MÉTODOS DE TRATAMIENTO PARA LA FIBROSIS CÍSTICA

[0001] Esta solicitud reivindica prioridad a la Solicitud Provisional de los Estados Unidos 62/517,049, presentada el 8 de junio de 2017, Solicitud Provisional de los Estados Unidos 62/533,381, presentada el 17 de julio de 2017, Solicitud Provisional de los Estados Unidos 62/562,044, presentada el 22 de septiembre de 2017, Solicitud Provisional de los Estados Unidos 62/623,757, presentada el 30 de enero de 2018, Solicitud Provisional de los Estados Unidos 62/633,021, presentada el 20 de febrero de 2018, Solicitud Provisional de los Estados Unidos. 62/649,266, presentada el 28 de marzo de 2018, todos los cuales se incorporan aquí como referencia en su totalidad.

[0002] En la presente se describe un modulador del Regulador de Conductancia Transmembrana de la Fibrosis Quística (CFTR), composiciones farmacéuticas que contienen el modulador, métodos de tratamiento para la fibrosis quística y un proceso para fabricar el modulador.

[0003] La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad genética recesiva que afecta a aproximadamente 70,000 niños y adultos en todo el mundo. A pesar del progreso en el tratamiento de la FQ, no hay cura.

[0004] En pacientes con FQ, las mutaciones en el CFTR expresadas endógenamente en epitelios respiratorios conducen a una secreción aniónica apical reducida, lo que provoca un desequilibrio en el transporte de iones y líquidos. La disminución resultante en el transporte de aniones contribuye a una acumulación aumentada de moco en el pulmón e infecciones microbianas acompañantes que finalmente causan la muerte en pacientes con FQ. Además de la enfermedad respiratoria, los pacientes con FQ suelen sufrir problemas gastrointestinales e insuficiencia pancreática que, si no se tratan, provocan la muerte. Además, la mayoría de los hombres con fibrosis quística son infértiles y la fertilidad se reduce entre las mujeres con fibrosis quística.

[0005] El análisis de secuencia del gen del CFTR ha revelado una variedad de mutaciones que causan enfermedades (Cutting, G. R. (1990) Nature 346: 366-369; Dean, M. (1990) Cell 61: 863: 870; y Kerem, B-S. (1989) Science 245:1073-1080; Kerem, B-S. (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU 87:8447-8451). Hasta la fecha, se han identificado más de 2000 mutaciones en el gen CF; actualmente, la base de datos CFTR2 contiene información sobre solo 322 de estas mutaciones identificadas, con evidencia suficiente

para definir 281 mutaciones como causantes de enfermedades. La mutación que causa la enfermedad más frecuente es una deleción de fenilalanina en la posición 508 de la secuencia de aminoácidos CFTR, y comúnmente se conoce como la mutación F508del. Esta mutación ocurre en aproximadamente el 70% de los casos de fibrosis quística y está asociada con una enfermedad grave.

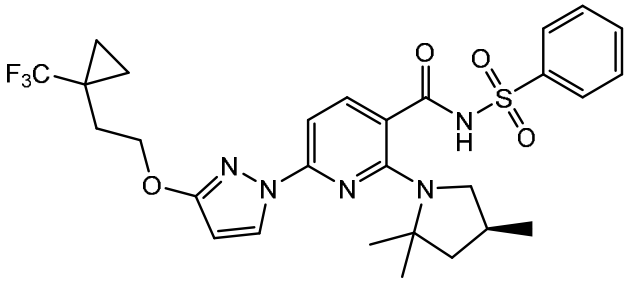
[0006] La eliminación del residuo 508 en CFTR evita que la proteína naciente se pliegue correctamente. Esto resulta en la incapacidad de la proteína mutante para salir del retículo endoplásmico (ER) y el tráfico a la membrana plasmática. Como resultado, el número de canales CFTR para el transporte de aniones presentes en la membrana es mucho menor que el observado en las células que expresan CFTR de tipo silvestre, es decir, CFTR que no tiene mutaciones. Además de la circulación deficiente, la mutación da como resultado un canal defectuoso. Juntos, el número reducido de canales en la membrana y el canal defectuoso conducen a un transporte reducido de aniones y líquidos a través de los epitelios. (Quinton, P. M. (1990), FASEB J. 4: 2709-2727). Los canales que son defectuosos debido a la mutación F508del siguen siendo funcionales, aunque menos funcionales que los canales CFTR de tipo silvestre. (Dalemans. (1991), Nature Lond. 354: 526-528; Pasyk yFoskett (1995), J. Cell. Biochem. 270: 12347-50). Además de *F508del*, otras enfermedades que causan mutaciones en CFTR que resultan en el trafico, síntesis y/o activación de canales defectuosos podrían incrementarse o disminuirse para alterar la secreción de aniones y modificar la progresión y/o gravedad de la enfermedad.

[0007] El CFTR es un canal de aniones mediado por cAMP/ATP que se expresa en una variedad de tipos de células, incluidas las células epiteliales absorbentes y secretoras, donde regula el flujo de aniones a través de la membrana, así como la actividad de otros canales iónicos y proteínas. En las células epiteliales, el funcionamiento normal de CFTR es fundamental para la preservación del transporte de electrolitos en todo el cuerpo, incluido el tejido respiratorio y digestivo. El CFTR se compone de aproximadamente 1480 aminoácidos que codifican una proteína que está compuesta por una repetición en tándem de dominios transmembrana, cada uno de los cuales contiene seis hélices transmembrana y un dominio de unión a nucleótidos. Los dos dominios transmembrana están enlazados por un dominio (R) grande, polar, regulador con múltiples sitios de fosforilación que regulan la actividad del canal y la circulación celular.

[0008] El transporte de cloruro tiene lugar mediante la actividad coordinada de ENaC y CFTR presente en la membrana apical y la bomba de Na^+-K^+-ATPase y los canales Cl- expresados en la superficie basolateral de la célula. El transporte activo secundario de cloruro desde el lado luminal conduce a la acumulación de cloruro intracelular, que luego puede dejar pasivamente la célula a través de los canales Cl^-, lo que resulta en un transporte vectorial. La disposición del cotransportador $Na^+/2Cl^-/K^+$, la bomba Na^+-K^+-ATPase y los canales K^+ de la membrana basolateral sobre 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 por ella misma, su flujo a través de los epitelios depende de pequeños gradientes osmóticos transepiteliales generados por el flujo masivo de sodio y cloruro.

[0009] En consecuencia, existe la necesidad de nuevos tratamientos de enfermedades mediadas por CFTR.

[0010] En el presente documento se describe el Compuesto I y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. El compuesto I se puede representar con la siguiente estructura:



[0011] Un nombre químico para el Compuesto I es N- (bencenosulfonil)-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]-2-[(4(S))-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il] piridina-3-carboxamida.

[0012] También se describen en la presente composiciones farmacéuticas que comprenden el Compuesto I y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, composiciones que pueden incluir además al menos un ingrediente farmacéutico activo adicional y/o al menos un vehículo. También se describen métodos para tratar la fibrosis quística enfermedad mediada por CFTR que comprende administrar el Compuesto I y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente como parte de una composición farmacéutica que comprende al menos un componente adicional, a un sujeto que lo necesite. También se describe un proceso para fabricar el Compuesto I y/o sales

farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[0013] También se describen métodos para tratar la fibrosis quística, enfermedad mediada por CFTR, que comprende administrar N- (bencenosulfonil)-6- [3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil] etoxi]pirazol-1-il]-2-[(4(S))- 2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il] piridina-3-carboxamida (Compuesto I), (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-oxoquinolin-3-carboxamida (Compuesto III) o N-(2- (terc-butil)-5-hidroxi-4-(2- (metil-d3)propan-2-il-1,1,1,3,3,3-d6)fenil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina- 3-carboxamida (Compuesto III-d), opcionalmente como parte de al menos una composición farmacéutica que comprende al menos un componente adicional, para un paciente que lo necesite.

[0014] Breve Descripción de las Ilustraciones

[0015] **La Figura 1** es una XRPD de una dispersión secada por pulverización del Compuesto I con HPMCAS-HG.

[0016] **La figura 2** es un espectro de calorimetría diferencial de barrido modulada (MDSC) de una dispersión secada por pulverización del Compuesto I con HPMCAS-HG.

[0017] **La Figura 3** es una lista representativa de las mutaciones genéticas de CFTR.

[0018] Definiciones

[0019] Como se usa en este documento, "CFTR" significa regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística.

[0020] Como se usa en este documento, "mutaciones" puede referirse a mutaciones en el gen CFTR o la proteína CFTR. Una "mutación en el gen CFTR" se refiere a una mutación en el gen CFTR, y una "mutación de la proteína CFTR" se refiere a una mutación en la proteína CFTR. Un defecto genético o mutación, o un cambio en los nucleótidos en un gen en general da como resultado una mutación en la proteína CFTR traducida de ese gen, o un cambio de marco(s).

[0021] El término "F508del" se refiere a una proteína CFTR mutante que carece del aminoácido fenilalanina en la posición 508.

[0022] Como se usa en la presente, un paciente que es "homocigoto" para una mutación genética particular tiene la misma mutación en cada alelo.

[0023] Como se usa en el presente documento, un paciente que es "heterocigoto" para una mutación genética particular tiene esta mutación en un alelo y una mutación diferente en el otro alelo.

[0024] Tal como se utiliza en la presente, el término "modulador" se refiere 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 resultante de un modulador de CFTR incluye, entre otros, compuestos que corrigen, potencian, estabilizan y/o amplifican CFTR.

[0025] Como se usa en este documento, el término “corrector CFTR" se refiere a un compuesto que facilita el procesamiento y el circulación de CFTR para aumentar la cantidad de CFTR en la superficie celular. Los compuestos I y II descritos aquí son correctores CFTR.

[0026] Tal como se utiliza en la presente, el término “potenciador de CFTR” se refiere a un compuesto que aumenta la actividad del canal de la proteína CFTR situada en la superficie celular, dando como resultado un transporte de iones mejorado. Los compuestos III y III-d descritos aquí son potenciadores de CFTR.

[0027] Como se usa en el presente documento, el término "ingrediente farmacéutico activo" o "agente terapéutico" ("API") se refiere a un compuesto biológicamente activo.

[0028] Como se usa en el presente documento, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una forma de sal de un compuesto de esta descripción en donde la sal no es tóxica. Sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta descripción incluyen las derivadas de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge, describe sales las farmacéuticamente aceptables en detalle en J. *Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19.

[0029] Como se usa en el presente documento, el término "amorfo" se refiere a un material sólido que no tiene un orden de largo alcance en la posición de sus moléculas. Los sólidos amorfos son generalmente líquidos sobreenfriados en los que las moléculas están dispuestas de forma aleatoria, de modo que no hay una disposición bien definida, *ej.*,

empaquetamiento molecular y ningún orden de largo alcance. Los sólidos amorfos son generalmente isotrópicos, es decir, exhiben propiedades similares en todas las direcciones y no tienen puntos de fusión definidos. Por ejemplo, un material amorfo es un material sólido que no tiene pico(s) cristalino(s) característico(s) en su patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) (es decir, no es cristalino según lo determina XRPD). En cambio, uno o varios picos amplios (*ej.,* halos) aparecen en su patrón de XRD. Los picos amplios son característicos de un sólido amorfo. Véase, EE. UU. 2004/0006237 para una comparación de las XRPD de un material amorfo y un material cristalino. En algunas modalidades, un material sólido puede comprender un compuesto amorfo, y el material puede, por ejemplo, caracterizarse por una falta de pico(s) cristalino(s) característico(s) en su espectro XRPD (es decir, el material no es cristalino, pero es amorfo, según lo determinado por XRPD). En cambio, pueden aparecer uno o varios picos amplios (ej., halos) en el patrón XRPD del material. Véase, EE. UU. 2004/0006237 para una comparación de las XRPD de un material amorfo y un material cristalino. Un material sólido, que comprende un compuesto amorfo, puede caracterizarse por, por ejemplo, un rango de temperatura más amplio para la fusión del material sólido, en comparación con el rango para la fusión de un sólido cristalino puro. Se pueden usar otras técnicas, como, por ejemplo, la espectroscopía Raman, la espectroscopía infrarroja y la RMN en estado sólido para caracterizar formas cristalinas o amorfas.

[0030] En algunas modalidades, un material sólido puede comprender una mezcla de sólidos cristalinos y sólidos amorfos. Un material sólido preparado para comprender un compuesto amorfo también puede contener, por ejemplo, hasta 30% de un sólido cristalino. En algunas modalidades, un material sólido preparado para comprender un compuesto amorfo también puede contener, por ejemplo, hasta 25%, 20%, 15%, 10%, 5% o 2% de un sólido cristalino. En modalidades en donde el material sólido contiene una mezcla de sólidos cristalinos y sólidos amorfos, los datos característicos, tales como XRPD, pueden contener indicadores de sólidos tanto cristalinos como amorfos. Como se usa en el presente documento, el término "sustancialmente amorfo" se refiere a un material sólido que no tiene un orden de largo alcance o es corto en la posición de sus moléculas. Por ejemplo, los materiales sustancialmente amorfos tienen menos del 15% de cristalinidad (*ej.,* menos del 10% de cristalinidad o menos del 5% de cristalinidad). También se observa que el término "sustancialmente amorfo" incluye el descriptor, "amorfo", que se refiere a materiales que no tienen (0%) de cristalinidad.

[0031] Como se usa en el presente documento, el término "dispersión" se refiere a un sistema disperso en el que una sustancia, la fase dispersa, se distribuye, en unidades discretas, a través de una segunda sustancia (la fase continua o vehículo). El tamaño de la fase dispersa puede variar considerablemente (*ej.,* partículas coloidales de dimensión nanométrica, hasta múltiples micras de tamaño). En general, las fases dispersas pueden ser sólidos, líquidos o gases. En el caso de una dispersión sólida, las fases dispersa y continua son ambas sólidos. 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.

[0032] Los términos "paciente" y "sujeto" se usan indistintamente y se refieren a un animal, incluidos los humanos.

[0033] Los términos "dosis efectiva" y "cantidad efectiva" se usan indistintamente en el presente documento y se refieren a la cantidad de un compuesto que produce el efecto deseado para el que se administra (ej., mejora en la FQ o un síntoma de FQ, o disminuye la gravedad de FQ o un síntoma de FQ). La cantidad exacta de una dosis efectiva dependerá del propósito del tratamiento, y será comprobable por un experto en la técnica utilizando técnicas conocidas (véase, ej., Lloyd (1999) *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding*).

[0034] Como se usa en la presente, los términos "tratamiento", "tratar" y similares generalmente significan la mejora de la FC o sus síntomas o disminuyen la gravedad de la CF o sus síntomas en un sujeto. El "tratamiento", como se usa en el presente documento, incluye, pero no se limita a, lo siguiente: aumento del crecimiento del sujeto, aumento de peso, reducción de la mucosidad en los pulmones, función pancreática y/o hepática mejorada, reducción de infecciones torácicas y/o reducciones en la tos o dificultad para respirar. La mejora o disminución de la gravedad de cualquiera de estos síntomas puede ser fácilmente evaluada de acuerdo con los métodos y técnicas estándar conocidos en la técnica.

[0035] Como se usa en el presente documento, el término "en combinación con", cuando se refiere a dos o más compuestos, agentes o ingredientes farmacéuticos activos adicionales, significa la administración de dos o más compuestos, agentes o ingredientes farmacéuticos activos al paciente antes de, concurrente con o posterior el uno del otro.

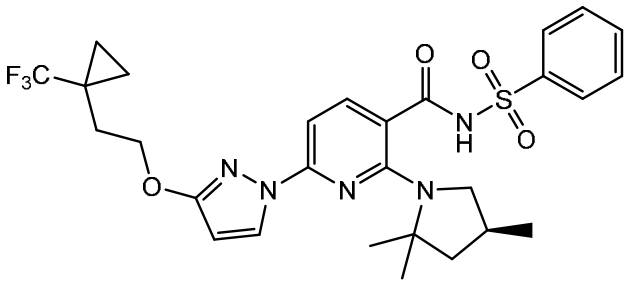
[0036] El término "aproximadamente", cuando se usa en relación con las dosis, cantidades o porcentaje en peso de ingredientes de una composición o una forma de dosificación, incluye el valor de una dosis, cantidad o porcentaje en peso específico o un rango de dosis, cantidad, o porcentaje en peso reconocido por un experto en la materia para proporcionar un efecto farmacológico equivalente al obtenido a partir de la dosis, cantidad o porcentaje en peso especificado.

[0037] Cada uno de los Compuestos I, II, III y III-d, y sus sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden administrarse independientemente una vez al día, dos veces al día o tres veces al día. En algunas modalidades, al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables se administra una vez al día. En algunas modalidades, al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran dos veces al día. En algunas modalidades, al menos un compuesto elegido del Compuesto II y sus sales farmacéuticamente aceptables se administra una vez al día. En algunas modalidades, al menos un compuesto elegido del Compuesto II y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran dos veces al día. En algunas modalidades, al menos un compuesto elegido del Compuesto III o III-d y sus sales farmacéuticamente aceptables se administra una vez al día. En algunas modalidades, al menos un compuesto elegido del Compuesto III o III-d y sus sales farmacéuticamente aceptables se administra veces al día.

[0038] El experto en la materia reconocerá que, cuando se divulga una cantidad de "un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo", la cantidad de la forma de sal farmacéuticamente aceptable del compuesto es la cantidad equivalente a la concentración de la base libre del compuesto. Se observa que las cantidades divulgadas de los compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en el presente documento se basan en su forma de base libre. Por ejemplo, "100 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables" incluye 100 mg del Compuesto I y una concentración de una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto I equivalente a 100 mg del Compuesto I.

[0039] Como se indicó anteriormente, se divulga aquí

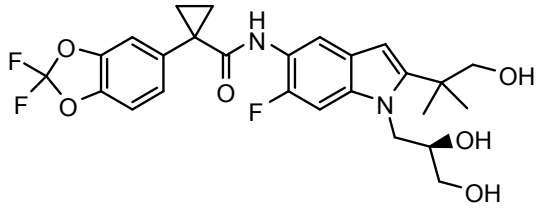
Compuesto I, que puede representarse con la siguiente estructura:



Un nombre químico para el Compuesto I es N- (bencenosulfonil)-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]-2-[(4(S))-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il] piridina-3-carboxamida. El compuesto I puede estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0040] En algunas modalidades, el Compuesto I (y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se puede administrar en combinación con al menos un ingrediente farmacéutico activo adicional. En algunas modalidades, el al menos un ingrediente farmacéutico activo adicional se elige entre:

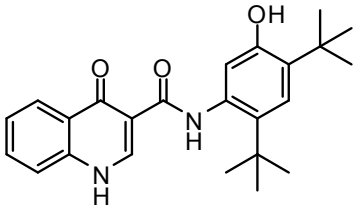
(a) Compuesto II:



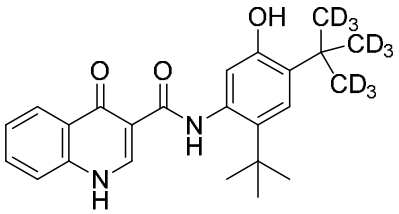
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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 o Compuesto III-d:



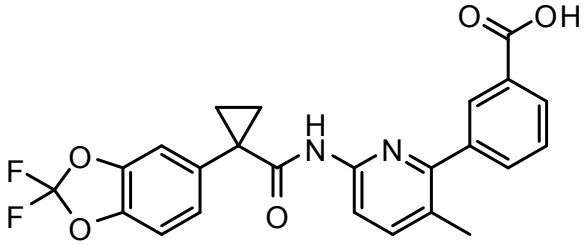
(Compuesto III) o



(Compuesto III-d)

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Un nombre químico para el Compuesto III es N-(5-hidroxi-2,4-di-terc-butil-fenil)-4-oxo-1H-quinolin-3-carboxamida y un nombre químico para el Compuesto III-d es N-(2-(terc-butil)-5-hidroxi-4-(2-(metil-d3)propan-2-il-1,1,1,3,3,3-d6)fenil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxamida; y

(c) Compuesto IV: 

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

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.

[0041] Sales farmacéuticamente aceptables adecuadas son, por ejemplo, las divulgadas en S. M. Berge. *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, *66*, 1-19. Por ejemplo, la Tabla 1 de ese artículo proporciona las siguientes sales farmacéuticamente aceptables:

Tabla 1:

Acetato	Yoduro	Benzatina
Bencenosulfonato	Isetionato	Cloroprocaína
Benzoato	Lactato	Colina
Bicarbonato	Lactobionato	Dietanolamina
Bitartrato	Malato	Etilendiamina
Bromuro	Maleato	Meglumina

Edetato de calcio	Mandelato	Procaína
Camilato	Mesilato	Aluminio
Carbonato	Bromuro de metilo	Calcio
Cloruro	Nitrato de metilo	Litio
Citrato	Sulfato de metilo	Magnesio
Dihidrocloruro	Mucato	Potasio
Edetate	Napsilato	Sodio
Edisilato	Nitrato	Zinc
Edetato	Pamoato (Embonato)	
Esilato	Pantotenato	
Fumarato	Fosfato/difosfato	
Glucetato	Poligalacturonato	
Gluconato	Salicilato	
Glutamato	Estearato	
Glicolilarsanilato	Subacetato	
Hexilresorcinato	Succinato	
Hidrabamina	Sulfato	
Bromhidrato	Tannato	
Clorhidrato	Tartrato	
Hidroxinaftoato	Teociato	
	Trietiodido	

[0042] Los ejemplos no limitantes de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables 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 usando otros métodos

usados en la técnica, tales como el intercambio iónico. Entre los ejemplos no limitantes de sales farmacéuticamente aceptables se incluyen adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoacetato, fumarato, glucoheptanato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, 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 sales de valerato. Las sales farmacéuticamente aceptables derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos, alcalinotérreos, amonio y N^+(alquilo $C_{1-4})_4$. Esta divulgación también prevé la cuaternización de cualquier grupo básico que contenga nitrógeno de los compuestos divulgados aquí. Ejemplos no limitativos adecuados de sales de metales alcalinos y alcalinotérreos incluyen sodio, litio, potasio, calcio y magnesio. Otros ejemplos no limitantes de sales farmacéuticamente aceptables incluyen amonio, amonio cuaternario y cationes de amina formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquilo sulfonato inferior y arilo sulfonato. Otros ejemplos adecuados y no limitantes de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de besilato y glucosamina.

[0043] En algunas modalidades, al menos un compuesto elegido entre el Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables se administra en combinación con al menos un compuesto elegido entre el Compuesto II y sus sales farmacéuticamente aceptables. En algunas modalidades, al menos un compuesto elegido entre el Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables se administra en combinación con al menos un compuesto elegido entre el Compuesto III y sus sales farmacéuticamente aceptables. En algunas modalidades, al menos un compuesto elegido entre el Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables se administra en combinación con al menos un compuesto elegido entre el Compuesto IV y sus sales farmacéuticamente aceptables. En algunas modalidades, al menos un compuesto elegido entre el Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables se administra en combinación con los Compuestos II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un compuesto elegido entre el Compuesto III y sus sales farmacéuticamente aceptables. En algunas modalidades, al

menos un compuesto elegido entre el Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables se administra en combinación con al menos un compuesto elegido entre el Compuesto III y sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos un compuesto elegido entre el Compuesto IV y sus sales farmacéuticamente aceptables. En algunas modalidades, al menos un compuesto elegido entre el Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables se administra en combinación con al menos un compuesto elegido entre el Compuesto III-d y sus sales farmacéuticamente aceptables. En algunas modalidades, al menos un compuesto elegido entre el Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables se administra en combinación con al menos un compuesto elegido entre el Compuesto IV y sus sales farmacéuticamente aceptables. En algunas modalidades, al menos un compuesto elegido entre el Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables se administra en combinación con los Compuestos II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un compuesto elegido entre el Compuesto III-d y sus sales farmacéuticamente aceptables. En algunas modalidades, al menos un compuesto elegido entre el Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables se administra en combinación con al menos un compuesto elegido entre el Compuesto III-d y sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos un compuesto elegido entre el Compuesto IV y sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0044] Cada uno de los Compuestos I, II, III, III-d, y IV y sus sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden administrarse independientemente una vez al día, dos veces al día o tres veces al día. En algunas modalidades, al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables se administra una vez al día. En algunas modalidades, al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran dos veces al día. En algunas modalidades, el Compuesto II o sus sales farmacéuticamente aceptables del mismo se administran una vez al día. En algunas modalidades, el Compuesto II o sus sales farmacéuticamente aceptables del mismo se administran dos veces al día. En algunas modalidades, el Compuesto III o sus sales farmacéuticamente aceptables del mismo se administran una vez al día. En algunas modalidades, el Compuesto III o sus sales farmacéuticamente aceptables del mismo se administran dos veces al día. En algunas modalidades, el Compuesto III-d o sus sales farmacéuticamente aceptables del mismo se administran una vez al día. En algunas modalidades, el Compuesto III-d o sus sales farmacéuticamente aceptables del mismo se administran dos veces al día. En algunas modalidades, el Compuesto IV o sus

sales farmacéuticamente aceptables del mismo se administran una vez al día. En algunas modalidades, el Compuesto IV o sus sales farmacéuticamente aceptables del mismo se administran dos veces al día.

[0045] En algunas modalidades, al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables se administra en una cantidad de 10 mg a 900 mg, 20 mg a 800 mg, 80 mg a 800 mg, 30 mg a 720 mg, 40 mg a 600 mg, 60 mg a 100 mg, 60 mg a 500 mg, 80 mg a 400 mg, 120 mg a 240 mg, 120 mg a 360 mg, 160 mg a 320 mg, 240 mg a 400 mg, 320 mg a 480 mg , o 360 mg a 640 mg al día. En algunas modalidades, 80 mg, 120 mg, 160 mg, 240 mg, 320 mg, 400 mg, 480 mg, 560 mg, 640 mg o 720 mg del Compuesto I o sus sales farmacéuticamente aceptables se administran una vez al día. En algunas modalidades, se administran 80 mg, 120 mg, 160 mg, 240 mg, 320 mg o 400 mg del Compuesto I o sus sales farmacéuticamente aceptables dos veces al día.

[0046] El experto en la materia reconocerá que, cuando se divulga una cantidad de "un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo", la cantidad de la forma de sal farmacéuticamente aceptable del compuesto es la cantidad equivalente a la concentración de la base libre del compuesto. Se observa que las cantidades divulgadas de los compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en el presente documento se basan en su forma de base libre. Por ejemplo, "100 mg del Compuesto I o su sal farmacéuticamente aceptable" incluye 100 mg del Compuesto I y una concentración de una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto I equivalente a 100 mg del Compuesto I.

[0047] Los compuestos I, II, III, III-d, IV, y sus sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden estar comprendidos en una única composición farmacéutica o composiciones farmacéuticas separadas. Dichas composiciones farmacéuticas se pueden administrar una vez al día o varias veces al día, tal como dos veces al día. Como se usa en el presente documento, la frase de que una cantidad dada de API (por ejemplo, Compuesto I, II, III, III-d, IV o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se administra una o dos veces al día o por día significa que dicha cantidad dada se administra por dosificación una o dos veces al día. Por ejemplo, la frase que se administran 50 mg de Compuesto II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo dos veces al día o por día significa que se administran 50 mg de Compuesto II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo por dosificación dos veces al día (por ejemplo, 50 mg de El Compuesto II o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo se administra por la mañana y 50 mg del Compuesto II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra por la tarde).

[0048] En algunas modalidades, al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables está comprendido en una primera composición farmacéutica; al menos un compuesto elegido del Compuesto II y sus sales farmacéuticamente aceptables está comprendido en una segunda composición farmacéutica; y al menos un compuesto elegido entre el Compuesto III o III-d y sus sales farmacéuticamente aceptables está comprendido en una tercera composición farmacéutica.

[0049] En algunas modalidades, al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables está comprendido en una primera composición farmacéutica; al menos un compuesto elegido del Compuesto II y sus sales farmacéuticamente aceptables está comprendido en una segunda composición farmacéutica; al menos un compuesto elegido del Compuesto III o III-d y sus sales farmacéuticamente aceptables está comprendido en una tercera composición farmacéutica; y al menos un compuesto elegido del Compuesto IV y sus sales farmacéuticamente aceptables está comprendido en una tercera composición farmacéutica.

[0050] En algunas modalidades, al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables está comprendido en una primera composición farmacéutica; y al menos un compuesto elegido entre el Compuesto II y sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos un compuesto elegido entre el Compuesto III o III-d y sus sales farmacéuticamente aceptables están comprendidos en una segunda composición farmacéutica. En algunas modalidades, la segunda composición farmacéutica comprende la mitad de una dosis diaria de dicho al menos un compuesto elegido del Compuesto III o III-d y sus sales farmacéuticamente aceptables, y la otra mitad de dicho al menos un compuesto elegido del Compuesto III o III -d y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran en una tercera composición farmacéutica.

[0051] En algunas modalidades, al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables está comprendido en una primera composición farmacéutica; al menos un compuesto elegido entre el Compuesto II y sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos un compuesto elegido entre el Compuesto III o III-d y sus sales farmacéuticamente aceptables están comprendidos en una primera

composición farmacéutica. En algunas modalidades, la primera composición farmacéutica se administra al paciente dos veces al día.

[0052] En algunas modalidades, la divulgación presenta una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0053] En algunas modalidades, la divulgación presenta una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, al menos un compuesto elegido del Compuesto II y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0054] En algunas modalidades, la divulgación presenta una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, al menos un compuesto elegido del Compuesto III o III-d y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable .

[0055] En algunas modalidades, la divulgación presenta una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, al menos un compuesto elegido del Compuesto II y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, al menos un compuesto elegido del Compuesto III o III- d y sus sales farmacéuticamente aceptables, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0056] En algunas modalidades, la divulgación presenta una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, al menos un compuesto elegido del Compuesto III o III-d y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, al menos un compuesto elegido del Compuesto IV y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0057] En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento comprenden al menos un ingrediente farmacéutico activo adicional. En algunas modalidades, el al menos un ingrediente farmacéutico activo adicional es un

modulador CFTR. En algunas modalidades, el al menos un ingrediente farmacéutico activo adicional es un corrector CFTR. En algunas modalidades, el al menos un ingrediente farmacéutico activo adicional es un potenciador de CFTR. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende el Compuesto I y al menos dos ingredientes farmacéuticos activos adicionales, uno de los cuales es un corrector CFTR y uno de los cuales es un potenciador CFTR.

[0058] En algunas modalidades, al menos un ingrediente farmacéutico activo adicional se selecciona de agentes mucolíticos, broncodilatadores, antibióticos, agentes antiinfecciosos y agentes antiinflamatorios.

[0059] Una composición farmacéutica puede comprender además al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, el al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable se elige entre vehículos farmacéuticamente aceptables y adyuvantes farmacéuticamente aceptables. En algunas modalidades, el al menos uno farmacéuticamente aceptable se elige entre agentes de relleno farmacéuticamente aceptables, desintegrantes, tensioactivos, aglutinantes, lubricantes farmacéuticamente aceptables.

[0060] También se apreciará que una composición farmacéutica de esta divulgación, que incluye una composición farmacéutica que comprende combinaciones descritas previamente, puede emplearse en terapias combinadas; es decir, las composiciones pueden administrarse simultáneamente con, antes de o después de, al menos un ingrediente farmacéutico activo adicional o procedimientos médicos.

[0061] Las composiciones farmacéuticas que comprenden estas combinaciones son útiles para tratar la fibrosis quística.

[0062] En algunas modalidades, una composición farmacéutica divulgada en el presente documento comprende al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, el vehículo farmacéuticamente aceptable es un polímero. En algunas modalidades, el vehículo farmacéuticamente aceptable es HPMCAS. En algunas modalidades, el vehículo farmacéuticamente aceptable es HPMCAS-HG. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende una dispersión sólida del compuesto I en HPMCAS-HG. En algunas modalidades, la dispersión sólida comprende

el compuesto I en HPMCAS-HG en una relación en peso de 1: 1. En algunas modalidades, la dispersión sólida comprende el compuesto I sustancialmente amorfo.

[0063] Como se describió anteriormente, las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento pueden opcionalmente comprender además al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. El al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable se puede elegir entre adyuvantes y vehículos. El al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, como se usa en el presente documento, incluye cualquiera y todos los solventes, diluyentes, otros vehículos líquidos, auxiliares de dispersión, auxiliares de suspensión, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, agentes espesantes, agentes emulsionantes, conservantes, ligantes sólidos y lubricantes, según sea adecuado para la forma de dosificación particular deseada. Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 21ª edición, 2005, ed. D.B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia y Enciclopedia de Tecnología Farmacéutica, eds. J. Swarbrick y J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, Nueva York, divulgan diversos vehículos utilizados en la formulación de composiciones farmacéuticas y técnicas conocidas para la preparación de las mismas. Excepto en la medida en que cualquier vehículo convencional sea incompatible con los compuestos de esta divulgación, tal como, al producir cualquier efecto biológico indeseable o al interactuar de manera perjudicial con cualquier otro componente(s) de la composición farmacéutica, se contempla que su uso esté dentro del alcance de esta divulgación. Entre los ejemplos no limitantes de vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados se incluyen, entre otros, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas (como la albúmina sérica humana), sustancias tampón (como fosfatos, glicina, ácido sórbico y sorbato de potasio), mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales y electrolitos (como sulfato de protamina, fosfato de hidrógeno disódico, hidrógeno fosfato de potasio, cloruro de sodio y sales de zinc), sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, poliacrilatos, ceras, polímeros en bloque de polietileno-polioxipropileno, grasa de lana, azúcares (como lactosa, glucosa y sacarosa), almidones (como el almidón de maíz y el almidón de papa), la celulosa y sus derivados (como la carboximetilcelulosa de sodio, la etilcelulosa y acetato de celulosa), tragacanto en polvo, malta, gelatina, talco, excipientes (como manteca de cacao y ceras para supositorios), aceites (como aceite de maní, aceite de algodón, saff aceite inferior, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja), glicoles (como propilenglicol y polietilenglicol), ésteres (como oleato de etilo y

laurato de etilo), agar, agentes tamponantes (como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio)), ácido algínico, agua libre de pirógenos, solución salina isotónica, solución de Ringer, alcohol etílico, soluciones tampón de fosfato, lubricantes compatibles no tóxicos (como laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio), agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes , agentes aromatizantes, agentes perfumantes, conservantes y antioxidantes.

[0064] También se apreciará que una composición farmacéutica de esta descripción, que incluye una composición farmacéutica que comprende cualquiera de las combinaciones descritas previamente, puede emplearse en terapias combinadas; es decir, las composiciones pueden administrarse simultáneamente con, antes de, o después de, al menos un ingrediente farmacéutico activo o procedimientos médicos.

[0065] En algunas modalidades, los métodos de la divulgación emplean administrar a un paciente que lo necesite al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; y al menos un compuesto elegido del Compuesto II, Compuesto III o III-d, Compuesto IV; y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

[0066] Cualquier composición farmacéutica adecuada conocida en la técnica puede usarse para el Compuesto I, el Compuesto II, el Compuesto III o III-d, el Compuesto IV, y sus sales farmacéuticamente aceptables. Algunos ejemplos de composiciones farmacéuticas para el Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables se describen en los Ejemplos. Se pueden encontrar algunas composiciones farmacéuticas ejemplares para el Compuesto II y sus sales farmacéuticamente aceptables en los documentos WO 2011/119984 y WO 2014/015841, todos los cuales se incorporan aquí como referencia. Se pueden encontrar algunas composiciones farmacéuticas ejemplares para el Compuesto III y sus sales farmacéuticamente aceptables en los documentos WO 2007/134279, WO 2010/019239, WO 2011/019413, WO 2012/027731 y WO 2013/130669, y algunas composiciones farmacéuticas ejemplares para el Compuesto III -d y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden encontrar en los documentos US 8.865.902, US 9.181.192 y US 9.512.079, todos los cuales se incorporan aquí como referencia. Se pueden encontrar algunas composiciones farmacéuticas ejemplares para el Compuesto IV y sus sales farmacéuticamente aceptables en los documentos WO 2010/037066, WO

2011/127241, WO 2013/112804 y WO 2014/071122, todos los cuales se incorporan aquí como referencia.

[0067] En algunas modalidades, una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables se administra con una composición farmacéutica que comprende el Compuesto II y el Compuesto III o III-d. Las composiciones farmacéuticas que comprenden el Compuesto II y el Compuesto III se divulgan en la Publicación PCT Nº WO 2015/160787, incorporada aquí como referencia. Un ejemplo de modalidad se muestra en la siguiente tabla:

[0068] Table 2. Tableta ejemplar que comprende 100 mg del Compuesto II y 150 mg del Compuesto III.

	Ingrediente	**Cantidad por tableta (mg)**
Intragranular	Compuesto II SDD (dispersión secada por pulverización) (80% en peso de Compuesto II; 20% en peso de HPMC)	125
	Compuesto III SDD (80% en peso del Compuesto III; 19.5% en peso de HPMCAS-HG; 0.5% en peso 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**
Tableta sin recubrimiento total		**591,9**
Capa de la película	Opadrn	17,7

Comprimido recubierto total		**609,6**

[0069] En algunas modalidades, una composición farmacéutica que comprende el Compuesto I se administra con una composición farmacéutica que comprende el Compuesto III o III-d. Las composiciones farmacéuticas que comprenden el Compuesto III se divulgan en la Publicación PCT Nº WO 2010/019239, incorporada aquí como referencia. Un ejemplo de modalidad se muestra en la siguiente tabla:

[0070] Tabla 3: Ingredientes para la tableta ejemplar del compuesto III.

Formulación de tabletas	Dosis porcentual %Wt./Wt.	Dosis (mg)	Lote (g)
Compuesto III SDD (80% en peso del Compuesto III; 19.5% en peso de HPMCAS-HG; 0.5% en peso 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 de sodio	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**

[0071] Las composiciones farmacéuticas adicionales que comprenden el Compuesto III se divulgan en la Publicación PCT Nº WO 2013/130669, incorporada aquí como referencia. Las mini tabletas ejemplares (~2 mm de diámetro, ~ 2 mm de grosor, cada mini tableta con un peso aproximado de 6.9 mg) se formularon para tener aproximadamente 50 mg de Compuesto III por 26 mini tabletas y aproximadamente 75 mg de Compuesto III por 39 mini- tabletas que usan las cantidades de ingredientes enumeradas en la Tabla 4, a continuación.

[0072] Tabla 4: Ingredientes para mini-tabletas para potencia de 50 mg y 75 mg.

Formulación de tabletas	Dosis porcentual	Dosis (mg)	Dosis (mg)	Lote
	%Wt./Wt.	50 mg de potencia	75 mg de potencia	(g)
Compuesto III SDD (80% en peso del Compuesto III; 19.5% en peso de HPMCAS-HG; 0.5% en peso 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**

[0073] En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas son una tableta. En algunas modalidades, las tabletas son adecuadas para administración oral.

[0074] Estas combinaciones son útiles para tratar la fibrosis quística.

[0075] Los compuestos, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y los análogos deuterados de cualquiera de los anteriores, y las composiciones farmacéuticas pueden usarse para tratar la fibrosis quística.

[0076] Una mutación CFTR puede afectar la cantidad de CFTR, es decir, el número de canales CFTR en la superficie celular, o puede afectar la función CFTR, es decir, la

capacidad funcional de cada canal para abrir y transportar iones. Las mutaciones que afectan la cantidad de CFTR incluyen mutaciones que causan síntesis defectuosa (defecto de Clase I), mutaciones que causan procesamiento y tráfico defectuosos (defecto de Clase II), mutaciones que causan síntesis reducida de CFTR (defecto de Clase V) y mutaciones que reducen la estabilidad de la superficie de CFTR (defecto de clase VI). Las mutaciones que afectan la función de CFTR incluyen mutaciones que causan una activación defectuosa (defecto de clase III) y mutaciones que causan una conductancia defectuosa (defecto de clase IV).

[0077] En algunas modalidades, se divulgan en el presente documento métodos para tratar, disminuir la gravedad o tratar sintomáticamente la fibrosis quística en un paciente que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un análogo deuterado de cualquiera de los anteriores; o una composición farmacéutica, de esta divulgación a un paciente, tal como un ser humano, en el que dicho paciente tiene fibrosis quística. En algunas modalidades, el paciente tiene genotipos F508del/función mínima (MF), genotipos F508del/F508del, genotipos F508del/diferenciación o genotipos F508del/función residual (RF).

[0078] Como se usa en el presente documento, "mutaciones de función mínima (MF)" se refieren a mutaciones del gen CFTR asociadas con una función mínima de CFTR (proteína CFTR de funcionamiento escaso o nulo) e incluyen, por ejemplo, mutaciones asociadas con defectos graves en la capacidad del canal CFTR para abrir y cerrar, conocido como diferenciación defectuosa de canales o "mutaciones de diferenciación"; mutaciones asociadas con defectos severos en el procesamiento celular de CFTR y su entrega a la superficie celular; mutaciones asociadas con síntesis de CFTR nula (o mínima); y mutaciones asociadas con defectos graves en la conductancia del canal. La Tabla C a continuación incluye una lista no exclusiva de mutaciones de función mínima CFTR, que son detectables por un ensayo de genotipado aprobado por la FDA. En algunas modalidades, una mutación se considera una mutación MF si cumple al menos 1 de los siguientes 2 criterios:

(1) plausibilidad biológica de proteína no traducida (la secuencia genética predice la ausencia completa de proteína CFTR), o
(2) Pruebas in vitro que respaldan la falta de respuesta al Compuesto II, el Compuesto III o la combinación del Compuesto II y el Compuesto III, y la

evidencia de la gravedad clínica en una base poblacional (como se informa en los grandes registros de pacientes).

[0079] En algunas modalidades, las mutaciones de función mínima son aquellas que dan como resultado una proteína CFTR de funcionamiento escaso o nulo y no responden in vitro al Compuesto II, Compuesto III o la combinación del Compuesto II y el Compuesto III.

[0080] En algunas modalidades, las mutaciones de función mínima son aquellas que no responden in vitro al Compuesto II, el Compuesto III o la combinación del Compuesto II y el Compuesto III. En algunas modalidades, las mutaciones de función mínima son mutaciones basadas en pruebas in vitro que cumplen los siguientes criterios en experimentos in vitro:

- transporte basal de cloruro que fue <10% de CFTR de tipo salvaje, y
- un aumento en el transporte de cloruro de <10% sobre la línea de base después de la adición de TEZ, IVA o TEZ/IVA en el ensayo.

En algunas modalidades, los pacientes con al menos una mutación de función mínima exhiben evidencia de gravedad clínica tal como se define como:

- cloruro exudado promedio>86 mmol/L, y
- prevalencia de insuficiencia pancreática (IP)> 50%.

[0081] Los pacientes con un genotipo F508del/función mínima se definen como pacientes que son heterocigotos F508del-CFTR con un segundo alelo CFTR que contiene una mutación de función mínima. En algunas modalidades, los pacientes con un genotipo de función mínima/F508del son pacientes que son heterocigotos F508del-CFTR con un segundo alelo CFTR que contiene una mutación que da como resultado una proteína CFTR con función mínima de CFTR (proteína CFTR de funcionamiento escaso o nulo) y que no responde in vitro al Compuesto II, al Compuesto III ni a la combinación del Compuesto II y el Compuesto III.

[0082] En algunas modalidades, las mutaciones de función mínima se pueden determinar utilizando 3 fuentes principales:

- plausibilidad biológica para que la mutación responda (es decir, clase de mutación)
- evidencia de gravedad clínica en una base poblacional (por registro de pacientes CFTR2; consultado el 15 de febrero de 2016)
    - cloruro exudado promedio>86 mmol/L, y
    - prevalencia de insuficiencia pancreática (IP)> 50%

- pruebas in vitro
  - Las mutaciones que resultan en el transporte de cloruro basal <10% de CFTR de tipo salvaje se consideraron función mínima
  - Las mutaciones que resultan en el transporte de cloruro <10% del CFTR de tipo salvaje después de la adición del Compuesto II y/o el Compuesto III se consideraron sin respuesta.

[0083] Como se usa en este documento, las "mutaciones de función residual" se refieren a mutaciones de Clase II a V que tienen algún transporte residual de cloruro y dan como resultado un fenotipo clínico menos grave. Las mutaciones de la función residual son mutaciones en el gen CFTR que dan como resultado una cantidad o función de proteína reducida en la superficie celular que puede producir una actividad CFTR parcial.

[0084] Los ejemplos no limitantes de mutaciones del gen CFTR que se sabe que dan como resultado un fenotipo de función residual incluyen una mutación de función residual CFTR seleccionada entre 2789+5G→A, 3849+1 OkbC→T, 3272-26A→G, 711+3A→G, E56K, P67L, R74W, DllOE, Dl lOH, Rl17C, L206W, R347H, R352Q, A455E, D579G, E831X, S945L, S977F, F1052V, R1070W, F1074L, Dl 152H, D1270N, El93K, y Kl060T. Por ejemplo, las mutaciones de CFTR que causan un empalme defectuoso de ARNm, como 2789+507 A, dan como resultado una síntesis reducida de proteínas, pero entregan algo de CFTR funcional a la superficie de la célula para proporcionar una función residual. Otras mutaciones CFTR que reducen la conductancia y/o la diferenciación, como Rl 17H, dan como resultado una cantidad normal de canales CFTR en la superficie de la célula, pero el nivel funcional es bajo, lo que resulta en una función residual. En algunas modalidades, la mutación de la función residual CFTR se selecciona de R117H, S1235R, I1027T, R668C, G576A, M470V, L997F, R75Q, R1070Q, R31C, D614G, G1069R, R1162L, E56K, A1067T, E193K y K1060T. En algunas modalidades, la mutación de la función residual CFTR se selecciona entre R117H, S1235R, I1027T, R668C, G576A, M470V, L997F, R75Q, R1070Q, R31C, D614G, G1069R, R1162L, E56K y A1067T.

[0085] La función residual de CFTR puede caracterizarse a nivel celular (in vitro) utilizando ensayos basados en células, tales como un ensayo de FRT (Van Goar, F. (2009) PNAS vol. 106, núm. 44, 18825-18830; y Van Goor, F. (2011) PNAS vol. 108, N ° 46, 18843-18846), para medir la cantidad de transporte de cloruro a través de los canales CFTR mutados. Las mutaciones de la función residual dan como resultado una reducción pero no una eliminación completa del transporte de iones dependiente de CFTR. En

algunas modalidades, las mutaciones de la función residual dan como resultado una reducción de al menos aproximadamente 10% de la actividad de CFTR en un ensayo de FRT. En algunas modalidades, las mutaciones de la función residual dan como resultado una reducción de hasta aproximadamente 90% en la actividad de CFTR en un ensayo de FRT.

[0086] Los pacientes con un genotipo F508del/función residual se definen como pacientes que son heterocigotos F508del-CFTR con un segundo alelo CFTR que contiene una mutación que da como resultado una cantidad o función de proteína reducida en la superficie celular que puede producir actividad CFTR parcial.

[0087] Los pacientes con un genotipo de mutación F508del/diferenciación se seleccionan como pacientes que son heterocigotos F508del-CFTR con un segundo alelo CFTR que contiene una mutación asociada con un defecto de diferenciación y clínicamente demostrado que responde al Compuesto III. Ejemplos de tales mutaciones incluyen: G178R, S549N, S549R, G551D, G551S, G1244E, S1251N, S1255P, y G1349D.

[0088] En algunas modalidades, los métodos de tratamiento, disminución de la gravedad de o tratamiento sintomático de la fibrosis quística divulgada en el presente documento producen independientemente un aumento en el transporte de cloruro por encima del transporte de cloruro de línea de base del paciente.

[0089] En algunas modalidades, en los métodos para tratar, disminuir la gravedad de o tratar sintomáticamente la fibrosis quística divulgada en el presente documento, el paciente es heterocigoto para F508del, y la otra mutación genética CFTR es cualquier mutación que causa CF. En algunas modalidades, el paciente es heterocigoto para F508del, y la otra mutación genética CFTR es cualquier mutación que causa CF, y se espera que y/o responda a cualquiera de los nuevos compuestos divulgados en este documento, como el Compuesto 1, Compuesto II , Genotipos de Compuesto III y/o Compuesto IV basados en datos in vitro y/o clínicos. En algunas modalidades, el paciente es heterocigoto para F508del, y la otra mutación genética CFTR es cualquier mutación que causa CF, y se espera que y/o responda a cualquier combinación de (i) los nuevos compuestos divulgados en este documento, tales como genotipos de Compuesto 1, y (ii) Compuesto II, y/o Compuesto III y/o Compuesto IV basados en datos in vitro y/o clínicos.

[0090] En algunas modalidades, en los métodos para tratar, disminuir la gravedad de, o tratar sintomáticamente la fibrosis quística divulgada en el presente documento, el

paciente posee una mutación genética CFTR seleccionada de cualquiera de las mutaciones enumeradas en la Tabla A.

Tabla A. Mutaciones CF

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

2055del9→A
2105- 2117del13insAGAAA
2118del14
2143delT
2183AA->G+
2183AA→G
2183AA→G[a]
2183delAA->G#
2183delAA→G
2184delA
2184insA
2307insA
2347delG
2556insAT
2585delT
2594delGT
2622+1G->A
2622+lG->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
3121-1G→A
3121-2A→G
3121-977_3499+248 del2515
3132delTG

3141del9
3171delC
3195del6
3199del6
3272-26A->G
3500-2A→G
3600+2insT
365-366insT
3659delC
3667ins4
3737delA
3791delC
3821delT
3849+10kbC→T
3849+lOkbC->T
3850-1G→A
3850-3T->G
3850-lG->A
3876delA
3878delG
3905InsT
3905insT
394delTT
4005+1G->A 4005+2T->C
4005+1G→A
4005+lG->A
4010del4
4015delA
4016insT
4021dupT
4040delA
405+1G→A
405+3A->C
405+lG->A
406-1G→A
406-lG->A
4209TGTT->A
4209TGTT→AA
4279insA
4326delTC
4374+1G→T
4374+lG->T
4382delA
4428insGA
442delA

457TAT→G
541delC
574delA
5T
621+1G→T
621+3A->G
663delT
663delT 1548delG
675del4
711+1G->T 711+3A->G
711+1G→T
711+3A→G
711+5G→A
712+1G->T
7T
852del22
935delA
991del5
A1006E
A120T
A234D
A349V
A455E
A613T
A46D
A46Db
A559T
A559Tb
A561E
C276X
C524R
C524X
CFTRdel2,3
CFTRdele22-23
D110E
D110H
D1152H
D1270N
D192G
D443Y
D513G
D579G
D614G
D836Y
D924N

D979V
E1104X
E116K
E1371X
E193K
E193X
E403D
E474K
E56K
E585X
E588V
E60K
E822K
E822X
E831X
E92K
E92X
F1016S
F1052V
F1074L
F1099L
F191V
F311del
F311L
F508C
F508del
F575Y
G1061R
G1069R
G1244E
G1249R
G126D
G1349D
G149R
G178R
G194R
G194V
G27R
G27X
G314E
G330X
G458V
G463V
G480C
G542X
G550X
G551D

G551S
G576A
G622D
G628R
G628R(G->A) G970D
G673X
G85E
G91R
G970R
G970R
H1054D
H1085P
H1085R
H1375P
H139R
H199R
H199Y
H609R
H939R
I1005R
I1027T
I1234V
I1269N
I1366N
I148T
I175V
I3336K
I502T
I506S
I506T
I507del
I507del
I601F
I618T
I807M
I980K
IVS14b+5G->A
K710X
K710X
K710X
L102R
L1065P
L1077P
L1077Pb
L1254X
L1324P

L1335P
L138ins
L1480P
L15P
L165S
L206W
L218X
L227R
L320V
L346P
L453S
L467P
L467Pb
L558S
L571S
L732X
L927P
L967S
L997F
M1101K
M1101R
M152V
M1T M1V
M265R
M470V
M952I
M952T
N1303K
P205S
P574H
P5L
P67L
P750L
P99L
Q1100P
Q1291H
Q1291R
Q1313X
Q1382X
Q1411X
Q1412X
Q220X
Q237E
Q237H Q452P
Q290X

Q359K/T360K
Q39X
Q414
Q414X
E585X
Q493X
Q525X
Q552X
Q685X
Q890X
Q890X
Q98R
Q98X
R1066C R1066H
R1066M
R1070Q
R1070W
R1102X
R1158X
R1162L
R1162X
R117C
R117G
R117H
R117L
R117P
R1283M
R1283S
R170H
R258G
R31C
R31L
R334L
R334Q
R334W
R347H
R347L
R347P
R352Q
R352W
R516G
R553Q
R553X
R560K
R560S
R560T

R668C
R709X
R74W
R751L
R75Q
R75X
R764X
R792G
R792X
R851X
R933G
S1118F
S1159F
S1159P
S1196X
S1235R
S1251N
S1255P
S1255X
S13F
S341P
S434X
S466X
S489X
S492F
S4X
S549N
S549R
S549R(A->C)
S549R(T->G)
S589N
S737F
S912L
S912X
S945L
S977F
T1036N
T1053I
T1246I
T338I
T604I
V1153E V1240G
V1293G
V201M

V232D V456A
V456F
V520F
V562I
V754M
W1089X
W1098C
W1098R
W1098X
W1204X
W1282R
W1282X
W361R
W401X
W496X
W57G
W57R
W57X
W846X
Y1014C
Y1032C
Y1092X
Y109N
Y122X
Y161D
Y161S
Y563D
Y563N
Y569C
Y569D
Y569Db
Y849X
Y913C
Y913X

[0091] En algunas modalidades, en los métodos para tratar, disminuir la gravedad de, o tratar sintomáticamente la fibrosis quística divulgada en el presente documento, el paciente posee una mutación genética CFTR seleccionada 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, G28, G28(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.

[0092] En algunas modalidades, el paciente tiene al menos una mutación combinada elegida entre: 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.

[0093] En algunas modalidades, el paciente tiene al menos una mutación combinada elegida entre: 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, y Y913C.

[0094] En algunas modalidades, en los métodos de tratamiento, disminución de la gravedad de, o tratamiento sintomático de la fibrosis quística divulgada en el presente documento, el paciente posee una mutación genética CFTR G551D. En algunas modalidades, el paciente es homocigoto para la mutación genética G551D. En algunas modalidades, el paciente es heterocigoto para la mutación genética G551D. En algunas modalidades, el paciente es heterocigoto para la mutación genética G551D, que tiene la mutación G551D en un alelo y cualquier otra mutación que causa CF en el otro alelo. En algunas modalidades, el paciente es heterocigoto para la mutación genética G551D en un alelo y la otra mutación genética que causa CF en el otro alelo es 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 genética G551D, y la otra mutación genética CFTR es F508del. En algunas modalidades, el paciente es heterocigoto para la mutación genética G551D, y la otra mutación genética CFTR es R117H.

[0095] En algunas modalidades, en los métodos de tratamiento, disminución de la gravedad de, o tratamiento sintomático de la fibrosis quística divulgada en el presente documento, el paciente posee una mutación genética F508del. En algunas modalidades, el paciente es homocigoto para la mutación genética F508. En algunas modalidades, el paciente es heterocigoto para la mutación genética F508del en la que el paciente tiene la mutación genética F508del en un alelo y cualquier mutación genética que causa CF en el otro alelo. En algunas modalidades, el paciente es heterocigoto para F508del, y la otra mutación genética CFTR es cualquier mutación que causa CF, que incluye, pero no se limita a 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 genética CFTR es G551D. En algunas modalidades, el paciente es heterocigoto para F508del, y la otra mutación genética CFTR es R117H.

[0096] En algunas modalidades, el paciente tiene al menos una mutación combinada elegida entre:

D443Y;G576A;R668C,

F508C;S1251N,

G576A; R668C,

G970R; M470V,

R74W;D1270N,

R74W;V201M, y

R74W;V201M;D1270N.

[0097] En algunas modalidades, en los métodos para tratar, disminuir la gravedad de, o tratar sintomáticamente la fibrosis quística divulgada en el presente documento, el paciente posee una mutación genética CFTR seleccionada de G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R, S1251N, E193K, F1052V y G1069R. En algunas modalidades, el paciente posee una mutación genética CFTR seleccionada de G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R y S1251N. En algunas modalidades, el paciente posee una mutación genética CFTR seleccionada de E193K, F1052V y G1069R. En algunas modalidades, el método produce un aumento en el transporte de cloruro en relación con el transporte de cloruro basal del paciente del paciente.

[0098] En algunas modalidades, en los métodos para tratar, disminuir la gravedad de o tratar sintomáticamente la fibrosis quística divulgada en el presente documento, el paciente posee una mutación genética CFTR seleccionada de R117C, D110H, R347H, R352Q, E56K, P67L, L206W, A455E, D579G, S1235R, S945L, R1070W, F1074L, D110E, D1270N y D1152H.

[0099] En algunas modalidades, el paciente posee una mutación genética CFTR seleccionada entre 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 genética CFTR seleccionada entre 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 genética CFTR seleccionada entre 2789+5G->A y 3272-26A->G.

[00100] En algunas modalidades, en los métodos para tratar, disminuir la gravedad de, o tratar sintomáticamente la fibrosis quística divulgada en el presente documento, el paciente posee una mutación genética CFTR seleccionada 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 CFTR humanas seleccionadas de F508del, R117H y G551D.

[00101] En algunas modalidades, en los métodos para tratar, disminuir la gravedad de, o tratar sintomáticamente la fibrosis quística divulgada en el presente documento, el paciente posee una mutación genética CFTR seleccionada 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 CFTR seleccionada de F508del, R117H y G551D; y mutaciones CFTR seleccionadas de F508del, R117H y G551D.

[00102] En algunas modalidades, el paciente posee una mutación genética CFTR seleccionada de G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R, S1251N, E193K, F1052V y G1069R, y una mutación CFTR humana seleccionada de F508del, R117H, y G . En algunas modalidades, el paciente posee una mutación genética CFTR seleccionada de G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R y S1251N, y una mutación CFTR humana seleccionada de F508del, R117H y G551D. En algunas modalidades, el paciente posee una mutación genética CFTR seleccionada de E193K, F1052V y G1069R, y una mutación CFTR humana seleccionada de F508del, R117H y G551D.

[00103] En algunas modalidades, el paciente posee una mutación genética CFTR seleccionada entre R117C, D110H, R347H, R352Q, E56K, P67L, L206W, A455E, D579G, S1235R, S945L, R1070W, F1074L, D110E, D1270N y D1152H, y una mutación humana CFTR seleccionado de F508del, R117H y G551D.

[00104] En algunas modalidades, el paciente posee una mutación genética CFTR seleccionada 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 y621+3A->G, y una mutación CFTR humana seleccionada de F508del, R117H y G551D. En algunas modalidades, el paciente posee una mutación genética CFTR seleccionada entre 1717-1G->A, 1811+1.6kbA->G, 2789+5G->A, 3272-26A->G y 3849+10kbC->T, y una mutación CFTR humana seleccionada de F508del, R117H y G551D. En algunas modalidades, el paciente posee una mutación genética CFTR seleccionada de 2789+5G->A y 3272-26A->G, y una mutación CFTR humana seleccionada de F508del, R117H.

[00105] En algunas modalidades, el paciente es heterocigoto que tiene una mutación que causa CF en un alelo y una mutación que causa CF en el otro alelo. En algunas modalidades, el paciente es heterocigoto para F508del, y la otra mutación genética CFTR es cualquier mutación que causa CF, que incluye, pero no se limita a F508del en un alelo CFTR y una mutación CFTR en el segundo alelo CFTR que está asociado con un CFTR mínimo función, función residual de CFTR, o un defecto en la actividad de diferenciación de canales CFTR.

[00106] En algunas modalidades, la mutación que causa CF se selecciona de la Tabla A. En algunas modalidades, la mutación que causa CF se selecciona de la Tabla B. En algunas modalidades, la mutación que causa CF se selecciona de la Tabla C. En algunas modalidades, la mutación que causa CF se selecciona de la FIG. 3. En algunas modalidades, el paciente es heterocigoto que tiene una mutación que causa CF en un alelo CFTR seleccionado de las mutaciones enumeradas en la tabla de la FIG. 3 y una mutación que causa CF en el otro alelo CFTR se selecciona de las mutaciones CFTR enumeradas en la Tabla B:

Tabla B: **CFTR Mutaciones**

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

Tabla C: **CFTR Mutaciones**

Criterios	**Mutaciones**				
Mutaciones de truncamiento • %PI >50% y/o $SwCl^-$ >86 mmol/L • Sin proteína de longitud completa	Q2X	L218X	Q525X	R792X	E1104X
	S4X	Q220X	G542X	E822X	W1145X
	W19X	Y275X	G550X	W882X	R1158X
	G27X	C276X	Q552X	W846X	R1162X
	Q39X	Q290X	R553X	Y849X	S1196X
	W57X	G330X	E585X	R851X	W1204X
	E60X	W401X	G673X	Q890X	L1254X
	R75X	Q414X	Q685X	S912X	S1255X
	L88X	S434X	R709X	Y913X	W1282X
	E92X	S466X	K710X	Q1042X	Q1313X
	Q98X	S489X	Q715X	W1089X	Q1330X
	Y122X	Q493X	L732X	Y1092X	E1371X
	E193X	W496X	R764X	W1098X	Q1382X
	W216X	C524X	R785X	R1102X	Q1411X
Mutaciones d empalme • %PI >50% y/o $SwCl^-$ >86 mmol/L • Nada 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
	296+1G→T	1248+1G→A	1811+1G→C	3040G→C (G970R)	3600+2insT
	405+1G→A	1249-1G→A	1811+1.6kbA→G		3850-1G→A
	405+3A->C	1341+1G→A	1811+1643G→T	3120G→A	4005+1G→A
	406-1G→A	1525-2A→G	1812-1G→A	3120+1G→A	4374+1G→T
	621+1G→T	1525-1G→A	1898+1G→A	3121-2A→G	
	711+1G→T		1898+1G→C		
Pequeñas mutaciones marco (≤3 nucleótidos) de inserción/deleción (ins/del) • %PI >50% y/o $SwCl^-$ >86 mmol/L • Proteína confusa y/o truncada	182delT	1078delT	1677delTA	2711delT	3737delA
	306insA	1119delA	1782delA	2732insA	3791delC
	306delTAGA	1138insG	1824delA	2869insG	3821delT
	365-366insT	1154insTC	1833delT	2896insAG	3876delA
	394delTT	1161delC	2043delG	2942insT	3878delG
	442delA	1213delT	2143delT	2957delT	3905insT
	444delA	1259insA	2183AA→G [a]	3007delG	4016insT
	457TAT→G	1288insTA	2184delA	3028delA	4021dupT
	541delC	1343delG	2184insA	3171delC	4022insT
	574delA	1471delA	2307insA	3171insC	4040delA
	663delT	1497delGG	2347delG	3271delGG	4279insA
	849delG	1548delG	2585delT	3349insT	4326delTC
	935delA	1609del CA	2594delGT	3659delC	
Mutaciones marco de inserción/deleción (> 3 nucleótidos) no pequeñas (ins/del) • %PI >50% y/o $SwCl^-$ >86 mmol/L	CFTRdele1	CFTRdele16-17b	1461ins4		
	CFTRdele2	CFTRdele17a,17b	1924del7		
	CFTRdele2,3	CFTRdele17a-18	2055del9→A		
	CFTRdele2-4	CFTRdele19	2105-2117del13insAGAAA		
	CFTRdele3-10,14b-16	CFTRdele19-21	2372del8		
	CFTRdele4-7	CFTRdele21	2721del11		
	CFTRdele4-11	CFTRdele22-24	2991del32		

Tabla C: **CFTR Mutaciones**

Criterios	**Mutaciones**		
• Proteína confusa y/o truncada	CFTR50kbdel	CFTRdele22,23	3121-977_3499+248del2515
	CFTRdup6b-10	124del23bp	3667ins4
	CFTRdele11	602del14	4010del4
	CFTRdele13,14a	852del22	4209TGTT→AA
	CFTRdele14b-17b	991del5	

Tabla C: **CFTR Mutaciones**

Criterios	Mutaciones			
Las mutaciones de Clase II, III, IV no responden al Compuesto II, Compuesto III o Compuesto II/Compuesto III • %PI>50% y/o SwCl$^-$ >86 mmol/L AND • No responde in vitro al Compuesto II, Compuesto III o Compuesto II/Compuesto III	A46D[b] G85E R347P L467P[b] I507del	V520F A559T[b] R560T R560S A561E	Y569D[b] L1065P R1066C L1077P[b] M1101K	N1303K

CFTR: regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística; SwCl: cloruro exudado
Fuente: CFTR2.org [Internet]. Baltimore (MD): Traducción clínica y funcional de CFTR. The Clinical and Functional Translation of CFTR (CFTR2), Fundación de Fibrosis Quística de EE. UU., Universidad Johns Hopkins, Hospital para Niños Enfermos. Disponible en: http://www.cftr2.org/. Consultado el 15 de febrero de 2016.
Notas: % PI: porcentaje de pacientes heterocigotos F508del-CFTR en el registro de pacientes CFTR2 que son insuficientes pancreáticos; SwCl: cloruro exudado promedio de pacientes heterocigotos F508del-CFTR en el registro de pacientes CFTR2.
[a] También conocido como 2183delAA → G.
[b] Datos no publicados.

[00107] En algunas modalidades, el paciente es: con genotipos *F508del*/MF (F/MF) (heterocigoto para F508del y una mutación MF que no se espera que responda a los moduladores de CFTR, como el Compuesto III); con genotipo F508del/F508del (F/F) (homocigoto para F508del); y/o con genotipos F508del/diferenciación (F/G) (heterocigotos para F508del y una mutación de diferenciación que se sabe que responde al modulador CFTR (ej., responde al Compuesto III). En algunas modalidades, el paciente con genotipos F508del/MF (F/MF) tiene una mutación MF que no se espera que responda al Compuesto II, al Compuesto III, y ambos Compuesto II y al Compuesto III. En algunas modalidades, el paciente con genotipos F508del/MF (F/MF) tiene cualquiera de las mutaciones de MF en la Tabla C.

[00108] En algunas modalidades, el paciente es heterocigoto para F508del, y la otra mutación genética CFTR es cualquier mutación que causa CF, incluidas mutaciones de truncamiento, mutaciones de empalme, inserción o deleción pequeña (≤3 nucleótidos);

mutaciones marco (ins/del); inserción o deleción no pequeñas (> 3 nucleótidos) mutaciones marco (ins/del); y mutaciones de Clase II, III, IV que no responden al Compuesto III solo o en combinación con el Compuesto II o el Compuesto IV.

[00109] En algunas modalidades, el paciente es heterocigoto para F508del, y la otra mutación genética CFTR es una mutación de truncamiento. En algunas modalidades específicas, la mutación de truncamiento es una mutación de truncamiento enumerada en la Tabla C.

[00110] En algunas modalidades, el paciente es heterocigoto para F508del, y la otra mutación genética CFTR es una mutación de empalme. En algunas modalidades específicas, la mutación de empalme es una mutación de empalme listada en la Tabla C.

[00111] En algunas modalidades, el paciente es heterocigoto para F508del, y la otra mutación genética CFTR es una mutación de inserción de marcos pequeña (≤3 nucleótidos) de inserción o deleción (ins/del). En algunas modalidades específicas, la mutación pequeña (≤3 nucleótidos) de inserción o deleción (ins/del) es una mutación marco pequeña (≤3 nucleótidos) de inserción o deleción (ins/del) es una mutación marco listada en la Tabla C.

[00112] En algunas modalidades, el paciente es heterocigoto para F508del, y la otra mutación genética CFTR es cualquier mutación causante de CF que se espera que, y/o responda a, en base a datos in vitro y/o clínicos, cualquier combinación de (i) a compuesto nuevo elegido entre los divulgados en este documento (por ejemplo, compuestos de Fórmula (I), (II), (III), (IV) o (V), y sus sales farmacéuticamente aceptables, y sus derivados deuterados), y (ii) Compuesto II, y/o Compuesto III, y/o Compuesto IV.

[00113] En algunas modalidades, el paciente es heterocigoto para F508del, y la otra mutación genética CFTR es cualquier mutación causante de CF que se espera que y/o responda, y según los datos in vitro y/o clínicos, a la combinación triple de un compuesto nuevo elegidos entre los divulgados aquí (por ejemplo, compuestos de Fórmula (I), (II), (III), (IV) o (V), y sus sales farmacéuticamente aceptables, y sus derivados deuterados), y el Compuesto II y el Compuesto III.

[00114] En algunas modalidades, el paciente es heterocigoto para F508del, y la otra mutación genética CFTR es una mutación marco de inserción o deleción (ins/del) no pequeña (> 3 nucleótidos). En algunas modalidades específicas, la mutación marco de

inserción o delección (ins/del) no pequeña (> 3 nucleótidos) es una mutación marco de inserción o delección (ins/del) no pequeña (> 3 nucleótidos) enumerada en la Tabla 5B.

[00115] En algunas modalidades, el paciente es heterocigoto para F508del, y la otra mutación genética de CFTR es una clase II, III, IV, mutaciones que no responden al Compuesto III solo o en combinación con el Compuesto II o el Compuesto IV. En algunas modalidades específicas, las mutaciones de Clase II, III, IV que no responden al Compuesto III solo o en combinación con el Compuesto II o el Compuesto IV son mutaciones de Clase II, III, IV que no responden al Compuesto III solo o en combinación con el Compuesto II o Compuesto IV listado en la Tabla C.

[00116] En algunas modalidades, el paciente es heterocigoto para F508del, y la otra mutación genética CFTR es cualquier mutación enumerada en la Tabla C.

[00117] En algunas modalidades, el paciente es heterocigoto para F508del, y la otra mutación genética CFTR es cualquier mutación, pero que no sea F508del, enumerada en la Tabla A, B, C y la FIG. 3.

[00118] En algunas modalidades, el paciente es heterocigoto para F508del, y la otra mutación genética CFTR es cualquier mutación enumerada en la Tabla A. En algunas modalidades, el paciente es heterocigoto para F508del, y la otra mutación genética CFTR es cualquier mutación enumerada en la Tabla B. En algunas modalidades, el paciente es heterocigoto para F508del, y la otra mutación genética CFTR es cualquier mutación enumerada en la Tabla C. En algunas modalidades, el paciente es heterocigoto para F508del, y la otra mutación genética CFTR es cualquier mutación enumerada en la FIG. 3.

[00119] En algunas modalidades, el paciente es homocigoto para F508del.

[00120] En algunas modalidades, el paciente es heterocigoto que tiene una mutación que causa CF en un alelo CFTR seleccionado de las mutaciones enumeradas en la tabla de la FIG. 3 y otra mutación que causa CF en el otro alelo CFTR se selecciona de las mutaciones CFTR enumeradas en la Tabla C.

[00121] En algunas modalidades, la composición divulgada en el presente documento es útil para tratar, disminuir la gravedad de, o tratar sintomáticamente la fibrosis quística en pacientes que exhiben actividad residual de CFTR en la membrana apical de epitelios respiratorios y no respiratorios. La presencia de actividad residual de CFTR en la superficie epitelial se puede detectar fácilmente utilizando métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, técnicas electrofisiológicas, bioquímicas o histoquímicas estándar.

Dichos métodos identifican la actividad de CFTR utilizando técnicas electrofisiológicas *in vivo* o *ex vivo*, medición de concentraciones de Cl-exudado o salival, o técnicas bioquímicas o histoquímicas *ex vivo* para controlar la densidad de la superficie celular. Usando tales métodos, la actividad residual de CFTR se puede detectar fácilmente para pacientes que son heterocigotos u homocigotos para una variedad de mutaciones diferentes, incluidos pacientes heterocigotos para la mutación más común, F508del, así como otras mutaciones como la mutación G551D o la R117H mutación. En algunas modalidades, las composiciones divulgadas en el presente documento son útiles para tratar, disminuir la gravedad de, o tratar sintomáticamente la fibrosis quística en pacientes que exhiben poca o ninguna actividad residual de CFTR. En algunas modalidades, las composiciones divulgadas en el presente documento son útiles para tratar, disminuir la gravedad de o tratar sintomáticamente la fibrosis quística en pacientes que exhiben poca o ninguna actividad residual de CFTR en la membrana apical del epitelio respiratorio.

[00122] En algunas modalidades, las composiciones divulgadas en el presente documento son útiles para tratar o disminuir la gravedad de la fibrosis quística en pacientes que exhiben actividad residual de CFTR usando métodos farmacológicos. Dichos métodos aumentan la cantidad de CFTR presente en la superficie celular, lo que induce una actividad de CFTR hasta ahora ausente en un paciente o aumenta el nivel existente de actividad residual de CFTR en un paciente.

[00123] En algunas modalidades, las composiciones divulgadas en el presente documento son útiles para tratar o disminuir la gravedad de la fibrosis quística en pacientes con ciertos genotipos que exhiben actividad residual de CFTR.

[00124] En algunas modalidades, las composiciones descritas en el presente documento son útiles para tratar, disminuir la gravedad o tratar sintomáticamente la fibrosis quística en pacientes dentro de ciertos fenotipos clínicos, por ejemplo, un fenotipo clínico leve a moderado que típicamente se correlaciona con la cantidad de actividad residual de CFTR en la apical membrana de epitelios. Tales fenotipos incluyen pacientes que exhiben suficiencia pancreática.

[00125] En algunas modalidades, las composiciones divulgadas en el presente documento son útiles para tratar, disminuir la gravedad o tratar sintomáticamente pacientes diagnosticados con suficiencia pancreática, pancreatitis idiopática y ausencia

bilateral congénita del conducto deferente, o enfermedad pulmonar leve en la que el paciente exhibe actividad residual de CFTR.

[00126] En algunas modalidades, esta divulgación 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 divulgada en el presente documento. 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.

[00127] En algunas modalidades de los métodos de tratamiento de la fibrosis quística divulgados en este documento, el cambio absoluto en el porcentaje del paciente pronosticó el volumen espiratorio forzado en un segundo (ppFEV1) después de 15 días de administración de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en al menos un compuesto elegido entre el Compuesto II y sus sales farmacéuticamente aceptables, y al menos un compuesto elegido entre el Compuesto III o III-d y sus sales farmacéuticamente aceptables varía del 3% al 40% con respecto al ppFEV1 del paciente antes de dicha administración.

[00128] En algunas modalidades de los métodos de tratamiento de la fibrosis quística divulgados en este documento, el cambio absoluto en el porcentaje del paciente pronosticó el volumen espiratorio forzado en un segundo (ppFEV1) después de 29 días de administración de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en al menos un compuesto elegido entre el Compuesto II y sus sales farmacéuticamente aceptables, y al menos un compuesto elegido entre el Compuesto III y sus sales farmacéuticamente aceptables varía del 3% al 40% con respecto al ppFEV1 del paciente antes de dicha administración. En algunas modalidades, el cambio absoluto ppFEV1 después de 29 días varía del 4% al 40% con respecto al ppFEV1 del paciente antes de la administración. En algunas modalidades, el cambio absoluto ppFEV1 después de 29 días varía del 6% al 40% con respecto al ppFEV1 del paciente antes de la administración. En algunas modalidades, el cambio absoluto ppFEV1 después de 29 días varía del 7% al 40% con respecto al ppFEV1 del paciente antes de la administración.

[00129] En algunas modalidades de los métodos de tratamiento de la fibrosis quística divulgados aquí, el cambio absoluto en el cloruro exudado del paciente después de 15 días de administración de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sales

farmacéuticamente aceptables del mismo, al menos un compuesto elegido del Compuesto II y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y al menos un compuesto elegido del Compuesto III o III-d y sus sales farmacéuticamente aceptables varía de -2 a -65 mmol/L desde la línea de base, es decir, en relación con el cloruro exudado del paciente antes de dicha administración . En algunas modalidades, el cambio absoluto en cloruro exudado de dicho paciente varía de -3 a -65 mmol/L. En algunas modalidades, el cambio absoluto en cloruro exudado de dicho paciente varía de -5 a -65 mmol/L. En algunas modalidades, el cambio absoluto en cloruro exudado de dicho paciente varía de -10 a -65 mmol/L. En algunas modalidades, el cambio absoluto en cloruro exudado de dicho paciente varía de -20 a -65 mmol/L. En algunas modalidades, el cambio absoluto en cloruro exudado de dicho paciente varía de -30 a -65 mmol/L. En algunas modalidades, el cambio absoluto en cloruro exudado de dicho paciente varía de -38 a -65 mmol/L. En algunas modalidades de los métodos de tratamiento de la fibrosis quística divulgados aquí, el cambio absoluto en el cloruro exudado del paciente después de 29 días de administración de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, al menos un compuesto elegido del Compuesto II y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y al menos un compuesto elegido del Compuesto III o III-d y sus sales farmacéuticamente aceptables varía de -2 a -65 mmol/L desde la línea de base, es decir, en relación con el cloruro exudado del paciente antes de dicha administración . En algunas modalidades, el cambio absoluto en cloruro exudado de dicho paciente varía de -3 a -65 mmol/L. En algunas modalidades, el cambio absoluto en cloruro exudado de dicho paciente varía de -5 a -65 mmol/L. En algunas modalidades, el cambio absoluto en cloruro exudado de dicho paciente varía de -10 a -65 mmol/L. En algunas modalidades, el cambio absoluto en cloruro exudado de dicho paciente varía de -20 a -65 mmol/L. En algunas modalidades, el cambio absoluto en cloruro exudado de dicho paciente varía de -30 a -65 mmol/L. En algunas modalidades, el cambio absoluto en cloruro exudado de dicho paciente varía de -38 a -65 mmol/L.

[00130] En algunas modalidades de los métodos de tratamiento de la fibrosis quística divulgados aquí, el cambio absoluto en el cloruro exudado del paciente después de 29 días de administración de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, al menos un compuesto elegido del Compuesto II y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y al menos un compuesto elegido del Compuesto III y sus sales farmacéuticamente aceptables varía de -2 a -65 mmol/L

desde la línea de base, es decir, en relación con el cloruro exudado del paciente antes de dicha administración . En algunas modalidades, el cambio absoluto en cloruro exudado de dicho paciente varía de -5 a -65 mmol/L. En algunas modalidades, el cambio absoluto en cloruro exudado de dicho paciente varía de -10 a -65 mmol/L. En algunas modalidades, el cambio absoluto en cloruro exudado de dicho paciente varía de -2 a -65 mmol/L.

[00131] En algunas modalidades, las combinaciones triples se administran a un paciente que tiene una mutación F508del y una mutación de función mínima, y que no ha tomado ninguno de dichos al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, al menos un compuesto elegido del Compuesto II y sus sales farmacéuticamente aceptables, y al menos un compuesto elegido del Compuesto III o III-d y sus sales farmacéuticamente aceptables.

[00132] En algunas modalidades, las combinaciones triples que se administran a un paciente tienen dos copias de la mutación F508del, y en el que el paciente ha tomado al menos un compuesto elegido del Compuesto II y sus sales farmacéuticamente aceptables, y al menos un compuesto elegido del Compuesto III o III- d y sus sales farmacéuticamente aceptables, pero ninguno de dichos al menos un compuesto elegido de Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables.

[00133] En algunas modalidades, el cambio absoluto en el ppFEV1 del paciente después de 15 días de administración de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables, al menos un compuesto elegido del Compuesto II y sus sales farmacéuticamente aceptables, y al menos un compuesto elegido del Compuesto III o III-d y sus sales farmacéuticamente aceptables varía del 3% al 35% con respecto al ppFEV1 del paciente antes de dicha administración.

[00134] En algunas modalidades, el cambio absoluto en el ppFEV1 del paciente después de 29 días de administración de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables, al menos un compuesto elegido del Compuesto II y sus sales farmacéuticamente aceptables, y al menos un compuesto elegido del Compuesto III y sus sales farmacéuticamente aceptables varía del 3% al 35% con respecto al ppFEV1 del paciente antes de dicha administración.

[00135] En algunas modalidades, el cambio absoluto en el ppFEV1 de un paciente en relación con el ppFEV1 del paciente antes de dicha administración de las combinaciones

triples se puede calcular como (valor posbásico- valor basal). El valor de referencia se define como la medición no faltante más reciente recopilada antes de la primera dosis del fármaco del estudio en el Período de tratamiento (Día 1).

[00136] La cantidad exacta de composición farmacéutica requerida variará de un sujeto a otro, dependiendo de la especie, la edad y el estado general del sujeto, la gravedad de la enfermedad, el agente particular, su modo de administración y similares. Los compuestos de esta divulgación se pueden formular en forma de unidad de dosificación para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. La expresión "forma de unidad de dosificación" como se usa en el presente documento se refiere a una unidad de agente físicamente discreta apropiada para el paciente a tratar. Sin embargo, se entenderá que el uso diario total de los compuestos y composiciones de esta divulgación será decidido por el médico tratante dentro del alcance del buen juicio médico. El nivel de dosis efectivo específico para cualquier paciente u organismo en particular dependerá de una variedad de factores que incluyen el trastorno que se está tratando y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el tiempo de administración, la ruta de administración y la velocidad de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; fármacos utilizados en combinación o coincidencia con el compuesto específico empleado, y factores similares bien conocidos en las artes médicas. El término "paciente", como se usa en el presente documento, significa un animal, tal como un mamífero, e incluso más, tal como un ser humano.

[00137] En algunas modalidades, la divulgación también se dirige a métodos de tratamiento que usan compuestos marcados con isótopos de los compuestos mencionados anteriormente, que, en algunas modalidades, se denominan Compuesto I ', Compuesto II', Compuesto III ', Compuesto III- d o Compuesto IV '. En algunas modalidades, el Compuesto I ', el Compuesto II', el Compuesto III ', el Compuesto III-d, el Compuesto IV', o sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde la fórmula y las variables de tales compuestos y sales son cada una e independientemente como se describió anteriormente o cualquiera otras modalidades descritas anteriormente, siempre que uno o más átomos en el mismo hayan sido reemplazados por un átomo o átomos que tengan una masa atómica o un número de masa que difiera de la masa atómica o el número de masa del átomo que generalmente ocurre de forma natural (marcado con isótopo). Los ejemplos de isótopos

que están disponibles comercialmente y son adecuados para la divulgación incluyen 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.

[00138] Los compuestos y sales marcados con isótopos pueden usarse de varias maneras beneficiosas. Pueden ser adecuados para medicamentos y/o diversos tipos de ensayos, como los ensayos de distribución de tejidos de sustrato. Por ejemplo, los compuestos marcados con tritio (^{3}H) y/o carbono-14 (^{14}C) son particularmente útiles para varios tipos de ensayos, tales como los ensayos de distribución de tejido de sustrato, debido a una preparación relativamente simple y una excelente detectabilidad. Por ejemplo, los marcados con deuterio (^{2}H) son terapéuticamente útiles con posibles ventajas terapéuticas sobre los compuestos no marcados con ^{2}H. En general, los compuestos y sales marcados con deuterio (^{2}H) pueden tener una mayor estabilidad metabólica en comparación con aquellos que no están marcados con isótopos debido al efecto cinético de isótopos que se describe a continuación. Una mayor estabilidad metabólica se traduce directamente en una vida media in vivo aumentada o en dosis más bajas, lo que podría desearse. Los compuestos y sales marcados con isótopos pueden prepararse generalmente llevando a cabo los procedimientos divulgados en los esquemas de síntesis y la descripción relacionada, en la parte de ejemplo y en la parte de preparación en el presente texto, reemplazando un reactivo no marcado con isótopo por un reactivo marcado con isótopos fácilmente disponible.

[00139] 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), en el que uno o más átomos de hidrógeno han sido reemplazados por deuterio. En estructuras químicas, el deuterio se representa como "D".

[00140] Los compuestos y sales marcados con deuterio (^{2}H) pueden manipular el metabolismo oxidativo del compuesto por medio del efecto de isótopo cinético primario. El efecto primario del isótopo cinético es un cambio en la velocidad de una reacción química que resulta del intercambio de núcleos isotópicos, que a su vez es causado por el cambio en las energías del estado fundamental necesarias para la formación de enlaces covalentes después de este intercambio isotópico. El intercambio de un isótopo más pesado generalmente da como resultado una disminución de la energía del estado

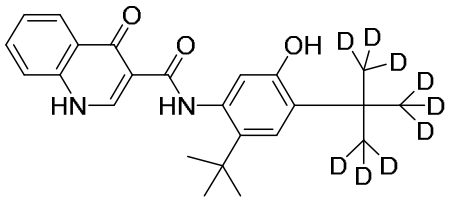
fundamental para un enlace químico y, por lo tanto, provoca una reducción en la ruptura del enlace que limita la velocidad. Si la ruptura del enlace ocurre en o cerca de una región de punto de silla de montar a lo largo de la coordenada de una reacción multiproducto, las relaciones de distribución del producto pueden alterarse sustancialmente. Para explicación: si el deuterio está unido a un átomo de carbono en una posición no intercambiable, las diferencias de velocidad de k_M/k_D = 2-7 son típicas. Para una discusión adicional, ver S. L. Harbeson y R. D. Tung, Deuterium In Drug Discovery and Development, Ann. *Rep*. Med. Chem. 2011, 46, 403-417, incorporado en su totalidad en este documento por referencia.

[00141] La concentración de los isótopos (ej., deuterio) incorporados en los compuestos marcados con isótopos y la sal de la divulgación puede definirse por el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico" como se utiliza en la presente se refiere a la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo específico. En algunas modalidades, si un sustituyente en un compuesto de la divulgación se denota deuterio, tal compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (52.5% de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (60% de incorporación de deuterio), al menos 4500 (67.5% de incorporación de deuterio), al menos 5000 (75% de incorporación de deuterio), al menos 5500 (82.5% de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90% de incorporación de deuterio), al menos 6333.3 (95% de incorporación de deuterio), al menos 6466.7 (97% de incorporación de deuterio), al menos 6600 (99% de incorporación de deuterio), o al menos 6633.3 (99.5% de incorporación de deuterio).

[00142] Al descubrir y desarrollar agentes terapéuticos, la persona experta en la técnica intenta optimizar los parámetros farmacocinéticos mientras conserva las propiedades in vitro deseables. Puede ser razonable suponer que muchos compuestos con perfiles farmacocinéticos pobres son susceptibles al metabolismo oxidativo.

[00143] En algunas modalidades, el Compuesto III 'como se usa en el presente documento incluye el compuesto deuterado divulgado en la Patente de los Estados Unidos Núm. 8.865.902 (que se incorpora aquí como referencia) y CTP-656.

[00144] En algunas modalidades, el Compuesto III ’es:

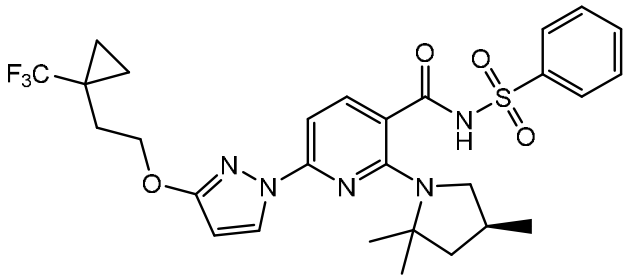


.

[00145] Las modalidades ejemplares de la divulgación incluyen:

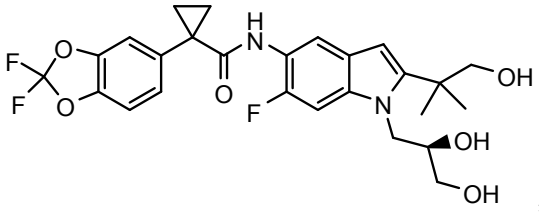
1. Un método para tratar la fibrosis quística que comprende administrar a un paciente que lo necesite:

(A) 10 mg a 900 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I



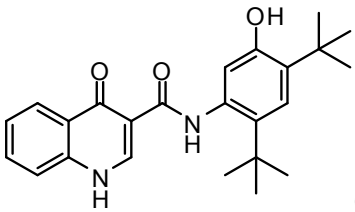
y sales farmacéuticamente aceptables de eso diariamente; y

(B) al menos un compuesto elegido entre: (i) Compuesto II:

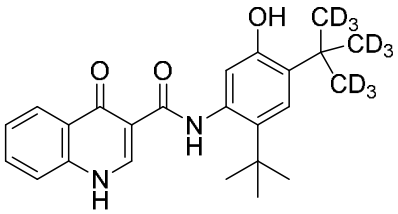


, y

(ii) Compuesto III o Compuesto III-d:

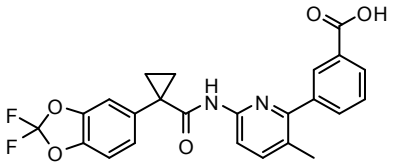


(Compuesto III)



(Compuesto III-d), y

(Iii) Compuesto IV:



, y

sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

2. El método según la modalidad 1, que comprende administrar a dicho paciente: al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; al menos un compuesto elegido del Compuesto II y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; y al menos un compuesto elegido entre (i) Compuesto III y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, o (ii) Compuesto III-d y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

3. El método según la modalidad 1, que comprende administrar a dicho paciente: al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; al menos un compuesto elegido del Compuesto II y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; y al menos un compuesto elegido del Compuesto IV y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

4. El método según la modalidad 1, que comprende administrar a dicho paciente: al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; al menos un compuesto elegido de (i) Compuesto III y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, o (ii) Compuesto III-d y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; y al menos un compuesto elegido del Compuesto IV y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

5. El método de acuerdo con la modalidad 1, que comprende administrar a dicho paciente: (i) al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; y al menos un compuesto elegido del Compuesto II y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; (ii) al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; y al menos un compuesto elegido de (a) Compuesto III y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, o (b) Compuesto III-d y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; o (iii) al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; y al menos un compuesto elegido del Compuesto IV y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

6. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-5, en el que se administran diariamente de 20 mg a 800 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables.

7. El método de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1-5, en el que se administran diariamente de 30 mg a 720 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables.

8. El método de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1-5, en el que se administran diariamente de 40 mg a 600 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables.

9. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-5, en donde 60 mg a 100 mg o 60 mg a 400 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sales farmacéuticamente aceptables del mismo se administran diariamente.

10. El método de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1-5, en el que se administran diariamente de 60 mg a 500 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables.

11. El método de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1-5, en el que se administran diariamente de 80 mg a 400 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables.

12. El método de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1-5, en el que se administran diariamente de 120 mg a 200 o de 120 mg a 450 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables.

13. El método de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1-5, en el que se administran diariamente de 120 mg a 360 o de 120 mg a 500 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables.

14. El método de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1-5, en el que se administran diariamente de 160 mg a 320 o de 160 mg a 450 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables.

15. El método de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1-5, en el que se administran diariamente de 240 mg a 400 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables.

16. El método de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1-5, en el que se administran diariamente de 320 mg a 480 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables.

17. El método de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1-5, en el que se administran diariamente de 360 mg a 640 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables.

18. El método de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1-5, en el que se administran diariamente de 380 mg a 420 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables.

19. El método de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1-5, en el que se administran diariamente de 160 mg a 420 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables.

20. El método de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1-5, en el que se administran diariamente de 320 mg a 420 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables.

21. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-5, en el que se administran diariamente 400 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables.

22. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-5, en el que se administran diariamente de 400 mg o 720 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables.

23. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-22, en el que al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables se administra como una dosis única, una vez al día.

24. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-22, en el que al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables se administra en dos dosis diarias.

25. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-3 y 5, en el que se administran diariamente de 25 mg a 200 mg de al menos un compuesto elegido entre el Compuesto II y sus sales farmacéuticamente aceptables.

26. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-3 y 5, en el que se administran diariamente de 50 mg a 150 mg de al menos un compuesto elegido entre el Compuesto II y sus sales farmacéuticamente aceptables.

27. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-3 y 5, en el que se administran diariamente de 75 mg a 200 mg de al menos un compuesto elegido entre el Compuesto II y sus sales farmacéuticamente aceptables.

28. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-3 y 5, en el que se administran diariamente 50 mg de al menos un compuesto elegido entre el Compuesto II y sus sales farmacéuticamente aceptables.

29. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-3 y 5, en el que se administran diariamente 100 mg de al menos un compuesto elegido entre el Compuesto II y sus sales farmacéuticamente aceptables.

30. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-3, 5 y 25-29, en el que al menos un compuesto elegido del Compuesto II y sus sales farmacéuticamente aceptables se administra como una dosis única, una vez al día.

31. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-3, 5 y 25-29, en el que al menos un compuesto elegido del Compuesto II y sus sales farmacéuticamente aceptables se administra en dos dosis diarias.

32. El método de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1, 2, 4 y 5, en el que: (i) 50 mg a 600 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto III y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran diariamente; o (ii) se administran diariamente de 50 mg a 600 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto III-d y sus sales farmacéuticamente aceptables.

33. El método de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1, 2, 4 y 5, en el que: (i) 50 mg a 450 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto III y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran diariamente; o (ii) se administran

diariamente de 50 mg a 450 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto III-d y sus sales farmacéuticamente aceptables.

34. El método de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1, 2, 4 y 5, en el que: (i) 100 mg a 400 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto III y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran diariamente; o (ii) se administran diariamente de 100 mg a 400 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto III-d y sus sales farmacéuticamente aceptables.

35. El método de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1, 2, 4 y 5, en el que: (i) 125 mg a 300 mg al menos un compuesto elegido del Compuesto III y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran diariamente; o (ii) se administran diariamente de 125 mg a 300 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto III-d y sus sales farmacéuticamente aceptables.

36. El método de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1, 2, 4 y 5, en el que: (i) 150 mg a 300 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto III y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran diariamente; o (ii) se administran diariamente de 150 mg a 300 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto III-d y sus sales farmacéuticamente aceptables.

37. El método de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1, 2, 4 y 5, en el que: (i) 200 mg a 600 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto III y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran diariamente; o (ii) se administran diariamente de 100 mg a 300 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto III-d y sus sales farmacéuticamente aceptables.

38. El método de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1, 2, 4 y 5, en el que: (i) 300 mg o 600 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto III y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran diariamente; o (ii) se administran diariamente 150 mg, 200 mg o 300 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto III-d y sus sales farmacéuticamente aceptables.

39. El método de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1, 2, 4 y 5, en el que: (i) 150 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto III y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran dos veces al día; o (ii) 150 mg, 200 mg o 300 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto III-d y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran una vez al día.

40. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1, 2, 4, 5 y 32-38, en el que al menos un compuesto elegido entre el Compuesto III o el Compuesto III-d y sus sales farmacéuticamente aceptables se administra como una dosis única, una vez al día.

41. El método según cualquiera de las modalidades 1, 2, 4, 5 y 32-38, en el que la dosis de al menos un compuesto elegido entre el Compuesto III o el Compuesto III-d y sus sales farmacéuticamente aceptables se administra en dos dosis diarias.

42. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1, 3, 4 y 5, en el que se administran diariamente de 100 mg a 1.000 mg de al menos un compuesto elegido entre el Compuesto IV y sus sales farmacéuticamente aceptables.

43. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1, 3, 4 y 5, en el que se administran diariamente de 400 mg a 1.000 mg de al menos un compuesto elegido entre el Compuesto IV y sus sales farmacéuticamente aceptables.

44. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1, 3, 4 y 5, en el que se administran diariamente 800 mg de al menos un compuesto elegido entre el Compuesto IV y sus sales farmacéuticamente aceptables.

45. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1, 3, 4, 5 y 41-44, en el que se administran 400 mg de al menos un compuesto elegido entre el Compuesto IV y sus sales farmacéuticamente aceptables dos veces al día.

46. El método de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1, 3, 4, 5 y 41-44, en el que la dosis de al menos un compuesto elegido del Compuesto IV y sus sales farmacéuticamente aceptables se administra como una dosis única diaria o como dos dosis diarias .

47. El método de acuerdo con la modalidad 1, en el que dicho paciente tiene fibrosis quística se elige entre pacientes con genotipos F508del/función mínima, pacientes con genotipos F508del/F508del, pacientes con genotipos F508del/diferenciación, pacientes con genotipos F508del/función residual y pacientes con F508del/otra mutación genética CFTR que se espera que y/o responda a la combinación triple de los genotipos de Compuesto I, Compuesto II y Compuesto III con base en datos in vitro y/o clínicos.

48. El método de acuerdo con la modalidad 1, en el que se administran diariamente de 80 mg a 600 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables.

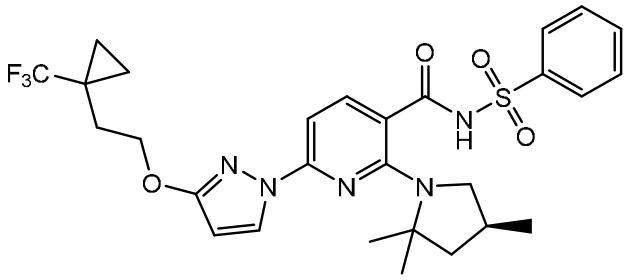
49. El método según la modalidad 1, en donde: (i) 50 mg a 200 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto II y sus sales farmacéuticamente aceptables se

administran diariamente; y/o 150 mg a 600 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto III y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran diariamente; o (ii) se administran diariamente de 50 mg a 200 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto II y sus sales farmacéuticamente aceptables; y/o 100 mg a 400 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto III-d y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran diariamente.

50. El método de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1, 48 y 49, en el que: (i) en donde 150 mg a 600 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto III y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; y/o 400 mg a 1,000 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto IV y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran diariamente; o (ii) de 100 mg a 300 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto III-d y sus sales farmacéuticamente aceptables; y/o 400 mg a 1,000 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto IV y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran diariamente.

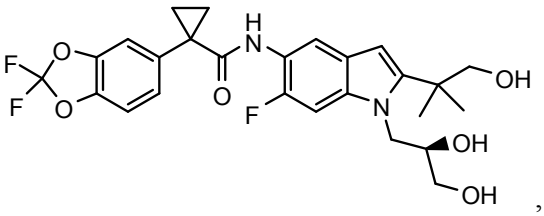
51. Un método para tratar la fibrosis quística que comprende administrar diariamente a un paciente que necesite una composición farmacéutica que comprende:

(A) 10 mg a 900 mg al menos un compuesto elegido del Compuesto I



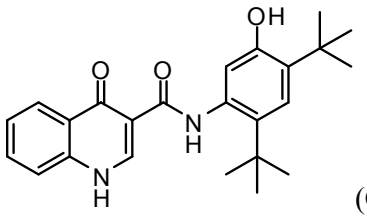
y sales farmacéuticamente aceptables en esto;

(B) al menos un compuesto elegido entre: (i) Compuesto II:

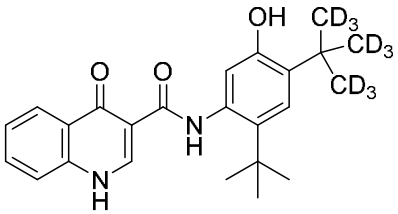


,

(ii) Compuesto III o Compuesto III-d:

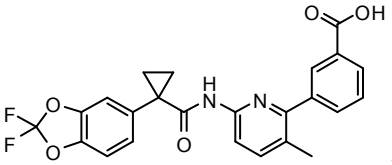


(Compuesto III)



(Compuesto III-d), y

(Iii) Compuesto IV:



, y

sales farmacéuticamente aceptables cualquiera de los anteriores;

y (C) un vehículo farmacéuticamente aceptable.

52. El método según la modalidad 51, en donde: (i) la composición farmacéutica comprende: al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; al menos un compuesto elegido del Compuesto II y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; y al menos un compuesto elegido del Compuesto III y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; o (ii) la composición farmacéutica comprende: al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; al menos un compuesto elegido del Compuesto II y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; y al menos un compuesto elegido del Compuesto III-d y sus sales farmacéuticamente aceptables.

53. El método de acuerdo con la modalidad 51, en el que la composición farmacéutica comprende: al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; al menos un compuesto elegido del Compuesto II y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; y al menos un compuesto elegido del Compuesto IV y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

54. El método según la modalidad 51, en donde: (i) la composición farmacéutica comprende: al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; al menos un compuesto elegido del Compuesto III y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; y al menos un compuesto elegido del Compuesto IV y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; o (ii) la composición farmacéutica comprende: al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; al menos un compuesto elegido del Compuesto III-d y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; y al menos un compuesto elegido del Compuesto IV y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

55. El método de acuerdo con la modalidad 51, en el que la composición farmacéutica comprende: (A) (i) al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; y al menos un compuesto elegido del Compuesto II y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; (ii) al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; y al menos un compuesto elegido del Compuesto III y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; o (iii) al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; y al menos un compuesto elegido del Compuesto IV y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; o (B) (i) al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; y al menos un compuesto elegido del Compuesto II y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; (ii) al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; y al menos un compuesto elegido del Compuesto III-d y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; o (iii) al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; y al menos un compuesto elegido del Compuesto IV y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

56. El método de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 51-55, en el que se administran diariamente de 20 mg a 800 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables.

57. El método de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 51-55, en el que se administran diariamente de 30 mg a 720 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables.

58. El método de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 51-55, en el que se administran diariamente de 40 mg a 600 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables.

59. El método de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 51-55, en el que se administran diariamente de 60 mg a 400 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables.

60. El método de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 51-55, en el que se administran diariamente de 60 mg a 500 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables.

61. El método de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 51-55, en el que se administran diariamente de 80 mg a 400 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables.

62. El método de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 51-55, en el que se administran diariamente de 120 mg a 450 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables.

63. El método de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 51-55, en el que se administran diariamente de 120 mg a 500 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables.

64. El método de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 51-55, en el que se administran diariamente de 160 mg a 450 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables.

65. El método de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 51-55, en el que se administran diariamente de 240 mg a 400 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables.

66. El método de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 51-55, en el que se administran diariamente de 320 mg a 480 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables.

67. El método de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 51-55, en el que se administran diariamente de 360 mg a 640 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables.

68. El método de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 51-55, en el que se administran diariamente de 380 mg a 420 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables.

69. El método de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 51-55, en el que se administran diariamente de 160 mg a 420 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables.

70. El método de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 51-55, en el que se administran diariamente de 320 mg a 420 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables.

71. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 51-55, en el que se administran diariamente 400 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables.

72. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 51-55, en el que se administran diariamente de 480 mg o 720 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables.

73. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 51, 53 y 55, en el que se administran diariamente de 25 mg a 200 mg de al menos un compuesto elegido entre el Compuesto II y sus sales farmacéuticamente aceptables.

74. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 51, 53 y 55, en el que se administran diariamente de 50 mg a 150 mg de al menos un compuesto elegido entre el Compuesto II y sus sales farmacéuticamente aceptables.

75. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 51, 53 y 55, en el que se administran diariamente de 75 mg a 200 mg de al menos un compuesto elegido entre el Compuesto II y sus sales farmacéuticamente aceptables.

76. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 51, 53 y 55, en el que se administran diariamente 50 mg de al menos un compuesto elegido entre el Compuesto II y sus sales farmacéuticamente aceptables.

77. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 51, 53 y 55, en el que se administran diariamente 100 mg de al menos un compuesto elegido entre el Compuesto II y sus sales farmacéuticamente aceptables.

78. El método de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 51, 52, 54 y 55, en el que: (i) 50 mg a 600 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto III y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran diariamente; o (ii) se administran diariamente de 50 mg a 600 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto III-d y sus sales farmacéuticamente aceptables.

79. El método de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 51, 52, 54 y 55, en el que: (i) 50 mg a 450 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto III y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran diariamente; o (ii) se administran diariamente de 50 mg a 450 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto III-d y sus sales farmacéuticamente aceptables.

80. El método de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 51, 52, 54 y 55, en el que: (i) 100 mg a 400 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto III y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran diariamente; o (ii) se administran diariamente de 100 mg a 400 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto III-d y sus sales farmacéuticamente aceptables.

81. El método de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 51, 52, 54 y 55, en el que: (i) 125 mg a 300 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto III y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran diariamente; o (ii) se administran diariamente de 125 mg a 300 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto III-d y sus sales farmacéuticamente aceptables.

82. El método de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 51, 52, 54 y 55, en el que: (i) 150 mg a 300 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto III y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran diariamente; o (ii) se administran diariamente de 150 mg a 300 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto III-d y sus sales farmacéuticamente aceptables.

83. El método de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 51, 52, 54 y 55, en el que: (i) 200 mg a 600 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto III y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran diariamente; o (ii) se administran diariamente de 100 mg a 300 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto III-d y sus sales farmacéuticamente aceptables.

84. El método de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 51, 52, 54 y 55, en el que: (i) 300 mg o 600 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto III y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran diariamente; o (ii) se administran diariamente 150 mg, 200 mg o 300 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto III-d y sus sales farmacéuticamente aceptables.

85. El método de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 51, 52, 54 y 55, en el que: (i) 150 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto III y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran dos veces al día; o (ii) 150mg, 200 mg o 300

mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto III-d y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran una vez al día.

86. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 51, 53, 54 y 55, en el que se administran diariamente de 100 mg a 1.000 mg de al menos un compuesto elegido entre el Compuesto IV y sus sales farmacéuticamente aceptables.

87. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 51, 53, 54 y 55, en el que se administran diariamente de 400 mg a 1.000 mg de al menos un compuesto elegido entre el Compuesto IV y sus sales farmacéuticamente aceptables.

88. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 51, 53, 54 y 55, en el que 800 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto IV y sales farmacéuticamente aceptables del mismo se administran diariamente, o 400 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto IV y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran dos veces al día.

89. El método según la modalidad 51, en el que dicho paciente tiene fibrosis quística se elige entre pacientes con genotipos F508del/función mínima, pacientes con genotipos F508del/F508del, pacientes con genotipos F508del/diferenciación y pacientes con genotipos F508del/función residual.

90. El método de acuerdo con la modalidad 51, en el que dicha composición farmacéutica comprende 80 mg a 600 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sales farmacéuticamente aceptables del mismo y se administra diariamente.

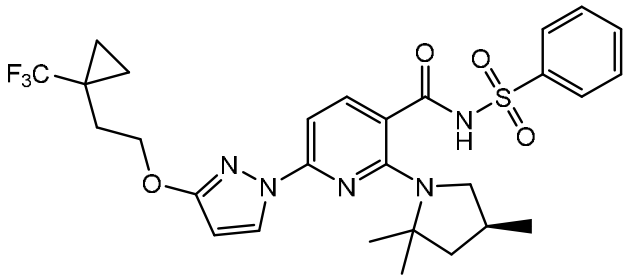
91. El método de acuerdo con la modalidad 90, además en el que: (i) 50 mg a 200 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto II y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran diariamente; y/o 150 mg a 600 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto III y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran diariamente; o (ii) se administran diariamente de 50 mg a 200 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto II y sus sales farmacéuticamente aceptables; y/o 100 mg a 400 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto III-d y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran diariamente.

92. El método de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 51, 90 y 91, en el que: (i) 150 mg a 600 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto III y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; y/o 400 mg a 1,000 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto IV y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran diariamente; o (ii) de 100 mg a 300 mg de al menos un compuesto elegido del

Compuesto III-d y sus sales farmacéuticamente aceptables; y/o 400 mg a 1,000 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto IV y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran diariamente.

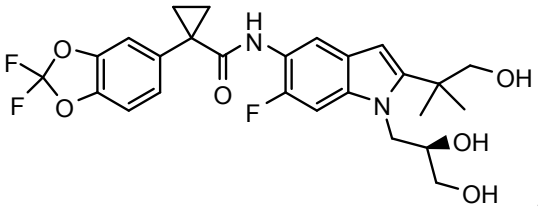
93. Un método para tratar la fibrosis quística que comprende administrar a un paciente que lo necesite:

(A) una primera composición farmacéutica que comprende 10 mg a 900 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I



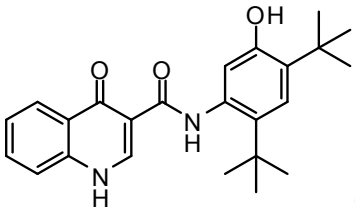
y sales farmacéuticamente aceptables del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en el que dicha primera composición farmacéutica se administra diariamente; y

(B) una segunda composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto elegido de (i) Compuesto II:

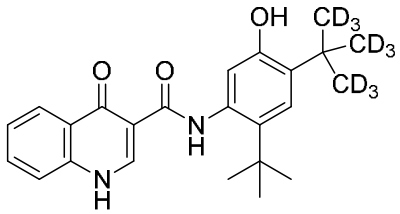


, y

(ii) Compuesto III o Compuesto III-d:

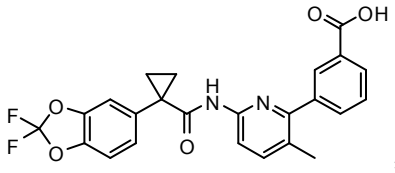


(Compuesto III)



(Compuesto III-d), y

(Iii) Compuesto IV:



, y

sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

94. El método según la modalidad 93, en el que la primera composición farmacéutica comprende: (i) al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; y la segunda composición farmacéutica comprende al menos un compuesto elegido del Compuesto II y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; y al menos un compuesto elegido del Compuesto III y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; o (ii) al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; y la segunda composición farmacéutica comprende al menos un compuesto elegido del Compuesto II y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; y al menos un compuesto elegido del Compuesto III-d y sus sales farmacéuticamente aceptables.

95. El método según la modalidad 93, en el que la primera composición farmacéutica comprende: al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; y la segunda composición farmacéutica comprende al menos un compuesto elegido del Compuesto II y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; y al menos un compuesto elegido del Compuesto IV y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

96. El método según la modalidad 93, en el que la primera composición farmacéutica comprende: (i) al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; y la segunda composición farmacéutica

comprende al menos un compuesto elegido del Compuesto III y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; y al menos un compuesto elegido del Compuesto IV y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; o (ii) al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; y la segunda composición farmacéutica comprende al menos un compuesto elegido del Compuesto III-d y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; y al menos un compuesto elegido del Compuesto IV y sus sales farmacéuticamente aceptables.

97. El método de acuerdo con la modalidad 93, en el que la primera composición farmacéutica comprende: (a) al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; y la segunda composición farmacéutica comprende: (i) al menos un compuesto elegido del Compuesto II y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; y al menos un compuesto elegido del Compuesto III y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; o (ii) al menos un compuesto elegido del Compuesto II y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; y al menos un compuesto elegido del Compuesto IV y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; o (b) al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; y la segunda composición farmacéutica comprende: (i) al menos un compuesto elegido del Compuesto II y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; y al menos un compuesto elegido del Compuesto III-d y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; o (ii) al menos un compuesto elegido del Compuesto II y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; y al menos un compuesto elegido del Compuesto IV y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

98. El método de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 93-97, en el que se administran diariamente de 20 mg a 800 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables.

99. El método de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 93-97, en el que se administran diariamente de 30 mg a 720 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables.

100. El método de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 93-97, en el que se administran diariamente de 40 mg a 600 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables.

101. El método de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 93-97, en el que se administran diariamente de 60 mg a 400 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables.

102. El método de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 93-97, en el que se administran diariamente de 60 mg a 500 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables.

103. El método de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 93-97, en el que se administran diariamente de 80 mg a 400 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables.

104. El método de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 93-97, en el que se administran diariamente de 120 mg a 450 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables.

105. El método de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 93-97, en el que se administran diariamente de 120 mg a 500 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables.

106. El método de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 93-97, en el que se administran diariamente de 160 mg a 450 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables.

107. El método de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 93-97, en el que se administran diariamente de 240 mg a 400 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables.

108. El método de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 93-97, en el que se administran diariamente de 320 mg a 480 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables.

109. El método de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 93-97, en el que se administran diariamente de 360 mg a 640 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables.

110. El método de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 93-97, en el que se administran diariamente de 380 mg a 420 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables.

111. El método de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 93-97, en el que se administran diariamente de 160 mg a 420 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables.

112. El método de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 93-97, en el que se administran diariamente de 320 mg a 420 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables.

113. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 93-97, en el que se administran diariamente 400 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables.

114. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 93-97, en el que se administran diariamente de 400 mg o 720 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables.

115. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 93-114, en el que al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables se administra como una dosis única, una vez al día.

116. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 93-114, en el que al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables se administra en dos dosis diarias.

117. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 93,-95 y 97, en el que se administran diariamente de 25 mg a 200 mg de al menos un compuesto elegido entre el Compuesto II y sus sales farmacéuticamente aceptables.

118. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 93,-95 y 97, en el que se administran diariamente de 50 mg a 150 mg de al menos un compuesto elegido entre el Compuesto II y sus sales farmacéuticamente aceptables.

119. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 93,-95 y 97, en el que se administran diariamente de 75 mg a 200 mg de al menos un compuesto elegido entre el Compuesto II y sus sales farmacéuticamente aceptables.

120. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 93,-95 y 97, en el que se administran diariamente 50 mg de al menos un compuesto elegido entre el Compuesto II y sus sales farmacéuticamente aceptables.

121. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 93,-95 y 97, en el que se administran diariamente 100 mg de al menos un compuesto elegido entre el Compuesto II y sus sales farmacéuticamente aceptables.

122. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 93-95, 97 y 117-121, en el que al menos un compuesto elegido del Compuesto II y sus sales farmacéuticamente aceptables se administra como una dosis única, una vez al día.

123. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 93-95, 97 y 117-121, en el que al menos un compuesto elegido del Compuesto II y sus sales farmacéuticamente aceptables se administra en dos dosis diarias.

124. El método de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 93, 94, 96 y 97, en el que: (i) 50 mg a 600 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto III y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran diariamente; o (ii) se administran diariamente de 50 mg a 600 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto III-d y sus sales farmacéuticamente aceptables.

125. El método de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 93, 94, 96 y 97, en el que: (i) 50 mg a 450 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto III y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran diariamente; o (ii) se administran diariamente de 50 mg a 450 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto III-d y sus sales farmacéuticamente aceptables.

126. El método de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 93, 94, 96 y 97, en el que: (i) 100 mg a 400 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto III y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran diariamente; o (ii) se administran diariamente de 100 mg a 400 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto III-d y sus sales farmacéuticamente aceptables.

127. El método de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 93, 94, 96 y 97, en el que: (i) 125 mg a 300 mg al menos un compuesto elegido del Compuesto III y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran diariamente; o (ii) se administran diariamente de 125 mg a 300 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto III-d y sus sales farmacéuticamente aceptables.

128. El método de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 93, 94, 96 y 97, en el que: (i) 150 mg a 300 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto III y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran diariamente; o (ii) se administran

diariamente de 150 mg a 300 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto III-d y sus sales farmacéuticamente aceptables.

129. El método de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 93, 94, 96 y 97, en el que: (i) 200 mg a 600 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto III y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran diariamente; o (ii) se administran diariamente de 100 mg a 300 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto III-d y sus sales farmacéuticamente aceptables.

130. El método de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 93, 94, 96 y 97, en el que: (i) 300 mg o 600 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto III y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran diariamente; o (ii) se administran diariamente 150 mg, 200 mg o 300 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto III-d y sus sales farmacéuticamente aceptables.

131. El método de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 93, 94, 96 y 97, en el que: (i) 150 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto III y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran dos veces al día; o (ii) 150 mg, 200 mg o 300 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto III-d y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran una vez al día.

132. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 93, 94, 96, 97 y 124-130, en el que al menos un compuesto elegido entre el Compuesto III o III-d y sus sales farmacéuticamente aceptables se administra una vez al día.

133. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 93, 94, 96, 97 y 124-130, en el que la dosis de al menos un compuesto elegido del Compuesto III o III-d, y sus sales farmacéuticamente aceptables se administra dos veces al día.

134. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 93 y 95-97, en el que se administran diariamente de 100 mg a 1.000 mg de al menos un compuesto elegido entre el Compuesto IV y sus sales farmacéuticamente aceptables.

135. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 93 y 95-97, en el que se administran diariamente de 400 mg a 1.000 mg de al menos un compuesto elegido entre el Compuesto IV y sus sales farmacéuticamente aceptables.

137. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 93 y 95-97, en el que se administran diariamente de 400 mg a 1.000 mg de al menos un compuesto elegido entre el Compuesto IV y sus sales farmacéuticamente aceptables.

137. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 93, 95,-97 y 133-136, en el que se administran 800 mg de al menos un compuesto elegido entre el Compuesto IV y sus sales farmacéuticamente aceptables una vez al día.

138. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 93, 95,-97 y 133-136, en el que se administran 400 mg de al menos un compuesto elegido entre el Compuesto IV y sus sales farmacéuticamente aceptables dos veces al día.

139. El método según la modalidad 93, en el que dicho paciente tiene fibrosis quística se elige entre pacientes con genotipos F508del/función mínima, pacientes con genotipos F508del/F508del, pacientes con genotipos F508del/diferenciación y pacientes con genotipos F508del/función residual.

140. El método según la modalidad 93, en el que dicha primera composición farmacéutica comprende 80 mg a 600 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran diariamente.

141. El método según la modalidad 93, en donde: (i) 50 mg a 200 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto II y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran diariamente; y/o 150 mg a 600 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto III y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran diariamente; o (ii) se administran diariamente de 50 mg a 200 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto II y sus sales farmacéuticamente aceptables y/o 100 mg a 400 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto III-d y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran diariamente.

142. El método de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 93, 140 y 141, en el que: (i) 150 mg a 600 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto III y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; y/o 400 mg a 1,000 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto IV y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran diariamente; o (ii) de 100 mg a 300 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto III-d y sus sales farmacéuticamente aceptables; y/o 400 mg a 1,000 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto IV y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran diariamente.

143. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 93-142, en el que dicha segunda composición farmacéutica se administra antes de, después de o simultáneamente con dicha primera composición farmacéutica.

144. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 93-143, que comprende además administrar a dicho paciente una tercera composición farmacéutica, comprendiendo dicha composición: (i) al menos un compuesto elegido entre el Compuesto II, el Compuesto III, el Compuesto IV, y sus sales farmacéuticamente aceptables; o (ii) al menos un compuesto elegido entre el Compuesto II, el Compuesto III-d, el Compuesto IV y sus sales farmacéuticamente aceptables.

145. El método según la modalidad 144, en el que dicha tercera composición farmacéutica se administra una vez al día.

146. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1, 51 y 93, que comprende administrar a dicho paciente el Compuesto I.

147. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1, 51 y 93, que comprende administrar a dicho paciente una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto I.

148. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1, 51 y 93, que comprende administrar a dicho paciente el Compuesto II.

149. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1, 51 y 93, que comprende administrar a dicho paciente una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto II.

150. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1, 51 y 93, que comprende administrar a dicho paciente el Compuesto III o el Compuesto III-d.

151. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1, 51 y 93, que comprende administrar a dicho paciente una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto III o una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto III-d.

152. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1, 51 y 93, que comprende administrar a dicho paciente el Compuesto IV.

153. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1, 51 y 93, que comprende administrar a dicho paciente una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto IV.

154. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1, 51 y 93, que comprende administrar a dicho paciente: (i) una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto I; Compuesto II; y Compuesto III-d; o (ii) una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto I; Compuesto II; y Compuesto III.

155. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1, 51 y 93, que comprende administrar a dicho paciente: (i) Compuesto I; Compuesto II; y Compuesto III; o (ii) Compuesto I; Compuesto II; y Compuesto III-d.

156. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1, 51 y 93, que comprende administrar a dicho paciente: (i) Compuesto I; y Compuesto III; o (ii) Compuesto I; y Compuesto III-d.

157. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1, 51 y 93, que comprende administrar a dicho paciente: (i) una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto I y el Compuesto III; o (ii) una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto I y el Compuesto III-d.

158. El método de cualquiera de las modalidades 47, 89 o 139, en el que el paciente con un genotipo F508del/función mínima tiene una mutación de función mínima seleccionada de:

Mutation

S4X	C276X	G542X	R792X	E1104X
G27X	Q290X	G550X	E822X	R1158X
Q39X	G330X	Q552X	W846X	R1162X
W57X	W401X	R553X	Y849X	S1196X
E60X	Q414X	E585X	R851X	W1204X
R75X	S434X	G673X	Q890X	L1254X
E92X	S466X	Q685X	S912X	S1255X
Q98X	S489X	R709X	Y913X	W1282X
Y122X	Q493X	K710X	W1089X	Q1313X
E193X	W496X	L732X	Y1092X	E1371X
L218X	C524X	R764X	W1098X	Q1382X
Q220X	Q525X	R785X	R1102X	Q1411X
185+1G→T	711+5G→A	1717-8G→A	2622+1G→A	3121-1G→A
296+1G→A	712-1G→T	1717-1G→A	2790-1G→C	3500-2A→G
405+1G→A	1248+1G→A	1811+1G→C	3040G→C	3600+2insT
405+3A→C	1249-1G→A	1811+1.6kbA→G	(G970R)	3850-1G→A
406-1G→A	1341+1G→A	1812-1G→A	3120G→A	4005+1G→A
621+1G→T	1525-2A→G	1898+1G→A	3120+1G→A	4374+1G→T
711+1G→T	1525-1G→A	1898+1G→C	3121-2A→G	
182delT	1119delA	1782delA	2732insA	3876delA
306insA	1138insG	1824delA	2869insG	3878delG
365-366insT	1154insTC	2043delG	2896insAG	3905insT
394delTT	1161delC	2143delT	2942insT	4016insT
442delA	1213delT	2183AA→G[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	

CFTRdele2,3	1461ins4	2991del32
CFTRdele22,23	1924del7	3199del6[c]
124del23bp	2055del9→A	3667ins4
852del22	2105-2117del13insAGAAA	4010del4
991del5	2721del11	4209TGTT→AA

A46D[b]	V520F	Y569D[b]	N1303K
G85E	A559T[b]	L1065P	
R347P	R560T	R1066C	
L467P[b]	R560S	L1077P[b]	
I507del	A561E	M1101K	

159. El método de cualquiera de las modalidades 47, 89 o 139, en el que el paciente con un genotipo F508del/diferenciación tiene una mutación de diferenciación seleccionada entre G178R, S549N, S549R, G551D, G551S, G1244E, S1251N, S1255P y G1349D.

160. El método de cualquiera de las modalidades 47, 89 o 139, en el que el paciente con un genotipo F508del/función residual tiene una mutación de función residual seleccionada 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, K1060T, R117H, S1235R, I1027T, R668C, G576A, M470V, L997F, R75Q, R1070Q, R31C, D614G, G1069R, R1162L, E56K, A1067T, E193K, y K1060T.

161. El método de la modalidad 51 o 93, en el que el vehículo farmacéuticamente aceptable es HPMCAS-HG.

162. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-161, en el que: (i) 100 mg a 600 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran una vez al día; 50 a 200 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto II y sales farmacéuticamente aceptables del mismo se administran una vez al día; y se administran 150 mg a 600 mg del Compuesto III dos veces al día; o (ii) 100 mg a 600 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran una vez al día; 50 a 200 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto II y sales farmacéuticamente aceptables del mismo se administran una vez al día; y se administran 150 mg a 600 mg del Compuesto III-d dos veces al día.

163. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-161, en el que: (i) 400 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran una vez al día; 100 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto II y sales farmacéuticamente aceptables del mismo se administran una vez al día; y 150 mg o 300 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto III y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran dos veces al día; o (ii) se administran 400 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sales farmacéuticamente aceptables del mismo una vez al día; 100 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto II y sales farmacéuticamente aceptables del mismo se administran una vez al

día; y 150 mg, 200 mg o 300 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto III-d y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran una vez al día.

164. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-161, en el que: (i) 50 mg a 300 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran dos veces al día; Se administran 50 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto II y sus sales farmacéuticamente aceptables dos veces al día; y 150 mg o 300 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto III y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran dos veces al día; o (ii) 50 mg a 300 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran dos veces al día; Se administran 50 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto II y sus sales farmacéuticamente aceptables dos veces al día; y 150 mg, 200 mg o 300 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto III-d y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran una vez al día.

165. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-161, en el que: (i) 100 mg a 600 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran una vez al día; y 150 mg a 600 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto III y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran dos veces al día; o (ii) 100 mg a 600 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran una vez al día; y 150 mg a 600 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto III-d y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran una vez al día.

166. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-161, en el que: (i) en donde 50 mg a 300 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sales farmacéuticamente aceptables del mismo se administran dos veces al día; y 150 mg o 300 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto III y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran dos veces al día; o (ii) 50 mg a 300 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran dos veces al día; y 150 mg, 200 mg o 300 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto III-d y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran una vez al día.

167. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 162-166, en el que 80 mg, 160 mg, 240 mg, 320 mg o 400 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran una vez al día.

168. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 162-166, en el que 160 mg o 240 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran dos veces al día.

169. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-161, en el que: (i) 80 mg, 160 mg, 240 mg, 320 mg o 400 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran una vez al día; y se administran 100 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto II y sus sales farmacéuticamente aceptables una vez al día; y 150 mg o 300 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto III y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran dos veces al día; o (ii) 80 mg, 160 mg, 240 mg, 320 mg o 400 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran una vez al día; y se administran 100 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto II y sus sales farmacéuticamente aceptables una vez al día; y 150 mg o 200 mg, o 300 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto III-d y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran una vez al día.

170. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-161, en el que: (i) 80 mg, 160 mg, 240 mg, 320 mg o 400 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables una vez al día; y 100 mg de Compuesto II se administran una vez al día; y se administran 150 mg o 300 mg del Compuesto III dos veces al día; o (ii) 80 mg, 160 mg, 240 mg, 320 mg o 400 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables una vez al día; y 100 mg de Compuesto II se administran una vez al día; y 150 mg, 200 mg o 300 mg mg del Compuesto III-d se administran una vez al día.

171. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-161, en el que: (i) 160 mg o 240 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran dos veces al día; se administran 100 mg de Compuesto II una vez al día; y se administran 150 mg o 300 mg del Compuesto III dos veces al día; o (ii) 160 mg o 240 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran dos veces al día; Se administran

100 mg de Compuesto II una vez al día; y 150 mg, 200 mg o 300 mg del Compuesto III-d se administran una vez al día.

172. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-161, en el que: (i) 80 mg, 160 mg, 240 mg, 320 mg o 400 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran una vez al día; y 150 mg o 300 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto III y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran dos veces al día; o (ii) 80 mg, 160 mg, 240 mg, 320 mg o 400 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran una vez al día; y 150 mg, 200 mg o 300 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto III-d y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran una vez al día.

173. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-161, en el que: (i) 80 mg, 160 mg, 240 mg, 320 mg o 400 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran una vez al día; y se administran 200 mg o 300 mg del Compuesto III-d una vez al día; o (ii) 80 mg, 160 mg, 240 mg, 320 mg o 400 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran una vez al día; y 150 mg, 200 mg o 300 mg del Compuesto III-d se administran una vez al día.

174. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-161, en el que: (i) 160 mg o 240 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran dos veces al día; y se administran 150 mg o 300 mg del Compuesto III dos veces al día; o (ii) 160 mg o 240 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran dos veces al día; y 150 mg, 200 mg o 300 mg del Compuesto III-d se administran una vez al día.

175. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-161, en el que: (i) 160 mg o 240 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran dos veces al día; y se administran 150 mg o 300 mg del Compuesto III dos veces al día; o (ii) 160 mg o 240 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran dos veces al día; y 150 mg, 200 mg o 300 mg del Compuesto III-d se administran una vez al día.

176. El método de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1-161, en el que se administran diariamente de 80 mg a 800 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables.

177. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-161, en el que 80 mg, 160 mg, 240 mg, 320 mg, 400 mg, 480 mg, 560 mg, 640 mg o 720 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran diariamente.

178. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-161, en el que: (i) 80 mg, 160 mg, 240 mg, 320 mg, 400 mg, 480 mg, 560 mg, 640 mg o 720 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran diariamente; 50 mg a 200 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto II y sales farmacéuticamente aceptables del mismo se administran una vez al día; y se administran 150 mg a 600 mg del Compuesto III dos veces al día; o (ii) 80 mg, 160 mg, 240 mg, 320 mg, 400 mg, 480 mg, 560 mg, 640 mg o 720 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran diariamente; 50 mg a 200 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto II y sales farmacéuticamente aceptables del mismo se administran una vez al día; y se administran de 150 mg a 600 mg de Compuesto III-d una vez al día.

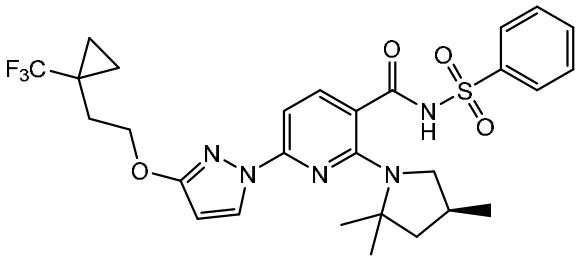
179. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-161, en el que: (i) 80 mg, 160 mg, 240 mg, 320 mg, 400 mg, 480 mg, 560 mg, 640 mg o 720 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran diariamente; Se administran 100 mg de Compuesto II una vez al día; y 150 mg o 300 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto III y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran dos veces al día; o (ii) 80 mg, 160 mg, 240 mg, 320 mg, 400 mg, 480 mg, 560 mg, 640 mg o 720 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran diariamente; Se administran 100 mg de Compuesto II una vez al día; y 150 mg, 200 mg o 300 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto III-d y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran una vez al día.

180. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-161, en el que: (i) 80 mg, 160 mg, 240 mg, 320 mg, 400 mg, 480 mg, 560 mg, 640 mg o 720 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables se

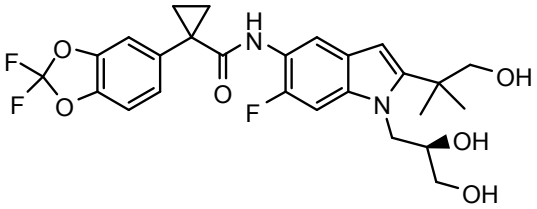
administran diariamente; se administran 50 mg del Compuesto II dos veces al día y 150 mg o 300 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto III y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran dos veces al día; o (ii) 80 mg, 160 mg, 240 mg, 320 mg, 400 mg, 480 mg, 560 mg, 640 mg o 720 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran diariamente; se administran 50 mg del Compuesto II dos veces al día y se administran 150 mg, 200 mg o 300 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto III-d y sus sales farmacéuticamente aceptables una vez al día.

181. Un método para tratar la fibrosis quística que comprende administrar a un paciente que lo necesite:

(A) 120 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables dos veces al día:

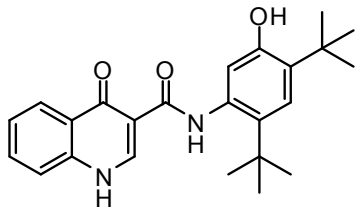


(B) 100 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto II y sus sales farmacéuticamente aceptables una vez al día o 50 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto II y sus sales farmacéuticamente aceptables dos veces al día:



; y

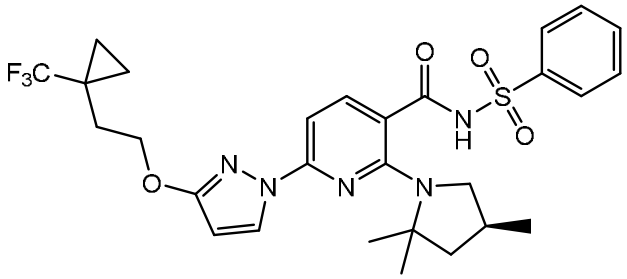
(C) 150 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto III y sus sales farmacéuticamente aceptables dos veces al día:



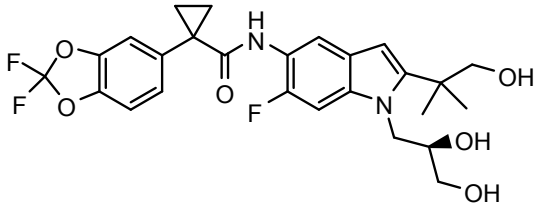
.

182. Un método para tratar la fibrosis quística que comprende administrar a un paciente que lo necesite:

(A) 240 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables una vez al día:

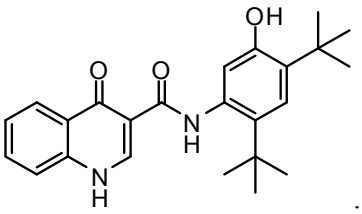


(B) 100 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto II y sus sales farmacéuticamente aceptables una vez al día o 50 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto II y sus sales farmacéuticamente aceptables dos veces al día:



; y

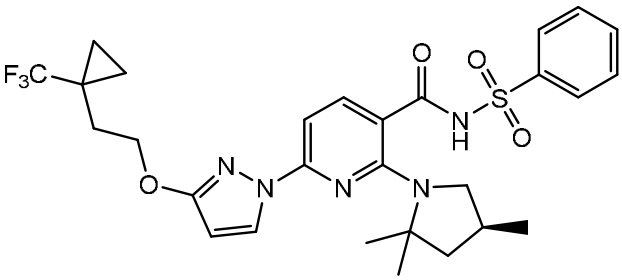
(C) 150 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto III y sus sales farmacéuticamente aceptables dos veces al día:



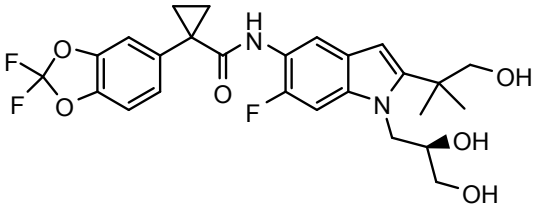
.

183. Un método para tratar la fibrosis quística que comprende administrar a un paciente que lo necesite:

(A) 400 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables una vez al día:

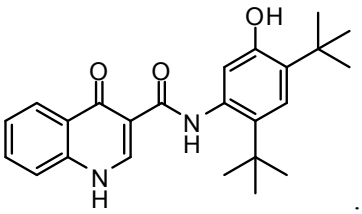


(B) 100 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto II y sus sales farmacéuticamente aceptables una vez al día o 50 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto II y sus sales farmacéuticamente aceptables dos veces al día:



; y

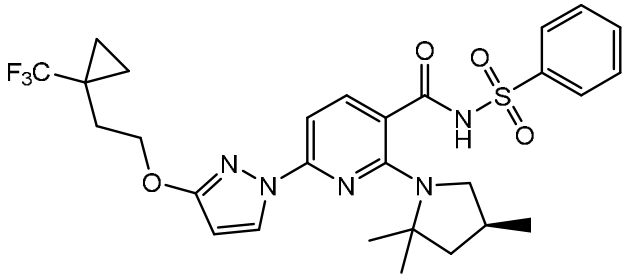
(C) 150 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto III y sus sales farmacéuticamente aceptables dos veces al día:



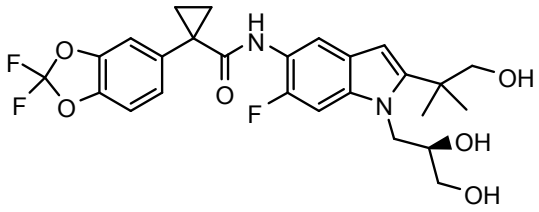
.

184. Un método para tratar la fibrosis quística que comprende administrar a un paciente que lo necesite:

(A) 120 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables dos veces al día:

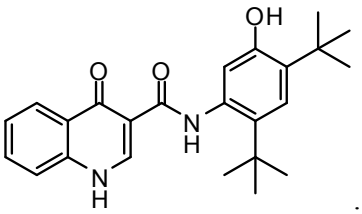


(B) 100 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto II y sus sales farmacéuticamente aceptables una vez al día o 50 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto II y sus sales farmacéuticamente aceptables dos veces al día:



; y

(C) 300 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto III y sus sales farmacéuticamente aceptables dos veces al día:

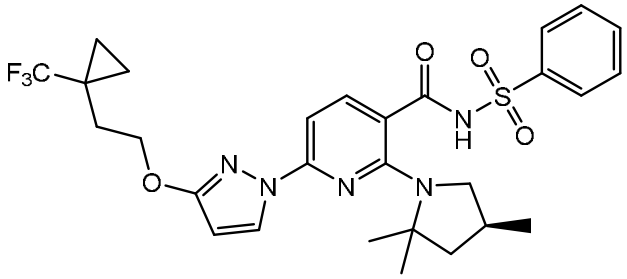


.

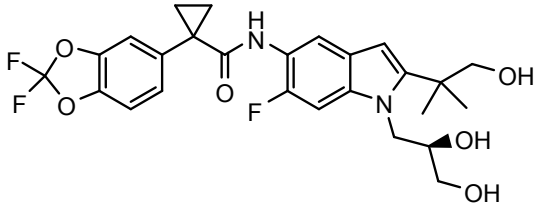
185. Un método para tratar la fibrosis quística que comprende administrar a un paciente que lo necesite:

(A) 240 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales

farmacéuticamente aceptables una vez al día:

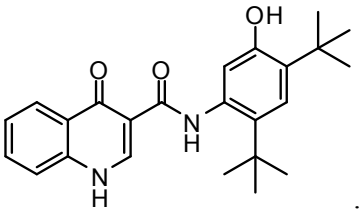


(B) 100 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto II y sus sales farmacéuticamente aceptables una vez al día o 50 mg de sus sales farmacéuticamente aceptables del Compuesto II y sus sales farmacéuticamente aceptables dos veces al día:



; y

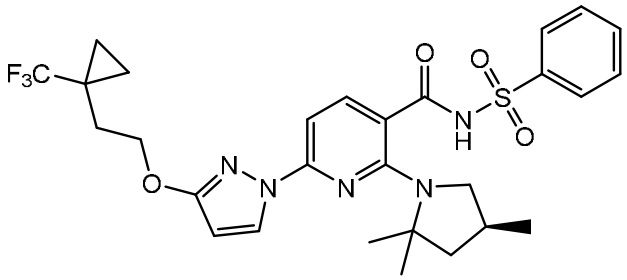
(C) 300 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto III y sus sales farmacéuticamente aceptables dos veces al día:



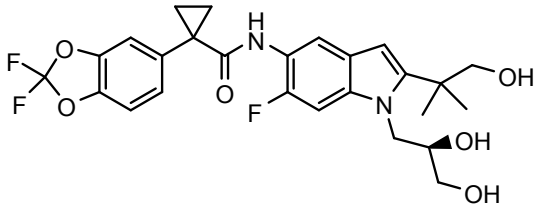
.

186. Un método para tratar la fibrosis quística que comprende administrar a un paciente que lo necesite:

(A) 400 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables dos veces al día:

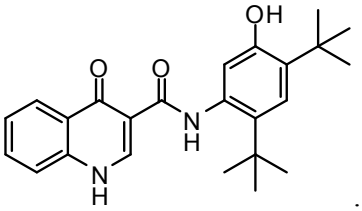


(B) 100 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto II y sus sales farmacéuticamente aceptables una vez al día o 50 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto II y sus sales farmacéuticamente aceptables dos veces al día:



; y

(C) 300 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto III y sus sales farmacéuticamente aceptables dos veces al día:



.

187. El método según cualquiera de las modalidades 181-186, en el que dicho paciente tiene fibrosis quística se elige entre pacientes con genotipos F508del/función mínima, pacientes con genotipos F508del/F508del, pacientes con genotipos F508del/diferenciación y pacientes con función F508del/residual genotipos

188. El método de acuerdo con la modalidad 187, en el que el paciente con un genotipo F508del/función mínima tiene una mutación de función mínima seleccionada de:

Mutation				
S4X	C276X	G542X	R792X	E1104X
G27X	Q290X	G550X	E822X	R1158X
Q39X	G330X	Q552X	W846X	R1162X
W57X	W401X	R553X	Y849X	S1196X
E60X	Q414X	E585X	R851X	W1204X
R75X	S434X	G673X	Q890X	L1254X
E92X	S466X	Q685X	S912X	S1255X
Q98X	S489X	R709X	Y913X	W1282X
Y122X	Q493X	K710X	W1089X	Q1313X
E193X	W496X	L732X	Y1092X	E1371X
L218X	C524X	R764X	W1098X	Q1382X
Q220X	Q525X	R785X	R1102X	Q1411X
185+1G→T	711+5G→A	1717-8G→A	2622+1G→A	3121-1G→A
296+1G→A	712-1G→T	1717-1G→A	2790-1G→C	3500-2A→G
405+1G→A	1248+1G→A	1811+1G→C	3040G→C	3600+2insT
405+3A→C	1249-1G→A	1811+1.6kbA→G	(G970R)	3850-1G→A
406-1G→A	1341+1G→A	1812-1G→A	3120G→A	4005+1G→A
621+1G→T	1525-2A→G	1898+1G→A	3120+1G→A	4374+1G→T
711+1G→T	1525-1G→A	1898+1G→C	3121-2A→G	
182delT	1119delA	1782delA	2732insA	3876delA
306insA	1138insG	1824delA	2869insG	3878delG
365-366insT	1154insTC	2043delG	2896insAG	3905insT
394delTT	1161delC	2143delT	2942insT	4016insT
442delA	1213delT	2183AA→G[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	
CFTRdele2,3	1461ins4		2991del32	
CFTRdele22,23	1924del7		3667ins4	
124del23bp	2055del9→A		4010del4	
852del22	2105-2117del13insAGAAA		4209TGTT→AA	
991del5	2721del11			

A46D[b]	V520F	Y569D[b]	N1303K
G85E	A559T[b]	L1065P	
R347P	R560T	R1066C	
L467P[b]	R560S	L1077P[b]	
I507del	A561E	M1101K	

189. El método de acuerdo con la modalidad 187, en el que el paciente con un genotipo F508del/diferenciación tiene una mutación de diferenciación seleccionada de G178R, S549N, S549R, G551D, G551S, G1244E, S1251N, S1255P y G1349D.

190. El método según la modalidad 187, en el que el paciente con un genotipo F508del/función residual tiene una mutación de función residual seleccionada 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, K1060T, R117H, S1235R, I1027T, R668C, G576A, M470V, L997F, R75Q, R1070Q, R31C, D614G, G1069R, R1162L, E56K, A1067T, E193K, y K1060T.

191. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 181-190, en el que el cambio absoluto en el porcentaje de dicho volumen espiratorio forzado previsto de dicho paciente en un segundo (ppFEV1) después de 15 días de administración de dicho al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sales farmacéuticamente aceptables del mismo , al menos un compuesto elegido del Compuesto II y sus sales farmacéuticamente aceptables, y al menos un compuesto elegido del Compuesto III o III-d y sus sales farmacéuticamente aceptables varía de 3% a 40% en relación con el ppFEV1 del paciente anterior de dicha administración.

192. El método según la modalidad 191, en el que dicho paciente tiene una mutación F508del y una mutación de función mínima, y en el que el paciente no ha tomado ninguno de dichos al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, al menos un compuesto elegido del Compuesto II y sus sales farmacéuticamente aceptables, y al menos un compuesto elegido del Compuesto III o III-d y sus sales farmacéuticamente aceptables.

193. El método según la modalidad 191, en el que dicho paciente tiene dos copias de la mutación F508del, y en el que el paciente ha tomado al menos un compuesto elegido del Compuesto II y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y al menos un compuesto elegido del Compuesto III o III-d y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pero ninguno de dichos al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

194. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 181-193, en el que dicho cambio absoluto en el ppFEV1 de dicho paciente varía del 3% al 35%.

195. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 181-194, en el que dicho al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables está comprendido en una primera composición farmacéutica; dicho al menos un compuesto elegido del Compuesto II y sus sales farmacéuticamente aceptables está comprendido en una segunda composición farmacéutica; y dicho al menos un compuesto elegido entre el Compuesto III o III-d y sus sales farmacéuticamente aceptables está comprendido en una tercera composición farmacéutica.

196. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 181-194, en el que dicho al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables está comprendido en una primera composición farmacéutica; y dicho al menos un compuesto elegido entre el Compuesto II y sus sales farmacéuticamente aceptables y dicho al menos un compuesto elegido entre el Compuesto III o III-d y sus sales farmacéuticamente aceptables están comprendidos en una segunda composición farmacéutica.

197. El método de la modalidad 196, en el que dicha segunda composición farmacéutica comprende la mitad de la dosis diaria de dicho al menos un compuesto elegido del Compuesto III y sus sales farmacéuticamente aceptables, y la otra mitad de la dosis diaria de dicho al menos un compuesto elegido de El compuesto III y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran a dicho paciente en una tercera composición farmacéutica.

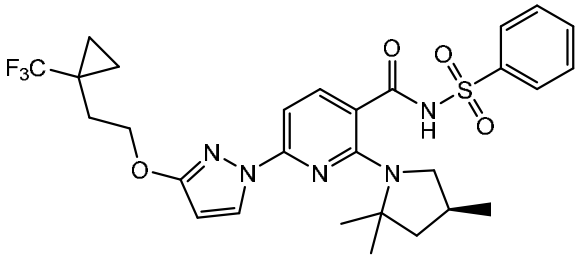
198. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 181-194, en el que dicho al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables está comprendido en una primera composición farmacéutica; dicho al menos un compuesto elegido del Compuesto II y sus sales farmacéuticamente aceptables está comprendido en una segunda composición farmacéutica; y dicho al menos un compuesto elegido entre (i) el Compuesto III y sus sales farmacéuticamente aceptables, o (ii) el Compuesto III-d y sus sales farmacéuticamente aceptables está comprendido en la primera composición farmacéutica.

199. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 181-194, en el que dicho al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables, dicho al menos un compuesto elegido del Compuesto II y sus sales farmacéuticamente aceptables, y dicho al menos un compuesto elegido de i) el Compuesto III y sus sales farmacéuticamente aceptables, o (ii) el Compuesto III-d y sus sales farmacéuticamente aceptables están comprendidos en una primera composición farmacéutica.

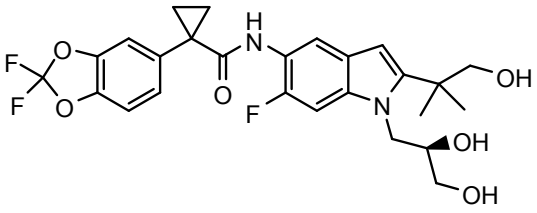
200. El método según la modalidad 199, en el que la primera composición farmacéutica se administra al paciente dos veces al día.

201. Un método para tratar la fibrosis quística que comprende administrar a un paciente que lo necesite:

(A) 120 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables dos veces al día:

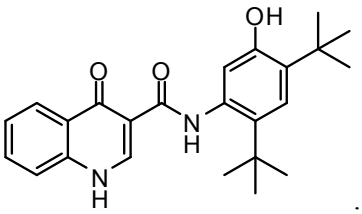


(B) 100 mg de Compuesto II una vez al día o 50 mg de Compuesto II dos veces al día:



; y

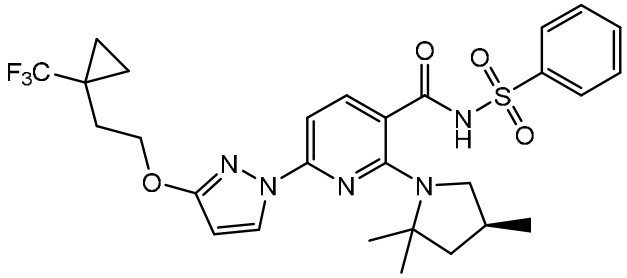
(C) 150 mg de Compuesto III dos veces al día:



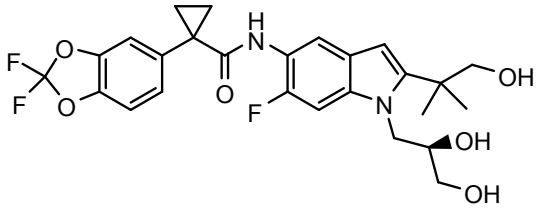
.

202. Un método para tratar la fibrosis quística que comprende administrar a un paciente que lo necesite:

(A) 240 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables una vez al día:

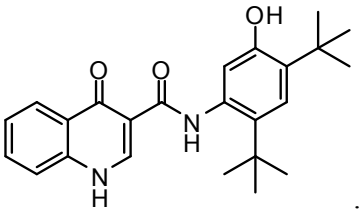


(B) 100 mg de Compuesto II una vez al día o 50 mg de Compuesto II dos veces al día:



; y

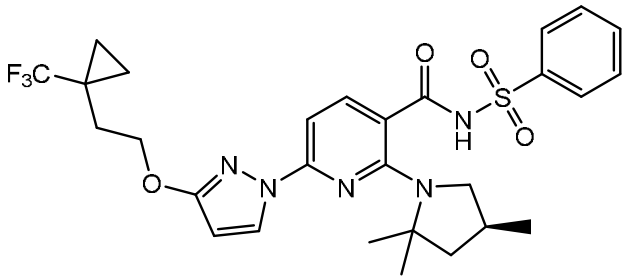
(C) 150 mg de Compuesto III dos veces al día:



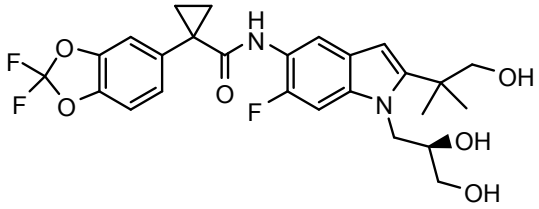
.

203. Un método para tratar la fibrosis quística que comprende administrar a un paciente que lo necesite:

(A) 400 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables una vez al día:

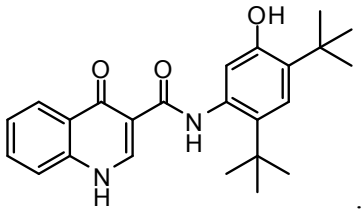


(B) 100 mg de Compuesto II una vez al día o 50 mg de Compuesto II dos veces al día:



; y

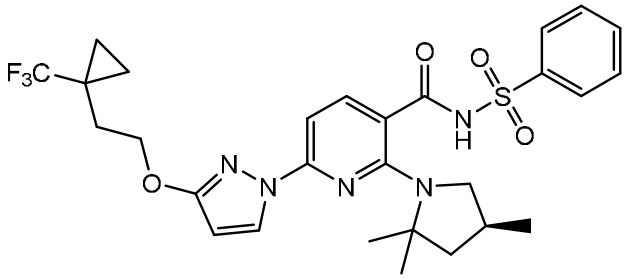
(C) 150 mg de Compuesto III dos veces al día:



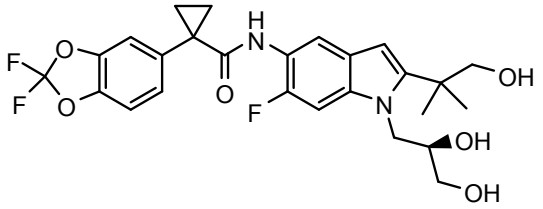
.

204. Un método para tratar la fibrosis quística que comprende administrar a un paciente que lo necesite:

(A) 120 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables dos veces al día:

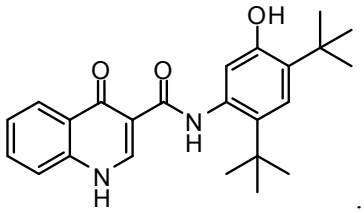


(B) 100 mg de Compuesto II una vez al día o 50 mg de Compuesto II dos veces al día:



; y

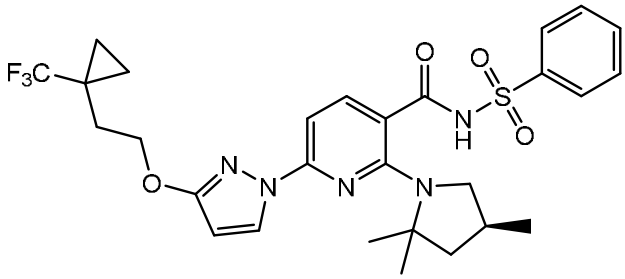
(C) 300 mg de Compuesto III dos veces al día:



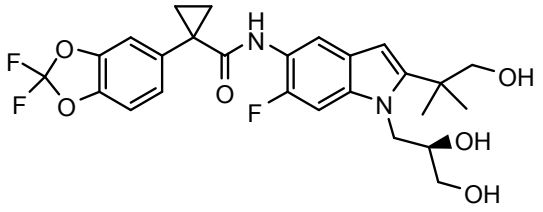
.

205. Un método para tratar la fibrosis quística que comprende administrar a un paciente que lo necesite:

(A) 240 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables una vez al día:

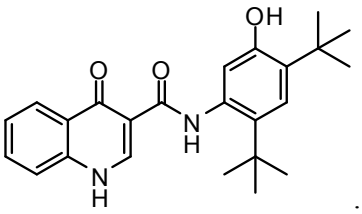


(B) 100 mg de Compuesto II una vez al día o 50 mg de Compuesto II dos veces al día:



; y

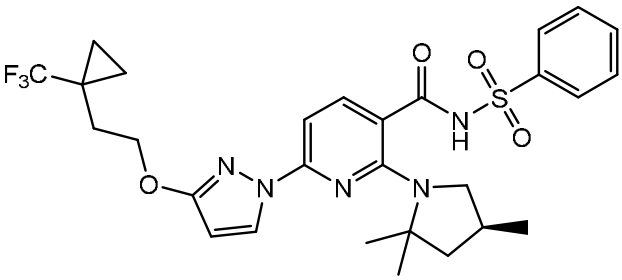
(C) 300 mg de Compuesto III dos veces al día:



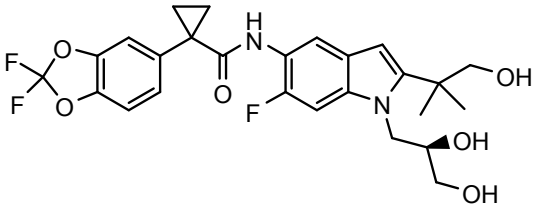
.

206. Un método para tratar la fibrosis quística que comprende administrar a un paciente que lo necesite:

(A) 400 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables dos veces al día:

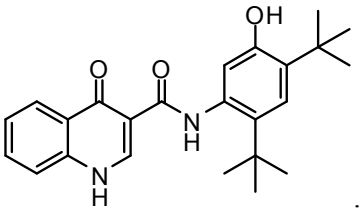


(B) 100 mg de Compuesto II una vez al día o 50 mg de Compuesto II dos veces al día:



; y

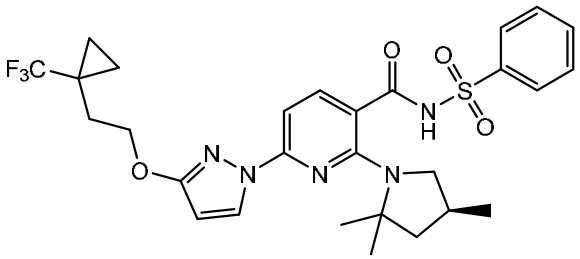
(C) 300 mg de Compuesto III dos veces al día:



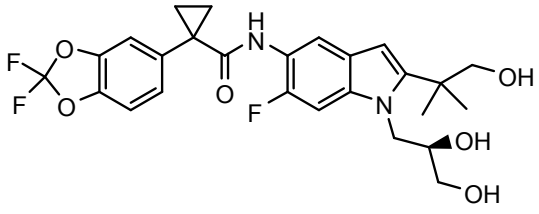
.

207. Un método para tratar la fibrosis quística que comprende administrar a un paciente que lo necesite:

(A) 400 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables una vez al día:

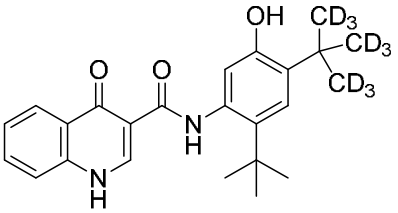


(B) 100 mg de Compuesto II una vez al día o 50 mg de Compuesto II dos veces al día:



; y

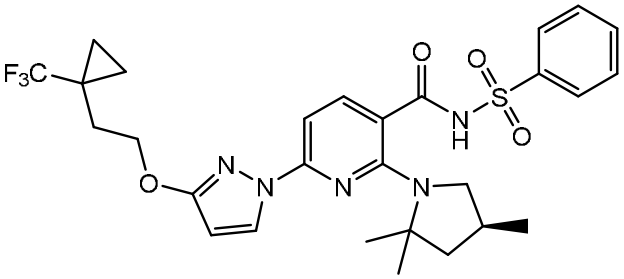
(C) 200 mg de Compuesto III-d una vez al día:



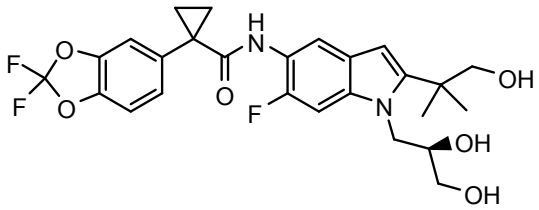
.

208. Un método para tratar la fibrosis quística que comprende administrar a un paciente que lo necesite:

(A) 240 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables una vez al día:

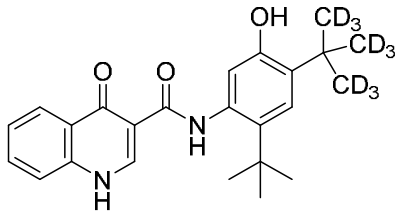


(B) 100 mg de Compuesto II una vez al día o 50 mg de Compuesto II dos veces al día:



; y

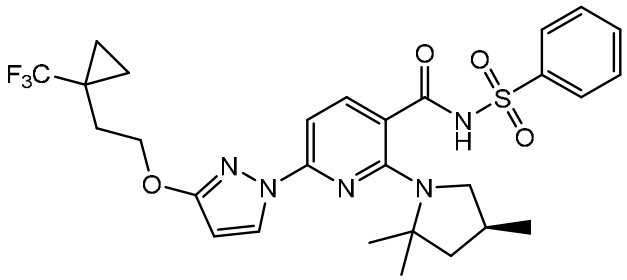
(C) 200 mg de Compuesto III-d una vez al día:



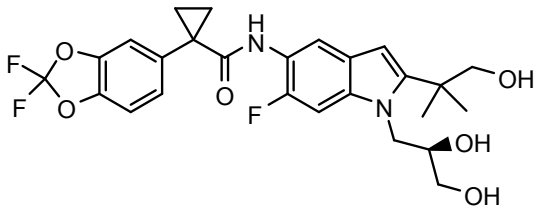
.

209. Un método para tratar la fibrosis quística que comprende administrar a un paciente que lo necesite:

(A) 400 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables una vez al día:

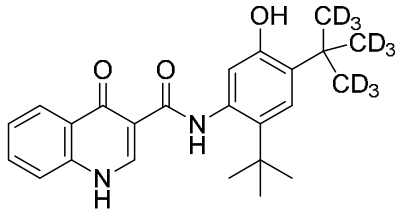


(B) 100 mg de Compuesto II una vez al día o 50 mg de Compuesto II dos veces al día:



; y

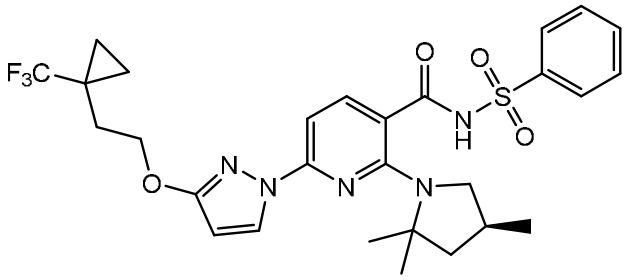
(C) 150 mg de Compuesto III-d una vez al día:



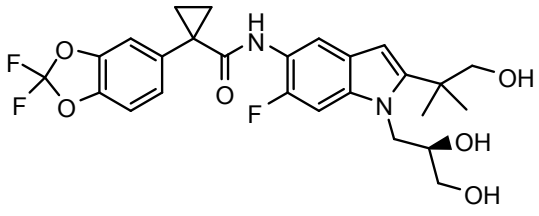
.

210. Un método para tratar la fibrosis quística que comprende administrar a un paciente que lo necesite:

(A) 240 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables una vez al día:

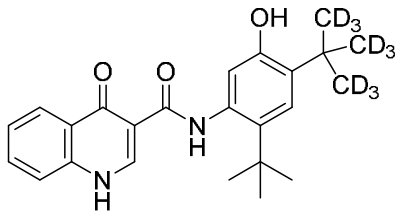


(B) 100 mg de Compuesto II una vez al día o 50 mg de Compuesto II dos veces al día:



; y

(C) 150 mg de Compuesto III-d una vez al día:



.

211. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 201-210, en el que dicho paciente tiene fibrosis quística se elige entre pacientes con genotipos F508del/función mínima, pacientes con genotipos F508del/F508del, pacientes con genotipos F508del/diferenciación, pacientes con genotipos F508del/función residual .

212. El método de acuerdo con la modalidad 211, en el que el paciente con un genotipo F508del/función mínima tiene una mutación de función mínima seleccionada de:

Mutation				
S4X	C276X	G542X	R792X	E1104X
G27X	Q290X	G550X	E822X	R1158X
Q39X	G330X	Q552X	W846X	R1162X
W57X	W401X	R553X	Y849X	S1196X
E60X	Q414X	E585X	R851X	W1204X
R75X	S434X	G673X	Q890X	L1254X
E92X	S466X	Q685X	S912X	S1255X
Q98X	S489X	R709X	Y913X	W1282X
Y122X	Q493X	K710X	W1089X	Q1313X
E193X	W496X	L732X	Y1092X	E1371X
L218X	C524X	R764X	W1098X	Q1382X
Q220X	Q525X	R785X	R1102X	Q1411X
185+1G→T	711+5G→A	1717-8G→A	2622+1G→A	3121-1G→A
296+1G→A	712-1G→T	1717-1G→A	2790-1G→C	3500-2A→G
405+1G→A	1248+1G→A	1811+1G→C	3040G→C	3600+2insT
405+3A→C	1249-1G→A	1811+1.6kbA→G	(G970R)	3850-1G→A
406-1G→A	1341+1G→A	1812-1G→A	3120G→A	4005+1G→A
621+1G→T	1525-2A→G	1898+1G→A	3120+1G→A	4374+1G→T
711+1G→T	1525-1G→A	1898+1G→C	3121-2A→G	
182delT	1119delA	1782delA	2732insA	3876delA
306insA	1138insG	1824delA	2869insG	3878delG
365-366insT	1154insTC	2043delG	2896insAG	3905insT
394delTT	1161delC	2143delT	2942insT	4016insT
442delA	1213delT	2183AA→G[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	
CFTRdele2,3	1461ins4		2991del32	
CFTRdele22,23	1924del7		3667ins4	
124del23bp	2055del9→A		4010del4	
852del22	2105-2117del13insAGAAA		4209TGTT→AA	
991del5	2721del11			

A46D[b]	V520F	Y569D[b]	N1303K
G85E	A559T[b]	L1065P	
R347P	R560T	R1066C	
L467P[b]	R560S	L1077P[b]	
I507del	A561E	M1101K	

213. El método de acuerdo con la modalidad 211, en el que el paciente con un genotipo F508del/diferenciación tiene una mutación de diferenciación seleccionada de G178R, S549N, S549R, G551D, G551S, G1244E, S1251N, S1255P y G1349D.

214. El método según la modalidad 211, en el que el paciente con un genotipo F508del/función residual tiene una mutación de función residual seleccionada 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, K1060T, R117H, S1235R, I1027T, R668C, G576A, M470V, L997F, R75Q, R1070Q, R31C, D614G, G1069R, R1162L, E56K, A1067T, E193K, y K1060T.

215. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 201-214, en el que el cambio absoluto en el porcentaje de dicho volumen espiratorio forzado previsto de dicho paciente en un segundo (ppFEV1) después de 15 días de administración de dicho al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; Compuesto II; y el Compuesto III varía de 3% a 40% en relación con el ppFEV1 del paciente antes de dicha administración.

216. El método según la modalidad 211, en el que dicho paciente tiene una mutación F508del y una mutación de función mínima, y en el que el paciente no ha tomado ninguno de dichos al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; Compuesto II; y Compuesto III.

217. El método de acuerdo con la modalidad 211, en el que dicho paciente tiene dos copias de la mutación F508del, y en el que el paciente ha tomado el Compuesto II y el Compuesto III, pero ninguno de dichos al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables.

218. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 201-210, en el que dicho cambio absoluto en el ppFEV1 de dicho paciente varía del 3% al 35%.

219. El método de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 201-210, en el que dicho al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables está comprendido en una primera composición farmacéutica; dicho Compuesto II está comprendido en una segunda composición farmacéutica; y dicho Compuesto III o Compuesto III-d está comprendido en una tercera composición farmacéutica.

220. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 201-210, en el que dicho al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables está comprendido en una primera composición farmacéutica; y dicho Compuesto II y dicho Compuesto III o dicho Compuesto III y dicho Compuesto III-d están comprendidos en una segunda composición farmacéutica.

221. El método de acuerdo con la modalidad 216, en el que dicha segunda composición farmacéutica comprende la mitad de la dosis diaria de dicho Compuesto III, y la otra mitad de la dosis diaria del Compuesto III se administra a dicho paciente en una tercera composición farmacéutica.

222. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 201-210, en el que dicho al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables está comprendido en una primera composición farmacéutica; dicho Compuesto II está comprendido en una segunda composición farmacéutica; y dicho Compuesto III o Compuesto III-d está comprendido en la primera composición farmacéutica.

223. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 201-210, en el que dicho al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables; dicho Compuesto II; y dicho Compuesto III o Compuesto III-d están comprendidos en una primera composición farmacéutica.

224. El método según la modalidad 219, en el que la primera composición farmacéutica se administra al paciente dos veces al día.

225. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 181-191, en el que el cambio absoluto en el porcentaje de dicho volumen espiratorio forzado previsto en un segundo (ppFEV1) después de 15 días de la administración de dicho al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, al menos un compuesto elegido entre el Compuesto II y sus sales farmacéuticamente aceptables, y al menos un compuesto elegido entre el Compuesto III y sus sales farmacéuticamente aceptables varía del 3% al 40% con respecto al ppFEV1 del paciente antes de dicha administración.

226. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 181-193 y 225, en el que dicho cambio absoluto en el ppFEV1 de dicho paciente varía del 3% al 35%.

227. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 201-210, en el que el cambio absoluto en el porcentaje de dicho volumen espiratorio forzado previsto en un segundo (ppFEV1) después de 15 días de la administración de dicho al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, al menos un compuesto elegido entre el Compuesto II y sus sales farmacéuticamente aceptables, y al menos un compuesto elegido entre el Compuesto III y sus sales farmacéuticamente aceptables varía del 3% al 40% con respecto al ppFEV1 del paciente antes de dicha administración.

228. El método de acuerdo con cualquiera de las formas de modalidad 201-210 y 227, en el que dicho cambio absoluto en el ppFEV1 de dicho paciente varía de 3% a 35%.

[00146] Métodos de preparación de compuestos

[00147] Procedimientos experimentales generales

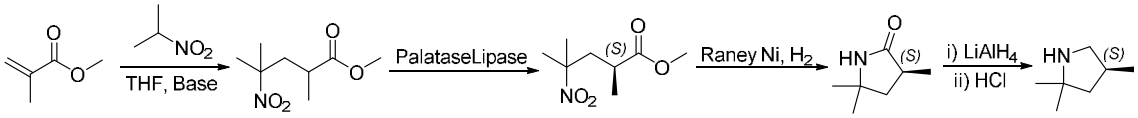
[00148] Los reactivos y los materiales de partida se obtuvieron de fuentes comerciales a menos que se indique lo contrario y se usaron sin purificación. Los espectros de RMN de protón y carbono se adquirieron en un espectrómetro Bruker Biospin DRX 400 MHz FTNMR que funciona a una frecuencia de resonancia ^{1}H y ^{13}C de 400 y 100 MHz respectivamente, o en un espectrómetro de RMN de 300 MHz. Los espectros unidimensionales de protones y carbono se adquirieron utilizando una sonda de observación de banda ancha (BBFO) con rotación de muestra de 20 Hz a una resolución digital de 0.1834 y 0.9083 Hz/Pt respectivamente Todos los espectros de protones y carbono fueron adquiridos con control de temperatura a 30 °C utilizando secuencias de pulso estándar previamente publicadas y parámetros de procesamiento de rutina. La pureza final de los compuestos se determinó mediante UPLC de fase inversa usando una columna Acquity UPLC BEH C_{18} (50×2,1 mm, partículas de 1,7 µm) hecha por Waters (pn: 186002350), y un gradiente doble de 1 a 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%). Tasa de flujo = 1,2 ml/min, volumen de inyección = 1,5 µl y temperatura de la columna = 60 °C. La pureza final se calculó promediando el área bajo la curva (AUC) de dos trazas UV (220 nm, 254 nm). Los espectros de masas de baja resolución se obtuvieron utilizando un solo espectrómetro de masas de cuadrupolo con una precisión de masa de 0,1 Da y una resolución mínima de 1000 amu a través del rango de detección usando ionización por electropulverización (ESI) usando el ion de hidrógeno (H^+). La pureza

óptica del (2S) -2,4-dimetil-4-nitro-pentanoato de metil se determinó usando un análisis de cromatografía de gases quirales (GC) en un instrumento Agilent 7890A/MSD 5975C, usando un Restek Rt-βDEXcst (30m x 0.25mm x 0.25um_df), con una tasa de flujo de 2,0 mL/min (gas portador H_2), a una temperatura de inyección de 220 °C y una temperatura de horno de 120 °C, 15 minutos.

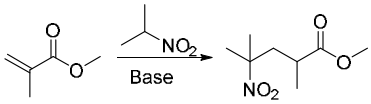
[00149] Los compuestos I, II, III y III-d pueden prepararse por cualquier método adecuado en la técnica, por ejemplo, las publicaciones PCT Nos. WO 2011/133751 y WO 2015/160787 y la Patente de los Estados Unidos Núm. 8.865.902.

[00150] Ejemplo 1: Síntesis del Compuesto I

[00151] Parte A: Síntesis de clorhidrato de (4S)-2,2,4-trimetilpirrolidina



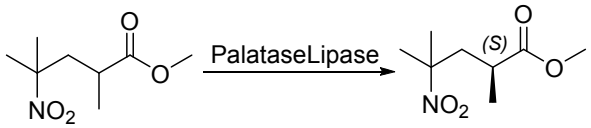
[00152] Paso 1 Síntesis de metil-2,4-dimetil-4-nitro-pentanoato



[00153] Se añadió tetrahidrofurano (THF, 4.5 l) a un reactor de vidrio de 20 L y se agitó bajo N_2 a temperatura ambiente. Luego se cargó 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) al reactor, y la temperatura de la camisa se aumentó a 50 °C. Una vez que el contenido del reactor estuvo cerca de 50 ° C, se añadió metacrilato de metilo (1.854 kg, 18.52 mol) lentamente durante 100 minutos. La temperatura de reacción se mantuvo a o cerca de 50 ºC durante 21 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, luego se transfirió nuevamente al reactor y se diluyó con éter metil terc-butilo (MTBE) (14 L). Se añadió HCl 2 M (7.5 L, y esta mezcla se agitó durante 5 minutos y luego se dejó sedimentar. Dos capas transparente fueron visibles - una fase acuosa amarilla inferior y una fase orgánica verde superior. La capa acuosa se retiró y la capa orgánica se agitó nuevamente con HCl 2 M (3 L). Después de la separación, los lavados con HCl se volvieron a combinar y se agitaron con MTBE (3 L) durante 5 minutos. La capa acuosa se retiró y todas las capas orgánicas se combinaron en el reactor y se agitaron con agua (3 L) durante 5 minutos. Después de la separación, las

capas orgánicas se concentraron al vacío para proporcionar un aceite verde turbio. Esto se secó con $MgSO_4$ y se filtró para proporcionar metil-2,4-dimetil-4-nitro-pentanoato como un aceite verde claro (3.16 kg, 99% de rendimiento). ^{1}H RMN (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).

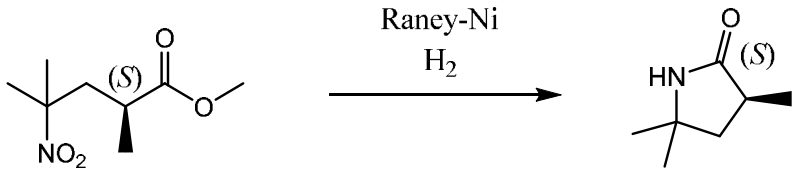
[00154] Paso 2 Síntesis de 2S) -2,4-dimetil-4-nitro-pentanoato de metilo



[00155] Se cargó un reactor con agua purificada (2090 L; 10 vol) y luego fosfato de potasio monobásico (27 kg, 198.4 moles; 13 g/L para carga de agua). El pH del contenido del reactor se ajustó a pH 6,5 (± 0,2) con una 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 lipasa Palatasa 20000L (13 L, 15,8 kg; 0,06 vol).

[00156] La mezcla de reacción se ajustó a 32 ± 2 °C y se agitó durante 15-21 horas, y el pH 6,5 se mantuvo mediante el uso de un pH stat con la adición automática de la solución de carbonato de potasio al 20%. Cuando el material de partida racémico se convirtió en > 98% (pureza selectiva) del enantiómero S, según lo determinado por GC quiral, se apagó el calentamiento externo. En seguida se cargó el reactor con MTBE (35 L; 5 vol), y la capa acuosa se extrajo 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).

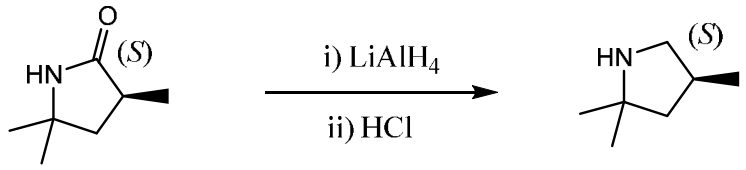
[00157] Paso 3 Síntesis de (3S)-3,5,5-trimetilpirrolidin-2-ona



[00158] Se purgó un reactor de 20 L con N_2. El recipiente se cargó secuencialmente con DI enjuagado con agua, mojado con Raney® Ni (grado 2800, 250 g), (2S) -2,4-dimetil-4-nitro-pentanoato de metilo (1741g, 9.2 mol) y etanol (13.9 L, 8 vol). La reacción se agitó a

900 rpm, y el reactor se enjuagó con H_2 y se mantuvo a ~2.5 bar. La mezcla de reacción se calentó luego a 60 ºC durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró para eliminar el níquel Raney, y la torta sólida se enjuagó con etanol (3,5 L, 2 vol). La solución etanólica del producto se combinó con una segunda partida del mismo tamaño y se concentró al vacío para reducirla a un volumen mínimo de etanol (~ 1,5 volúmenes). Se agregó heptano (2,5 L), y la suspensión se concentró nuevamente a ~ 1,5 volúmenes. Esto se repitió 3 veces; la suspensión resultante se enfrió a 0-5 ºC, se filtró bajo succión y se lavó con heptano (2,5 L). El producto se secó al vacío durante 20 minutos, luego se transfirió a bandejas de secado y se secó en un horno de vacío a 40 °C 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 RMN (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).

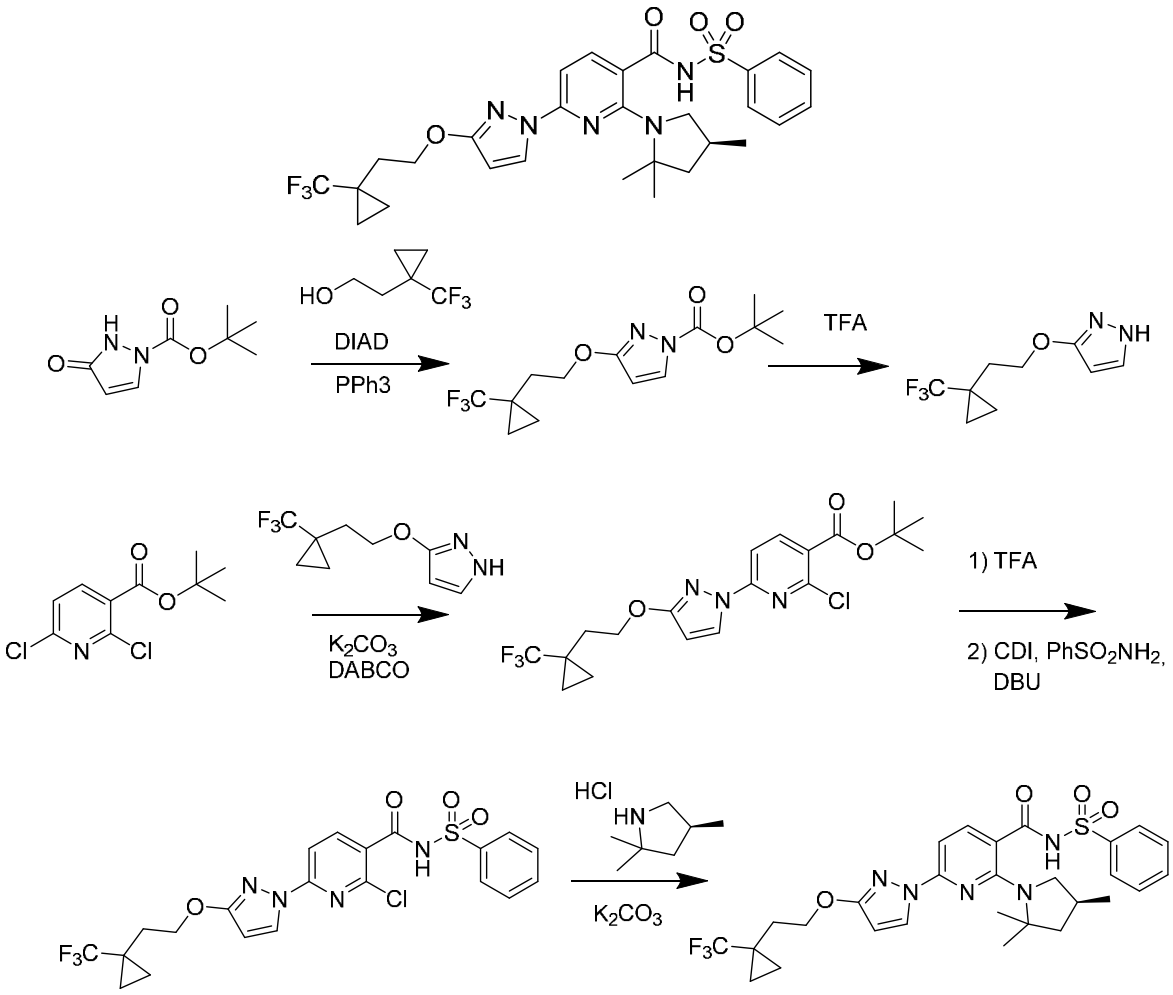
[00159] Paso 4 Síntesis de clorhidrato de (4S)-2,2,4-trimetilpirrolidina



[00160] Se cargó un reactor de 120 L revestido de vidrio con gránulos de hidruro de aluminio y litio (2.5 kg, 66 mol) y THF seco (60 L) y se calentó a 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 mantenía la temperatura de reacción de 30 a 40 °C. Después de completar la adición, la temperatura de reacción se aumentó a 60-63 °C 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), seguido de 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 en relación con el aluminio), seguido de 7.5 L de agua. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el sólido se retiró por filtración y se lavó con THF (3 x 25 L). El filtrado y los lavados se combinaron y se trataron con 5.0 L (58 moles) de HCl acuoso al 37% (1.05 equiv.) Mientras se mantenía la temperatura por debajo de 30 ºC. La solución resultante se concentró mediante destilación al vacío hasta una suspensión. Se añadió isopropanol (8 L) y la solución se concentró hasta

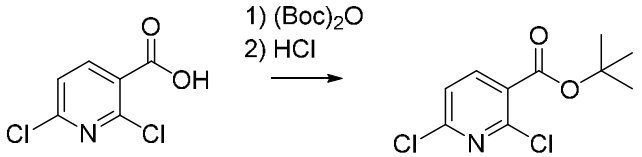
casi la sequedad por destilación al vacío. Se añadió isopropanol (4 L), y el producto se suspendió calentándolo a 50 °C aproximadamente. Se agregó MTBE (6 L), y la suspensión se enfrió a 2-5 °C. El producto se recogió mediante filtración y se enjuagó con 12 L de MTBE y se secó en un horno de vacío (55 °C/300 torr/purga de N_2) para proporcionar (4S) -2,2,4-trimetilpirrolidina•HCl como un sólido cristalino blanco (6,21 kg, rendimiento del 75%). ^{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).

[00161] Parte B: Síntesis de N-(bencenosulfonil) -6-[3-[2-[1-(trifluorometil) ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]-2- [(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1- il] piridina-3-carboxamida (Compuesto I)



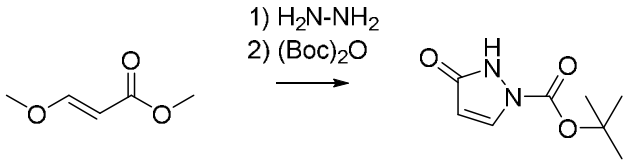
[00162] Síntesis de los materiales de partida:

[00163] Síntesis de 2,6-dicloropiridina-3-carboxilato de tert-butilo



[00164] Una solución de ácido 2,6-dicloropiridina-3-carboxílico (10 g, 52,08 mmol) en THF (210 ml) se trató sucesivamente 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. Llegado este punto, se añadió HCl 1N (400 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 10 minutos aproximadamente. 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 sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para proporcionar 12,94 g (rendimiento del 96%) de 2,6-dicloropiridina-3-carboxilato de terc-butilo como un aceite incoloro. ESI-MS *m/z* calc. 247,02, encontrado 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).

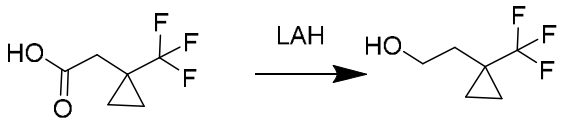
[00165] Síntesis de 3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo



[00166] Se inició un reactor controlado por Syrris de 50 L, y la chaqueta se ajustó a 20 °C, con agitación a 150 rpm, un condensador de reflujo (10 °C) y una purga de nitrógeno. Se agregó MeOH (2.860 l) y (E)-3-metoxiprop-2-enoato de metilo (2.643 kg, 22.76 mol), y el reactor se tapó. La reacción se calentó a una temperatura interna de 40 °C, y el sistema se ajustó para mantener la temperatura de la camisa a 40 °C. Se añadió poco a poco hidrato de hidrazina (1300 g de 55% p/p, 22,31 mol) a través de un embudo de adición durante 30 minutos. La reacción se calentó a 60 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a 20 °C y se añadió trietilamina en porciones (2,483 kg, 3,420 L, 24,54 mol), manteniendo la temperatura de reacción <30 ºC. Se agregó poco a poco una solución de anhídrido boc (4.967 kg, 5.228 L, 22.76 mol) en MeOH (2.860 L) manteniendo la

temperatura <45 °C. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 16 h. La solución de reacción se concentró parcialmente para eliminar MeOH, resultando en un aceite claro, ámbar claro 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 causaron que una pequeña cantidad del producto se precipitara. La capa acuosa se drenó en un recipiente 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 recolectado se volvió a colocar en el reactor y se mezcló con la capa acuosa. Se agregó un embudo de goteo al reactor y se cargó con ácido acético (1.474 kg, 1.396 L, 24.54 mol) y se añadió gota a gota. La camisa se ajustó a 0 ºC para absorber la exotermia de enfriamiento rápido. Después de que la adición se completó (pH = 5), la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. El sólido se recolectó por filtración y se lavó con agua (7,150 L), y se lavó por segunda vez con agua (3,575 L). El sólido cristalino fue transferido a un matraz rotovap de 20L, y se añadió heptano (7,150 L). La mezcla se suspendió a 45 ºC durante 30 minutos, y se eliminaron por destilación 1-2 volúmenes de disolvente. La suspensión en el matraz de rotavapor se filtró y los sólidos se lavaron con heptano (3,575 L). 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).

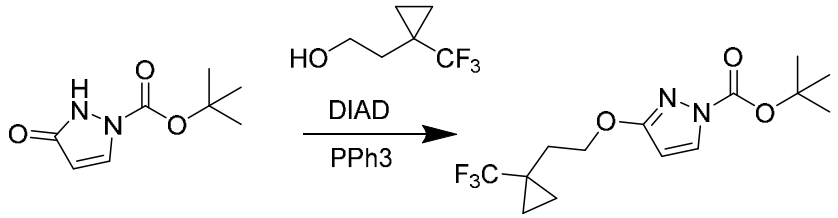
[00167] Síntesis de 2-[1-(trifluorometil) ciclopropil]etanol



[00168] A una solución de hidruro de litio y aluminio (293 mg, 7.732 mmol) en THF (10,00 mL) en un baño de hielo, se agregó gota a gota ácido 2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]acético (1.002 g, 5.948 mmol) en THF (3.0 mL) durante un período de 30 minutos manteniendo la temperatura de reacción por debajo de 20 ºC. La mezcla se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La mezcla se enfrió con un baño de hielo y se neutralizó secuencialmente con agua (294 mg, 295 µL, 16.36 mmol), NaOH (297 µL de 6 M, 1.784 mmol) y posteriormente agua (884.0 µL, 49.07 mmol) para proporcionar un sólido granular en la mezcla. El sólido se filtró utilizando celite, y el precipitado se lavó con éter. El filtrado se secó adicionalmente con

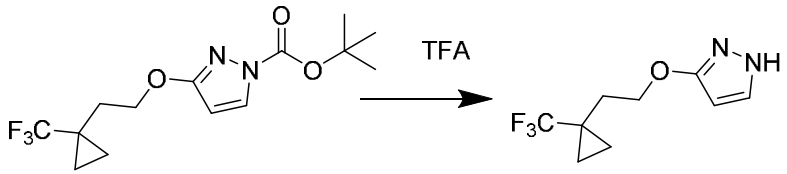
MgSO4, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto con THF residual y éter. La mezcla se llevó directamente al siguiente paso sin purificación adicional.

[00169] Paso 1: 3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi] pirazol-1-carboxilato de terc-butilo



[00170] Se combinó 5-oxo-1H-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 la reacción se enfrió en un baño de hielo. Se agregó gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (1,288 g, 1,254 ml, 6,368 mmol) a la mezcla de reacción, y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se evaporó y el material resultante se repartió entre acetato de etilo (30 mL) e hidróxido de sodio 1 N (30 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El material bruto se purificó por cromatografía de gel de sílice mediate la elución con un gradiente de acetato de etilo en hexanos (0-30%) para proporcionar 3-[2- [1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi] pirazol-1-carboxilato de terc-butilo. 1,03 g, 57%). ESI-MS *m/z* calc. 320,13, encontrado 321,1 (M + 1) +; Tiempo de retención: 0,72 minutos

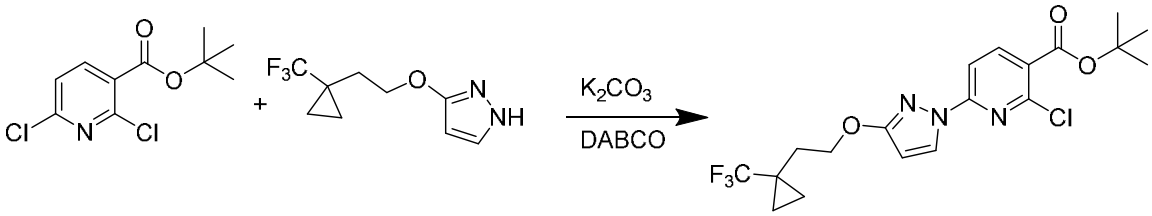
[00171] Paso 2: 3-[2-[1-(Trifluorometil) ciclopropil]etoxi]-1H-pirazol



[00172] 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. La reacción se evaporó y el aceite resultante se particionó entre acetato de etilo (10 ml) y una solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para proporcionar 3-[2-[1-

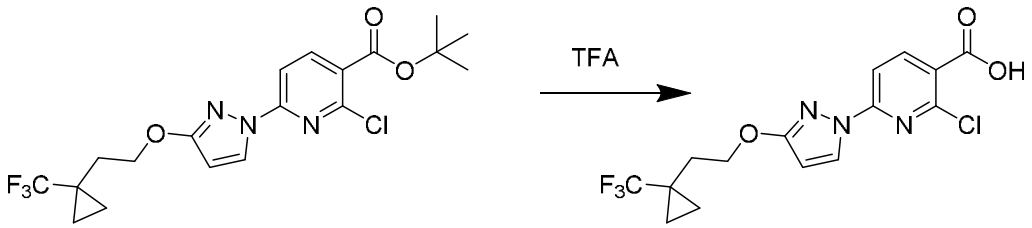
(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]-1H-pirazol (612 mg, 86%). ESI-MS *m/z* calc. 220,08, encontrado 221,0 (M + 1) +; Tiempo de retención: 0,5 minutos ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.86 (s, 1H), 7.50 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.63 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.14 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.01 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 0.96 - 0.88 (m, 2H), 0.88 - 0.81 (m, 2H).

[00173] Paso 3: 2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridina-3-carboxilato de terc-butilo



[00174] Se combinó 2,6-dicloropiridina-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 recién molido (459 mg, 3,324 mmol) en DMSO anhidro (13,75 mL). Se agregó 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (DABCO, 62 mg, 0,5540 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se agitó durante 15 minutos. El sólido resultante se recolectó 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] piridina-3-carboxilato de terc-butilo (1,01 g, 84%). ESI-MS *m/z* calc. 431,12, encontrado 432,1 (M + 1) +; Tiempo de retención: 0,88 minutos

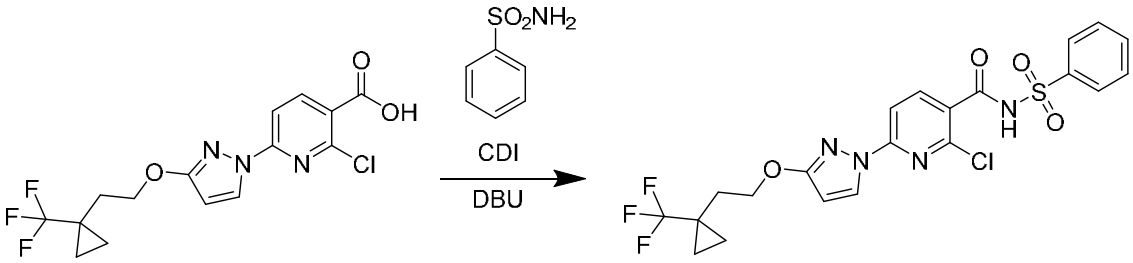
[00175] Paso 4: Ácido 2-cloro-6- [3- [2- [1- (trifluorometil)ciclopropil]etoxi] pirazol-1-il]piridina-3-carboxílico



[00176] Se combinó 2-cloro-6-[3-[2-[1- (trifluorometil)ciclopropil]etoxi] pirazol-1-il]piridina-3-carboxilato de terc-butilo (1,01 g, 2,339 mmol) y ácido trifluoroacético (1,8 mL, 23,39 mmol) en diclorometano (10 mL), se calentaron a 40 °C durante 3 h y la

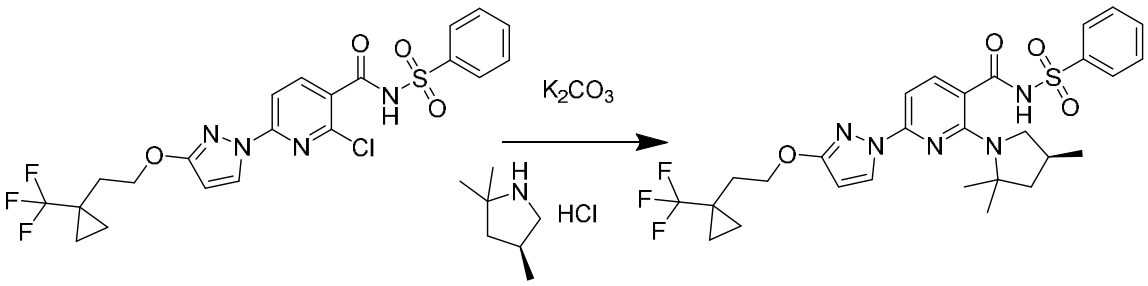
reacción se concentró. Se agregaron hexanos, y la mezcla se concentró nuevamente para proporcionar ácido 2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazo-1-il] piridina-3-carboxílico (873 mg, 99%) ESI-MS m/z calc. 375.6, encontrado 376,1 (M + 1) +; Tiempo de retención: 0,69 minutos

[00177] Paso 5: N-(bencenosulfonil)-2-cloro-6-[3- [2-[1-(trifluorometil)ciclopropil] etoxi]pirazol-1-il] piridina-3-carboxamida



[00178] Una solución de ácido 2-cloro-6- [3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi] pirazol-1-il]piridina-3-carboxílico (0,15 g, 0,3992 mmol) y carbonil diimidazol (77 mg , 0,4790 mmol) en THF (2,0 ml) se agitó durante una hora, y se agregó bencenosulfonamida (81 mg, 0,5190 mmol) y DBU (72 µL, 0,4790 mmol). La reacción se agitó durante 16 horas, se acidificó con ácido cítrico acuoso 1 M y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice mediante la elución con un gradiente de metanol en diclorometano (0-5%) para proporcionar N-(bencenosulfonil)-2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropilo]etoxi] pirazol-1-il]piridina-3-carboxamida (160 mg, 78%). ESI-MS *m/z* calc. 514,07, encontrado 515,1 (M + 1) +; Tiempo de retención: 0,74 minutos

[00179] Paso 6: N- (bencenosulfonil)-6-[3-[2-[1- (trifluorometil)ciclopropil]etoxi] pirazol-1-il]-2-[(4S) -2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il] piridina-3-carboxamida



[00180] Una mezcla de N-(bencenosulfonil) -2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil) ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il] piridina-3-carboxamida (160 mg, 0.3107 mmol), la sal de

hidrocloruro de (4S)-2,2,4-trimetilpirrolidina (139 mg, 0,9321 mmol) y carbonato de potasio (258 mg, 1,864 mmol) en DMSO (1.5 mL) se agitó a 130 °C durante 17 horas. La mezcla de reacción se acidificó con ácido cítrico acuoso 1 M y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron para proporcionar un producto bruto que se purificó por HPLC de fase inversa mediante el uso de un gradiente de acetonitrilo al 10-99% en HCl acuoso 5 mM para producir N-(bencenosulfonil)-6-[3- [2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi] pirazol-1-il]-2-[(4S) -2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il] piridina-3-carboxamida (87 mg, 47%). ESI-MS *m/z* calc. 591,21, encontrado 592,3 (M + 1) +; Tiempo de retención: 2,21 minutos ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.48 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.04 – 7.96 (m, 2H), 7.81 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.77 – 7.70 (m, 1H), 7.70 – 7.62 (m, 2H), 6.92 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.10 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.31 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.42 (t, *J* = 10.5 Hz, 1H), 2.28 (dd, *J* = 10.2, 7.0 Hz, 1H), 2.17 – 2.01 (m, 3H), 1.82 (dd, *J* = 11.9, 5.5 Hz, 1H), 1.52 (d, *J* = 9.4 Hz, 6H), 1.36 (t, *J* = 12.1 Hz, 1H), 1.01 – 0.92 (m, 2H), 0.92 – 0.85 (m, 2H), 0.65 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

[00181] **<u>Preparación de una dispersión secada por pulverización (SDD) del Compuesto I</u>**

[00182] Se preparó una dispersión secada por pulverización del Compuesto I través del uso de un Mini Spray Dryer B290 de Buchi. Se disolvió HPMCAS-HG (6,0 gramos) en 200 mL de MeOH/DCM (1/1), y se añadió el Compuesto I (6,0 gramos) y se agitó durante 30 minutos formando una solución transparente. La solución resultante se secó por pulverización bajo las siguientes condiciones dando como resultado una dispersión secada por pulverización de Compuesto I al 50%/ HPMCAS-HG al 50% (Rendimiento: 80%, Carga sólida: 6%).

	Condiciones
Temperatura de entrada (°C)	77
Temperatura de salida (°C)	39
Presión de Nitrógeno (PSI)	95
Aspiradora (%)	100

Bomba (%)	30
Rotámetro (mm)	60
Presión de filtro (mBar)	-50
Temperatura del Condensador (°C)	-10

[00183] Difracción de rayos X en polvo

[00184] Las mediciones de difracción de rayos X en polvo se realizaron mediante el uso del difractómetro X-pert Pro de PANalytical a temperatura ambiente con radiación de cobre (1,54060 Å). La óptica del rayo incidente fue compuesta por una apertura de divergencia variable para asegurar una longitud iluminada constante en la muestra y en el lado del haz difractado; se utilizó un detector de estado sólido lineal rápido con una longitud activa de 2,12 grados 2 theta medidos en un modo de barrido. La muestra en polvo se empaquetó en el área indentada de un soporte de un fondo cero de silicio en el portador y el giro se realizó para lograr mejores estadísticas Se midió un barrido simétrico de 4 a 40 grados 2 theta con un tamaño de paso de 0.017 grados y un tiempo de paso de escaneo de 15.5s

[00185] La Figura 1 muestra el espectro XRPD de una SDD del Compuesto I al 50% en HPMCAS-HG, y muestra que el compuesto I es amorfo en la SDD.

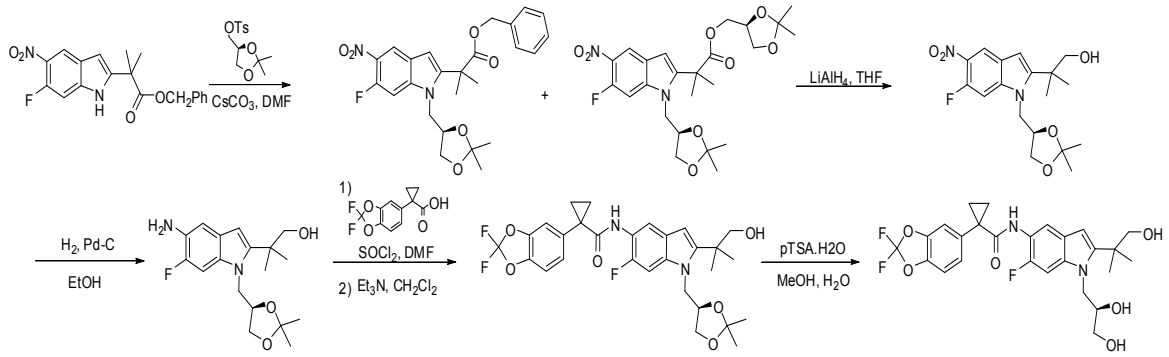
[00186] Calorimetría diferencial de barrido modulada (MDSC)

[00187] Se usó MDSC para determinar la temperatura de transición vítrea del material amorfo. La MDSC se realizó utilizando el calorímetro diferencial de barrido DSC de Discovery (TA Instruments, New Castle, DE). El instrumento se calibró con indio. Se pesaron muestras de aproximadamente 1-3 mg en recipientes herméticos que se engarzaron mediante el uso de tapas con un agujero. La muestra de la MDSC se escaneó de -20 °C a 210 °C a una velocidad de calentamiento de 2 °C/min con +/- 1 °C de modulación en 1 minuto. Los datos re recolectaron y se analizaron por el Software Trios de TA Instruments (TA Instruments, New Castle, DE).

[00188] La Figura 2 muestra un espectro de la MDSC de una SDD del Compuesto I al 50% en HPMCAS-HG, y muestra que la SDD tiene una temperatura de inicio de 75,6 °C aproximadamente, una temperatura de punto medio de 82,7 °C aproximadamente y una temperatura de compensación de 89,7 °C aproximadamente.

[00189] Ejemplo 2: Síntesis

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



[00190] Paso 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-ilo)metil)-6-fluoro-5-nitro-1H-indol-2-il)-2-metilpropanoato de ((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il) metilo

[00191] 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 (17 mL). La reacción se agitó a 80 ºC durante 46 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se particionó en seguida entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas combinadas de acetato de etilo se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El producto crudo, un aceite marrón viscoso que contiene los dos productos mostrados anteriormente, se llevó directamente al siguiente paso 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, encontrado 471.5 $(M+1)^+$. Tiempo de retención 2.20 minutos. 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, ESI-MS m/z calc. 494,5, encontrado 495.7 $(M+1)^+$. Tiempo de retención 2.01 minutos.

[00192] Paso 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

[00193] La mezcla de reacción cruda obtenida en el paso (A) se disolvió en THF (42 ml) y se enfrió en un baño de agua con hielo. Se añadió gota a gota $LiAlH_4$ (16,8 ml de solución 1 M, 16,8 mmol). Una vez completada la adición, la mezcla se agitó durante 5 minutos adicionales. La reacción se neutralizó mediante la adición de agua (1 mL), solución de NaOH al 15% (1 mL) y posteriormente 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 se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo-hexanos al 30-60%) 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 de color marrón (2,68 g, 87% en 2 pasos). ESI-MS *m/z* calc. 366,4, encontrado 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

[00194] Paso 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

[00195] (R)-2-(1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il) metil)-6-fluoro-5-nitro-1H-indol-2-il)-2-metilpropan-1-ol se disolvió (2,5 g, 6,82 mmol) en etanol (70 ml) y la reacción se lavó con N_2. Luego se agregó Pd-C (250 mg, 5% en peso). La reacción se lavó con nitrógeno nuevamente y luego se agitó bajo H_2 (atm). Después de 2,5 horas, solo se observó una conversión parcial al producto por LCMS. La reacción se filtró a través de Celite y se concentró. El residuo se soetió nuevamente a las condiciones anteriores. Después de 2 horas, LCMS indicó la conversión completa al producto. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró para producir el producto como un sólido negro (1,82 g, 79%). ESI-MS *m/z* calc. 336,2, encontrado 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.

[00196] Paso 4: (R)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3] dioxol-5-il)-N-(1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ilo)metil)-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropanocarboxamida

[00197] Se añadió DMF (3 gotas) a una mezcla agitada 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 añadió tolueno (3 ml) y la mezcla se concentró nuevamente. La etapa de tolueno se repitió una vez más y el residuo se colocó a alto vacío durante 10 minutos. El cloruro de ácido se disolvió luego en diclorometano (10 mL) y se agregó a una mezcla de (R)-2-(5-amino-1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il) metilo)-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 mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se lavó con solución de HCl 1 N, solución saturada de $NaHCO_3$ y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró para producir el producto como un sólido espumoso negro (3 g, 100%). ESI-MS *m/z* calc. 560,6, encontrado 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

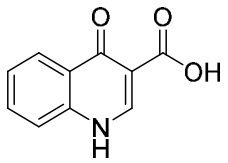
[00198] Paso 5: (R)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(1-(2,3-dihidroxipropil)-6-fluoro-2- (1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropanocarboxamida

[00199] (R)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(1- ((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ilo)metil)-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropanocarboxamida (3,0 g, 5,4 mmol) se disolvió en metanol (52 ml). Se agregó agua (5,2 mL) seguido de p-TsOH.H_2O (204 mg, 1,1 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante 45 minutos. La solución se concentró y luego se particionó entre acetato de etilo y solución saturada de $NaHCO_3$. La capa de acetato de etilo se secó sobre $MgSO_4$ y

se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (50-100% acetato de etilo - hexanos) para dar el producto como un sólido espumoso de color crema. (1.3 g, 47 %, (pureza selectiva) >98% por SFC). ESI-MS *m/z* calc. 520,5, encontrado 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) y 1.14 - 1.11 (m, 2H) ppm.

[00200] Ejemplo 3: Síntesis del Compuesto III: N-(2,4-di-terc-butil-5-hidroxifenil) -4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxamida

[00201] Parte A: Síntesis del ácido 4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico



[00202] Paso 1; Éster dietílico del ácido 2-fenilaminometilen-malónico

[00203] Una mezcla de anilina (25,6 g, 0,275 mol) y 2-(etoximetilen)malonato de dietilo (62,4 g, 0,288 mol) se calentó a 140-150 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se secó a presión reducida para proporcionar éster dietílico del ácido 2-fenilaminometilen-malónico como un sólido, que se usó 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).

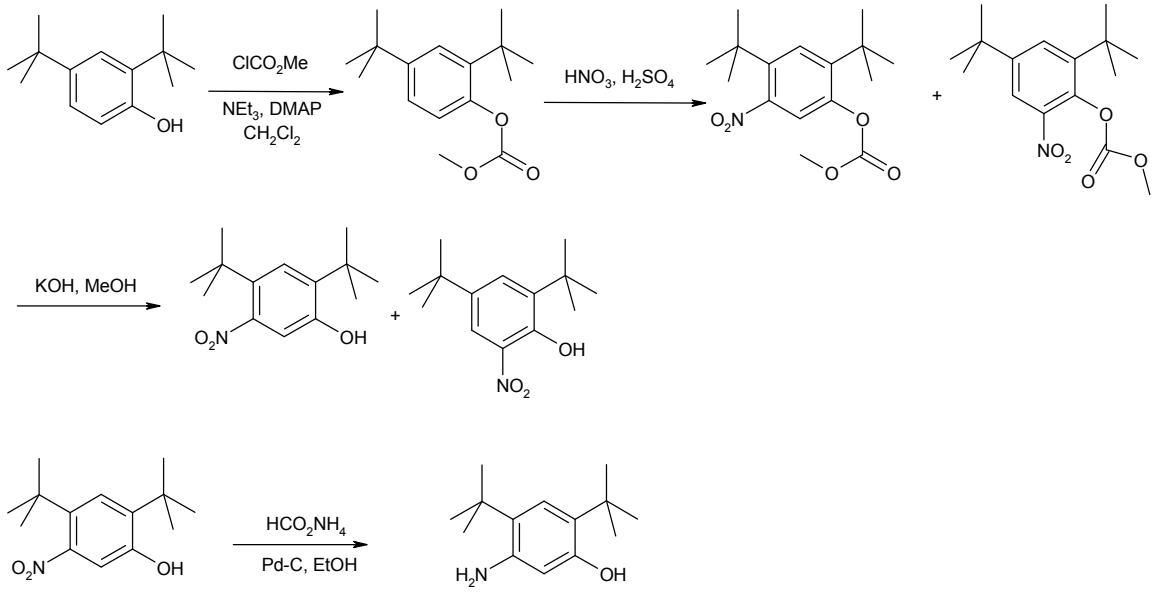
[00204] Paso 2: Éster etílico del ácido 4-hidroxiquinolina-3-carboxílico

[00205] Se cargó un matraz de tres bocas de 1 L equipado con un agitador mecánico con éster dietílico del ácido 2-fenilaminometilen-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 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El residuo se trató con solución acuosa de Na_2CO_3, se filtró, se lavó con agua y se secó. Se obtuvo éster etílico del ácido 4-hidroxiquinolina-3-carboxílico como un sólido de color marrón pálido (15,2 g, 70%). El producto bruto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

[00206] Paso 3: Ácido 4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico

[00207] El éster etílico del ácido 4-hidroxiquinolina-3-carboxílico (15 g, 69 mmol) se suspendió en solución de hidróxido de sodio (2 N, 150 mL) y se agitó durante 2 ha reflujo. Después de enfriar, la mezcla se filtró y el filtrado se acidificó a pH 4 con HCl 2N. El precipitado resultante se recolectó por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para dar el ácido 4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico como un sólido de color blanco pálido (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).

[00208] Parte B: Síntesis de N-(2,4-di-terc-butil-5-hidroxifenil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxamida



[00209] Paso 1: Ácido carbónico 2,4-di-terc-butil-fenil éster metil éster

[00210] Se agregó cloroformiato de metilo (58 ml, 750 mmol) gota a gota 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) enfriado en un baño de agua con hielo a 0 °C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente mientras se agitaba durante la noche, luego se filtró a través de gel de sílice (1 L aproximadamente) usando acetato de etilo al 10% - hexanos (~ 4 L) como eluyente. Los filtrados combinados se concentraron para producir éster metílico del ácido carbónico 2,4-di-terc-butil-fenil éster metil éster 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).

[00211] Paso 2: Ester metílico del ácido carbónico 2,4-di-terc-butil-5-nitrofenilo y éster metílico del ácido carbónico 2,4-di-terc-butil-6-nitrofenilo

[00212] A una mezcla agitada de éster metílico de 2,4-di-terc-butil-fenil éster de ácido carbónico (4,76 g, 180 mmol) en ácido sulfúrico conc. (2 mL), enfriada en un baño de agua con hielo, se agregó una mezcla enfriada de ácido sulfúrico (2 mL) y ácido nítrico (2 mL). La adición se realizó lentamente para que la temperatura de reacción no superase los 50 °C. La reacción se dejó agitar durante 2 h mientras se calentaba a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agregó luego a agua con hielo y se extrajo en éter dietílico. La capa de éter se secó ($MgSO_4$), se concentró y se purificó por cromatografía en columna (0 - 10% acetato de etilo-hexanos) para producir una mezcla de éster metílico de 2,4-di-terc-butil-5-nitrofenil éster de ácido carbónico y éster metílico del ácido carbónico 2,4-di-terc-butil-6-nitrofenilo como un sólido de color amarillo pálido (4,28 g), que se usó directamente en el siguiente paso.

[00213] Paso 3: 2,4-di-terc-butil-5-nitrofenol y 2,4-di-terc-butil-6-nitrofenol

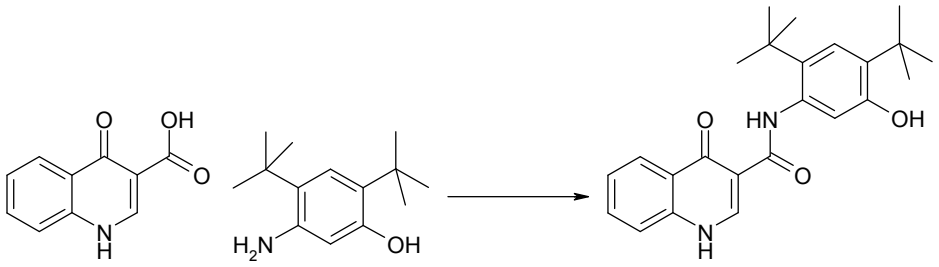
[00214] La mezcla de éster metílico del ácido carbónico 2,4-di-terc-butil-5-nitrofenilo y éster metílico del ácido carbónico 2,4-di-terc-butil-6-nitrofenilo (4,2 g, 14,0 mmol) se disolvió en MeOH (65 ml) antes de agregar KOH (2,0 g, 36 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se convirtió en ácido (pH 2-3) mediante la adición de HCl conc. y se particionó entre agua y éter dietílico. La capa de éter se secó ($MgSO_4$), se concentró y se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo-hexanos 0-5%) para proporcionar 2,4-di-terc-butil-5-nitrofenol (1,31 g, 29% sobre 2 pasos) y 2,4-di-terc-butil-6-nitrofenol. 2,4-di-terc-butil-5-nitrofenol: ^{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-nitrofenol: ^{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).

[00215] Paso 4: 5-amino-2,4-di-terc-butil-fenol

[00216] A una solución de reflujo de 2,4-di-terc-butil-5-nitrofenol (1,86 g, 7,40 mmol) y formiato de amonio (1,86 g) en etanol (75 ml) se añadió Pd-5% en peso en carbón

activado (900 mg). La mezcla de reacción se agitó a una solución de reflujo durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. La Celite se lavó con metanol y los filtrados combinados se concentraron para producir 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 tiempo de retención 2.72 min, 10-99 % CH_3CN, 5 min run; ESI-MS 222.4 m/z $[M+H]^+$.

[00217] Paso 5: N-(5-hidroxi-2,4-di-terc-butil-fenil) -4-oxo-1H-quinolin-3-carboxamida



[00218] 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 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 añadir 5-amino-2,4-di-terc-butil-fenol (50,0 g, 226 mmol) en pequeñas porciones. La mezcla se dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se volvió heterogénea a lo largo de la reacción. Después de que se consumió todo el ácido (análisis LC-MS, MH+190, 1,71 min), el disolvente se eliminó al vacío. Se añadió EtOH al material sólido de color naranja para producir una suspensión. La mezcla se agitó en un rotovapor (temperatura del baño 65 °C) durante 15 minutos sin colocar el sistema al vacío. La mezcla se filtró y el sólido capturado se lavó con hexanos para proporcionar un sólido blanco que era el cristalino de EtOH. Et_2O se añadió al sólido obtenido anteriormente hasta que se formó una suspensión. La mezcla se agitó en un rotovapor (temperatura del baño 25 °C) durante 15 minutos sin colocar el sistema al vacío. La mezcla se filtró y el sólido se capturó. Este procedimiento se realizó 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-quinolin-3-

carboxamida como un sólido de polvo blanco (38 g, 52%). HPLC tiempo de Ret. 3.45 min, 10-99% CH_3CN, corrida de 5 min; ^{1}H 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 calc. 392.21; encontrado 393.3 $[M+H]^+$.

[00219] **Ejemplo 4:** Síntesis de N-(2-(terc-buti1)-4- (terc-buti1-d,)-5- hidroxifenil) -4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3 –carboxamida (Compuesto III-d)

[00220] Paso 1. 2-(terc-butil-d_9)-4-(terc-butil)-6-d-fenol

[00221] A una solución de 4-terc-butilfenol (3.43 g, 22.7 mmol) y alcohol-d10 terc-butílico (3,00 mL, 31,8 mmol, 98 átomos% D, Cambridge Isotope Laboratories, Inc.) en diclorometano (40,0 mL) se agregó D_2SO_4 (1,50 mL, 99,5 átomos% D, Sigma-Aldrich). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas, luego se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano (3x100 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con $NaHCO_3$ saturado, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, acetato de etilo/heptanos 0-15%) para proporcionar 2- (terc-butil-d9) -4- (terc-butil)-6-d-fenol (4.04 g, rendimiento del 83 %) como un aceite transparente. ^{1}HNMR (d_6-DMSO, 400MHz) δ 9.04 (s, 1H), 7.12 (d, *J=2.4* Hz, 1H), 6.98 (dd, J=3.8, 2.5 Hz, 1H), 6.67 (d, J=8.3 Hz, 0.3H), 1.22 (s, 10H).

[00222] Paso 2. Carbonato de 2-(terc-butil-d_9)-4-(tertc-butil)-6-d-fenilmetilo

[00223] A una solución de 2-(terc-butil-d_9) -4-(terc-butil)-6-d-fenol (4.04 g, 18.8 mmol), trietilamina (5.24 mL, 37.6 mmol) y N, N-dimetilaminopiridina (115 mg, 0,940 mmol) en CH_2Cl_2 (40,0 mL) a 0 °C se agregó cloroformiato de metilo (2,17 mL, 28,2 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas y se agregaron trimetilamina (1,30 mL, 9,33 mmol) y cloroformiato de metilo (0,550 ml, 7,15 mmol) adicionales. Después de agitar durante 1 hora adicional, la reacción se diluyó con acetato de etilo/heptanos al 10% y se filtró a través de un tapón de sílice. El tapón de sílice se enjuagó luego con acetato de etilo/heptanos al 10% adicional. El filtrado se combinó y se concentró al vacío para proporcionar 2- (terc-butil-d_9)-4-(terc-butil)-6-d-fenil metil carbonato (4,69 g, rendimiento del 91%) como un aceite de color amarillo claro que se llevo a la siguiente etapa sin purificación. ^{1}H NMR (d_6-DMSO, 400 MHz) δ 7.33 (d,

J=2.4 Hz, 1H), 7.30-7.20 (m, 1H), 7.06 (d, J=8.5 Hz, 0.3H), 3.84 (d, *J=0.7* Hz, 3H), 1.28 (s, 9H).

[00224] Paso 3. 2-(terc-butil-d_9)-4-(terc-butil)-6-d-5-nitro-fenol

[00225] A una solución de 2-(terc-butil-d_9) -4-(terc-butil)-6-d-fenil metil carbonato (4,69 g, 17,2 mmol) en ácido sulfúrico (2,00 mL) a 0 °C se agregó gota a gota un mezcla 1:1 de ácido sulfúrico y ácido nítrico (4,00 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas y luego se agregó lentamente a agua con hielo con agitación vigorosa. La suspensión resultante se extrajo con acetato de etilo (3x100 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite ámbar que contenía una mezcla de regio-isómeros. Este aceite en bruto se recolectó en MeOH (100 mL) y se agregó KOH (3,50 g). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se acidificó a pH = 2 con HCl concentrado. La solución resultante se extrajo con éter dietílico (3x100 mL), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El residuo se purificó luego mediante cromatografía en columna (SiO_2, acetato de etilo/heptanos al 0-5%) para proporcionar 2-(terc-butil-d_9) -4-(terc-butil)-6-d-5-nitro-fenol (1,33 g, 30%) como un sólido de color amarillo claro. MS (ESI) 260.2 [$(M-H)^-$].

[00226] Paso 4. 5-amino-2-(terc-butil-d_9)-4- (terc-butil)-6-d-fenol

[00227] Una solución de 2-(terc-butil-d_9)-4- (terc-butil)-6-d-5-nitro-fenol (1,33 g, 5,11 mmol) y formiato de amonio (1,29 g, 20,4 mmol) en etanol (60,0 mL) se calentó a reflujo. En este momento, se agregó Pd/C al 10% (650 mg, 50% húmedo) en pequeñas porciones y la reacción continuó agitándose a reflujo durante dos horas. La reacción se enfrió luego a temperatura ambiente, se diluyó con THF, se filtró a través de Celite® y se concentró al vacío para proporcionar 5-amino-2-(terc-butil-d9)-4-(terc-butil)-6-d-fenol (1,19 g, 100%) como un sólido rosa. MS (ESI) 232.3 [$(M+H)^+$].

[00228] Paso 5. 5-amino-2-(terc-butil-d_9)-4- (terc-butil)-fenol

[00229] Se disolvió 5-amino-2- (terc-butil-d_9)-4-(terc-butil)-6-dfenol (298 mg, 1,29 mmol) en HCl 5 M en 2-propanol (20 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La reacción se concentró al vacío y se recuperó en HCl 5 M en 2-propanol (20 mL). Después de agitar durante 15 horas adicionales a temperatura ambiente, la reacción se concentró al vacío y se diluyó con bicarbonato de sodio acuoso saturado

(100 mL). La solución acuosa resultante se extrajo con diclorometano (3x50 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 5-amino-2- (terc-butil-d_9)-4-(terc-butil)-fenol (240 mg, 81%) como un sólido color rosa. ^{1}H NMR (d_6-DMSO, 400 MHz) δ 8.62 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 1.27 (s, 9H).

[00230] Paso 6. N- (2- (terc-butil)-4-(terc-butil-d_9) -5-hidroxifenil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxamida (Compuesto III-d)

[00231] A una solución de 5-amino-2- (terc-butil-d_9)-4-(terc-butil)-fenol (240 mg, 1,04 mmol), ácido 4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (adquirido de Matrix Scientific, 99 mg, 0,521 mmol) y N, N-diisopropiletilamina (181 µl, 1,04 mmol) en DMF (6,00 mL) se agregó HATU (198 mg, 0.521 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante tres horas, luego se diluyó con $NaHCO_3$ saturado y se extrajo con acetato de etilo (3x50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3x20 mL), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, acetato de etilo/heptanos 0-70%) para proporcionar N-(2-(terc-butil) -4-(terc-butil-d_9)-5-hidroxifenil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxamida (Compuesto III-d) (80 mg, rendimiento del 38%) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (d_6-DMSO, 400 MHz) δ 12.88 (s, 1H), 11.81 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.32 (dd, J=8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.86-7.77 (m, 1H), 7.75 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.09 (s, 1H) 1.37 (s, 9H); MS (ESI) 402.3 [$(M+H)^+$].

[00232] Ejemplo 5. Ensayos para detectar y medir las propiedades del modulador F508del-CFTR de los Compuestos

[00233] <u>Métodos ópticos potenciales de membrana para analizar las propiedades de los moduladores F508del-CFTR</u>

[00234] Se empleó un ensayo óptico para medir los cambios en el potencial de la membrana para determinar las propiedades del modulador CFTR de los compuestos. El ensayo utilizó tintes fluorescentes de detección de voltaje para medir cambios en el potencial de la membrana usando un lector de placa fluorescente (*ej.,* FLIPR III, Molecular Devices, Inc.) como una lectura para aumentar el F508del funcional en células NIH 3T3. El principal motor para la respuesta fue la creación de un gradiente de iones de cloruro junto con la activación del canal y concurrente con el tratamiento compuesto por

un solo paso de adición de líquido después de que las células se cargaran previamente con un tinte sensor de voltaje.

Procedimiento de Ensayo

[00235] Se utilizaron fibroblastos de ratón NIH3T3 que expresaban F508del de forma estable para mediciones ópticas del potencial de membrana. Las células se mantuvieron a 37 ºC en CO_2 al 5% y humedad al 90% en medio de Eagle modificado por Dulbecco suplementado con glutamina 2 mM, suero fetal bovino al 10%, 1 X NEAA, β-ME, 1 X 1 X pluma/estreptococo, y HEPES 25 mM en matraces de cultivo de 175 cm^2. Para todos los ensayos ópticos, las células se sembraron a 12,000 células/pocillos en placas recubiertas con matrigel de 384 pocillos. Para el ensayo de corrección, las células se cultivaron a 37 °C durante 18-24 horas y se cargaron con un tinte detector de voltaje. Luego, las células se activaron y se trataron con el Compuesto I. Después de 18-24 horas, se midió la fluorescencia del tinte detector de voltaje en las células para evaluar los cambios en el potencial de la membrana como una lectura para el aumento en F508del CFTR funcional en las células NIH3T3.

[00236] Mediante el uso este método, el Compuesto I tiene un EC_{50} de menos de 3 μM y un porcentaje (%) de eficacia de ≥ 100% con respecto al Compuesto II.

Ensayo de cámara de Ussing

[00237] Se realizaron experimentos de cámara de Ussing en células epiteliales de vías aéreas polarizadas que expresan F508del para caracterizar aún más los moduladores de F508del identificados en el ensayo óptico anterior. Los epitelios de las vías respiratorias con FQ y no-FQ se aislaron del tejido bronquial, se cultivaron mediante el uso de métodos bien conocidos en la técnica y se colocaron en placas sobre filtros Costar® Snapwell™ que fueron recubiertos previamente con medios condicionados NIH3T3. Después de cuatro días, se retiró el medio apical y las células se cultivaron en una interfaz aire líquido durante >14 días antes de su uso. Esto dio como resultado una monocapa de células columnares completamente diferenciadas que estaban ciliadas, rasgos que son característicos de los epitelios de las vías respiratorias. Las células epiteliales bronquiales humanas (HBE) no-FQ se aislaron de no fumadores que no tenían ninguna enfermedad pulmonar conocida. Las células FQ-HBE se aislaron de pacientes homocigotos para F508del (F508del/ F508del-HBE) o heterocigotos para F508del y una mutación asociada

con la función (MF) del regulador de conductancia de transmembrana (CFTR) FQ mínima que no se espera responda al Compuesto II, Compuesto III, Compuesto III-d, y la combinación de Compuesto II y III, o Compuesto II y III-d (F508del/MF-HBE).

[00238] Las células HBE cultivadas en insertos de cultivo celular Costar® Snapwell ™ se montaron en una cámara de Ussing (Physiologic Instruments, Inc., San Diego, CA), y la resistencia transepitelial y la corriente de cortocircuito en presencia de un gradiente Cl^- basolateral a apical (I_{SC}) se midieron utilizando un sistema de sujeción de voltaje (Departamento de Bioingeniería, Universidad de Iowa, IA). Brevemente, las células HBE se examinaron en condiciones de grabación de sujeción de voltaje (V_{hold} = 0 mV) a 37 ºC. La solución basolateral contenía (en mM) 145 NaCl, 0.83 K_2HPO_4, 3,3 KH_2PO_4, 1,2 $MgCl_2$, 1,2 $CaCl_2$, 10 Glucosa, 10 HEPES (pH adjustado a 7,35 con NaOH) y la solución apical contenía (en mM) 145 NaGluconato, 1,2 $MgCl_2$, 1,2 $CaCl_2$, 10 glucosa, 10 HEPES (pH ajustado a 7,35 con NaOH).

Procedimiento de ensayo de la cámara de Ussing

[00239] Se configuró un gradiente de concentración de Cl^- de membrana basolateral a apical de la siguiente manera. La solución de Ringer normal se usó en la membrana basolateral, mientras que el NaCl apical se reemplazó por gluconato de sodio equimolar (titulado a pH 7,4 con NaOH) para dar un gran gradiente de concentración de Cl^- a través del epitelio. El compuesto I se agregó al lado basolateral 18-24 horas antes del ensayo o al lado apical durante el ensayo. Se agregó forskolina (10 μM) al lado apical durante el ensayo para estimular el transporte de Cl^- mediado por CFTR. La corriente de cloruro se midió para evaluar el aumento de CFTR funcional en la membrana celular.

[00240] Ejemplo 6: Experimentos de transporte de cloruro

[00241] En un experimento de la Cámara de Ussing con células F508del/F508del-HBE, el Compuesto I mejoró el transporte de cloruro. El efecto del Compuesto I sobre el transporte de cloruro fue aditivo al efecto del Compuesto II. Además, F508del-CFTR suministrado a la superficie celular por el Compuesto I solo o en combinación con el Compuesto II fue potenciado por el Compuesto III. La combinación triple de Compuesto I / Compuesto II / Compuesto III proporcionó un aumento superior (de 3 veces aproximadamente) en el transporte de cloruro en comparación con los 3 regímenes duales en la mayoría de las condiciones probadas.

[00242] Ejemplo 7: F508del-CFTR Procesamiento y tráfico de experimentos in vitro

[00243] El Compuesto I in vitro mejoró el procesamiento y el tráfico de F508del-CFTR, aumentando así la cantidad de proteína funcional F508del-CFTR en la superficie celular. La proteína CFTR suministrada a la superficie celular por el Compuesto I solo o en combinación con el Compuesto II (Compuesto I/Compuesto II) se potenció por el Compuesto III. En las células epiteliales bronquiales humanas (HBE) estudiadas in vitro, la combinación triple del Compuesto I, Compuesto II y Compuesto III (Compuesto I/Compuesto II/Compuesto III) aumentó el transporte de cloruro de CFTR más que cualquiera de las combinaciones duales (Compuesto I/Compuesto II, Compuesto I/Compuesto III y Compuesto II/Compuesto III) o componentes individuales (Compuesto I, Compuesto II y Compuesto III) en la mayoría de las condiciones estudiadas.

[00244] El procesamiento y tráfico de F508del-CFTR se monitoreó directamente mediante la aparición de una banda de 170 a 180 kDa. Tal monitoreo estableció que el Compuesto I es un corrector CFTR, ya que facilita el procesamiento y tráfico de F508del-CFTR para aumentar la cantidad de F508del-CFTR funcional en la superficie celular.

[00245] La incubación de las células F508del/F508del-HBE durante 16 a 24 horas con 1 μM del Compuesto I solo o en combinación con 3 μM de Compuesto II dio como resultado un aumento en los niveles de estado estacionario, alcanzando 6,5 veces y 18,7 veces de niveles sin tratar, respectivamente.

[00246] Ejemplo 8: Estudio 1 de seguridad y eficacia del Compuesto I

[00247] En sujetos sanos, la monoterapia con el Compuesto I demostró ser segura y bien tolerada en dosis múltiples de hasta 400 mg cada tercer día durante 10 días.

[00248] Para evaluar la seguridad y eficacia del Compuesto I en combinación con el Compuesto III y en combinación triple ("TC") con el Compuesto II y el Compuesto III en sujetos con fibrosis quística, se realizó un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y compuesto II/III, de 3 partes, multicéntrico. La Parte 1 involucra sujetos con los genotipos *F508del/MF (F/MF)*, la Parte 2 con genotipo *F508del/F508del* (F/F), la Parte 3 con genotipos F508del/diferenciación (F/G), la Parte 4 con genotipo de F508del/Función residual (RF), y la Parte 5 involucra a sujetos con

genotipos F508del/MF (F/MF) dosificados dos veces al día. Un genotipo F508del/diferenciación (F/G) significa que el paciente es heterocigoto para F508del con un segundo alelo CFTR que lleva una mutación que confiere un defecto de diferenciación clínicamente demostrado que responde al Compuesto III.

[00249] Cada una de las partes 1-4 incluye un Período de Tratamiento y un período de seguimiento de seguridad de 4 semanas después de ese Período de Tratamiento. Las partes 1, 2, 3 y 4 del estudio incluyen un Período de Tratamiento compuesto por 2 períodos de dosificación: un período de dosificación del Compuesto I (Período 1) y un período de reposo farmacológico del Compuesto I (Período 2). Las partes 3 y 4 también incluyen un Período de ejecución de 4 semanas antes del Período de Tratamiento 1. A los pacientes se les administra el Compuesto II (100 mg qd/Compuesto III 150 mg q12h) durante el Período de ejecución de 4 semanas.

[00250] Para que todas las partes sean elegibles para entrar en el Período de Tratamiento, después del período de selección, los sujetos deben padecer una enfermedad de FQ estable y haber permanecido en un régimen de medicación de FQ estable durante los 28 días anteriores a la visita del Día 1 y no deben haber tenido una enfermedad no-FQ dentro de los 14 días previos a la visita del Día 1.

[00251] El período de dosificación del Compuesto I (Período 1) es de 4 semanas. La duración total del tratamiento (Período 1+Período 2) es de aproximadamente 5 semanas para la Parte 1, 8 semanas para la Parte 2 y 8 semanas para las Partes 3 y 4.

[00252] Los grupos de tratamiento y las dosis por Parte de estudio, del Compuesto I, Compuesto II y Compuesto III, se muestran a continuación. Las siguientes definiciones se aplican a los siguientes regímenes de dosificación: “q12h" significa cada 12 horas; "qd" significa una vez al día.

	Periodo 1			**Periodo 2**	
	Dosificación del Compuesto I	**Dosificación del Compuesto II**	**Dosificación del Compuesto III**	**Dosificación del Compuesto II**	**Dosificación del Compuesto III**
Parte 1					
TC-alto	400 mg qd	100 mg qd	150 mg q12h	100 mg qd	150 mg q12h

TC-mid	240 mg qd	100 mg qd	150 mg q12h	100 mg qd	150 mg q12h
TC-bajo	80 mg qd	100 mg qd	150 mg q12h	100 mg qd	150 mg q12h
DC-alto	400 mg qd	Placebo	150 mg q12h	Placebo	150 mg q12h
Triple placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo
Parte 2					
Cpd II/III	Placebo	100 mg qd	150 mg q12h	100 mg qd	150 mg q12h
TC-alto	400 mg qd	100 mg qd	150 mg q12h	100 mg qd	150 mg q12h
DC-alto	400 mg qd	Placebo	150 mg q12h	100 mg qd	150 mg q12h
Parte 3					
Cpd II/III	Placebo	100 mg qd	150 mg q12h	100 mg qd	150 mg q12h
TC-alto	400 mg qd	100 mg qd	150 mg q12h	100 mg qd	150 mg q12h
Parte 4					
Cpd II/III	Placebo	100 mg qd	150 mg q12h	100 mg qd	150 mg q12h
TC-alto	400 mg qd	100 mg qd	150 mg q12h	100 mg qd	150 mg q12h
Parte 5					
Placebo	Placebo	Placebo	Placebo		
TC-alto	160 o 240 mg q12h	50 mg q12h	150 mg q12h		

[00253] Los compuestos I, II y III se administran por vía oral dentro de los 30 minutos posteriores al inicio de una comida o merienda que contenga grasas, tal como una comida o merienda estándar para la "FQ" o una comida estándar. Una comida o merienda estándar pra la "FQ" incluye alimentos que contienen grasas, como huevos, mantequilla, mantequilla de maní, pizza de queso, productos lácteos de leche entera (tales como leche entera, queso y yogurt), etc., el Compuesto I está en la forma de tableta(s) de 80 mg. El Compuesto II está en la forma de tableta(s) de 50 mg. El compuesto III está en la forma de tableta(s) de 150 mg. Los compuestos II y III también pueden estar en la forma de tabletas de dosis fija que comprenden 100-mg de Compuesto II/150-mg de Compuesto III.

[00254] Los criterios principales de valoración para el estudio incluyen: evaluaciones de seguridad y tolerabilidad basadas en eventos adversos (EA), valores de laboratorio clínico, ECG estándar de 12- derivaciones,, signos vitales y oximetría de pulso; y

evaluación de la eficacia basada en el cambio absoluto en el porcentaje previsto del volumen espiratorio forzado en 1 segundo (ppVEF1) desde el inicio del estudio hasta la Visita diaria 29. Los criterios secundarios de valoración incluyen: el cambio absoluto en las concentraciones de cloruro en el sudor desde el inicio del estudio hasta la visita del Día 29; el cambio relativo en el ppVEF1 desde el inicio del estudio hasta la visita del Día 29; el cambio absoluto en el puntaje en el dominio respiratorio revisado por el cuestionario de Fibrosis Quística (CFQ-R) desde el inicio del estudio en la visita del Día 29; y parámetros PK de los Compuestos I, II y III.

[00255] ***Resultados de la Parte 1***

[00256] En la Parte 1, como se muestra en las tablas a continuación, durante 4 semanas del Compuesto I en combinación triple con el Compuesto II y Compuesto III en sujetos heterocigotos para F508del y una mutación de la función mínima (F/MF)[1] con 18 años de edad y mayores resultó en mejoras estadísticamente significativas y clínicamente carcterísticas en $ppFEV_1$ (10,2 - 13,3 puntos porcentuales) y cloruro en el sudor (43,7 - 51,4 mmol/L).

[00257] En particular, en el Día 29, hubo una mejoría media absoluta en $ppVEF_1$ de +10,2, +11,6 y +13,3 puntos porcentuales desde el inicio del estudio en aquellos que recibieron respectivamente regímenes de combinación triple del Compuesto I (80 mg qd), Compuesto II (100 mg qd) y Compuesto III (150 mg, q12h); Compuesto I (240 mg qd), Compuesto II (100 mg qd) y Compuesto III (150 mg, q12h); y Compuesto I (400 mg qd), Compuesto II (100 mg qd) y Compuesto III (150 mg, q12h). Para aquellos que recibieron placebo, hubo un aumento medio absoluto en $ppVEF_1$ de +0,3.

	Placebo **N=10**	**Compuesto I: (80 mg, qd)/ Compuesto II (100 mg, qd)/ Compuesto III (150 mg, q12h)**	**Compuesto I: (240 mg, qd)/ Compuesto II (100 mg, qd)/ Compuesto III (150 mg, q12h)**	**Compuesto I: (400 mg, qd)/ Compuesto II (100 mg, qd)/ Compuesto III (150 mg, q12h)**

		N=11	N=20	N=22
ppVEF$_1$ al inicio del estudio; Media (SD)	53.9 (12.0)	57.9 (10.8)	58.0 (16.8)	59.6 (15.4)
Cambio medio absoluto dentro del grupo desde el inicio del estudio hasta el Día 29[#] (SD)	0.3 (2.8)	10.2 (2.7)	11.6 (2.1)	13.3 (1.9)
valor-p (dentro del tratamiento)[#]	0,9053	0,0004	<0.0001	<0.0001

[#] *Todos los valores p están dentro del grupo de valores p basado en modelos de efectos mixtos; los valores expresados como 'hasta el Día 29' son el promedio de las medidas del Día 15 y del Día 29.*

[00258] En el Día 29, hubo una disminución media de cloruro en el sudor de -45,8, -437 y -51,4 mmol/L a partir del inicio del estudio en aquellos que recibieron respectivamente regímenes de combinación triple de Compuesto I (80 mg qd), Compuesto II (100 mg qd) y Compuesto III (150 mg, q12h); Compuesto I (240 mg qd), Compuesto II (100 mg qd) y Compuesto III (150 mg, q12h); y Compuesto I (400 mg qd), Compuesto II (100 mg qd) y Compuesto III (150 mg, q12h). Para aquellos que recibieron el placebo, hubo un aumento absoluto promedio de cloruro en el sudor de 2,9.

	Placebo **N=10**	**Compuesto I (80 mg, qd)/ Compuesto II (100 mg, qd)/** Compuesto **III (150 mg, q12h)** **N=11**	**Compuesto I (240 mg, qd)/ Compuesto II (100 mg, qd)/** Compuesto **III (150 mg, q12h)** **N=20**	**Compuesto I (400 mg, qd)/ Compuesto II (100 mg, qd)/** Compuesto **III (150 mg, q12h)** **N=22**
SwCl al inicio del estudio; Media (SD)	98.2 (13.3)	102.7 (7.0)	100.5 (9.0)	100.7 (11.6)
Cambio medio absoluto dentro del grupo desde el inicio del estudio hasta el Día 29[#] (SD)	2.9 (4.6)	-45.8 (4.4)	-43.7 (3.5)	-51.4 (3.2)
valor-p (dentro del tratamiento)[#]	0,5338	<0.0001	<0.0001	<0.0001

[#] *Todos los valores p están dentro del grupo de valores p basado en modelos de efectos mixtos; los valores expresados como 'hasta el Día 29' son el promedio de las medidas del Día 15 y del Día 29.*

[00259] Un criterio de valoración secundario en la Parte 1 del estudio de combinación triple midió el cambio absoluto medio en el dominio respiratorio de la medida de resultado informada por el paciente validada por CFQ-R en el Día 29. Las mejoras absolutas medias para los pacientes que recibieron la combinación triple fueron 24,6 puntos (Compuesto I de 80 mg), 19,8 puntos (Compuesto I de 240 mg) y 21,8 puntos (Compuesto I de 400 mg). La mejora para quienes recibieron el placebo fue de 4,7 puntos. Los resultados de CFQ-R reportados se basan en modelos de efectos mixtos no ajustados para CFQR de referencia.

[00260] A continuación se proporciona una descripción general de los eventos adversos emergentes del tratamiento ("TEAE") después de 29 días.

	Placebo **N=10**	**Compuesto I (80 mg, qd)/ Compuesto II (100 mg, qd)/** Compuesto **III (150 mg, q12h)** **N=11**	**Compuesto I (240 mg, qd)/ Compuesto II (100 mg, qd)/** Compuesto **III (150 mg, q12h)** **N=20**	**Compuesto I (400 mg, qd)/ Compuesto II (100 mg, qd)/** Compuesto **III (150 mg, q12h)** **N=22**	**Compuesto I Triple Combinación Total** **N=53**
Sujetos con cualquier TEAE	9 (90.0)	9 (81.8)	14 (70.0)	17 (77.3)	40 (75.5)
Sujetos con TEAE severos	0	0	1	1	2
Sujetos con TEAE graves	3	1	3	0	4
Sujetos con TEAE que conducen a la interrupción del tratamiento.	0	0	0	0	0
Sujetos con TEAE que conducen a la interrupción de los fármacos	0	0	1	0	1

[00261] En resumen, en la Parte 1 del estudio, el régimen de combinación triple se tolero generalmente de buena manera. La mayoría de los eventos adversos fueron leves o moderados. Se reportaron eventos adversos graves en siete pacientes: tres pacientes en el grupo placebo (2 con exacerbaciones pulmonares infecciosas y 1 con prueba de función pulmonar disminuida) y cuatro en los grupos de combinación triple (3 con exacerbaciones pulmonares infecciosas y 1 con influenza). Ninguno de estos eventos adversos graves se consideró relacionado con el tratamiento y ninguno resultó en la interrupción del tratamiento. Los eventos adversos más frecuentes (> 10%), independientemente del grupo

de tratamiento, fueron tos, dolor de cabeza, dolor orofaríngeo (garganta) y aumento del esputo. No hubo interrupciones debido a eventos adversos. Un paciente interrumpió el tratamiento debido a un evento adverso en los grupos de tratamiento de combinación triple (erupción cutánea). La erupción se resolvió al interrumpir el tratamiento y este paciente posteriormente reinició y completó el tratamiento de combinación triple sin ninguna erupción adicional.

[00262] ***Resultados de la Parte 2***

[00263] En la Parte 2, como se muestra en las tablas a continuación, la administración por 4 semanas del Compuesto I en combinación triple con el Compuesto II y Compuesto III en sujetos homocigóticos para F508del con edades de 18 años en adelante dio como resultado mejoras estadísticamente significativas y clínicamente características en $ppVEF_1$ (9,7 puntos porcentuales) y en cloruro en el sudor (42,2 mmol/L).

[00264] En particular, en el Día 29, hubo una mejora absoluta media en $ppVEF_1$ de +9,7 puntos porcentuales desde el inicio del estudio en aquellos pacientes que recibieron regímenes de combinación triple del Compuesto I (400 mg qd), Compuesto II (100 mg qd) y CompuestoIII (150 mg, q12h). Para quienes recibieron placebo junto con el Compuesto II (100 mg qd) y el Compuesto III (150 mg, q12h), hubo un aumento medio absoluto en $ppVEF_1$ de 0,0.

	Placebo/ Compuesto II (100 mg, qd)/ Compuesto **III (150 mg, q12h)** **N=11**	**Compuesto I (400 mg, qd)/ Compuesto II (100 mg, qd)/** Compuesto **III (150 mg, q12h)** **N=18**
$ppVEF_1$ al inicio del estudio; Media (SD)	60.0 (12.6)	58.6 (13.3)
Cambio medio absoluto dentro del grupo desde el inicio del estudio hasta el Día 29[#] (SE)	0.0 (1.9)	9.7 (1.5)
valor-p (dentro del tratamiento)[#]	0,9926	<0.0001

[#] *Todos los valores p están dentro del grupo de valores p basado en modelos de efectos mixtos; los valores expresados como 'hasta el Día 29' son el promedio de las medidas del Día 15 y del Día 29.*

[00265] En el Día 29, hubo una disminución media en de cloruro en el sudor de -42.2 mmol /L desde el inicio del estudio en quienes recibieron regímenes de combinación triple de Compuesto I (400 mg qd), Compuesto II (100 mg qd) y Compuesto III (150 mg, q12h).

Para quienes recibieron placebo junto con el Compuesto II (100 mg qd) y el Compuesto III (150 mg, q12h), hubo un aumento medio absoluto de +3,0 de cloruro en el sudor.

	Placebo/ Compuesto II (100 mg, qd)/ Compuesto **III (150 mg, q12h)** **N=11**	**Compuesto I (400 mg, qd)/ Compuesto II (100 mg, qd)/** Compuesto **III (150 mg, q12h)** **N=18**
SwCl al inicio del estudio; Media (SD)	96.6 (11.4)	91.9 (11.6)
Cambio medio absoluto dentro del grupo desde el inicio del estudio hasta el Día 29[#] (SE)	3.0 (2.8)	-42.2 (2.2)
valor-p (dentro del tratamiento)[#]	0,2977	<0.0001

[#] *Todos los valores p están dentro del grupo de valores p basado en modelos de efectos mixtos; los valores expresados como 'hasta el Día 29' son el promedio de las medidas del Día 15 y del Día 29.*

[00266] Un criterio de valoración secundario en la Parte 2 del estudio de combinación triple midió el cambio absoluto medio en el dominio respiratorio de la medida de resultado informada por el paciente validada por CFQ-R, en el Día 29. La mejora absoluta media para los pacientes que recibieron la combinación triple fue de 20,1 puntos. La mejora para quienes recibieron el placebo en lugar del Compuesto I fue de 2,0 puntos. Los resultados de CFQ-R reportados se basan en modelos de efectos mixtos no ajustados para CFQR de referencia.

[00267] A continuación se proporciona una descripción general de los eventos adversos emergentes del tratamiento ("TEAE") después de 29 días.

	Placebo/ Compuesto II (100 mg, qd)/ Compuesto **III (150 mg, q12h)** **N=11**	**Compuesto I (400 mg, qd)/ Compuesto II (100 mg, qd)/** Compuesto **III (150 mg, q12h)** **N=18**
Sujetos con cualquier TEAE	8 (72.7)	14 (77.8)
Sujetos con TEAE severos		
Sujetos con TEAE graves	1[a]	0
Sujetos con TEAE que conducen a la interrupción del tratamiento.	0	0

Sujetos con TEAE que conducen a la interrupción de los fármacos	0	0

[a] PEx
[b] Dolor abdominal
[C] AST/CK elevado

[00268] En resumen, en la Parte 2 del estudio, el régimen de combinación triple se tolero generalmente de buena manera. No hubo eventos adversos graves en el grupo de combinación triple, y todos los eventos adversos en el grupo de combinación triple fueron leves o moderados. No hubo cortes o interrupciones del tratamiento. Los eventos adversos más frecuentes (> 10%), independientemente del grupo de tratamiento, fueron tos, exacerbación pulmonar infecciosa, congestión nasal, náuseas, aumento del esputo, vómitos y dolor de cabeza.

[00269] Ejemplo 9: Estudio 2 de seguridad y eficacia del Compuesto I

[00270] Para evaluar la seguridad y eficacia del Compuesto I en combinación triple ("TC") con el Compuesto II y el Compuesto III-d en sujetos con fibrosis quística, se realizó un estudio aleatorizado, doble-ciego, triple controlado con placebo- con sujetos con genotipos *F508del*/MF (F/MF) (*ej.,* heterocigotos para F508del con un segundo alelo CFTR que porta una mutación MF descrita en la Tabla C).

[00271] El grupo de tratamiento y las dosis del Compuesto I, Compuesto II y Compuesto III-d se muestran a continuación. Las siguientes definiciones se aplican a los siguientes regímenes de dosificación: “q12h" significa cada 12 horas; "qd" significa una vez al día.

	Período de Tratamiento		
	Compuesto I:	**Compuesto II**	**Compuesto III-d**
TC2-alto	400 mg qd	100 mg qd	200 mg qd
Triple placebo	Placebo	Placebo	Placebo

[00272] Los criterios principales de valoración para el estudio incluyen: evaluaciones de seguridad y tolerabilidad basadas en eventos adversos (EA), valores de laboratorio clínico, ECG estándar de 12-derivaciones, signos vitales y oximetría de pulso; y

evaluación de la eficacia basada en el cambio absoluto en el porcentaje previsto del volumen espiratorio forzado en 1 segundo (ppVEF1) desde el inicio del estudio hasta la Visita diaria 29. Los criterios secundarios de valoración para el estudio incluyen: el cambio absoluto en las concentraciones de cloruro en el sudor desde el inicio del estudio hasta la visita del Día 29; el cambio relativo en el ppVEF1 desde el inicio del estudio hasta la visita del Día 29; el cambio absoluto en el puntaje del dominio respiratorio revisado por el cuestionario de fibrosis quística (CFQ-R) desde el inicio en la visita del día 29; y parámetros PK de los Compuestos I, II y III-d.

[00273] ***Resultados***

[00274] Como se muestra en las tablas a continuación, la administración por 4 semanas del Compuesto I en combinación triple con el Compuesto II y Compuesto III en sujetos heterocigotos para F508del y una mutación de la función mínima (F/MF) con 18 años de edad y mayores resultó en mejoras estadísticamente significativas y clínicamente carcterísticas en $ppFEV_1$ (12,2 puntos porcentuales) y cloruro en el sudor (38,1 mmol/L).

[00275] En particular, en el Día 29, hubo una mejora absoluta media en $ppVEF_1$ de +12,2 puntos porcentuales desde el inicio del estudio en aquellos pacientes que recibieron regímenes de combinación triple del Compuesto I (400 mg qd), Compuesto II (100 mg qd) y Compuesto III-d (200 mg, qd). Para aquellos que recibieron el triple placebo, hubo un cambio medio absoluto en $ppVEF_1$ de -5,0. Para aquellos en la Parte 1, el brazo "TC-high" discutido anteriormente, que recibió regímenes de combinación triple de Compuesto I (400 mg qd), Compuesto II (100 mg qd) y Compuesto III (150 mg, q12h), hubo un cambio absoluto medio en ppFEV1 de +13.3.

	Triple Placebo **N=6**	**Compuesto I (400 mg, qd)/ Compuesto II (100 mg, qd)/ Compuesto III-d (200 mg, qd)** **N=19**		**PARTE D, TC-alto – Compuesto I (400mg, qd)/ Compuesto II (100 mg, qd)/** Compuesto **III (150 mg, q12h)** **N=22**
$ppVEF_1$ al inicio del estudio; Media (SD)	53.0 (12.3)	59.8 (12.6)		59.6 (15.4)
Cambio medio absoluto dentro del grupo desde el inicio del estudio hasta el Día 29# (SE)	-5.0 (3.4)	12.2 (1.9)		13.3 (1.9)

valor-p (dentro del tratamiento)#	0,1561	<0.0001		<0.0001

 # Todos los valores p están dentro del grupo de valores p basado en modelos de efectos mixtos; Los valores expresados como 'hasta el Día 29' son el promedio de las medidas del Día 15 y del Día 29.

[00276] En el Día 29, hubo una disminución media de cloruro en el sudor de -33,6 mmol /L desde el inicio del estudio en quienes recibieron regímenes de combinación triple de Compuesto I (200 mg qd), Compuesto II (100 mg qd) y Compuesto III (150 mg, qd). Para aquellos que recibieron triple placebo, hubo una disminución absoluta media en el cloruro exudado de -2.2. Para aquellos en la Parte D, TC-high que recibieron regímenes de combinación triple de Compuesto I (200 mg qd), Compuesto II (100 mg qd) y Compuesto III (150 mg, q12h), hubo una disminución media absoluta en el cloruro exudado de -39.1.

	Triple Placebo **N=6**	**Compuesto I (400 mg, qd)/ Compuesto II (100 mg, qd)/ Compuesto III-d (200 mg, qd)** **N=19**		**PARTE D, TC-alto – Compuesto I (400 mg, qd)/ Compuesto II (100 mg, qd)/** Compuesto **III (150 mg, q12h)** **N=22**
SwCl al inicio del estudio; Media (SD)	96.6 (4.3)	101.2 (9.5)		100.7 (11.6)
Cambio medio absoluto dentro del grupo desde el inicio del estudio hasta el Día 29# (SD)	-1.3 (5,3)	-38.1 (3.0)		-51.4 (3.2)
valor-p (dentro del tratamiento)#	0,8077	<0.0001		<0.0001

 # Todos los valores p están dentro del grupo de valores p basado en modelos de efectos mixtos; los valores expresados como 'hasta el Día 29' son el promedio de las medidas del Día 15 y del Día 29.

[00277] Un criterio secundario de valoración en la combinación triple midió el cambio absoluto medio en el dominio respiratorio de CFQ-Rat Day 29 La mejora absoluta media para los pacientes que recibieron la combinación triple del compuesto III-d fue de 14,7 puntos. La mejora para quienes recibieron el triple placebo fue de -4,1 puntos. La mejora para aquellos en la Parte 1, TC-high que recibieron triple combinación con el Compuesto III fue de 21.0 puntos. Los resultados de CFQ-R reportados se basan en modelos de efectos mixtos no ajustados para la línea de base CFQR

[00278] A continuación, se proporciona una descripción general de los eventos adversos emergentes del tratamiento ("TEAE") después de 29 días.

	Triple Placebo **N=6**	**Compuesto I (400 mg, qd)/ Compuesto II (100 mg, qd)/ Compuesto III-d (200 mg, qd)** **N=19**	**PARTE D, TC-alto – Compuesto I (400 mg, qd)/ Compuesto II (100 mg, qd)/** Compuesto **III (150 mg, q12h)** **N=22**
Sujetos con cualquier TEAE	6 (100.0)	15 (78.9)	17 (77.3)
Sujetos con TEAE severos	1	3[a,b,c]	1[$]
Sujetos con TEAE graves	3	2[c,d]	0
Sujetos con TEAE que conducen a la interrupción del tratamiento.	0	1[b]	0
Sujetos con TEAE que conducen a la interrupción de los fármacos	0	2[a,b]	0

[a] laceración; y el mismo sujeto tenía erupción conducida a la interrupción
[b], vértigo, vómitos; y el mismo sujeto tenía erupción conducida a la interrupción, que luego se suspendió debido a la hipersensibilidad a los medicamentos (hinchazón de los ojos)

[c] Pirexia, disnea y dolor pleurítico.
[d] PEx y neumonía
$ Pirexia / Dolor orofaríngeo / Fractura de pie

[00279] En resumen, el régimen de combinación triple fue generalmente bien tolerado. La mayoría de los eventos adversos fueron leves o moderados. Hubo 2 interrupciones de dosis –ambas debido a erupciones cutáneas. Hubo 1 interrupción del tratamiento debido a hipersensibilidad al fármaco en uno de los sujetos que había interrumpido la dosis debido a erupción. Un total de 2 sujetos tratados con la combinación triple, incluido el Compuesto III-d, tuvieron eventos adversos graves, todos los cuales ocurrieron después del período de tratamiento de combinación triple.

[00280] <Ejemplo 10: Estudio 3 de seguridad y eficacia del Compuesto I

[00281] La seguridad y la tolerabilidad de las dosis únicas y múltiples ascendentes 10 mg-240 mg del Compuesto I solo y en combinación triple con el Compuesto II y Compuesto III (Compuesto II 100 mg qd/Compuesto III 150 mg q12h) en voluntarios en buen estado de salud se evaluaron en un estudio de forma aleatoria, doble ciego controlado con placebo.

[00282] También evaluó la seguridad y la tolerabilidad del Compuesto I como parte de una combinación triple durante dos semanas en personas con FQ de 18 años de edad y mayores que tienen una mutación F508del y una mutación de función mínima (3 en placebo y 9 en el Compuesto I 120 mg cada 12 h). En esta parte del estudio, el cloruro exudado se evaluó como un punto final adicional, y el cambio absoluto en $ppFEV_1$ se evaluó como parte del análisis de seguridad.

Selección 4 semanas	**Período de Tratamiento 2 semanas**	**Seguimiento de seguridad 3-5 semanas**
N = 9	Compuesto I + Compuesto II + Compuesto III	
N = 3	Triple Placebo	

120 mg de Compuesto I q12h / 50 mg de Compuesto II q12h / 150 mg de Compuesto III q12h

[00283] En el día 15, hubo una mejora absoluta media en $ppFEV_1$ de+9.6 puntos porcentuales desde el inicio en aquellos que recibieron el régimen de combinación triple de Compuesto I (120mg q12h), Compuesto II y Compuesto III, y una disminución media en cloruro exudado de -41.6 mmol/L. Para aquellos que recibieron placebo, hubo una

disminución absoluta media en $ppFEV_1$ de -0.4 y una disminución media en cloruro exudado de -11.0.

	Placebo N=3	**Compuesto I/Compuesto II/Compuesto III N=9***
$ppVEF_1$ al inicio del estudio; Media (SD)	44.9 (9.6)	48.0 (12.7)
Cambio medio en el Día 15 (SD)	-0.4 (1.0)	9.6 (10.0)
valor-p (dentro del tratamiento)#	0,5398	0,0304

prueba t de una muestra
* N = 8 para combo triple en el día 15

	Placebo N=3	**Compuesto I/Compuesto II/Compuesto III N=9***
cloruro exudado basal; Media (DE)	104.3 (4.9)	107.7 (10.5)
Cambio medio en el Día 15 (SD)	-11.0 (12.5)	-41.6 (10.3)
valor-p (dentro del tratamiento)#	0,2667	<0.0001

prueba t de una muestra
* N = 8 para combo triple en el día 15

[00284] A continuación se proporciona una descripción general de los eventos adversos emergentes del tratamiento ("TEAE") después de 15 días.

	Placebo N = 3 n(%)	**Compuesto I/Compuesto II/Compuesto III N = 9 n(%)**
Sujetos con cualquier TEAE	0	8 (88,9)
Sujetos con TEAE severos	0	0
Sujetos con TEAE graves	0	2 (22,2)
Sujetos con TEAE que conducen a la interrupción del tratamiento.	0	0
Sujetos con TEAE que conducen a la interrupción de los fármacos	0	0

[00285] <Ejemplo 11: Estudio 3 de seguridad y eficacia del Compuesto I

[00286] En el Estudio 3A, los siguientes brazos TC y DC se estudiarán en 100 sujetos de 12 años o más con fibrosis quística que son homocigotos para la mutación *F508del* (F/F). La duración total del estudio es de aproximadamente 16 semanas (4 semanas para la selección, seguido de 4 semanas para el Período de Preinclusión del Compuesto II/Compuesto III, seguido de 4 semanas para el Período de Tratamiento, que es seguido

por 4 semanas para el Periodo de Seguimiento de seguridad). En el período de preparación del Compuesto II/Compuesto III, todos los sujetos recibirán 100 mg de Compuesto II una vez al día (qd)/150 mg de Compuesto III cada 12 horas (q12h). Después de completar el Período de evaluación del Compuesto II/Compuesto III, los sujetos serán asignados al azar al brazo TC o al brazo placebo/DC (aproximadamente 50 pacientes en cada brazo) para el Período de Tratamiento. Los brazos de tratamiento y las dosis a evaluar se muestran en la tabla a continuación.

	Compuesto II/Compuesto III Período de evaluación			**Período de Tratamiento**			
Brazo de tratamiento	**Dosis del compuesto I**	**Dosis del compuesto II**	**Dosis del compuesto III**	**Brazo de tratamiento**	**Dosis del compuesto I**	**Dosis del compuesto II**	**Dosis del compuesto III**
Triple Combo (TC)	0 mg	100 mg qd	150 mg q12h	Triple Combo (TC)	240 mg qd	100 mg qd	150 mg q12h
Compuesto II/Compuesto III (DC)	0 mg	100 mg qd	150 mg q12h	Compuesto II/Compuesto III	0 mg	100 mg qd	150 mg q12h

[00287] El punto final primario del estudio es el cambio absoluto medio en la función pulmonar (ppFEV1) desde el inicio en la cuarta semana de tratamiento de combinación triple en comparación con los que recibieron placebo, tezacaftor e ivacaftor. Los puntos finales secundarios también se medirán en la cuarta semana e incluirán cambios en los resultados informados por los pacientes, medidos por el dominio respiratorio del Cuestionario de Fibrosis Quística revisado (CFQ-R) y el cambio en el cloruro exudado, entre otros.

[00288] En el Estudio 3B, los siguientes brazos TC y DC se estudiarán en los sujetos con fibrosis quística (FQ) que son heterocigotos para la muración del*F508del*y una mutación de MF (sujetos conF/MF). La duración total del estudio es de aproximadamente 32 semanas (4 semanas para el período de selección, seguido de 24 semanas para el Período de Tratamiento, que es seguido por 4 semanas para el período de seguimiento- de seguridad). A diferencia del estudio 3A, no hay período de ejecución en el estudio 3B. Los sujetos serán asignados al azar al brazo TC o al brazo triple placebo. Las dosis a evaluar se muestran en la tabla a continuación.

Tratamiento Brazos y Dosis			
Brazo de tratamiento	**Dosis del compuesto I**	**Dosis del compuesto II**	**Dosis del compuesto III**
TC	240 mg qd	100 mg qd	150 mg q12h
Triple placebo	0 mg	0 mg	0 mg

q12h: cada 12 horas; qd: una vez al día; TC: combinación triple

[00289] <Ejemplo 12: Estudio 4 de seguridad y eficacia del Compuesto I

[00290] Para evaluar la seguridad y la eficacia a largo plazo del Compuesto I, en el Estudio 4, los pacientes que completen el Período de tratamiento en el Estudio 3A o 3B recibirán el TC a las mismas dosis evaluadas en el Estudio 3A o 3B. La duración total del estudio es de aproximadamente 100 semanas (incluido un Período de Tratamiento de 96 semanas (sin incluir las 4 semanas para el estudio 3A o 3B) seguido de un período de seguimiento de seguridad de 4 semanas).

[00291] <Ejemplo 13: Datos toxicológicos preclínicos

[00292] Los estudios de toxicología reproductiva preclínicos del Compuesto I no mostraron hallazgos adversos notables.

[00293] Otras Modalidades

[00294] La discusión anterior divulga y describe modalidades meramente de ejemplo de esta divulgación. Un experto en la técnica reconocerá fácilmente a partir de dicha discusión y de los dibujos y reivindicaciones que acompañan, que se pueden realizar diversos cambios, modificaciones y variaciones sin apartarse del espíritu y el alcance de esta divulgación como se define en las siguientes reivindicaciones.