Compuesto **1** en un sistema de solventes a una temperatura dentro del intervalo de 50 ºC a 85 ºC.

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**:



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.

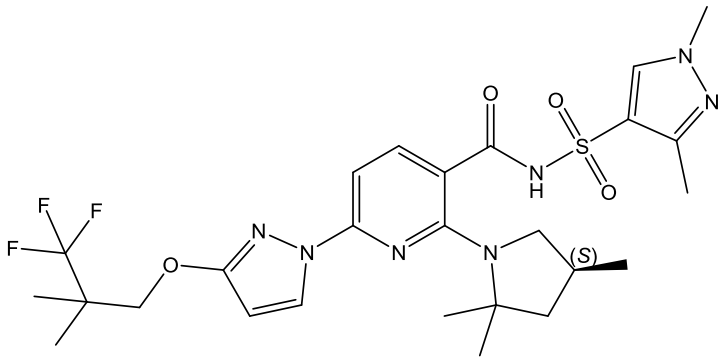
102. La Forma cristalina X de acuerdo con la reivindicación 99, caracterizada por un difractograma en polvo de rayos X que posee una señal a al menos tres valores dos-theta que se seleccionan de 4.9 ± 0.2, 5.9 ± 0.2, 8.1 ± 0.2, 13.0 ± 0.2, 13.9 ± 0.2 y 17.0 ± 0.2.

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**:



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.

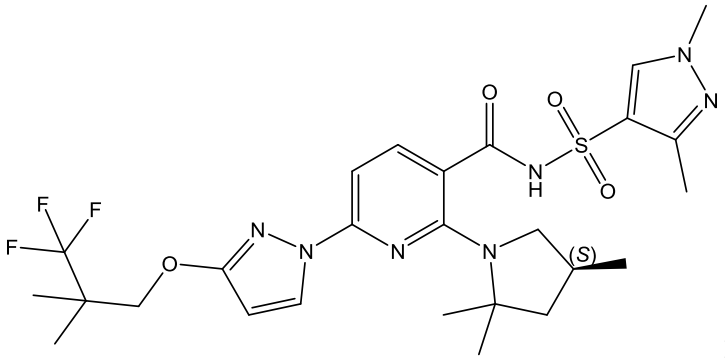
115. La dispersión sólida de la reivindicación 113 o 114, donde el polímero es un succinato de acetato de hipromelosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o polivinilpirrolidona.

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**:



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.

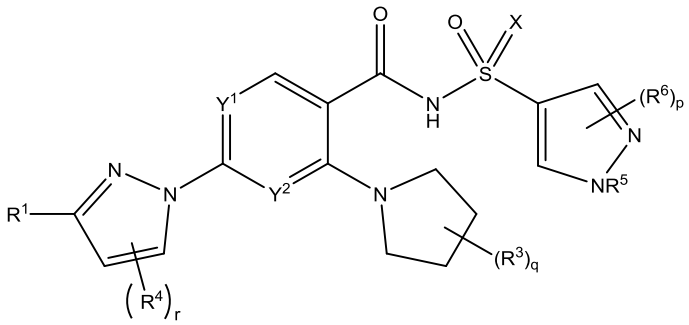
123. La Forma cristalina P2 de acuerdo con la reivindicación 119, caracterizada por un difractograma en polvo de rayos X que posee una señal a tres valores dos-theta de 10.9 ± 0.2, 12.6 ± 0.2 y 17.6 ± 0.2.

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.

RESUMEN

Se describen compuestos de Fórmula (I):



(I),

sales farmacéuticamente aceptables de este, derivados deuterados de cualquiera de los que anteceden y metabolitos de cualquiera de los anteceden. También se describen composiciones farmacéuticas que los comprenden, métodos para el tratamiento de la fibrosis quística mediante el uso de estos y métodos para confeccionarlos. Se describen además las formas en estado sólido del Compuesto 1 y sales y solvatos de este.

Compuesto 1	Compuesto 2	Compuesto 3
Compuesto 4	Compuesto 5	Compuesto 6
Compuesto 7	Compuesto 8	Compuesto 9

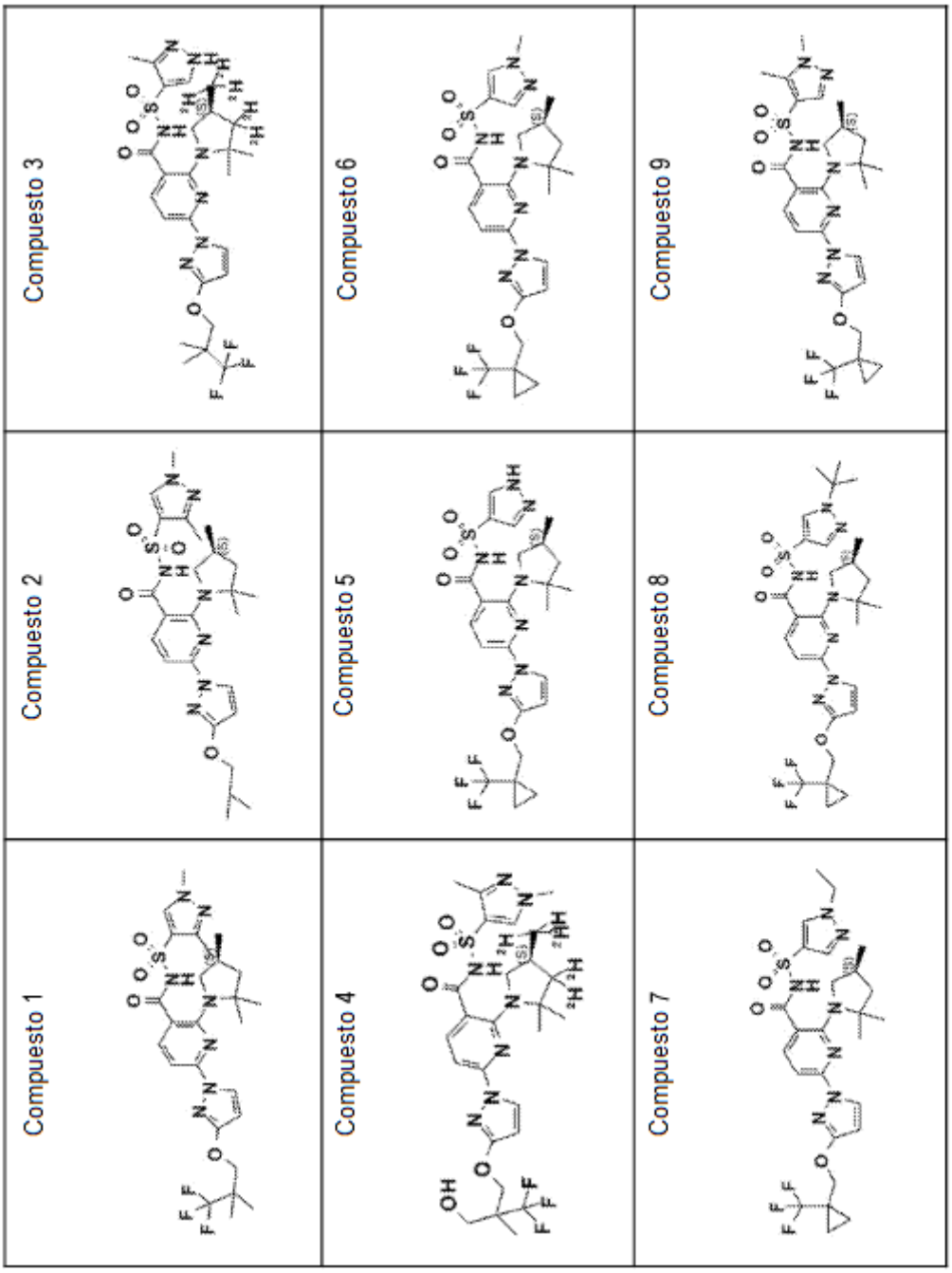


FIG. 1

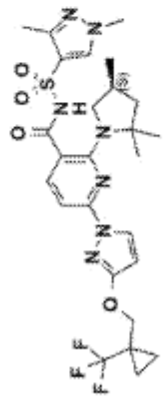
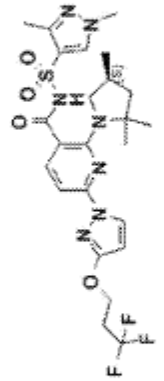
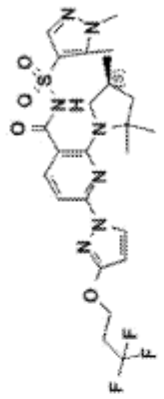
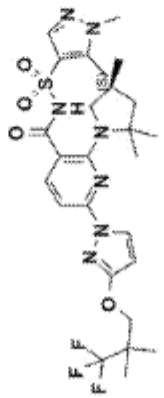
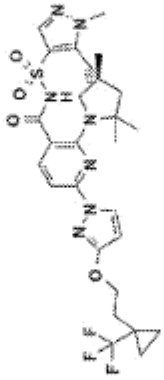
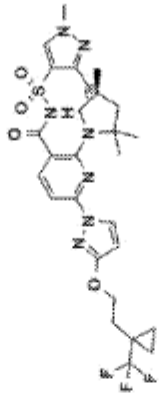
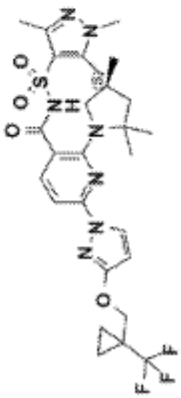
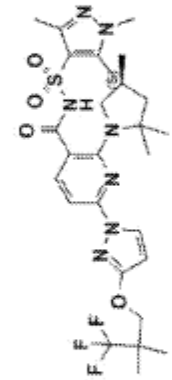
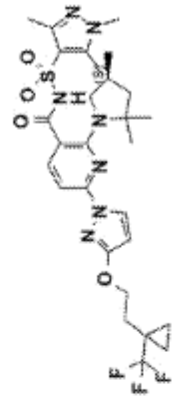
Compuesto 10	Compuesto 11	Compuesto 12
		
Compuesto 13	Compuesto 14	Compuesto 15
		
Compuesto 16	Compuesto 17	Compuesto 18
		

FIG. 1

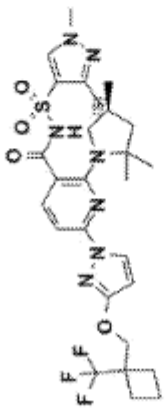
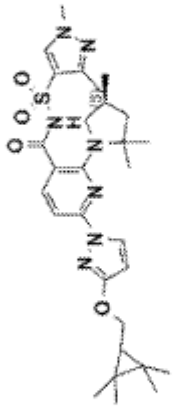
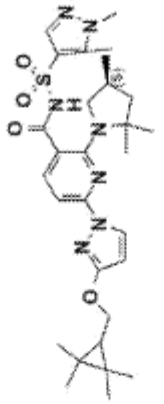
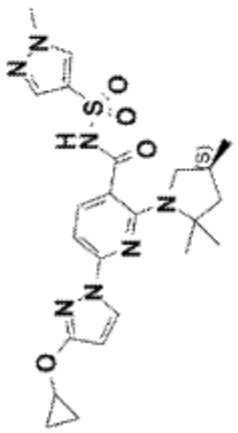
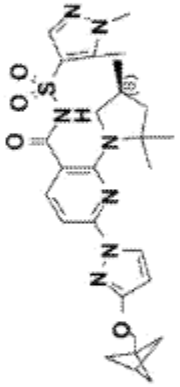
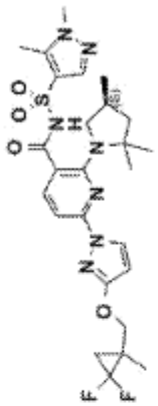
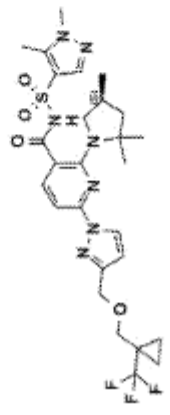
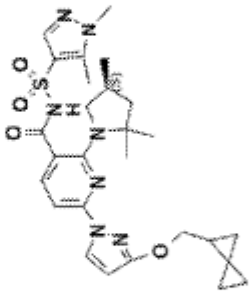
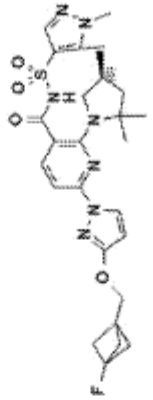
Compuesto 19 	Compuesto 20 	Compuesto 21 
Compuesto 22 	Compuesto 23 	Compuesto 24 
Compuesto 25 	Compuesto 26 	Compuesto 27 

FIG. 1

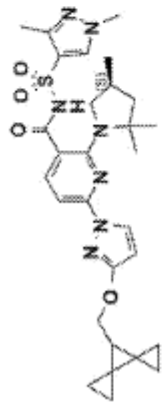
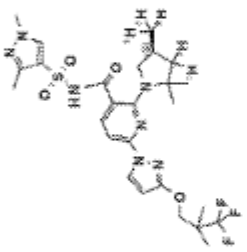
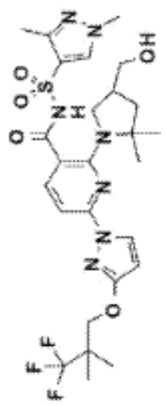
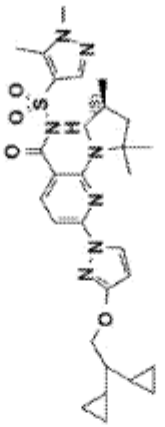
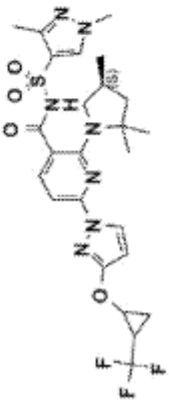
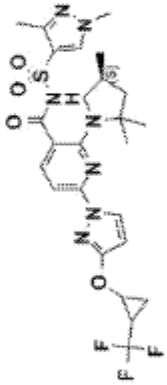
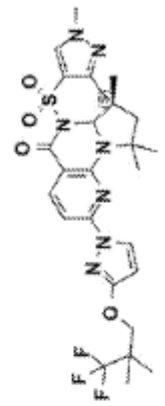
Compuesto 28	Compuesto 29	Compuesto 30
		
Compuesto 31	Compuesto 32	Compuesto 33
		
Compuesto 34	Compuesto 35	Compuesto 36
		

FIG. 1

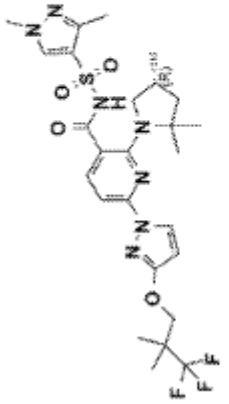
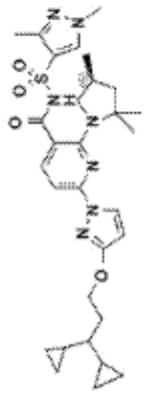
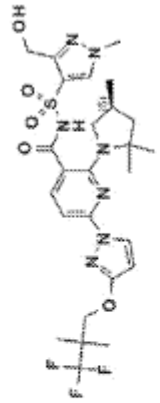
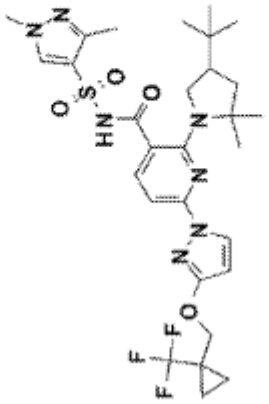
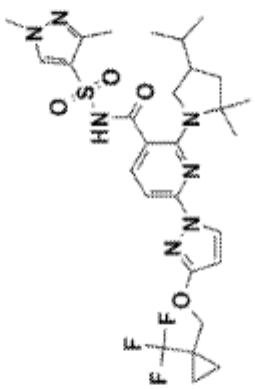
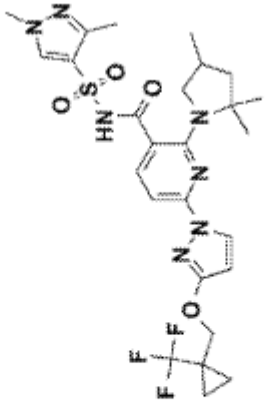
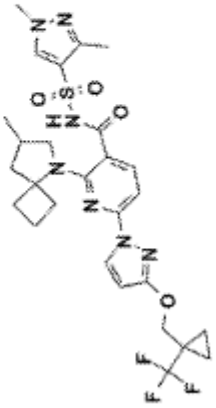
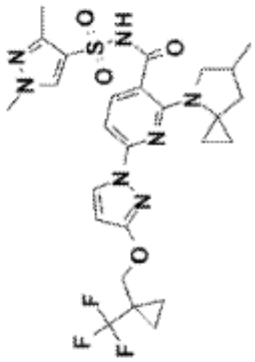
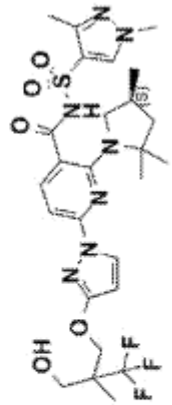
Compuesto 37	Compuesto 38	Compuesto 39
		
Compuesto 40	Compuesto 41	Compuesto 42
		
Compuesto 43	Compuesto 44	Compuesto 45
		

FIG. 1

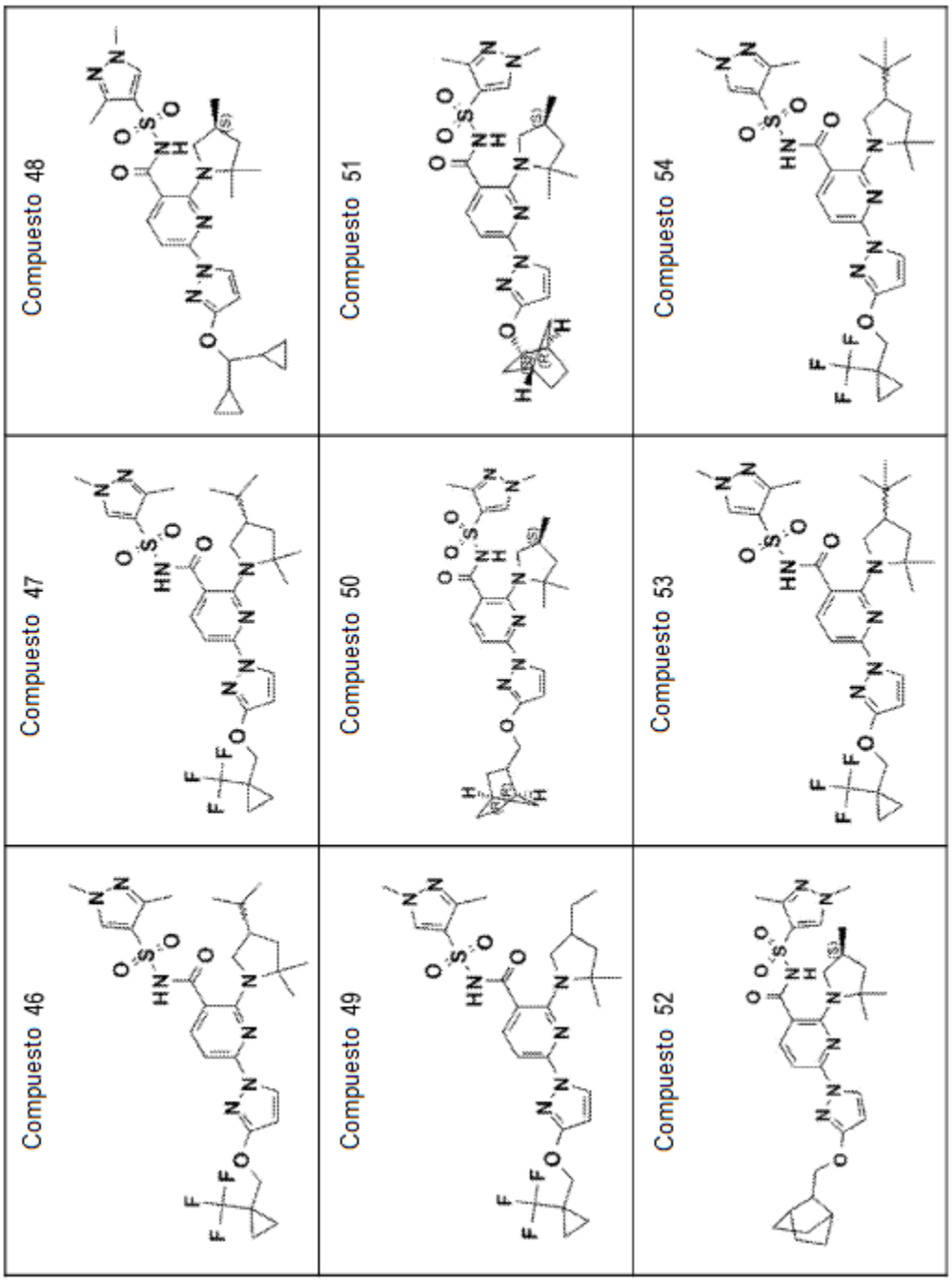

Compuesto 46
Compuesto 47
Compuesto 48
Compuesto 49
Compuesto 50
Compuesto 51
Compuesto 52
Compuesto 53
Compuesto 54

FIG. 1

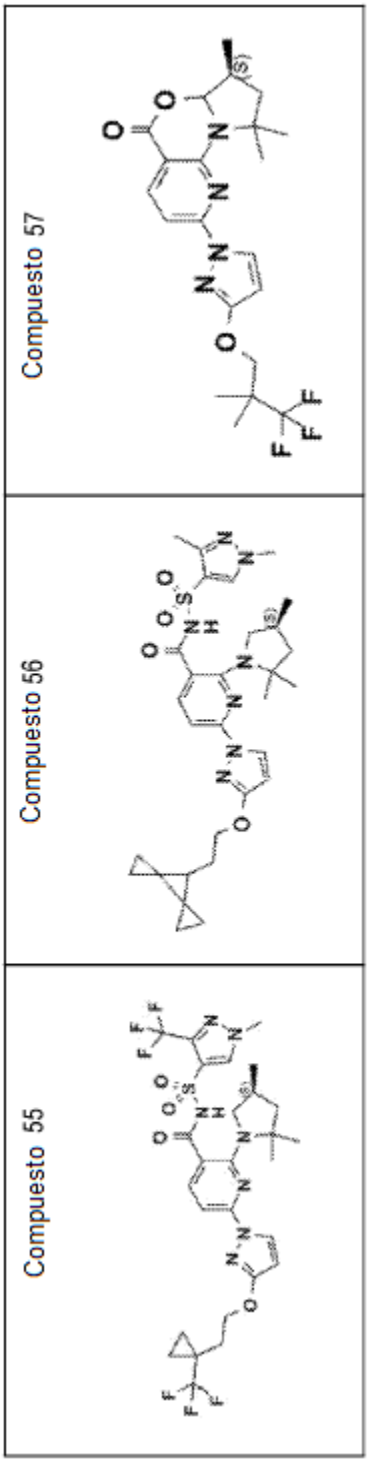


FIG. 1

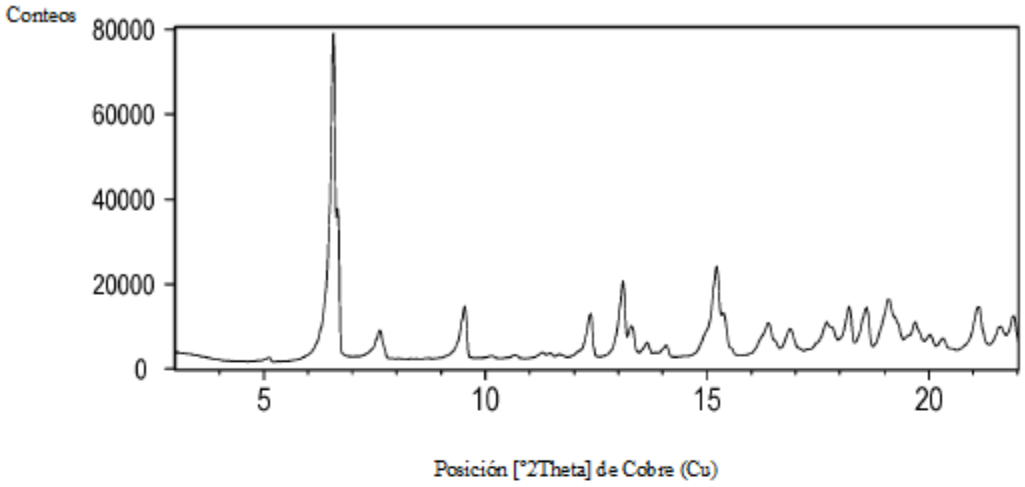

Conteos
80000
60000
40000
20000
0
5
10
15
20
Posición [°2Theta] de Cobre (Cu)

FIG. 2

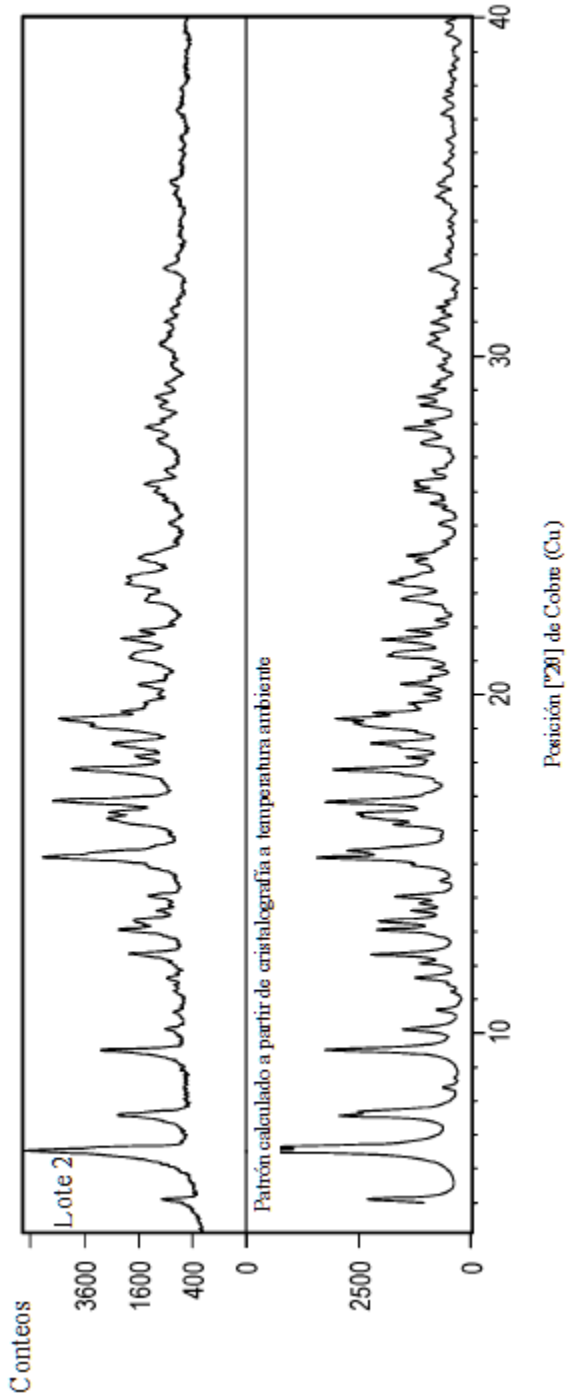

Conteos
Lote 2
3600
1600
400
0
Patrón calculado a partir de cristalografía a temperatura ambiente
2500
0
10
20
30
40
Posición [°2θ] de Cobre (Cu)

FIG. 3

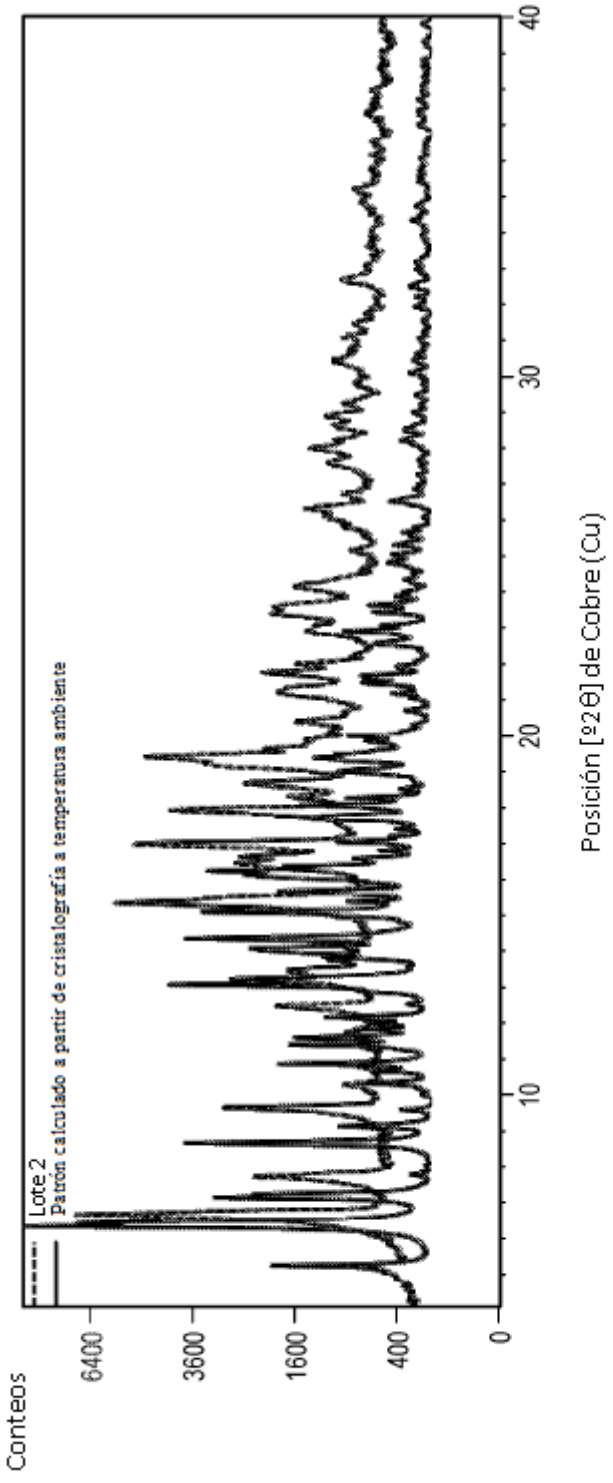

Conteos
6400
3600
1600
400
0
Lote 2
Patrón calculado a partir de cristalografía a temperatura ambiente
10
20
30
40
Posición [º2θ] de Cobre (Cu)

FIG. 4

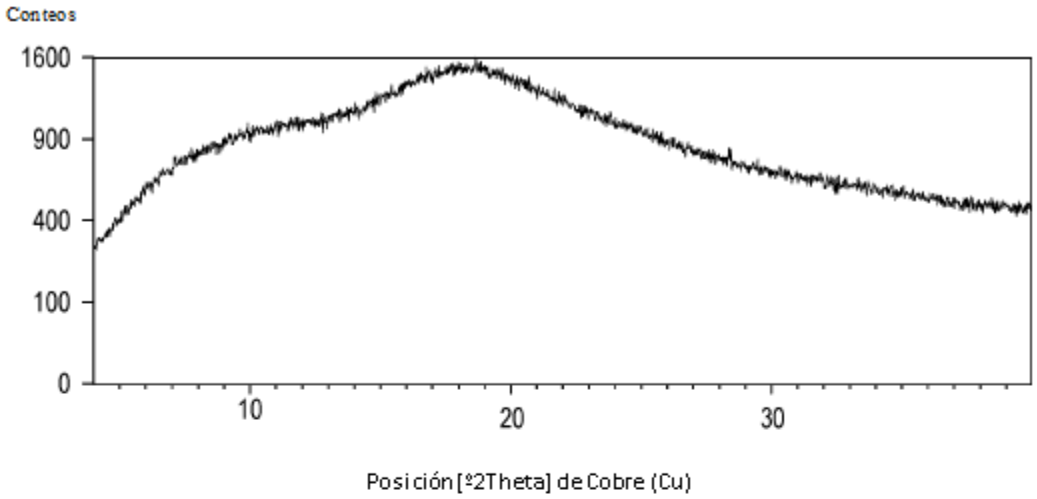

Conteos
1600
900
400
100
0
10
20
30
Posición [º2Theta] de Cobre (Cu)

FIG. 5

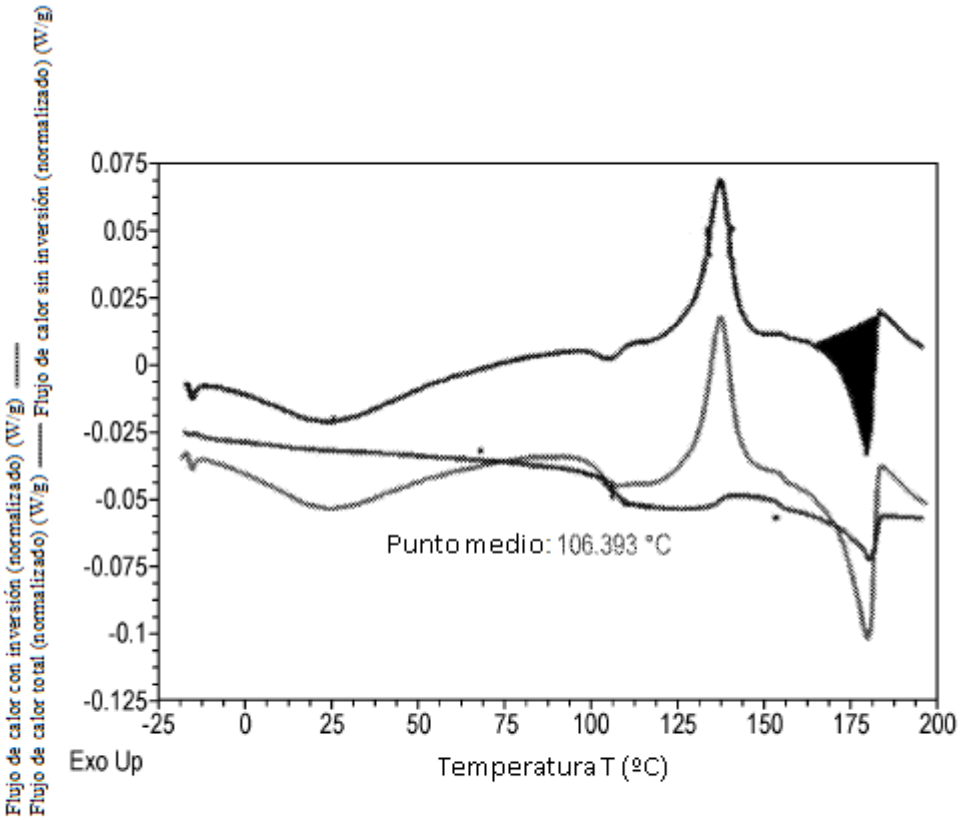

Flujo de calor con inversión (normalizado) (W/g) ------
Flujo de calor total (normalizado) (W/g) ——— Flujo de calor sin inversión (normalizado) (W/g)
0.075
0.05
0.025
0
-0.025
-0.05
-0.075
-0.1
-0.125
-25
0
25
50
75
100
125
150
175
200
Punto medio: 106.393 °C
Exo Up
Temperatura T (ºC)

FIG. 6

FIG. 7

Nombre del ADNc de la mutación	Nombre de la proteína de la mutación	Nombre del legado de la mutación
c1A>G	p.? (desconocido)	M1V
c.54-5940_273+10250del21kb	pSer18ArgfsX16	CFTRdele2,3
c.91C>T	p.Arg31Cys	R31C
c.115C>T	p.Gin39X	Q39X
c.137C>A	p.Ala46Asp	A460
c.165-1G>A	No hay nombre de proteína	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.Pro67leu	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.Leu88llefsX22	394delTT
c.273+1G>A	No hay nombre de proteína	405+lG->A
c.274-1G>A	No hay nombre de proteína	406-lG->A
c.274G>A	p.Glu92Lys	E92K
c.274G>T	p.Glu92X	E92X

Nombre del ADNc de la mutación	Nombre de la proteína de la mutación	Nombre del legado de la mutación
c.292C>T	p.Gln98X	Q98X
c.313delA	p.llel05SerfsX2	444delA
c.325_327delTATinsG	p.Tyrl09GlyfsX4	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.llel48LeufsX5	574delA
c.443T>C	p.lle148Thr	I148T
c.489+1G>T	No hay nombre de proteína	621+1G->T
c.531delT	p.llel77MetfsX12	663delT
c.532G>A	p.Glyl78Glu	G178R
c.543_546delTAGT	p.Leu183PhefsX5	675del4
c.579+1G>T	No hay nombre de proteína	711+1G->T
c.579+3A>G	No hay nombre de proteína	711+3A->G
c.579+5G>A	No hay nombre de proteína	711+5G->A
c.580-1G>T	No hay nombre de proteína	712-1G->T
C.59SOT	p.Hisl99Tyr	H199Y
C.613CM	p.Pro205Ser	P205S
c.617T>G	p.Leu20GTrp	L206W
C.6580T	p.Gln220X	Q220X
c.580T>G	p.Leu227Arg	L227R

Nombre del ADNc de la mutación	Nombre de la proteína de la mutación	Nombre del legado de la mutación
c.720_741delAGGGAGAATGATGATGAAGTAC	p.Gly241GlufsX13	852del22
c.828C>A	p.Cys276X	C276X
c.948delT	p.Phe316LeufsXl2	1078delT
c.988G>T	p.Gly330X	G330X
c.1000C>T	p.Arg334Trp	R334W
c.1007T>A	p.lle336Lys	I336K
c.1013C>T	p.Thr338Ele	T338I
c.1021T>C	p.Ser341Pro	S341P
c.1022_1023insTC	p.Phe342HisfsX28	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;Thr360Lys]	Q359K/T360K
c.1081delT	p.Trp361GlyfsX8	1213delT
c.1116+1G>A	No hay nombre de proteína	1248+1G->A
c.1127_1128insA	p.Gln378AlafsX4	1259insA
c.1153_1154insAT	p.Asn386llefsX3	1288insTA
c.1202G>A o c.1203G>A	p.Trp401X	W401X

Nombre del ADNc de la mutación	Nombre de la proteína de la mutación	Nombre del legado de la mutación
c.1209+1G>A	No hay nombre de proteína	1341+1G->A
c.1210-12[5]	No hay nombre de proteína	5T
c.1210-12(7]	No hay nombre de proteína	7T
c.1240C>T	p.Gln414X	Q414X
c.1329_1330insAGAT	p.lle444ArgfsX3	1461ins4
c.1340delA	p.Lys447ArgfsX2	1471delA
c.1364C>A	p.Ala455Glu	A455E
c.1393-1G>A	No hay nombre de proteína	1525-1G->A
c.1397C>A o 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.lle507del	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	No hay nombre de proteína	1717-8G->A

Nombre del ADNc de la mutación	Nombre de la proteína de la mutación	Nombre del legado de la mutación
c.1585-1G>A	No hay nombre de proteína	1717-1G->A
c.1624G>T	p.Gly542X	G542X
c.1645A>C o c.1G47T>G	p.Ser549Arg	S549R
c.1646G>A	p.Ser549Asn	S549N
c.1650delA	p.Gly551ValfsX8	1782delA
c.1651G>A	p.Gly551Ser	G551S
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	No hay nombre de proteína	1811+1G->C
c.1679+1.6kbA>G	No hay nombre de proteína	1811+1.6kbA->G
c.1680-1G>A	No hay nombre de proteína	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

Nombre del ADNc de la mutación	Nombre de la proteína de la mutación	Nombre del legado de la mutación
c.1736A>G	p.Asp579Gly	D579G
c.1753G>T	p.Glu585X	E585X
c.1766+1G>A	No hay nombre de proteína	1898+1G->A
c.1766+1G>C	No hay nombre de proteína	1898+1G->C
c.1766+3A>G	No hay nombre de proteína	1898+3A->G
c.1841A>G	p.Asp614Gly	D614G
c.1923_1931del9ins	pSer641ArgfsX5	2055del9->A
c.1973_1985dell3insAGAAA	p.Arg658 LysfsX4	2105-2117dell3insAGAAA
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.205 l_2052delAAinsG	p.Lys684SerfsX38	2183delAA->G#
c.2052_2053insA	p.Gln685Th rfsX4	2184insA
c.2052delA	p.Lys684AsnfsX38	2184delA
c.21250T	p.Arg709X	R709X
c.2128A>T	p.Lys710X	K710X
c.2175_2176insA	p.Glu726ArgfsX4	2307insA

Nombre del ADNc de la mutación	Nombre de la proteína de la mutación	Nombre del legado de la mutación
c.2195T>G	p.Leu732X	L732X
c.2215delG	p.Va!739TyrfsX16	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.Ser809llefsX13	2556insAT
c.2453delT	p.Leu818TrpfsX3	2585delT
c.2462_2463deIGT	p.Ser821ArgfsX4	No hay nombre de legado
c.2464G>T	p.Glu822X	E822X
c.2490+1G>A	No hay nombre de proteína	2622+lG->A
c.2491G>T	p.Glu831X	E831X
c.2537G>A o c.2538G>A	p.Trp846X	W846X
c.25470A	p.Tyr849X	Y849X
c.2551C>T	p.ArgSSIX	R851X
c.2583delT	p.Phe861LeufsX3	2711delT
c.2657+2_2657+3insA	No hay nombre de proteína	2789+2insA
c.2657+5G>A	No hay nombre de proteína	2789+5G->A
c.2658-lG>C	No hay nombre de proteína	2790-lG->C
c.2668C>T	p.Gln890X	Q890X
c.2735C>A	p.Ser912X	S912X

Nombre del ADNc de la mutación	Nombre de la proteína de la mutación	Nombre del legado de la mutación
c.2737_2738insG		2869insG
c.2739T>A	p.Tyr913X	Y913X
c.2764_2765insAG	p.Val922GlufsX2	2896insAG
c.2780T>C	p.Leu927Pro	L927P
c.2834C>T	p.Ser945Leu	S945L
c.2875delG	p.Ala959HisfsX9	3007delG
c.2908G>C	p.Gly970Arg	G970R
c.2930C>T	p.Ser977Phe	S977F
c.2988G>A	No hay nombre de proteína	3120G->A
c.2988+1G>A	No hay nombre de proteína	3120+1G->A
c.2989-977_3367+248del	No hay nombre de proteína	3121-977_3499+248del2515
c.2989-1G>A	No hay nombre de proteína	3121-1G->A
c.2991G>C	p.Leu997Phe	L997F
c.3002_3003delTG	p.Vall001AspfsX45	3132delTG
c.3080T>C	p.llel027Thr	I1027T
c.3140-26A>G	No hay nombre de proteína	3272-26A->G
c.3154T>G	p.Phel052Val	F1052V
c.3160C>G	p.Hisl054Asp	H1054D
c.3181G>C	p.Glyl061Arg	G1061R
c.3194T>C	p.Leul065Pro	L1065P

Nombre del ADNc de la mutación	Nombre de la proteína de la mutación	Nombre del legado de la mutación
c.3196C>T	p.Argl066Cys	R1066C
c.3197G>A	p.Arg!066His	R1066H
c.3205G>A	p.Glyl069Arg	G1069R
c.3208C>T	p.Argl070Trp	R1070W
c.3209G>A	p.Argl070Gln	R1070Q
c.3222T>A	p.Phel074Leu	F1074L
c.3230T>C	p.Leul077Pro	L1077P
c.3266G>A	p.Trpl089X	W1089X
c.3276C>A o c.3276C>G	p.Tyrl092X	Y1092X
c.3302T>A	p.MetllOlLys	M1101K
c.3310G>T	p.Glull04X	E1104X
c.3454G>C	p.Aspll52His	D1152H
c.3472C>T	p.Argll58X	R1158X
c.3484C>T	p.Argll62X	R1162X
c.3485G>T	p.Argll62Leu	R1162L
c.3528delC	p.Lysll77SerfsXl 5	3659delC
c.3535_3536insTCAA	p.Thrll79llefsXl 7	3667ins4
c.3587C>G	p.Serll96X	S1196X
c.3605delA	p.Aspl202AlafsX 9	3737delA

Nombre del ADNc de la mutación	Nombre de la proteína de la mutación	Nombre del legado de la mutación
c.3611G>A o c.3612G>A	p.Trpl204X	W1204X
c.3659delC	p.Thrl220LysfsX8	3791delC
c.3691delT	p.Serl231ProfsX4	3821delT
c.3700A>G	p.llel234Val	11234V
c.3705T>G	p.Serl235Arg	S1235R
c.3717+12191C>T	No hay nombre de proteína	3849+lOkbC->T
c.371S-1G>A	No hay nombre de proteína	3850-lG->A
c.3731G>A	p.Glyl244Glu	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.Leu1258PhefsX7	3905insT
c.3808G>A	p.Aspl270Asn	D1270N
c.3346G>A	p.Trpl2S2X	W1282X
c.3873+lG>A	No hay nombre de proteína	4005+lG->A
c.3883delA	p.lle1295PhefsX33	4015delA
c.3884_3885insT	p.Serl297PhefsX5	4016insT
c.3909C>G	p.Asnl303Lys	N1303K

Nombre del ADNc de la mutación	Nombre de la proteína de la mutación	Nombre del legado de la mutación
c.3937C>T	p.Glnl313X	Q1313X
c.3964-78_4242+577del	NULL	CFTRdele22,23
c.4046G>A	p.Glyl349Asp	G1349D
c.4077_4080delTGTTinsAA	No hay nombre de proteína	4209TGTT->AA
c.4111G>T	p.Glul371X	E1371X
c.4196_4197delTC	p.Cysl400X	4326delTC
c.4234C>T	p.Glnl412X	Q1412X
c.4242+lG>T	No hay nombre de proteína	4374+lG->T
c.4251delA	p.Glul418ArgfsX14	4382delA
c.4296_4297insGA	p.Serl435GlyfsXl4	4428insGA

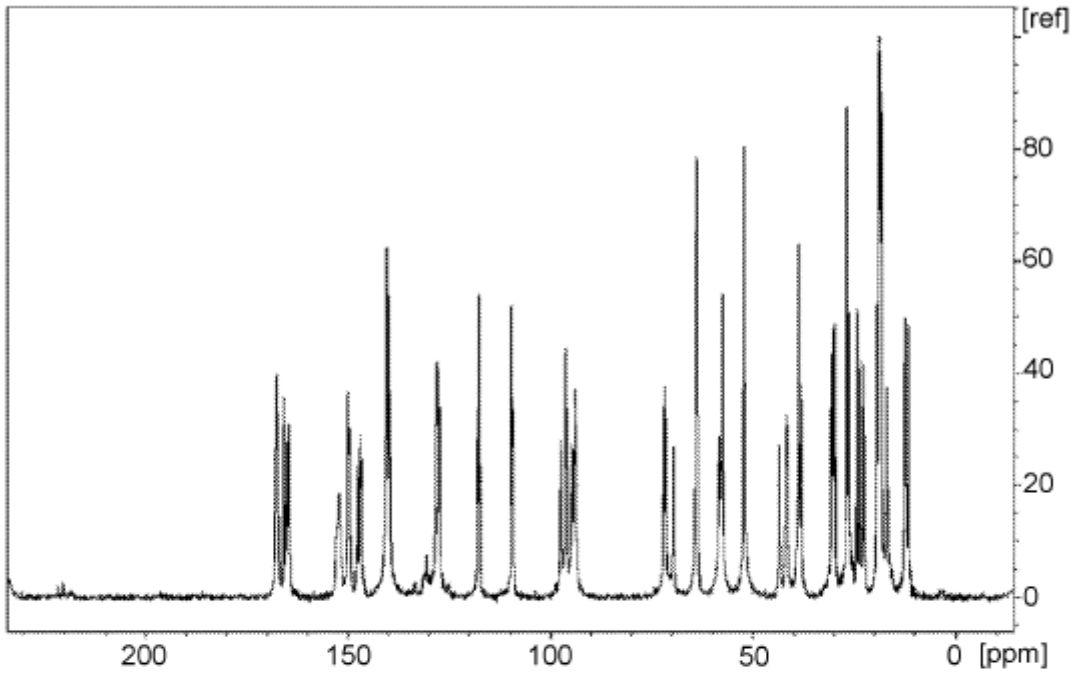


FIG. 8

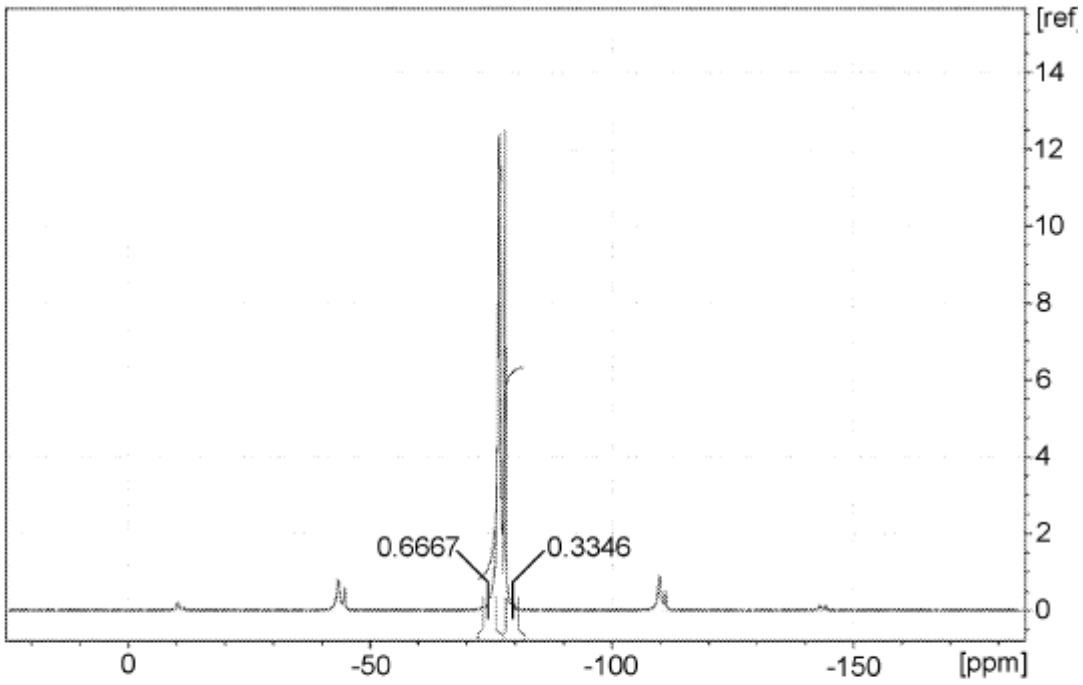


FIG. 9

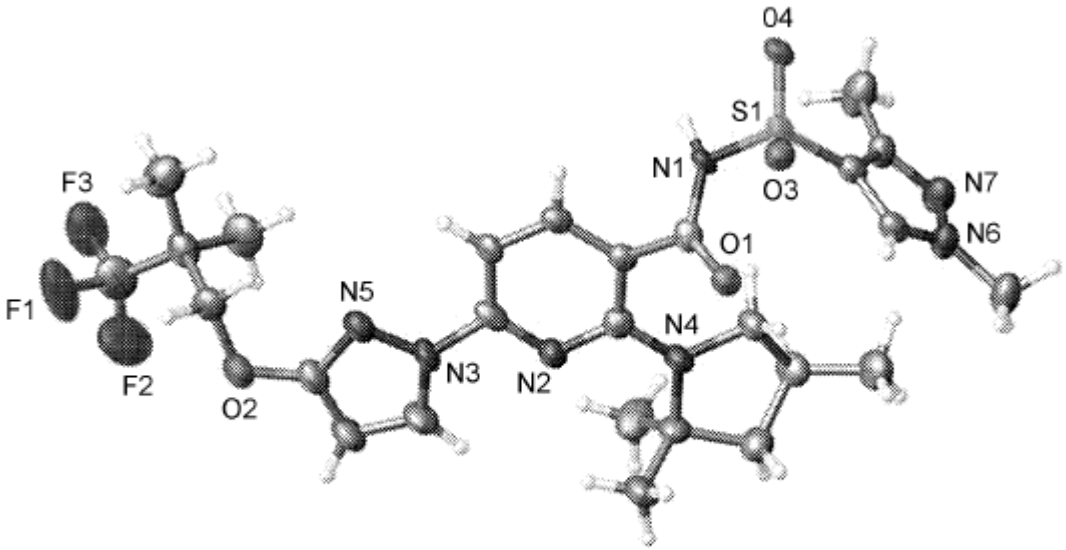


FIG. 10

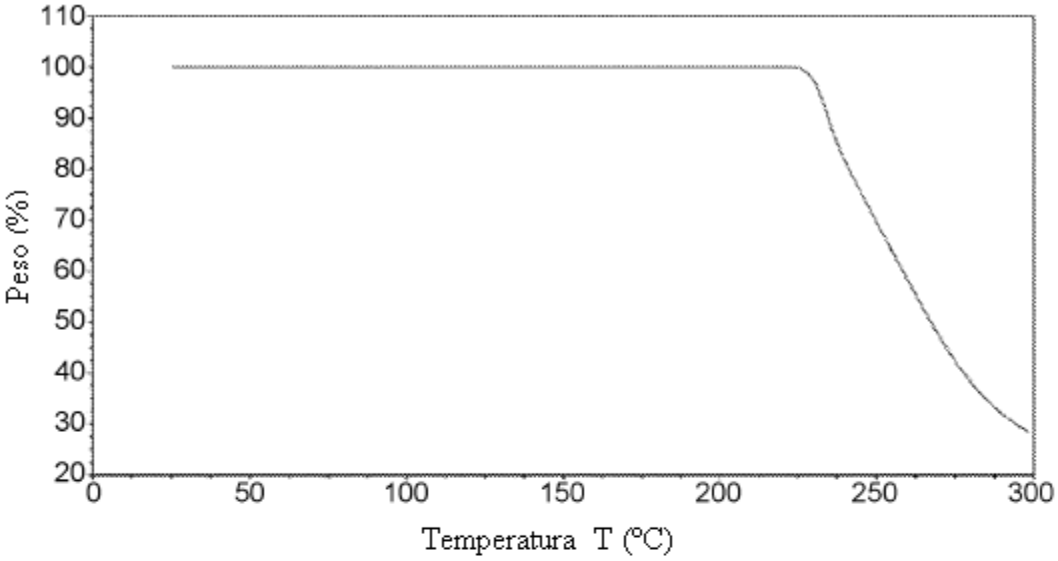

110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
Peso (%)
0
50
100
150
200
250
300
Temperatura T (ºC)

FIG. 11

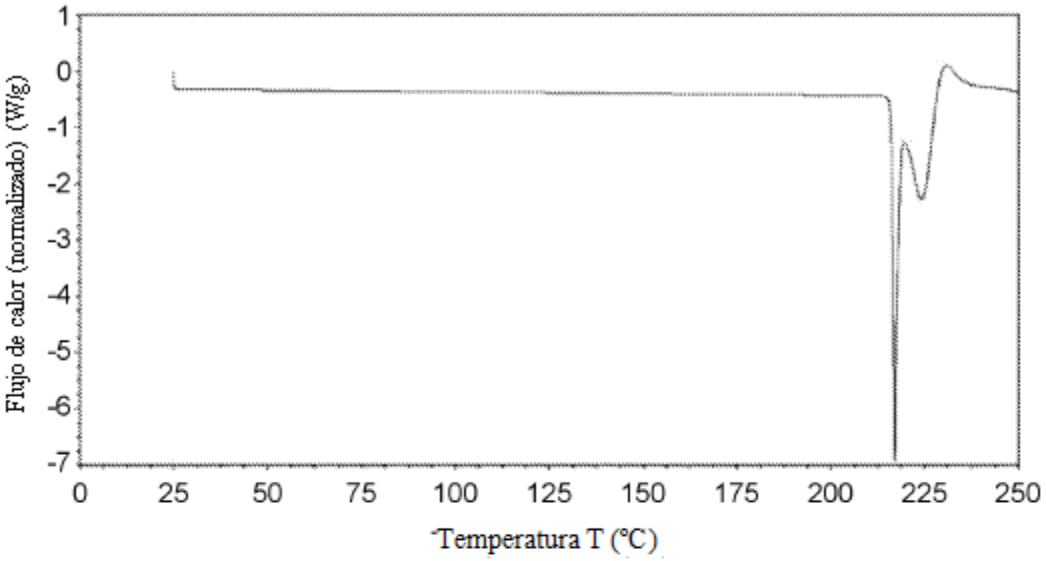

Flujo de calor (normalizado) (W/g)
1
0
-1
-2
-3
-4
-5
-6
-7
0
25
50
75
100
125
150
175
200
225
250
Temperatura T (°C)

FIG. 12

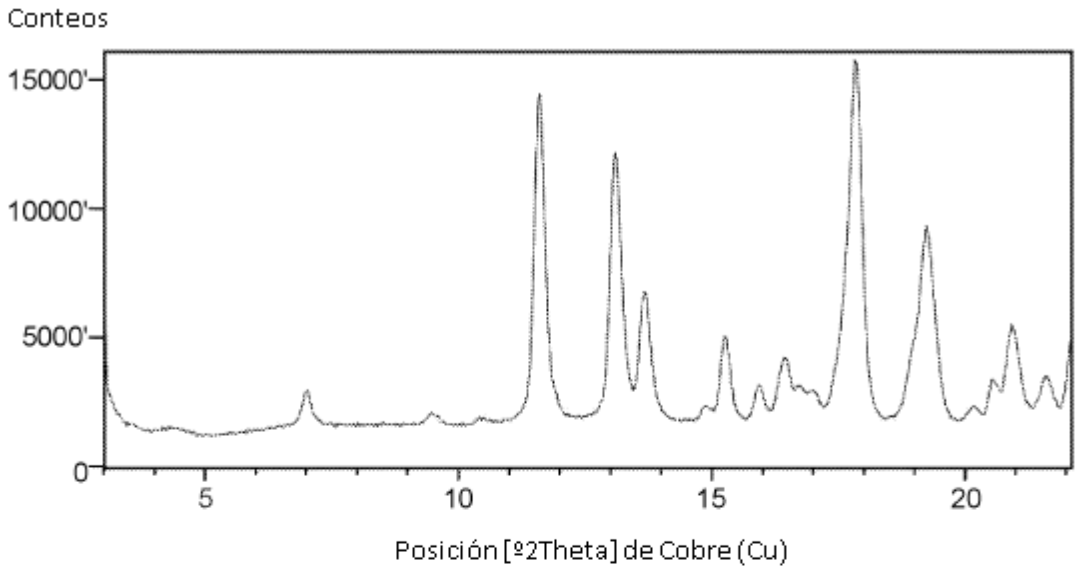

Conteos
15000
10000
5000
0
5
10
15
20
Posición [º2Theta] de Cobre (Cu)

FIG. 13

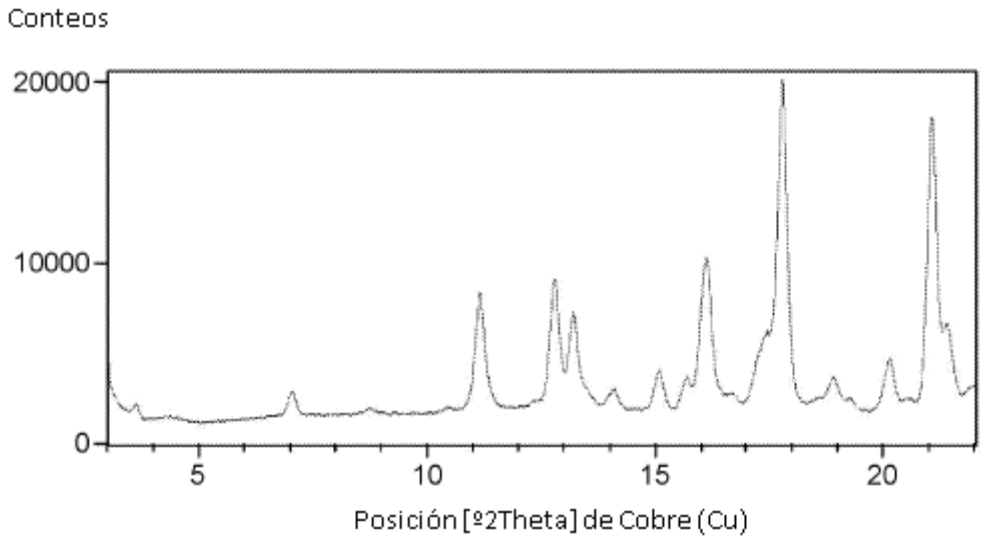


FIG. 14

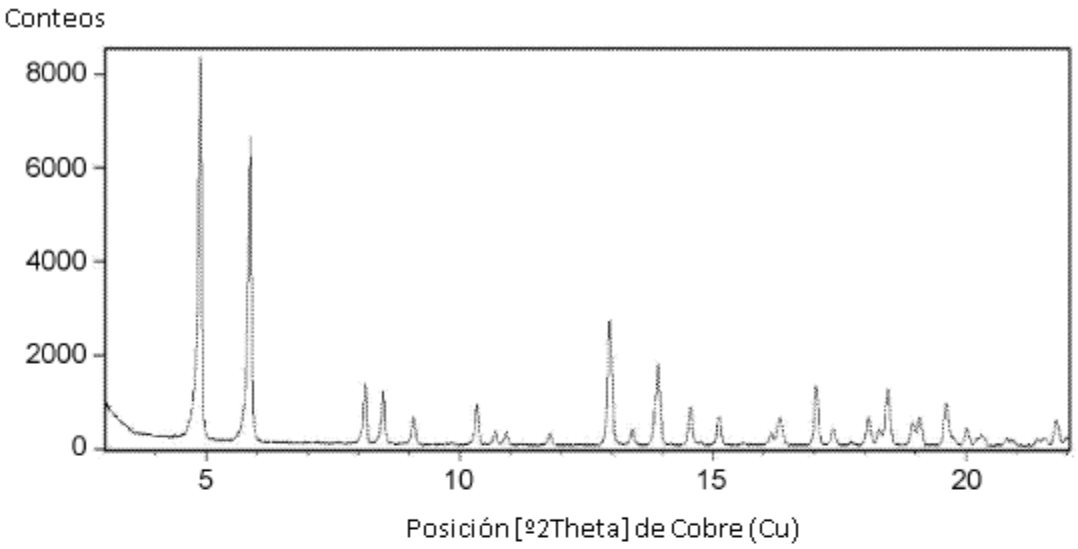

Conteos
8000
6000
4000
2000
0
5
10
15
20
Posición [º2Theta] de Cobre (Cu)

FIG. 15

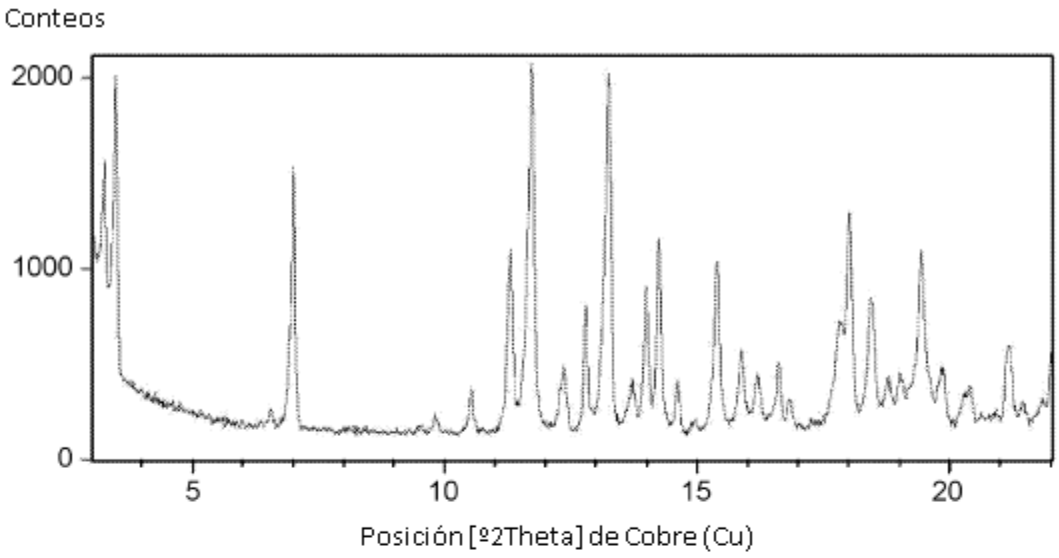


FIG. 16

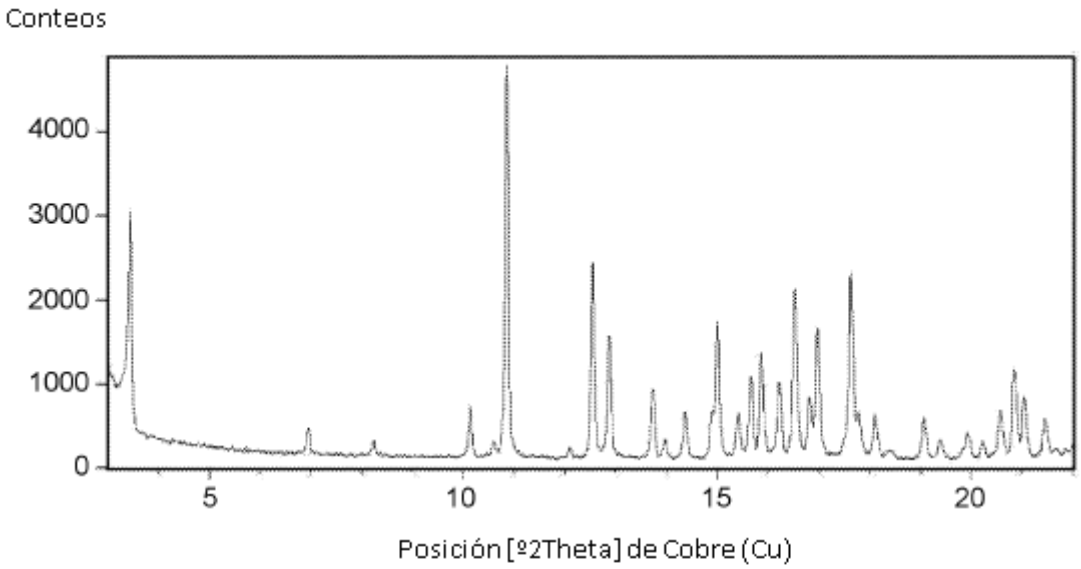

Conteos
4000
3000
2000
1000
0
5
10
15
20
Posición [º2Theta] de Cobre (Cu)

FIG. 17

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
14 June 2018 (14.06.2018)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2018/107100 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 401/14 (2006.01) *A61K 31/455* (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) *A61P 11/00* (2006.01)
C07D 231/20 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2017/065425

(22) International Filing Date:
08 December 2017 (08.12.2017)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
62/432,537 09 December 2016 (09.12.2016) US

(71) Applicant: **VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED** [US/US]; 50 Northern Avenue, Boston, MA 02210 (US).

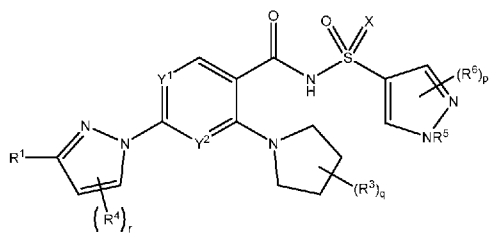
(72) Inventors: **ABELA, Alexander, Russell**; 50 Northern Avenue, Boston, MA 02210 (US). **ALCACIO, Timothy**; 50 Northern Avenue, Boston, MA 02210 (US). **ANDERSON, Corey**; 50 Northern Avenue, Boston, MA 02210 (US). **ANGELL, Paul, Timothy**; 50 Northern Avenue, Boston, MA 02210 (US). **BAEK, Minson**; 50 Norther Anenue, Boston, MA 02210 (US). **CLEMENS, Jeremy, J.**; 50 Northern Avenue, Boston, MA 02210 (US). **CLEVELAND, Thomas**; 50 Northern Avenue, Boston, MA 02210 (US). **FERRIS, Lori, Ann**; 50 Northern Avenue, Boston, MA 02210 (US). **GROOTENHUIS, Peter Diederik, Jan**; 50 Northern Avenue, Boston, MA 02210 (US). **GROSS, Raymond, Stanley**; 50 Northern Avenue, Boston, MA 02210 (US). **GULEVICH, Anton**; 50 Northern Avenue, Boston, MA 02210 (US). **HADIDA RUAH, Sara, Sabina**; 50 Northern Avenue, Boston, MA 02210 (US). **HSIA, Clara, Kuang-Ju**; 50 Northern Avenue, Boston, MA 02210 (US). **HUGHES, Robert, M.**; 50 Northern Avenue, Boston, MA 02210 (US). **JOSHI, Pramod, Virupax**; 13023 Old West Avenue, San Diego, CA 92129 (US). **KANG, Ping**; 50 Northern Avenue, Boston, MA 02210 (US). **KESHAVARZ-SHOKRI, Ali**; 50 Northern Avenue, Boston, MA 02210 (US). **KHATUYA, Haripada**; 50 Northern Avenue, Boston, MA 02210 (US). **KRENITSKY, Paul, John**; 50 Northern Avenue, Boston, MA 02210 (US). **MCCARTNEY, Jason**; 50 Northern Avenue, Boston, MA 02210 (US). **MILLER, Mark, Thomas**; 50 Northern Avenue, Boston, MA 02210 (US). **PARASELLI, Prasuna**; 50 Northern Avenue, Boston, MA 02210 (US). **PIERRE, Fabrice Jean, Denis**; 50 Northern Avenue, Boston, MA 02210 (US). **SHI, Yi**; 50 Northern Avenue, Boston, MA 02210 (US). **SHRESTHA, Muna**; 50 Northern Avenue, Boston, MA 02210 (US). **SIESEL, David, Andrew**; 50 Northern Avenue, Boston, MA 02210 (US). **STAVROPOULOS, Kathy**; 50 Northern Avenue, Boston, MA 02210 (US). **TERMIN, Andreas, P.**; 50 Northern Avenue, Boston, MA 02210 (US). **UY, Johnny**; 50 Northern Avenue, Boston, MA 02210 (US). **VAN GOOR, Fredrick, F.**; 50 Northern Avenue, Boston, MA 02210 (US). **YOUNG, Tomothy, John**; 50 Northern Avenue, Boston, MA 02210 (US). **ZHOU, Jinglan**; 50 Northern Avenue, Boston, MA 02210 (US).

(74) Agent: **MACALPINE, Jill, K.** et al.; Finnegan, Henderson, Farabow, Garrett & Dunner, LLP, 901 New York Avenue, NW, Washington, DC 20001 (US).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ,

(54) Title: MODULATOR OF CYSTIC FIBROSIS TRANSMEMBRANE CONDUCTANCE REGULATOR, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS, METHODS OF TREATMENT, AND PROCESS FOR MAKING THE MODULATOR



(I)

(57) Abstract: Compounds of Formula (I) pharmaceutically acceptable salts thereof, deuterated derivatives of any of the foregoing, and metabolites of any of the foregoing are disclosed. Pharmaceutical compositions comprising the same, methods of treating cystic fibrosis using the same, and methods for making the same are also disclosed. Also disclosed are solid state forms of Compound 1 and salts and solvates thereof.

WO 2018/107100 A1

[Continued on next page]

UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

ASSIGNMENT

WHEREAS I/We, the below-named inventor(s) (hereinafter referred to as Assignor(s)), of an invention entitled:

MODULATOR OF THE CYSTIC FIBROSIS TRANSMEMBRANE CONDUCTANCE REGULATOR, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS, METHODS OF TREATMENT, AND PROCESS FOR MAKING THE MODULATOR

as disclosed and claimed in the applications identified below this paragraph:

Application Number	Country of Filing	Filing Date
62/432,537	US	December 9, 2016
PCT/US2017/065425	PCT[a]	December 8, 2017
15/836,627	US[a]	December 8, 2017
P20170103464	AR[a]	December 12, 2017
106143291	TW[a]	December 8, 2017
37513	UY[a]	December 8, 2017
2017-000465	VE[a]	December 11, 2017

[a]. WE authorize and request a patent practitioner of record in this application, to insert the filing date, country of filing, and application number of the above-referenced application(s) when known.

by virtue of our agreements with Vertex Pharmaceuticals Incorporated, a corporation of Massachusetts whose post office address is 50 Northern Avenue, Boston, Massachusetts 02210, USA (hereinafter referred to as Assignee), confirm assignment and hereby assign to assignee the entire right, title, and interest in and to this invention in all countries throughout the world, and in and to all applications for patents on this invention in all countries throughout the world, including any PCT International Application and all national stage applications based thereon that may be filed, and all patents issued upon such applications in all countries throughout the world;

NOW THEREFORE, be it known that, for good and valuable consideration the receipt of which from Assignee is hereby acknowledged, We, as Assignors, confirm that all rights in the inventions and applications listed above automatically transferred to Assignee by virtue of my/our agreements. For the avoidance of doubt, Assignors hereby confirm having sold, assigned, transferred, and set over, and do hereby sell, assign, transfer, and set over unto the Assignee, its lawful successors and assigns, my/our entire right, title, and interest in and to this invention, the above-referenced applications that disclose and/or claim this invention, any PCT International Application and all national stage applications based thereon that may be filed, any other applications for patents filed anywhere in the world that claim this invention, and all divisions, and continuations of any such application, and all patents which may be granted thereon, and all reissues thereof, and all rights to claim priority in any country on the basis of any such applications, and all extensions, renewals, and reissues thereof; and We hereby authorize and request that any official of any country whose duty it is to issue patents on applications as described above, to issue all Letters Patent for this invention to Assignee, its successors and assigns, in accordance with the terms of this confirmatory Assignment;

AND, WE covenant that have not executed and will not execute any agreement in conflict with this confirmatory Assignment;

AND, I/WE further covenant and agree that I/We will, without further consideration, communicate with Assignee, its successors and assigns, any facts known to me/us respecting this invention, and testify in any legal proceeding, sign all lawful papers when called upon to do so, execute and deliver any and all papers that may be necessary or desirable to perfect the title to this invention in said Assignee, its successors or assigns, execute all divisional, continuation, and reissue applications, make all rightful oaths and generally do everything possible to aid Assignee, its successors and assigns, to obtain and enforce proper patent protection for this invention in the United States and any foreign country, it being understood that any expense incident to the execution of such papers shall be borne by the Assignee, its successors and assigns.

IN TESTIMONY WHEREOF, I/We have hereunto set our hands.

Haripada Khatuya

Date: Jan 22, 2018

A notary public or other officer completing this certificate verifies only the identity of the individual who signed the document to which this certificate is attached, and not the truthfulness, accuracy, or validity of that document.

State of California
County of San Diego)

On January 22, 2018 before me, Nicola Salamone, Notary Public
(insert name and title of the officer)

personally appeared Haripada Khatuya, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

Signature _____ (Seal)

NICOLA SALAMONE
Commission # 2142790
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Feb 15, 2020

Fabrice Jean Denis Pierre

Date: June 22nd, 2018

A notary public or other officer completing this certificate verifies only the identity of the individual who signed the document to which this certificate is attached, and not the truthfulness, accuracy, or validity of that document.

State of California
County of San Diego)

On January 22, 2018 before me, Nicola Salamone, Notary Public
(insert name and title of the officer)

personally appeared Fabrice Jean Denis Pierre, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

Signature _____ (Seal)

NICOLA SALAMONE
Commission # 2142790
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Feb 15, 2020

Alexander Russell Abela

Date: 1-22-2018

A notary public or other officer completing this certificate verifies only the identity of the individual who signed the document to which this certificate is attached, and not the truthfulness, accuracy, or validity of that document.

State of California
County of San Diego)

On January 22, 2018 before me, Nicola Salamone, Notary Public
(insert name and title of the officer)

personally appeared Alexander Russell Abela, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

Signature _____ (Seal)

NICOLA SALAMONE
Commission # 2142790
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Feb 15, 2020

Anton V. Gulevich

Date: 01/23/2018

A notary public or other officer completing this certificate verifies only the identity of the individual who signed the document to which this certificate is attached, and not the truthfulness, accuracy, or validity of that document.

State of California
County of San Diego)

On January 23, 2018 before me, Nicola Salamone, Notary Public
(insert name and title of the officer)

personally appeared Anton V Gulevich, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

Signature _____ (Seal)

NICOLA SALAMONE
Commission # 2142790
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Feb 15, 2020

R. Paras

Prasuna Paraselli

Date: Jan 23rd 2018

A notary public or other officer completing this certificate verifies only the identity of the individual who signed the document to which this certificate is attached, and not the truthfulness, accuracy, or validity of that document.

State of California
County of San Diego)

On January 23, 2018 before me, Nicola Salamone, Notary Public
(insert name and title of the officer)

personally appeared Prasuna Paraselli, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

Signature N Salamone (Seal)

NICOLA SALAMONE
Commission # 2142790
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Feb 15, 2020

Lori Ann Ferris

Date: 18 January 2018

Commonwealth of Massachusetts
County of Suffolk
On this 18th day of January, 2018, before me, the undersigned notary public, personally appeared Kerry A. Flynn (name of document signer), proved to me through satisfactory evidence of identification, which was/were ☑ personal knowledge of identity, ☐ a driver's license, ☐ other (please identify) _____, to be the person whose name is signed on this document, and who swore or affirmed to me that the contents of the document are truthful and accurate to the best of his/her knowledge and belief.

Notary Public
My Commission Expires 3/16/2018

FRANCES M. CUNNINGHAM
Notary Public
COMMONWEALTH OF MASSACHUSETTS
My Commission Expires
March 16, 2018

Kathy Stavropoulos

Date: 18 JAN 2018

Commonwealth of Massachusetts
County of Suffolk
On this 18 day of January, 2018, before me, the undersigned notary public, personally appeared Kerry A. Flynn (name of document signer), proved to me through satisfactory evidence of identification, which was/were ☑ personal knowledge of identity, ☐ a driver's license, ☐ other (please identify) _____, to be the person whose name is signed on this document, and who swore or affirmed to me that the contents of the document are truthful and accurate to the best of his/her knowledge and belief.

Notary Public
My Commission Expires 3/16/2018

FRANCES M. CUNNINGHAM
Notary Public
COMMONWEALTH OF MASSACHUSETTS
My Commission Expires
March 16, 2018

Yi Shi

Date: 14 Dec, 2017

Commonwealth of Massachusetts
County of Suffolk
On this 14th day of December, 2017, before me, the undersigned notary public, personally appeared Kerry A. Flynn (name of document signer), proved to me through satisfactory evidence of identification, which was/were ☑ personal knowledge of identity, ☐ a driver's license, ☐ other (please identify) _____, to be the person whose name is signed on this document, and who swore or affirmed to me that the contents of the document are truthful and accurate to the best of his/her knowledge and belief.

Frances M. Cunningham

Notary Public
My Commission Expires 3/16/2018

FRANCES M. CUNNINGHAM
Notary Public
COMMONWEALTH OF MASSACHUSETTS
My Commission Expires
March 16, 2018

Muna Shrestha

Muna Shrestha

Date: 14 Dec 2017

Commonwealth of Massachusetts
County of Suffolk
On this 14th day of December, 2017, before me, the undersigned notary public, personally appeared Kerry A. Flynn (name of document signer), proved to me through satisfactory evidence of identification, which was/were ☐ personal knowledge of identity, ☐ a driver's license, ☑ other (please identify) employment ID, to be the person whose name is signed on this document, and who swore or affirmed to me that the contents of the document are truthful and accurate to the best of his/her knowledge and belief.

Frances M. Cunningham

Notary Public
My Commission Expires 3/16/2018

FRANCES M. CUNNINGHAM
Notary Public
COMMONWEALTH OF MASSACHUSETTS
My Commission Expires
March 16, 2018

ACKNOWLEDGEMENT OF ASSIGNEE

Kerry A. Flynn

Name: Kerry A. Flynn

Title: VP, IP and Chief IP Counsel

On behalf of Vertex Pharmaceuticals Incorporated

January 31, 2018

Date

Commonwealth of Massachusetts
County of Suffolk
On this 31st day of January, 2018, before me, the undersigned notary public, personally appeared Kerry A. Flynn (name of document signer), proved to me through satisfactory evidence of identification, which was/were ☑ personal knowledge of identity, ☐ a driver's license, ☐ other (please identify) _____, to be the person whose name is signed on this document, and who swore or affirmed to me that the contents of the document are truthful and accurate to the best of his/her knowledge and belief.

Frances M. Cunningham

Notary Public
My Commission Expires 3/16/2018

FRANCES M. CUNNINGHAM
Notary Public
COMMONWEALTH OF MASSACHUSETTS
My Commission Expires
March 16, 2018

SOLE/JOINT INVENTION
(Worldwide Rights)
Attorney Docket No. VPI/16-129 US PRV1 (10275.6115)

ASSIGNMENT

WHEREAS I/We, the below-named inventor(s) (hereinafter referred to as Assignor(s)), of an invention entitled:

MODULATOR OF THE CYSTIC FIBROSIS TRANSMEMBRANE CONDUCTANCE REGULATOR, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS, METHODS OF TREATMENT, AND PROCESS FOR MAKING THE MODULATOR

as disclosed and claimed in the applications identified below this paragraph:

Application Number	Country of Filing	Filing Date
62/432,537	US	December 9, 2016
PCT/US2017/065425	PCT	December 8, 2017
15/836,627	US	December 8, 2017
P20170103464	AR	December 12, 2017
106143291	TW	December 8, 2017
37513	UY	December 8, 2017
2017-000405	VE	December 11, 2017

WHEREAS, Vertex Pharmaceuticals (San Diego) LLC, a corporation of Delaware whose post office address is 11010 Torreyana Road, San Diego, California 92121, USA (hereinafter referred to as Assignee), is desirous of securing the entire right, title, and interest in and to this invention in all countries throughout the world, and in and to all applications for patents on this invention in all countries throughout the world, including any PCT International Application and all national stage applications based thereon that may be filed, and all patents issued upon such applications in all countries throughout the world;

NOW THEREFORE, be it known that, for good and valuable consideration the receipt of which from Assignee is hereby acknowledged, I/We, as Assignor(s), have sold, assigned, transferred, and set over, and do hereby sell, assign, transfer, and set over unto the Assignee, its lawful successors and assigns, my/our entire right, title, and interest in and to this invention, the above-referenced applications that disclose and claim this invention, any PCT International Application and all national stage applications based thereon that may be filed, any other applications for patents filed anywhere in the world that claim this invention, and all divisions, and continuations of any such application, and all patents which may be granted thereon, and all reissues thereof, and all rights to claim priority in any country on the basis of any such applications, and all extensions, renewals, and reissues thereof; and I/We hereby authorize and request the any official of any country whose duty it is to issue patents on applications as described above, to issue all Letters Patent for this invention to Assignee, its successors and assigns, in accordance with the terms of this Assignment;

AND, I/WE covenant that I/We have the full right to convey the interest assigned by this Assignment, and I/We have not executed and will not execute any agreement in conflict with this Assignment;

AND, I/WE further covenant and agree that I/We will, without further consideration, communicate with Assignee, its successors and assigns, any facts known to me/us respecting this invention, and testify in any legal proceeding, sign all lawful papers when called upon to do so, execute and deliver any and all papers that may be necessary or desirable to perfect the title to this invention in said Assignee, its successors or assigns, execute all divisional, continuation, and reissue applications, make all rightful oaths and generally do everything possible to aid Assignee, its successors and

assigns, to obtain and enforce proper patent protection for this invention in the United States and any foreign country, it being understood that any expense incident to the execution of such papers shall be borne by the Assignee, its successors and assigns.

AND, I/WE authorize and request a patent practitioner of record in this application, to insert the filing date, country of filing, and application number of the above-referenced application(s) when known.

IN TESTIMONY WHEREOF, I/We have hereunto set our hands.

SOLE/JOINT INVENTION
(Worldwide Rights)
Attorney Docket No. VPI/16-129 US PRV1 (10275.6115)

Timothy Alcacio

Date: 29 NOV 2017

A notary public or other officer completing this certificate verifies only the identity of the individual who signed the document to which this certificate is attached, and not the truthfulness, accuracy, or validity of that document.

State of California
County of San Diego)

On November 29, 2017 before me, Nicola Salamone, Notary Public
(insert name and title of the officer)

personally appeared Timothy Alcacio, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

Signature _____ (Seal)

NICOLA SALAMONE
Commission # 2142790
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Feb 15, 2020

SOLE/JOINT INVENTION
(Worldwide Rights)
Attorney Docket No. VPI/16-129 US PRV1 (10275.6115)

Paul Angell

Paul Timothy Angell

Date: 29 NOV 2017

A notary public or other officer completing this certificate verifies only the identity of the individual who signed the document to which this certificate is attached, and not the truthfulness, accuracy, or validity of that document.

State of California
County of San Diego)

On November 29, 2017 before me, Nicola Salamone Notary Public
(insert name and title of the officer)

personally appeared Paul Timothy Angell, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

Signature _____ (Seal)

NICOLA SALAMONE
Commission # 2142790
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Feb 15, 2020

Peter Diederik Jan Grootenhuis

Date: 11/29/2017

A notary public or other officer completing this certificate verifies only the identity of the individual who signed the document to which this certificate is attached, and not the truthfulness, accuracy, or validity of that document.

State of California
County of San Diego)

On November 29, 2017 before me, Nicola Salamone, Notary Public
(Insert name and title of the officer)

personally appeared Peter Diederik Jan Grootenhuis, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

Signature _____ (Seal)

NICOLA SALAMONE
Commission # 2142790
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Feb 15, 2020

SOLE/JOINT INVENTION
(Worldwide Rights)
Attorney Docket No. VPI/16-129 US PRV1 (10275.6115)

Sara Sabina Hadida Ruah

Date: 11/29/2017

A notary public or other officer completing this certificate verifies only the identity of the individual who signed the document to which this certificate is attached, and not the truthfulness, accuracy, or validity of that document.

State of California
County of San Diego)

On November 29, 2017 before me, Nicola Salamone, Notary Public
(Insert name and title of the officer)

personally appeared Sara Sabina Hadida Ruah, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

Signature _____ (Seal)

NICOLA SALAMONE
Commission # 2142790
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Feb 15, 2020

Robert M. Hughes

Date: 12/01/2017

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set hand and seal

Signature of witness: (1) _____

Printed Name of Witness: Meredith Fidler

this 1 day of December 2017.
Date of signing

Signature of witness: (2) _____

Printed Name of Witness: Nicola Salamone

this 1 day of December, 2017
Date of signing

SOLE/JOINT INVENTION
(Worldwide Rights)
Attorney Docket No. VPI/16-129 US PRV1 (10275.6115)

Mark Thomas Miller

Date: 11/29/2017

A notary public or other officer completing this certificate verifies only the identity of the individual who signed the document to which this certificate is attached, and not the truthfulness, accuracy, or validity of that document.

State of California
County of San Diego)

On November 29, 2017 before me, Nicola Salamone, Notary Public
(insert name and title of the officer)

personally appeared mark thomas Miller, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

Signature _____ (Seal)

NICOLA SALAMONE
Commission # 2142790
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Feb 15, 2020

SOLE/JOINT INVENTION
(Worldwide Rights)
Attorney Docket No. VPI/16-129 US PRV1 (10275.6115)

Ali Keshavarz-Shokri

Date: November 28, 2017

A notary public or other officer completing this certificate verifies only the identity of the individual who signed the document to which this certificate is attached, and not the truthfulness, accuracy, or validity of that document.

State of California
County of San Diego)

On November 28, 2017 before me, Nicola Salamone, Notary Public
(insert name and title of the officer)

personally appeared Ali Keshavarz-Shokri, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

Signature _____ (Seal)

NICOLA SALAMONE
Commission # 2142790
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Feb 15, 2020

SOLE/JOINT INVENTION
(Worldwide Rights)
Attorney Docket No. VPI/16-129 US PRV1 (10275.6115)

David Andrew Siesel

Date: 28 NOV 2017

A notary public or other officer completing this certificate verifies only the identity of the individual who signed the document to which this certificate is attached, and not the truthfulness, accuracy, or validity of that document.

State of California
County of San Diego)

On November 28, 2017 before me, Nicola Salamone, Notary Public
(insert name and title of the officer)

personally appeared David Andrew Siesel, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

Signature _____ (Seal)

NICOLA SALAMONE
Commission # 2142790
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Feb 15, 2020

Fredrick F. Van Goor

Date: Nov 29 2017

A notary public or other officer completing this certificate verifies only the identity of the individual who signed the document to which this certificate is attached, and not the truthfulness, accuracy, or validity of that document.

State of California
County of San Diego)

On November 29, 2017 before me, Nicola Salamone Notary Public
(Insert name and title of the officer)

personally appeared Fredrick F. Van Goor, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

Signature _____ (Seal)

NICOLA SALAMONE
Commission # 2142790
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Feb 15, 2020

SOLE/JOINT INVENTION
(Worldwide Rights)
Attorney Docket No. VPI/16-129 US PRV1 (10275.6115)

Timothy John Young

Date: 11-28-2017

A notary public or other officer completing this certificate verifies only the identity of the individual who signed the document to which this certificate is attached, and not the truthfulness, accuracy, or validity of that document.

State of California
County of San Diego)

On November 28, 2017 before me, Nicola Salamone, Notary Public
(insert name and title of the officer)

personally appeared Timothy John Young, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

Signature _____ (Seal)

NICOLA SALAMONE
Commission # 2142790
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Feb 15, 2020

SOLE/JOINT INVENTION
(Worldwide Rights)
Attorney Docket No. VPI/16-129 US PRV1 (10275.6115)

ACKNOWLEDGEMENT OF ASSIGNEE

Name: Kerry A. Flynn

Title: VP, IP and Chief IP Counsel

On behalf of Vertex Pharmaceuticals (San Diego) LLC

Date December 7, 2017

Commonwealth of Massachusetts
County of Suffolk
On this 7th day of December, 2017, before me, the undersigned notary public, personally appeared Kerry A. Flynn (name of document signer), proved to me through satisfactory evidence of identification, which was/were ☑ personal knowledge of identity, ☐ a driver's license, ☐ other (please identify) _____, to be the person whose name is signed on this document, and who swore or affirmed to me that the contents of the document are truthful and accurate to the best of his/her knowledge and belief.

Notary Public
My Commission Expires December 23, 2022

Lauren M. DeVincenzo
Notary Public
COMMONWEALTH OF MASSACHUSETTS
My Commission Expires
December 23, 2022

ASSIGNMENT

WHEREAS I/We, the below-named inventor(s) (hereinafter referred to as Assignor(s)), of an invention entitled:

MODULATOR OF THE CYSTIC FIBROSIS TRANSMEMBRANE CONDUCTANCE REGULATOR, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS, METHODS OF TREATMENT, AND PROCESS FOR MAKING THE MODULATOR

as disclosed and claimed in the applications identified below this paragraph:

Application Number	Country of Filing	Filing Date
62/432,537	US	December 9, 2016
PCT/US2017/065425	PCT[a]	December 8, 2017
15/836,627	US[a]	December 8, 2017
P20170103464	AR[a]	December 12, 2017
106143291	TW[a]	December 8, 2017
37513	UY[a]	December 8, 2017
2017-000465	VE[a]	December 11, 2017

[a]: WE authorize and request a patent practitioner of record in this application, to insert the filing date, country of filing, and application number of the above-referenced application(s) when known.

by virtue of our agreements with Vertex Pharmaceuticals (San Diego) LLC, a company of Delaware whose post office address is 11010 Torreyana Road, San Diego, California 92121, USA (hereinafter referred to as Assignee), confirm assignment and hereby assign to assignee the entire right, title, and interest in and to this invention in all countries throughout the world, and in and to all applications for patents on this invention in all countries throughout the world, including any PCT International Application and all national stage applications based thereon that may be filed, and all patents issued upon such applications in all countries throughout the world;

NOW THEREFORE, be it known that, for good and valuable consideration the receipt of which from Assignee is hereby acknowledged, We, as Assignors, confirm that all rights in the inventions and applications listed above automatically transferred to Assignee by virtue of my/our agreements. For the avoidance of doubt, Assignors hereby confirm having sold, assigned, transferred, and set over, and do hereby sell, assign, transfer, and set over unto the Assignee, its lawful successors and assigns, my/our entire right, title, and interest in and to this invention, the above-referenced applications that disclose and/or claim this invention, any PCT International Application and all national stage applications based thereon that may be filed, any other applications for patents filed anywhere in the world that claim this invention, and all divisions, and continuations of any such application, and all patents which may be granted thereon, and all reissues thereof, and all rights to claim priority in any country on the basis of any such applications, and all extensions, renewals, and reissues thereof; and We hereby authorize and request that any official of any country whose duty it is to issue patents on applications as described above, to issue all Letters Patent for this invention to Assignee, its successors and assigns, in accordance with the terms of this confirmatory Assignment;

AND, WE covenant that have not executed and will not execute any agreement in conflict with this confirmatory Assignment;

AND, I/WE further covenant and agree that I/We will, without further consideration, communicate with Assignee, its successors and assigns, any facts known to me/us respecting this invention, and testify in any legal proceeding, sign all lawful papers when called upon to do so, execute and deliver any and all papers that may be necessary or desirable to perfect the title to this invention in said Assignee, its successors or assigns, execute all divisional, continuation, and reissue applications, make all rightful oaths and generally do everything possible to aid Assignee, its successors and assigns, to obtain and enforce proper patent protection for this invention in the United States and any foreign country, it being understood that any expense incident to the execution of such papers shall be borne by the Assignee, its successors and assigns.

IN TESTIMONY WHEREOF, I/We have hereunto set our hands.

Minson Baek

Date: Jan 23. 2018

A notary public or other officer completing this certificate verifies only the identity of the individual who signed the document to which this certificate is attached, and not the truthfulness, accuracy, or validity of that document.

State of California
County of San Diego)

On January 23, 2018 before me, Nicola Salamone Notary Public
(insert name and title of the officer)

personally appeared Minson Baek, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

Signature _____ (Seal)

NICOLA SALAMONE
Commission # 2142790
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Feb 15, 2020

Jason McCartney

Date: 1/22/18

A notary public or other officer completing this certificate verifies only the identity of the individual who signed the document to which this certificate is attached, and not the truthfulness, accuracy, or validity of that document.

State of California
County of San Diego)

On January 22, 2018 before me, Nicola Salamone, Notary Public
(insert name and title of the officer)

personally appeared Jason McCartney, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

Signature _____ (Seal)

NICOLA SALAMONE
Commission # 2142790
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Feb 15, 2020

Corey Anderson

Date: 01/22/2018

A notary public or other officer completing this certificate verifies only the identity of the individual who signed the document to which this certificate is attached, and not the truthfulness, accuracy, or validity of that document.

State of California
County of San Diego)

On January 22, 2018 before me, Nicola Salamone, Notary Public
(insert name and title of the officer)

personally appeared Corey Anderson, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

Signature _____ (Seal)

NICOLA SALAMONE
Commission # 2142790
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Feb 15, 2020

Pramod Virupax Joshi

Date: 12/20/2017

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set hand and seal

Signature of witness: (1) _____

Printed Name of Witness: JUAN LAMA

this 20th day of December 2017
Date of signing

Signature of witness: (2) _____

Printed Name of Witness: Isabel Cisneros

this 20th day of December 2017
Date of signing

Jeremy J. Clemens

Date: 1/22/18

A notary public or other officer completing this certificate verifies only the identity of the individual who signed the document to which this certificate is attached, and not the truthfulness, accuracy, or validity of that document.

State of California
County of San Diego)

On January 22, 2018 before me, Nicola Salamone Notary Public
(insert name and title of the officer)

personally appeared Jeremy J. Clemens, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

Signature _____ (Seal)

NICOLA SALAMONE
Commission # 2142790
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Feb 15, 2020

Thomas Cleveland

Date: 1/23/18

A notary public or other officer completing this certificate verifies only the identity of the individual who signed the document to which this certificate is attached, and not the truthfulness, accuracy, or validity of that document.

State of California
County of San Diego)

On January 23, 2018 before me, Nicola Salamone, Notary Public
(insert name and title of the officer)

personally appeared Thomas Cleveland, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

Signature _____ (Seal)

NICOLA SALAMONE
Commission # 2142790
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Feb 15, 2020

Raymond Stanley Gross

Date: Jan 23, 2018

A notary public or other officer completing this certificate verifies only the identity of the individual who signed the document to which this certificate is attached, and not the truthfulness, accuracy, or validity of that document.

State of California
County of San Diego)

On January 23, 2018 before me, Nicola Salamone Notary Public
(insert name and title of the officer)

personally appeared Raymond Stanley Gross, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

Signature _____ (Seal)

NICOLA SALAMONE
Commission # 2142790
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Feb 15, 2020

Paul John Krenitsky

Date: 1/23/18

A notary public or other officer completing this certificate verifies only the identity of the individual who signed the document to which this certificate is attached, and not the truthfulness, accuracy, or validity of that document.

State of California
County of San Diego)

On January 23, 2018 before me, Nicola Salamone Notary Public
(insert name and title of the officer)

personally appeared Paul John Krenitsky, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

Signature _____ (Seal)

NICOLA SALAMONE
Commission # 2142790
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Feb 15, 2020

Andreas P. Termin

Date: 01/22/2018

A notary public or other officer completing this certificate verifies only the identity of the individual who signed the document to which this certificate is attached, and not the truthfulness, accuracy, or validity of that document.

State of California
County of San Diego)

On January 22, 2018 before me, Nicola Salamone, Notary Public
(insert name and title of the officer)

personally appeared Andreas P. Termin, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

Signature _____ (Seal)

NICOLA SALAMONE
Commission # 2142790
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Feb 15, 2020

Johnny Uy

Date: Jan. 24, 2018

A notary public or other officer completing this certificate verifies only the identity of the individual who signed the document to which this certificate is attached, and not the truthfulness, accuracy, or validity of that document.

State of California
County of San Diego)

On January 24, 2018 before me, Nicola Salamone Notary Public
(insert name and title of the officer)

personally appeared Johnny Uy, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

Signature _____ (Seal)

NICOLA SALAMONE
Commission # 2142790
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Feb 15, 2020

Jinglan Zhou

Date: 1/22/2018

A notary public or other officer completing this certificate verifies only the identity of the individual who signed the document to which this certificate is attached, and not the truthfulness, accuracy, or validity of that document.

State of California
County of San Diego)

On January 22, 2018 before me, Nicola Salamone, Notary Public
(insert name and title of the officer)

personally appeared Jinglan Zhou, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

Signature _____ (Seal)

NICOLA SALAMONE
Commission # 2142790
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Feb 15, 2020

Ping Kang

Date: 01/23/2018

A notary public or other officer completing this certificate verifies only the identity of the individual who signed the document to which this certificate is attached, and not the truthfulness, accuracy, or validity of that document.

State of California
County of San Diego)

On January 23, 2018 before me, Nicola Salamone, Notary Public
(insert name and title of the officer)

personally appeared Ping Kang, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

Signature _____ (Seal)

NICOLA SALAMONE
Commission # 2142790
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Feb 15, 2020

Clara Kuang-Ju Hsia

Date: 1/23/2018

A notary public or other officer completing this certificate verifies only the identity of the individual who signed the document to which this certificate is attached, and not the truthfulness, accuracy, or validity of that document.

State of California
County of San Diego)

On January 23, 2018 before me, Nicola Salamone, Notary Public
(insert name and title of the officer)

personally appeared Clara Kuang-Ju Hsia, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

Signature _____ (Seal)

NICOLA SALAMONE
Commission # 2142790
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Feb 15, 2020

ACKNOWLEDGEMENT OF ASSIGNEE

Name: Kerry A. Flynn

Title: VP, IP and Chief IP Counsel

On behalf of Vertex Pharmaceuticals (San Diego) LLC

January 31, 2018

Date

Commonwealth of Massachusetts
County of Suffolk
On this 31st day of January, 2018, before me, the undersigned notary public, personally appeared Kerry A. Flynn (name of document signer), proved to me through satisfactory evidence of identification, which was/were ☐ personal knowledge of identity, ☐ a driver's license, ☐ other (please identify) _____, to be the person whose name is signed on this document, and who swore or affirmed to me that the contents of the document are truthful and accurate to the best of his/her knowledge and belief.

Frances M. Cunningham

Notary Public
My Commission Expires 3/16/2018

FRANCES M. CUNNINGHAM
Notary Public
COMMONWEALTH OF MASSACHUSETTS
My Commission Expires
March 16, 2018

ASSIGNMENT

WHEREAS We, Vertex Pharmaceuticals (San Diego) LLC, a company organized and existing under the laws of Delaware whose post office address is 11010 Torreyana Road, San Diego, California 92121, USA (hereinafter referred to as Assignor(s)), of an invention entitled:

MODULATOR OF THE CYSTIC FIBROSIS TRANSMEMBRANE CONDUCTANCE REGULATOR, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS, METHODS OF TREATMENT, AND PROCESS FOR MAKING THE MODULATOR

as disclosed and claimed in the applications identified below this paragraph:

Application Number	Country of Filing	Filing Date
62/432,537	US	December 9, 2016
PCT/US2017/065425	PCT[a]	December 8, 2017
15/836,627	US[a]	December 8, 2017
P20170103464	AR[a]	December 12, 2017
106143291	TW[a]	December 8, 2017
37513	UY[a]	December 8, 2017
2017-000465	VE[a]	December 11, 2017

[a]: WE authorize and request a patent practitioner of record in this application, to insert the filing date, country of filing, and application number of the above-referenced application(s) when known.

WHEREAS, Vertex Pharmaceuticals Incorporated, a corporation of Massachusetts whose post office address is 50 Northern Avenue, Boston, Massachusetts 02210, USA (hereinafter referred to as Assignee), is desirous of securing the entire right, title, and interest in and to this invention in all countries throughout the world, and in and to all applications for patents on this invention in all countries throughout the world, including any PCT International Application and all national stage applications based thereon that may be filed, and all patents issued upon such applications in all countries throughout the world;

NOW THEREFORE, be it known that, for good and valuable consideration the receipt of which from Assignee is hereby acknowledged, I/We, as Assignor(s), have sold, assigned, transferred, and set over, and do hereby sell, assign, transfer, and set over unto the Assignee, its lawful successors and assigns, my/our entire right, title, and interest in and to this invention, the above-referenced applications that disclose and claim this invention, any PCT International Application and all national stage applications based thereon that may be filed, any other applications for patents filed anywhere in the world that claim this invention, and all divisions, and continuations of any such application, and all patents which may be granted thereon, and all reissues thereof, and all rights to claim priority in any country on the basis of any such applications, and all extensions, renewals, and reissues thereof; and I/We hereby authorize and request the any official of any country whose duty it is to issue patents on applications as described above, to issue all Letters Patent for this invention to Assignee, its successors and assigns, in accordance with the terms of this Assignment;

AND, I/WE covenant that I/We have the full right to convey the interest assigned by this Assignment, and I/We have not executed and will not execute any agreement in conflict with this Assignment;

AND, I/WE further covenant and agree that I/We will, without further consideration, communicate with Assignee, its successors and assigns, any facts known to me/us respecting this invention, and testify in any legal proceeding, sign all lawful papers when called upon to do so, execute and deliver any and all papers that may be necessary or desirable to perfect the title to this invention in said Assignee, its successors or assigns, execute all divisional, continuation, and reissue applications, make all rightful oaths and generally do everything possible to aid Assignee, its successors and assigns, to obtain and enforce proper patent protection for this invention in the United States and any foreign country, it being understood that any expense incident to the execution of such papers shall be borne by the Assignee, its successors and assigns.

IN TESTIMONY WHEREOF, I/We have hereunto set our hands.

Name: Kerry A. Flynn

Title: VP, IP and Chief IP Counsel

On behalf of Vertex Pharmaceuticals (San Diego) LLC

Date December 7, 2017

Commonwealth of Massachusetts
County of Suffolk
On this 7th day of December, 2017, before me, the undersigned notary public, personally appeared Kerry A. Flynn (name of document signer), proved to me through satisfactory evidence of identification, which was/were ☒ personal knowledge of identity, ☐ a driver's license, ☐ other (please identify) _____, to be the person whose name is signed on this document, and who swore or affirmed to me that the contents of the document are truthful and accurate to the best of his/her knowledge and belief.

Notary Public
My Commission Expires December 23, 2022

Lauren M. DeVincenzo
Notary Public
COMMONWEALTH OF MASSACHUSETTS
My Commission Expires
December 23, 2022

ACKNOWLEDGEMENT OF ASSIGNEE

Name: Kerry A. Flynn

Title: VP, IP and Chief IP Counsel

On behalf of Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Date December 7, 2017

Commonwealth of Massachusetts
County of Suffolk
On this 7th day of December, 2017, before me, the undersigned notary public, personally appeared Kerry A. Flynn (name of document signer), proved to me through satisfactory evidence of identification, which was/were ☑ personal knowledge of identity, ☐ a driver's license, ☐ other (please identify) _____, to be the person whose name is signed on this document, and who swore or affirmed to me that the contents of the document are truthful and accurate to the best of his/her knowledge and belief.

Lauren M DeVincenzo

Notary Public
My Commission Expires December 23, 2022

Lauren M. DeVincenzo
Notary Public
COMMONWEALTH OF MASSACHUSETTS
My Commission Expires
December 23, 2022

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	**FOR FURTHER ACTION**	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
10275 119-304		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/US2017/065425	8 December 2017 (08-12-2017)	9 December 2016 (09-12-2016)
Applicant		
VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**
   a. With regard to the **language,** the international search was carried out on the basis of:
      [X] the international application in the language in which it was filed
      [ ] a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))
   b. [ ] This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).
   c. [ ] With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. [ ] **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. [ ] **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title,**
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract,**
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings,**
   a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
      [ ] as suggested by the applicant
      [ ] as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
      [ ] as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
   b. [X] none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2017/065425

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D401/14 C07D401/04 C07D231/20 A61K31/455 A61P11/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2016/057572 A1 (MILLER MARK THOMAS [US] ET AL) 14 April 2016 (2016-04-14) cited in the application preparations 79, 80, 108, 109; pages 538-547; claims 1-7, 16, 21, 25, 56, 143-185; compounds I, Ib, 484, 1114, 1407, 1532, 1709, ...	1-125

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
14 February 2018	27/02/2018

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Ladenburger, Claude

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2017/065425

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2016057572 A1	14-04-2016	AU 2015328174 A1	27-04-2017
		CA 2963792 A1	14-04-2016
		CL 2017000824 A1	19-01-2018
		CN 107690281 A	13-02-2018
		EP 3203840 A1	16-08-2017
		JP 2017530167 A	12-10-2017
		KR 20170064549 A	09-06-2017
		SG 11201702817S A	30-05-2017
		US 2016095858 A1	07-04-2016
		WO 2016057572 A1	14-04-2016

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US2017/065425	08.12.2017	09.12.2016

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D401/14 C07D401/04 C07D231/20 A61K31/455 A61P11/00

Applicant
VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notifed the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:	Date of completion of this opinion	Authorized Officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465	see form PCT/ISA/210	Ladenburger, Claude Telephone No. +49 89 2399-0

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:

   ☒ the international application in the language in which it was filed.

   ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).

2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43*bis*.1(a))

3. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing:

   a. ☐ forming part of the international application as filed:

      ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file.

      ☐ on paper or in the form of an image file.

   b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

   c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

      ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).

      ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

5. Additional comments:

Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	1-52, 58-64, 68-125
	No:	Claims	53-57, 65-67
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	
	No:	Claims	1-125
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-125
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item V

Reasoned statement; citations and explanations

1. Reference is made to the following prior art document cited in the search report:

D1= WO 2016/057572 A

2. D1 (see relevant passages indicated in the ISR, especially preparations 79, 80, 108, 109) already discloses compounds of formulae C and D and methods for their preparation. The subject-matter of claims 53-57, 65-67 is therefore not novel vis-à-vis this state of the art (Articles 33(1)(2) PCT).

3. The subject-matter of claim 1 consists in the selection of a formally novel sub-range of compounds from the range of compounds described in D1 (see relevant passages indicated in the ISR, especially claims 1-7, 16, 21, 25, 56). Such a selection can only be regarded as inventive, if the selected sub-range presents unexpected effects or properties in relation to the rest of the range. However, no such effects or properties are indicated in the application. Hence, no inventive step is present in the subject-matter of claim 1 and related subject-matter of claims 2-52, 58-64, 68-125 (Articles 33(1)(3) PCT).

4. Claims 36, 71, 117, 118 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv) / 67.1(iv) PCT. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

Re Item VIII

Certain observations; Article 6 PCT

1. Claims 2, 3, 23 comprise all the features of claim 1 and are therefore not appropriately formulated as claims dependent on the latter (Rule 6.4 PCT).

Claims 46, 50, 58 should be dependent on claims 37, 42, 53, respectively.

Claims 64, 68 should be dependent on claims 62, 65, respectively.

2. Claims 23, 78, 89, 96, 105, 112, 125 contain references to the drawings contrary to Rule 6.2(a) PCT.

3. The passage "or a deuterated derivative of any of the foregoing" should be deleted at the end of claim 32 as the shown compounds are already deuterated.

4. According to Rule 10.2 PCT, the terminology and the signs shall be consistent throughout the application. This requirement is not met in view of the use of the same signs II and III for different features in claims 35, 71 and 2-3.

5. Concerning independent process-claims 37, 42, 53, and possible following entry into the regional phase before the EPO, attention is drawn to Rule 43(2) EPC. Claims 42 and 53 should be made dependent on claim 37.

6. R^a is not defined in independent claim 53.

Y^1 and Y^2 are not defined in independent claim 62.

7. The crystal forms claimed in independent claims 72, 79, 80, 83, 90, 97-99, 106, 119 are only arbitrarily defined by means of the labels Form A, M, E, X, Y, P2. However, no standard nomenclature for polymorphic crystal forms exists. It is therefore unclear which products are intended to be covered by these claims.

Similarly, "Compound 1" is not clearly defined in independent claims 79, 80, 113.

8. Claims 73, 78, 84, 89, 91, 96, 100, 105, 107, 112, 120, 125 are unclear due to the use of the terms "substantially pure" and "substantially similar". The exact scope, i.e. boundaries of the claims cannot be determined.

9. The embodiments of the invention described in paragraphs [0037]-[0040], namely that a cycloalkyl group may be unsaturated, and that the alkyl, alkoxy or cycloalkyl

groups may be substituted by indefinite substituents, *a priori* do not fall within the scope of the claims. This inconsistency between the claims and the description leads to doubt concerning the matter for which protection is sought, thereby rendering the claims unclear. It is noted that all optional, limited substitution possibilities are specified in the claims.

10. In view of the (unjustified) thickness of the application, it is reminded that an economic presentation is not only required for the claims (Article 6, Rule 6.1(a) PCT) but also for the description (Rule 5.1(b) PCT). Unnecessary repetitions should be avoided.