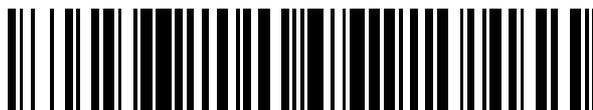


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 559 838**

51 Int. Cl.:

C07D 263/20 (2006.01)

A61K 31/421 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2008 E 08742105 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.11.2015 EP 2136637**

54 Título: **Inhibidores de proteína de transferencia de ésteres de colesterol**

30 Prioridad:

16.03.2007 US 895207 P

19.02.2008 US 29687 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

16.02.2016

73 Titular/es:

**CONCERT PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
99 Hayden Avenue, Suite 100
Lexington, MA 02421, US**

72 Inventor/es:

TUNG, ROGER

74 Agente/Representante:

ZEA CHECA, Bernabé

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 559 838 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de proteína de transferencia de ésteres de colesterol

5 Campo de la invención

[0001] La presente invención se refiere a nuevas oxazolidinonas y sus derivados, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, e hidratos de las mismas. La presente invención también proporciona composiciones que comprenden un compuesto de la presente invención y el uso de tales composiciones en métodos para el tratamiento de enfermedades y afecciones que se tratan de forma beneficiosa mediante la administración de inhibidores de proteína de transferencia de ésteres de colesterol.

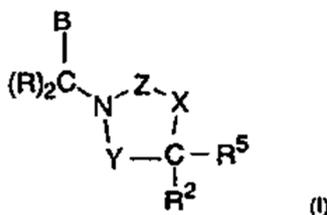
Antecedentes de la invención

15 [0002] El anacetrapib, también conocido como 2-oxazolidinona, 5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[[4'-fluoro-2'-metoxi-5'-(1-metiletil)-4-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]metil]-4-metilo, (4*S*,5*R*)-; (4*S*,5*R*)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[[4'-fluoro-2'-metoxi-5'-(propan-2-il)-4-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]metil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona; y MK-0859 modula la actividad de proteína de transferencia de ésteres de colesterol.

20 [0003] En la actualidad, el anacetrapib se encuentra en ensayos clínicos en Fase II en Estados Unidos para el tratamiento de dislipidemia (hipercolesterolemia o hiperlipidemia mixta). Se sugiere que el anacetrapib es útil en el tratamiento y prevención de enfermedad cardíaca coronaria, aterosclerosis, hipertensión, diabetes y obesidad.

25 [0004] A pesar de las actividades beneficiosas del anacetrapib, existe una continua necesidad de nuevos compuestos para tratar las enfermedades y afecciones mencionadas anteriormente.

30 [0005] La solicitud de patente internacional PCT/US2005/023775 (Merck & Co., Inc.; publicada el 9 de febrero de 2006 como documento de patente WO 2006/014413 A1) desvela compuestos que tienen las estructuras de Fórmula I, en la que B o R² es un grupo fenilo que tiene un sustituyente arilo, heterocíclico, benzoheterocíclico o benzocicloalquilo en posición *orto*, y otra posición en el anillo de cinco miembros tiene un sustituyente aromático, heterocíclico, cicloalquilo, benzoheterocíclico o benzocicloalquilo conectado directamente al anillo o unido al anillo a través de un resto de -CH₂-:



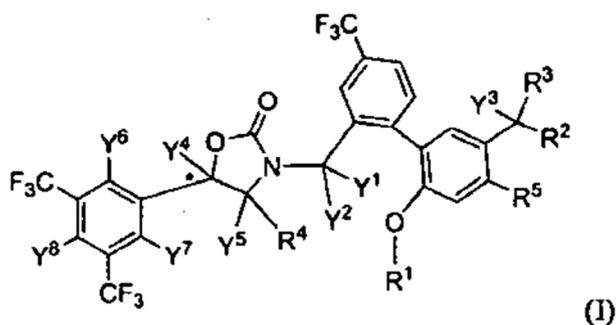
35 [0006] Estos compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables se desvelan como inhibidores de CETP útiles para elevar el colesterol HDL, para reducir el colesterol LDL, y para el tratamiento o la prevención de la aterosclerosis (resumen, tal como se publica).

40 [0007] Foster A.B., (1985), *Advances in Drug Research*, vol. 14; 1-40 describe como la sustitución del hidrógeno con deuterio puede dar como resultado el retraso de la reacción en el sitio de la sustitución (véanse las páginas 4-5). Sin embargo, Foster también continúa indicando que la deuteración en un sitio puede dar como resultado un "intercambio metabólico", mediante lo cual aumenta la tasa de otra ruta metabólica (véanse las páginas 6-8).

45 [0008] Kushner, D. J. *et al.*, (1999), *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, vol. 77(2); 79-88, proporciona una revisión de los efectos del isótopo deuterio en diversos sistemas. Aunque generalmente Kushner se refiere a la deuteración de compuestos, éste hace referencia a fármacos muy específicos e indica que el deuterio puede tener efectos diferentes dependiendo del fármaco. Algunos ejemplos habituales proporcionados por Kushner muestran que la deuteración de ciertos compuestos en un sitio dado en la molécula puede conducir a un efecto del isótopo en ese sitio en particular. Kushner, al igual que Foster (mencionado anteriormente), también indica que el intercambio metabólico puede conducir a otra ruta de metabolismo del fármaco (véase el Resumen).

Resumen de la Invención

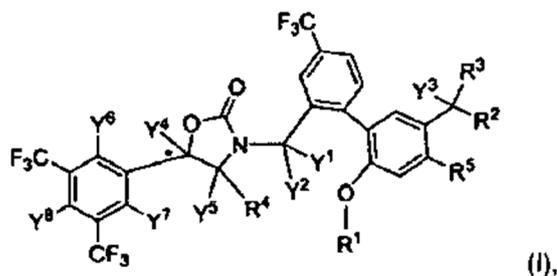
55 [0009] La solicitud describe un compuesto de Fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada Y se selecciona independientemente entre hidrógeno y deuterio, cada uno de R¹, R², y R³ se selecciona independientemente entre CH₃, CH₂D, CHD₂, y CD₃, R⁴ se selecciona entre H, CH₃, CH₂D, CHD₂, y CD₃, R⁵ se selecciona entre H y F, y la estereoquímica en * es cualquiera de (R) o (S), en la que cuando cada uno de R¹, R², y R³ es CH₃, y R⁴ se selecciona entre H y CH₃, entonces al menos un Y es deuterio.

[0010] Una realización de la invención es un compuesto de Fórmula I:

10



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

- 15 cada Y se selecciona independientemente entre hidrógeno y deuterio;
 R¹ es CD₃;
 cada uno de R² y R³ se selecciona independientemente entre CH₃, CH₂D, CHD₂, y CD₃;
 R⁴ se selecciona entre H y F; y
 la estereoquímica en * es cualquiera de (R) o (S),
 20 en la que cada átomo designado como deuterio tiene un factor de enriquecimiento isotópico mínimo de al menos aproximadamente 3000.

[0011] En una realización de la invención, R¹ es CD₃, R⁴ se selecciona entre H y CH₃, -CY³(R²)(R³) se selecciona entre -CH(CH₃)₂, -CD(CD₃)₂, -CD(CH₂D)CH₃, e Y⁴, Y⁵, Y⁶, Y⁷ e Y⁸ son simultáneamente hidrógeno.

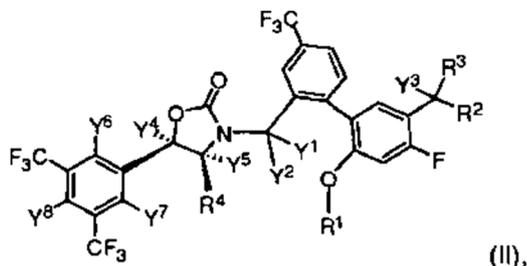
25

[0012] En otra realización de la invención, en la que R¹ es CD₃, R⁴ se selecciona entre H y CH₃, -CY³(R²)(R³) se selecciona entre -CH(CH₃)₂, -CD(CD₃)₂, -CD(CH₂D)CH₃, e Y⁴, Y⁵, Y⁶, Y⁷ e Y⁸ son simultáneamente hidrógeno, R⁴ es (S)-CH₃, R⁵ es F, Y¹ e Y² son los mismos, la estereoquímica en * es (R), y el compuesto se selecciona entre el grupo de compuestos que se exponen en la tabla que sigue a continuación:

30

Comp N°	Y ¹ e Y ²	Y ³	R ²	R ³
101	H	H	CH ₃	CH ₃
110	D	H	CH ₃	CH ₃
117	H	D	CH ₂ D	CH ₃
125	H	D	CD ₃	CD ₃
158	H	D	CH ₃	CH ₃
159	D	D	CH ₃	CH ₃
160	D	D	CD ₃	CD ₃
161	H	H	CD ₃	CD ₃
162	D	H	CD ₃	CD ₃

[0013] La invención también proporciona un compuesto de Fórmula II:



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

cada Y se selecciona independientemente entre hidrógeno y deuterio;

R¹ es CD₃; y

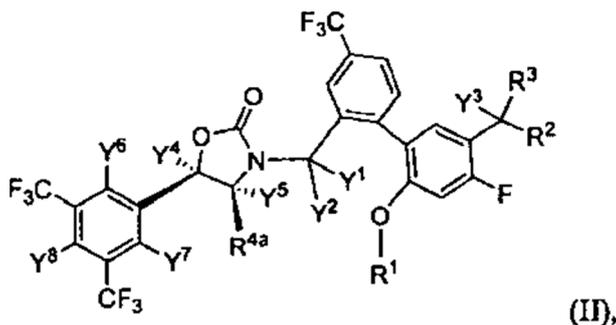
en la que R⁴ es R^{4a} y cada uno de R², R³ y R^{4a} se selecciona independientemente entre CH₃, CH₂D, CHD₂ y CD₃;

10 en la que cada átomo designado como deuterio tiene un factor de enriquecimiento isotópico mínimo de al menos aproximadamente 3000.

[0014] Algunas realizaciones adicionales incluyen compuestos de Fórmula II en la que R² y R³ son los mismos, o en la

15 que R^{4a} es CH₃ y R² y R³ son los mismos, y/o en la que Y¹ e Y² son los mismos e Y⁶, Y⁷ e Y⁸ son los mismos, y/o en la que Y⁴ e Y⁵ son los mismos e Y⁶, Y⁷ e Y⁸ son los mismos.

[0015] En el presente documento también se describe un compuesto de Fórmula II:



20

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada Y se selecciona independientemente entre hidrógeno y deuterio, y cada R se selecciona independientemente entre CH₃, CH₂D, CHD₂, y CD₃, en la que, cuando cada uno de R e CH₃, al menos un Y es deuterio.

25 [0016] En el presente documento se describe un compuesto de Fórmula II, en la que cada R se selecciona independientemente entre CH₃ y CD₃.

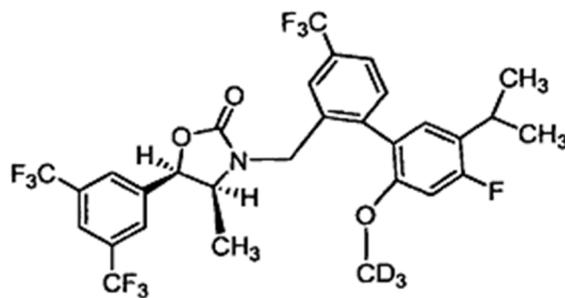
[0017] En el presente documento también se describe un compuesto de Fórmula II, seleccionado entre el grupo de

30 de los cuales, los compuestos 178-185 y 201-208 son compuestos de la invención.

Comp N°	Y ¹ e Y ²	Y ³	Y ⁴ e Y ⁵	R ¹	R ² y R ³	R ^{4a}
163	H	H	H	CH ₃	CD ₃	CH ₃
164	H	D	H	CH ₃	CD ₃	CH ₃
165	D	H	H	CH ₃	CD ₃	CH ₃
166	D	D	H	CH ₃	CD ₃	CH ₃
167	H	H	H	CH ₃	CD ₃	CD ₃
168	H	D	H	CH ₃	CD ₃	CD ₃
169	D	H	H	CH ₃	CD ₃	CD ₃
170	D	D	H	CH ₃	CD ₃	CD ₃
171	H	H	H	CH ₃	CH ₃	CD ₃

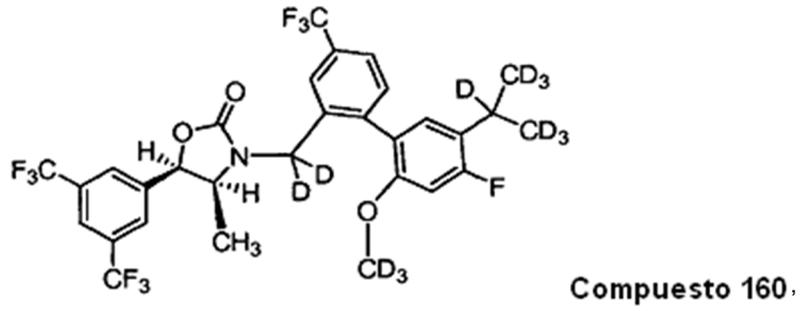
Comp N°	Y ¹ e Y ²	Y ³	Y ⁴ e Y ⁵	R ¹	R ² y R ³	R ^{4a}
172	H	D	H	CH ₃	CH ₃	CD ₃
173	D	H	H	CH ₃	CH ₃	CD ₃
174	D	D	H	CH ₃	CH ₃	CD ₃
175	H	D	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃
176	D	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃
177	D	D	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃
178	H	H	H	CD ₃	CD ₃	CD ₃
179	H	D	H	CD ₃	CD ₃	CD ₃
180	D	H	H	CD ₃	CD ₃	CD ₃
181	D	D	H	CD ₃	CD ₃	CD ₃
182	H	H	H	CD ₃	CH ₃	CD ₃
183	H	D	H	CD ₃	CH ₃	CD ₃
184	D	H	H	CD ₃	CH ₃	CD ₃
185	D	D	H	CD ₃	CH ₃	CD ₃
186	H	H	D	CH ₃	CD ₃	CH ₃
187	H	D	D	CH ₃	CD ₃	CH ₃
188	D	H	D	CH ₃	CD ₃	CH ₃
189	D	D	D	CH ₃	CD ₃	CH ₃
190	H	H	D	CH ₃	CD ₃	CD ₃
191	H	D	D	CH ₃	CD ₃	CD ₃
192	D	H	D	CH ₃	CD ₃	CD ₃
193	D	D	D	CH ₃	CD ₃	CD ₃
194	H	H	D	CH ₃	CH ₃	CD ₃
195	H	D	D	CH ₃	CH ₃	CD ₃
196	D	H	D	CH ₃	CH ₃	CD ₃
197	D	D	D	CH ₃	CH ₃	CD ₃
198	H	D	D	CH ₃	CH ₃	CH ₃
199	D	H	D	CH ₃	CH ₃	CH ₃
200	D	D	D	CH ₃	CH ₃	CH ₃
201	H	H	D	CD ₃	CD ₃	CD ₃
202	H	D	D	CD ₃	CD ₃	CD ₃
203	D	H	D	CD ₃	CD ₃	CD ₃
204	D	D	D	CD ₃	CD ₃	CD ₃
205	H	H	D	CD ₃	CH ₃	CD ₃
206	H	D	D	CD ₃	CH ₃	CD ₃
207	D	H	D	CD ₃	CH ₃	CD ₃
208	D	D	D	CD ₃	CH ₃	CD ₃

[0018] En ciertas realizaciones de la invención, el compuesto de Fórmula II se selecciona entre

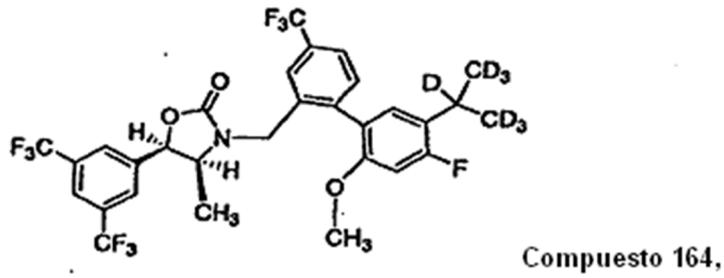
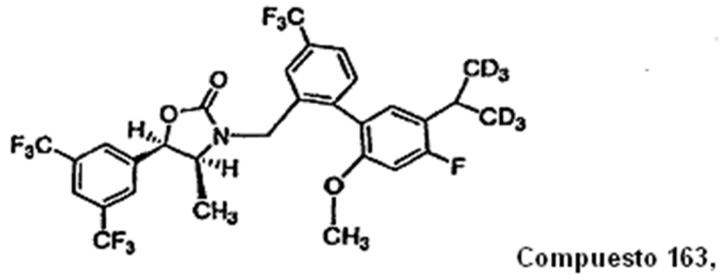


Compuesto 101.

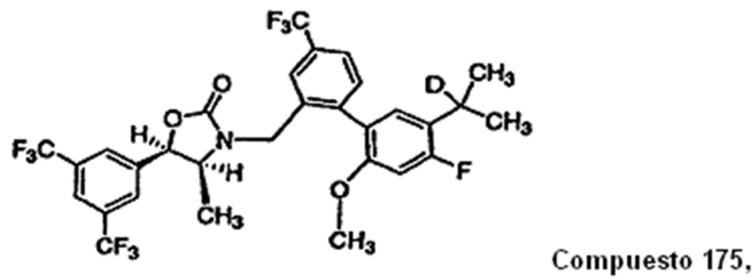
y



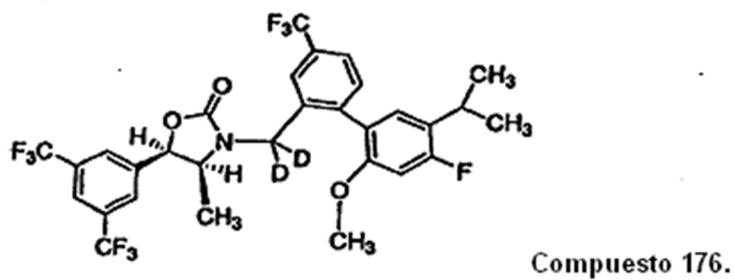
5 [0019] La solicitud también describe un compuesto de fórmula II seleccionado entre:



10



y



15

[0020] En los compuestos de la invención, cualquier átomo no designado como deuterio está presente en su abundancia isotópica natural.

5 **[0021]** La invención también proporciona una composición sin pirógenos que comprende un compuesto de la invención y un vehículo aceptable. En tal composición formulada para administración farmacéutica, el vehículo es un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 **[0022]** En una realización de la invención, la composición comprende adicionalmente un segundo agente terapéutico útil en el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección seleccionada entre arteriosclerosis, aterosclerosis, enfermedad vascular periférica, dislipidemia, obesidad, hipertensión, diabetes, y angina. Tales segundos agentes terapéuticos incluyen, pero no se limitan a, un inhibidor de la HMG CoA reductasa, un bloqueador de los canales de calcio, un antagonista de la angiotensina A-II, un inhibidor que convierten la angiotensina, un bloqueador alfa-adrenérgico, un bloqueador beta-adrenérgico, un diurético, y un antagonista del cannabinoide CB1. En una
15 realización, el segundo agente terapéutico es la atorvastatina.

[0023] La invención proporciona un método *in vitro* para modular la actividad de proteína de transferencia de ésteres de colesterol en una célula, que comprende poner en contacto la célula con un compuesto de Fórmula I o Fórmula II.

20 **[0024]** La invención también proporciona un uso médico para el tratamiento de un paciente que padece o es susceptible a una enfermedad o afección seleccionada entre hipercolesterolemia, arteriosclerosis, aterosclerosis, enfermedad vascular periférica, hiperlipidemia, dislipidemia, obesidad, hipertensión, diabetes, y angina que comprende la etapa de administrar al paciente una composición que comprende un compuesto de Fórmula I o Fórmula II y un vehículo aceptable. En una realización de la invención, el paciente padece o es susceptible a la
25 dislipidemia

[0025] Un compuesto de la invención se puede administrar con un segundo agente terapéutico útil en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o afección seleccionada entre arteriosclerosis, aterosclerosis, enfermedad vascular periférica, dislipidemia, obesidad, hipertensión, diabetes, y angina. El segundo agente terapéutico se puede
30 seleccionar entre un inhibidor de la HMG CoA reductasa, un bloqueador de los canales de calcio, un antagonista de la angiotensina A-II, un inhibidor de conversión de la angiotensina, un bloqueador alfa-adrenérgico, un bloqueador beta-adrenérgico, un diurético, y un antagonista del cannabinoide CB1. En particular, el segundo agente terapéutico puede ser la atorvastatina cuando el paciente padece o es susceptible a la dislipidemia.

35 Descripción detallada de la invención

[0026] Los términos "mejorar" y "tratar" se usan indistintamente e incluyen tratamiento tanto terapéutico como profiláctico. Ambos términos significan reducir, suprimir, atenuar, disminuir, detener, o estabilizar el desarrollo o la evolución de una enfermedad (por ejemplo, una enfermedad o trastorno mencionados en el presente documento).

40 **[0027]** "Enfermedad" hace referencia a cualquier afección o trastorno que daña o interfiere con la función normal de una célula, tejido u órgano.

[0028] Se reconocerá que en un compuesto sintetizado se produce alguna variación de la abundancia isotópica natural dependiendo del origen de los materiales químicos usados en la síntesis. Por lo tanto, una preparación de anacetrapib contendrá de forma inherente cantidades pequeñas de isotopólogos deuterados. La concentración de hidrógeno e isótopos de carbono estables abundantes de forma natural, a pesar de esta variación, es pequeña y no material en comparación con el grado de situación isotópica estable de los compuestos de la presente invención. Véase, por ejemplo, Wada, E. *et al.*, Seikagaku 1994, 66: 15; Ganes, L.Z. *et al.*, Comp. Biochem. Physiol. Mol. Integr. Physiol.
50 1998, 119: 725. En un compuesto de la presente invención, cuando se designa que una posición en particular tiene deuterio, se entiende que la abundancia del deuterio en esa posición es básicamente mayor que la abundancia natural del deuterio, que es de un 0,015 %. Una posición designada como que tiene deuterio tiene un factor de enriquecimiento isotópico mínimo de al menos aproximadamente 3000 (incorporación de deuterio de un 45 %) en cada átomo designado como deuterio en dicho compuesto.

55 **[0029]** La expresión "factor de enriquecimiento isotópico", como se usa en el presente documento, se refiere a la proporción entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado.

[0030] En otras realizaciones, un compuesto de la presente invención tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos aproximadamente 3500 (incorporación de deuterio de un 52,5 % en cada átomo de deuterio designado), al menos aproximadamente 4000 (incorporación de deuterio de un 60%), al menos aproximadamente 4500 (incorporación de deuterio de un 67,5 %), al menos aproximadamente 5000 (incorporación de deuterio de un 75 %), al menos aproximadamente 5500 (incorporación de deuterio de un 82,5 %), al menos aproximadamente 6000 (incorporación de deuterio de un 90 %), al menos aproximadamente 6333,3 (incorporación de deuterio de un 95 %), al menos aproximadamente 6466,7 (incorporación de deuterio de un 97 %), al
65 menos aproximadamente 6600 (incorporación de deuterio de un 99 %), o al menos aproximadamente 6633,3

(incorporación de deuterio de un 99,5 %).

[0031] En los compuestos de la presente invención, cualquier átomo no designado de forma específica como un isótopo particular hace referencia a la representación de cualquier isótopo estable de ese átomo. A menos que se indique de otro modo, cuando una posición se designa de forma específica como "H" o "hidrógeno," se entiende que la posición tiene hidrógeno en su composición isotópica de abundancia natural.

[0032] El término "isotópologo" se refiere a una especie que difiere de un compuesto específico de la presente invención solamente en la composición isotópica del mismo.

[0033] El término "compuesto", como se usa en el presente documento, también pretende incluir cualquier sal, solvato o hidrato del mismo.

[0034] Una sal de un compuesto de la presente invención se forma entre un ácido y un grupo básico del compuesto, tal como un grupo funcional amino, o una base y un grupo ácido del compuesto, tal como un grupo funcional carboxilo. De acuerdo con otra realización, el compuesto es una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

[0035] La expresión "farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a un componente, es decir, dentro del alcance del criterio médico sensato, Adecuado para uso en contacto con los tejidos de los seres humanos y otros mamíferos sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica excesivas y similares, y son proporcionales con una relación razonable de beneficio/riesgo. Una "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier sal no tóxica que, después de su administración a un receptor, es capaz de proporcionar, ya sea directa o indirectamente, un compuesto de la presente invención. Un "contraión farmacéuticamente aceptable" es una porción iónica de una sal que no es tóxica cuando se libera de la sal después de su administración a un receptor.

[0036] Algunos ácidos usados normalmente para formar sales farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos, tales como disulfuro de hidrógeno, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, así como ácidos orgánicos tales como ácido para-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido tartárico, ácido bitartárico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido besílico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido fórmico, ácido glutámico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido para-bromofenilsulfónico, ácido carbónico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzoico y ácido acético, así como ácidos inorgánicos u orgánicos relacionados. Por lo tanto, tales sales farmacéuticamente aceptables incluyen sulfato, piro sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromuro, yoduro, acetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formiato, isobutirato, caprato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, butino-1,4-dioato, hexino-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, tereftalato, sulfonato, sulfonato de xileno, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato, β -hidroxibutirato, glicolato, maleato, tartrato, metanosulfonato, propanosulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, mandelato y otras sales. En una realización, las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen las formadas con ácidos minerales tales como ácido clorhídrico y ácido bromhídrico, y en especial las formadas con ácidos orgánicos tales como ácido maleico.

[0037] Como se usa en el presente documento, el término "hidrato" se refiere a un compuesto que incluye adicionalmente una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unida mediante fuerzas intermoleculares no covalentes.

[0038] Como se usa en el presente documento, el término "solvato" se refiere a un compuesto que incluye adicionalmente una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de disolvente tal como agua, acetona, etanol, metanol, diclorometano, 2-propanol, o similares, unida mediante fuerzas intermoleculares no covalentes.

[0039] Los compuestos de la presente invención pueden contener un átomo de carbono asimétrico, por ejemplo, como resultado de sustitución de deuterio o de otro modo. como tal, los compuestos de la presente invención pueden existir ya sea como enantiómeros individuales, o mezclas de los dos enantiómeros. Por consiguiente, un compuesto de la presente invención incluirá ambas mezclas racémicas, y también los estereoisómeros individuales respectivos que están básicamente libres de cualquier otro posible estereoisómero. La expresión "básicamente libre de otros estereoisómeros", como se usa en el presente documento, se refiere a que está presente menos de un 25 % de otros estereoisómeros, preferentemente menos de un 10 % de otros estereoisómeros, más preferentemente menos de un 5 % de otros estereoisómeros y lo más preferentemente menos de un 2 % de otros estereoisómeros, o menos de un 1 % de otros estereoisómeros. En la técnica se conocen bien algunos métodos para obtener o sintetizar un enantiómero individual para un compuesto dado y se pueden aplicar como practicables a compuestos finales o a materiales de partida o compuestos intermedios.

[0040] El término "compuestos estables", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que poseen una estabilidad suficiente para permitir su fabricación y que mantienen la integridad del compuesto durante un periodo de tiempo suficiente para ser útiles para los fines que se detallan en el presente documento (por ejemplo, formulación

en productos terapéuticos, compuestos intermedios para uso en la producción de compuestos terapéuticos, compuestos intermedios que se pueden aislar o almacenar, para tratar una enfermedad o afección que responde a agentes terapéuticos).

5 **[0041]** Tanto "²H" como "D" se refieren al deuterio.

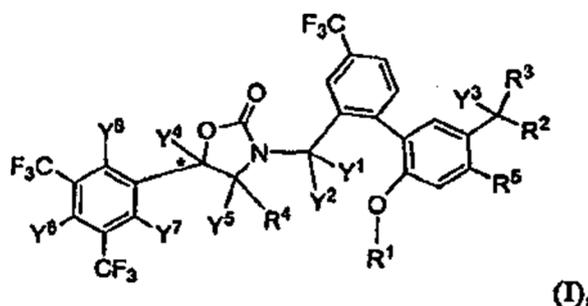
[0042] "Estereoisómero" se refiere tanto a enantiómeros como a diastereómeros.

10 **[0043]** A través de toda la presente memoria descriptiva, se puede hacer referencia a una variable de forma general (por ejemplo, "cada R") o se puede hacer referencia a ella de forma específica (por ejemplo, R¹, R², R³, etc.). A menos que se indique de otro modo, cuando se hace referencia a una variable de forma general, se pretende incluir todas las realizaciones específicas de esa variable en particular.

Compuestos terapéuticos

15

[0044] La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I:



(I),

20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

cada Y se selecciona independientemente entre hidrógeno y deuterio; R¹ es CD₃;
 cada uno de R² y R³ se selecciona independientemente entre CH₃, CH₂D, CHD₂, y CD₃;

25

R⁴ se selecciona entre H, CH₃, CH₂D, CHD₂, y CD₃;

R⁵ se selecciona entre H y F;

la estereoquímica en "*" es (S) o (R); y

en la que cada átomo designado como deuterio tiene un factor de enriquecimiento isotópico mínimo de al menos 3000.

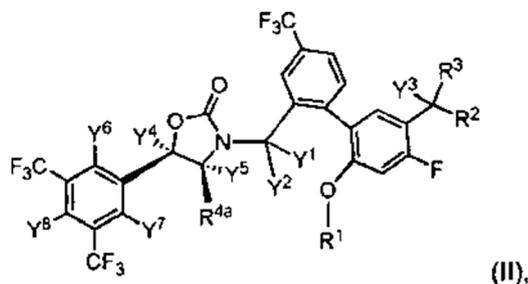
30 **[0045]** En ciertas realizaciones de la invención, en un compuesto de Fórmula I R¹ es CD₃, R⁴ se selecciona entre H y CH₃; -CY³(R²)(R³) se selecciona entre -CH(CH₃)₂, -CD(CD₃)₂, -CD(CH₂D)CH₃; e Y⁴, Y⁵, Y⁶, Y⁷ e Y⁸ son simultáneamente hidrógeno.

35 **[0046]** En otra realización de la invención, el compuesto es un compuesto de Fórmula I, en la que R¹ es CD₃; R⁴ es (S)-CH₃; R⁵ es F; Y¹ e Y² son los mismos; la estereoquímica en * es (R); Y⁴, Y⁵, Y⁶, Y⁷ e Y⁸ son simultáneamente hidrógeno; y el compuesto se selecciona entre uno cualquiera de los compuestos (Comp) que se establecen en la Tabla 1.

Tabla 1: Realizaciones a modo de Ejemplo de Fórmula I

Comp N°	Y ¹ e Y ²	Y ³	R ²	R ³
101	H	H	CH ₃	CH ₃
110	D	H	CH ₃	CH ₃
117	H	D	CH ₂ D	CH ₃
125	H	D	CD ₃	CD ₃
158	H	D	CH ₃	CH ₃
159	D	D	CH ₃	CH ₃
160	D	D	CD ₃	CD ₃
161	H	H	CD ₃	CD ₃
162	D	H	CD ₃	CD ₃

40 **[0047]** En otras realizaciones, la invención proporciona un compuesto de Fórmula II:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

5

cada Y se selecciona independientemente entre hidrógeno y deuterio;

R¹ es CD₃; y

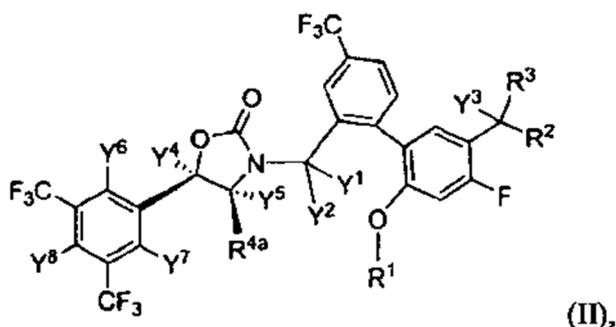
cada uno de R², R³ y R^{4a} se selecciona independientemente entre CH₃, CH₂D, CHD₂ y CD₃;

10 en la que cada átomo designado como deuterio tiene un factor de enriquecimiento isotópico mínimo de al menos aproximadamente 3000.

[0048] Las realizaciones adicionales incluyen compuestos de Fórmula II en la que R² y R³ son los mismos, o en la que R^{4a} es CH₃ y R² y R³ son los mismos, y/o en la que Y¹ e Y² son los mismos e Y⁶, Y⁷ e Y⁸ son los mismos, y/o en la que Y⁴ e Y⁵ son los mismos e Y⁶, Y⁷ e Y⁸ son los mismos.

15

[0049] En el presente documento se describe un compuesto de Fórmula II:



20 o una sal, hidrato o solvato del mismo, en la que:

cada Y se selecciona independientemente entre hidrógeno y deuterio; y

cada uno de R se selecciona independientemente entre CH₃, CH₂D, CHD₂, y CD₃;

25 en la que cuando cada uno de R es CH₃, al menos un Y es deuterio.

[0050] En el presente documento también se describen compuestos de Fórmula II en la que:

30 a) cada R se selecciona independientemente entre CH₃ y CD₃;

b) R¹ es CD₃;

c) R² y R³ son los mismos;

d) R^{4a} es CH₃;

e) Y¹ e Y² son los mismos;

f) Y⁴ e Y⁵ son los mismos; o

35 g) Y⁶, Y⁷ e Y⁸ son los mismos.

[0051] En el presente documento se describe un compuesto de Fórmula I que tiene las características que se establecen en al menos dos de a) a g).

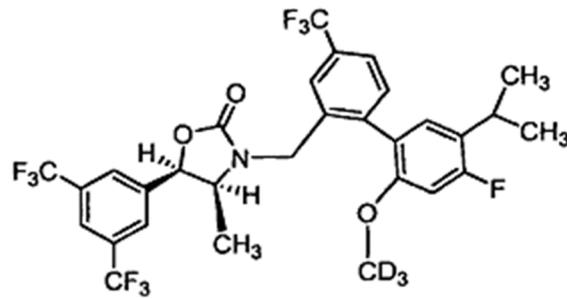
40 [0052] En el presente documento también se describe un compuesto un compuesto de Fórmula II, en la que R² y R³ son los mismos; Y¹ e Y² son los mismos; Y⁴ e Y⁵ son los mismos; Y⁶, Y⁷ e Y⁸ son simultáneamente hidrógeno; y el compuesto se selecciona entre uno cualquiera de los compuestos (Comp) que se establecen en la Tabla 2.

Tabla 2: Realizaciones a modo de Ejemplo de Fórmula II						
Comp	Y ¹ e Y ²	Y ³	Y ⁴ e Y ⁵	R ¹	R ² y R ³	R ^{4a}
163	H	H	H	CH ₃	CD ₃	CH ₃
164	H	D	H	CH ₃	CD ₃	CH ₃
165	D	H	H	CH ₃	CD ₃	CH ₃
166	D	D	H	CH ₃	CD ₃	CH ₃
167	H	H	H	CH ₃	CD ₃	CD ₃
168	H	D	H	CH ₃	CD ₃	CD ₃
169	D	H	H	CH ₃	CD ₃	CD ₃
170	D	D	H	CH ₃	CD ₃	CD ₃
171	H	H	H	CH ₃	CH ₃	CD ₃
172	H	D	H	CH ₃	CH ₃	CD ₃
173	D	H	H	CH ₃	CH ₃	CD ₃
174	D	D	H	CH ₃	CH ₃	CD ₃
175	H	D	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃
176	D	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃
177	D	D	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃
178	H	H	H	CD ₃	CD ₃	CD ₃
179	H	D	H	CD ₃	CD ₃	CD ₃
180	D	H	H	CD ₃	CD ₃	CD ₃
181	D	D	H	CD ₃	CD ₃	CD ₃
182	H	H	H	CD ₃	CH ₃	CD ₃
183	H	D	H	CD ₃	CH ₃	CD ₃
184	D	H	H	CD ₃	CH ₃	CD ₃
185	D	D	H	CD ₃	CH ₃	CD ₃
186	H	H	D	CH ₃	CD ₃	CH ₃
187	H	D	D	CH ₃	CD ₃	CH ₃
188	D	H	D	CH ₃	CD ₃	CH ₃
189	D	D	D	CH ₃	CD ₃	CH ₃
190	H	H	D	CH ₃	CD ₃	CD ₃
191	H	D	D	CH ₃	CD ₃	CD ₃
192	D	H	D	CH ₃	CD ₃	CD ₃
193	D	D	D	CH ₃	CD ₃	CD ₃
194	H	H	D	CH ₃	CH ₃	CD ₃

Tabla 2: Realizaciones a modo de Ejemplo de Fórmula II						
Comp	Y ¹ e Y ²	Y ³	Y ⁴ e Y ⁵	R ¹	R ² y R ³	R ^{4a}
195	H	D	D	CH ₃	CH ₃	CD ₃
196	D	H	D	CH ₃	CH ₃	CD ₃
197	D	D	D	CH ₃	CH ₃	CD ₃
198	H	D	D	CH ₃	CH ₃	CH ₃
199	D	H	D	CH ₃	CH ₃	CH ₃
200	D	D	D	CH ₃	CH ₃	CH ₃
201	H	H	D	CD ₃	CD ₃	CD ₃
202	H	D	D	CD ₃	CD ₃	CD ₃
203	D	H	D	CD ₃	CD ₃	CD ₃
204	D	D	D	CD ₃	CD ₃	CD ₃
205	H	H	D	CD ₃	CH ₃	CD ₃
206	H	D	D	CD ₃	CH ₃	CD ₃
207	D	H	D	CD ₃	CH ₃	CD ₃
208	D	D	D	CD ₃	CH ₃	CD ₃

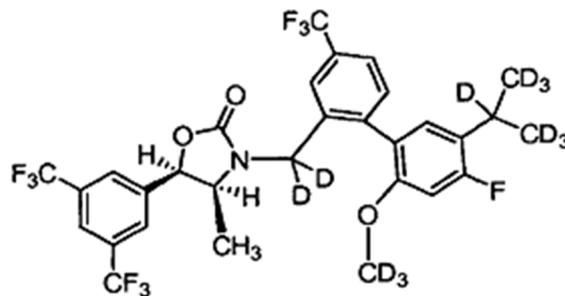
[0053] Será evidente que los Compuestos N^{os} 101, 110, 125, 158, 159, 160, 161 y 162 de la Tabla 1 también son compuestos de Fórmula II y se han omitido de la Tabla 2 en beneficio de la claridad y para evitar la redundancia. Los Compuestos 101, 110, 125 y 158 a 162 de la Tabla 1 y los compuestos 178 a 185 y 201 a 208 de la Tabla 2 son 5 compuestos de la invención.

[0054] En una realización más específica, el compuesto de la presente invención se selecciona entre:



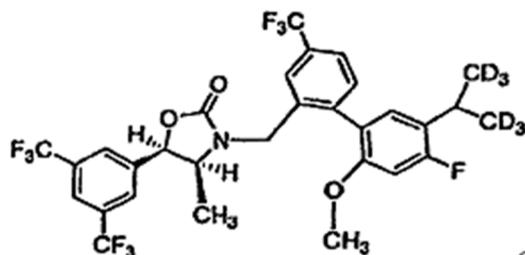
Compuesto 101

10
y



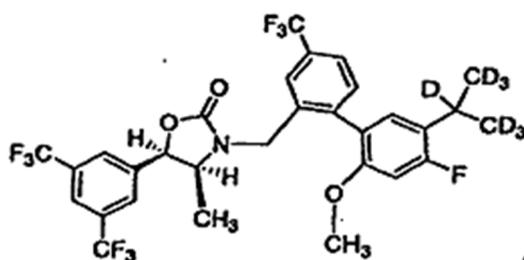
Compuesto 160

[0055] También se describe un compuesto seleccionado entre:

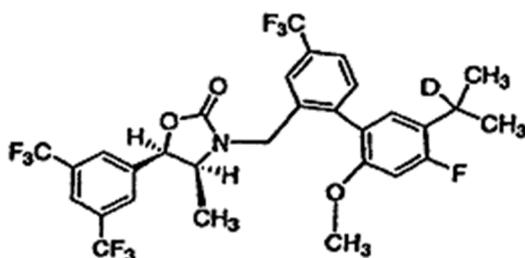


Compuesto 163,

5



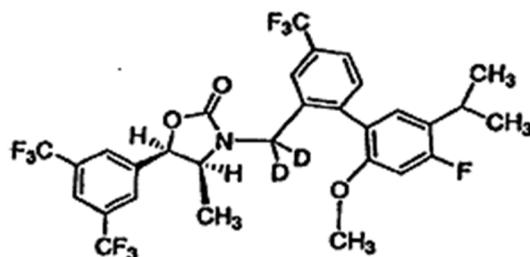
Compuesto 164,



Compuesto 175,

10

y



Compuesto 176.

15 [0056] En otro conjunto de realizaciones, cualquier átomo no designado como deuterio en cualquiera de las realizaciones que se han expuesto anteriormente está presente en su abundancia isotópica natural.

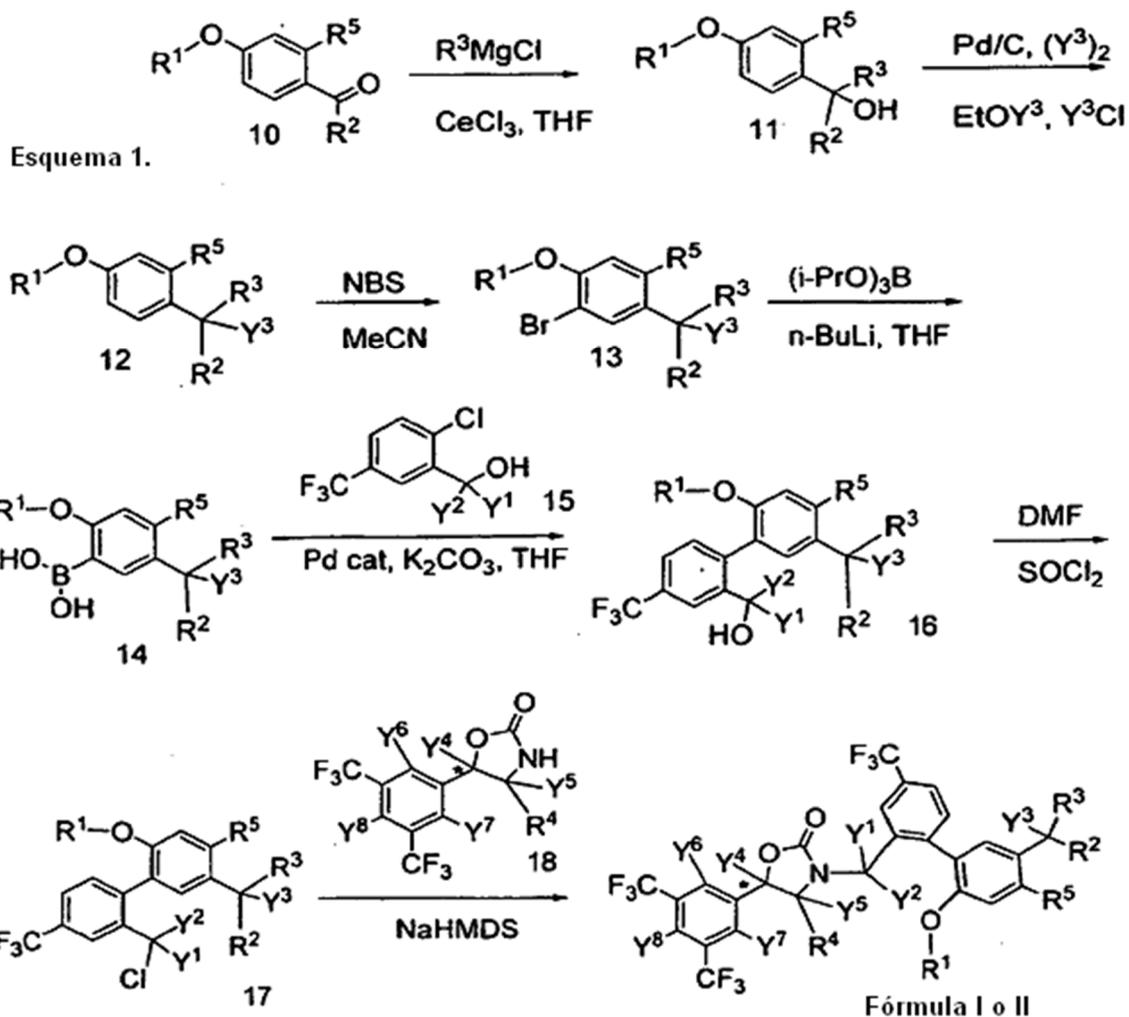
[0057] La síntesis de los compuestos de Fórmulas I y II la pueden conseguir fácilmente los químicos de síntesis con una experiencia habitual. Por ejemplo, en la Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 2006/0040999 y en la publicación de PCT W02007/005572, se desvelan procedimientos y compuestos intermedios relevantes.

[0058] Tales métodos pueden realizar utilizando los reactivos y/o compuestos intermedios correspondientes deuterados y opcionalmente otros que contienen isótopos para sintetizar los compuestos que se describen en el presente documento, o aplicando protocolos de síntesis convencionales conocidos en la técnica para la introducción de átomos isotópicos a una estructura química.

25

Síntesis a modo de ejemplo

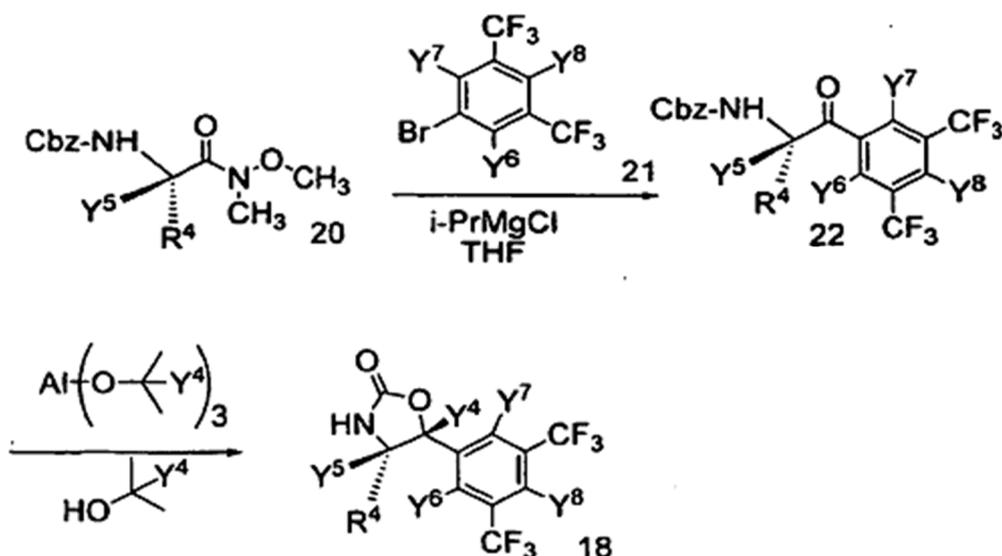
[0059] Un método conveniente para sintetizar compuestos de Fórmula I o II se representa en el Esquema 1.



[0060] Una 1-(4-hidroxifenil)etanona **10** apropiadamente deuterada se reduce al alcohol **11** correspondiente usando un cloruro de metil magnesio apropiadamente deuterado y $CeCl_3$. El alcohol **11** se hidrogena al anisol **12** sobre un catalizador de paladio/carbono en presencia de hidrógeno o deuterio gaseoso. A continuación, el anisol **12** se broma con NBS para producir bromuro de arilo **13**, que a continuación se convierte en el compuesto intermedio de ácido borónico **14** mediante tratamiento con borato de tri-isopropilo. A continuación, el ácido borónico **14** se acopla con un (2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)metanol **15** apropiadamente deuterado usando una reacción de acoplamiento de Suzuki para producir el compuesto intermedio de diarilo **16**. El compuesto intermedio de diarilo se clora con cloruro de tionilo para producir el compuesto intermedio **17**. A continuación, el compuesto intermedio **17** se alquila con el reactivo de oxazolidinona **18** para producir un compuesto de Fórmula I o II.

[0061] La síntesis del reactivo de oxazolidinona **18** se muestra en el Esquema 2.

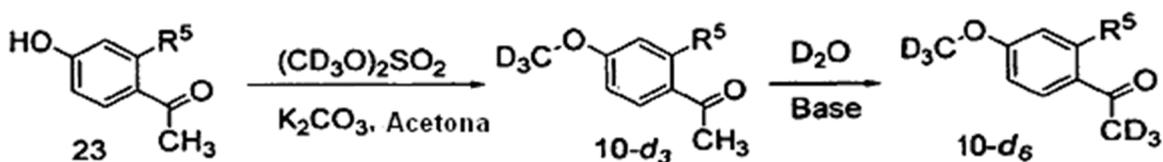
Esquema 2



[0062] La amida de Weinreb **20** se sintetiza a partir de la CBZ-L-alanina o la CBZ-L-glicina disponibles en el mercado (el enantiómero de **20** se obtiene usando la CBZ-D-alanina o la CBZ-D-glicina disponibles en el mercado), HOBT-hidrato y sal de HCl de amina de Weinreb tal como se describe en la publicación de PCT W02007005572. La amida **20** se combina con el 3,5-bis(trifluorometil)bromobenceno **21** para producir la cetona **22**, que a continuación se reduce al reactivo de oxazolidinona quiral **18** usando Al(O-*i*-Pr)₃, tal como se describe en la aplicación de PCT W02007005572. La incorporación de deuterio para Y⁴ se puede realizar llevando a cabo la reacción de Meerwein-Ponndorf-Verley usando reactivos deuterados tal como se desvela en Williams, ED *et al.*, JACS 1953, 75: 2404-2407.

[0063] Una 1-(4-hidroxifenil)etanona **10** apropiadamente deuterada se produce de acuerdo con el Esquema 3.

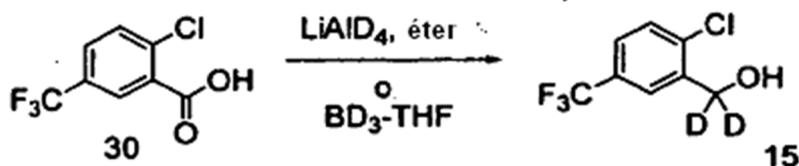
Esquema 3.



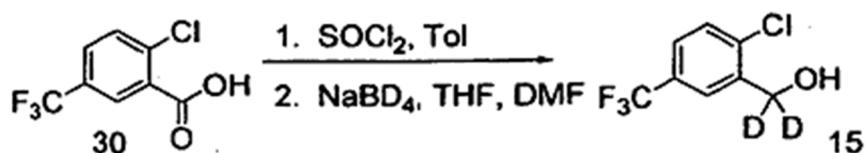
[0064] La 1-(4-hidroxifenil)etanona **23** o la 1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)etanona **23** se deuterometila por reacción con sulfato de d₆-dimetilo y carbonato potásico en acetona para producir la 1-(4-d₃-metoxifenil)etanona **10-d₃** correspondiente, que se puede deutar adicionalmente con D₂O en base para formar la 1-(4-d₃-metoxifenil)-d₃-etanona **10-d₆** correspondiente.

[0065] Un (2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)metanol **15** apropiadamente deuterado se puede producir a partir del ácido **30** correspondiente mediante uno de los Esquemas 4A o 4B.

Esquema 4A.



Esquema 4B.

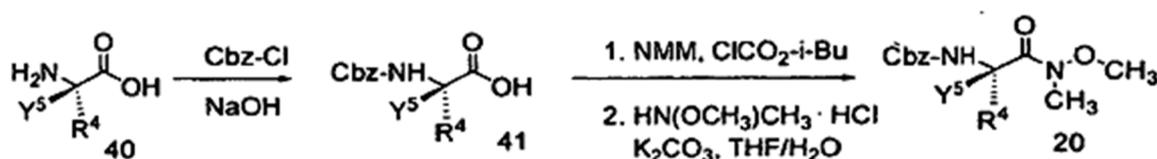


[0066] En el Esquema 4A, el ácido 2-cloro-5-(trifluorometil)benzoico **30** se reduce con deuteruro de litio y aluminio en éter o BD_3 -THF para producir (2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)- d_2 -metanol **11** usando el procedimiento que se desvela en 5 *Angew Chemie Intl Ed* 2007, 46 (10): 1719-1722; o *Bioorg Med Chem* 2006, 14 (22): (7625-7651).

[0067] En el Esquema 4B, el ácido 2-cloro-5-(trifluorometil)benzoico **30** se trata con cloruro de sulfonilo en tolueno, seguido de reducción con borodeuteruro sódico en THF y DMF para producir (2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)- d_2 -metanol **11** usando el procedimiento que se desvela en *Org Lett* 2007, 9 (14): 2649-2651.

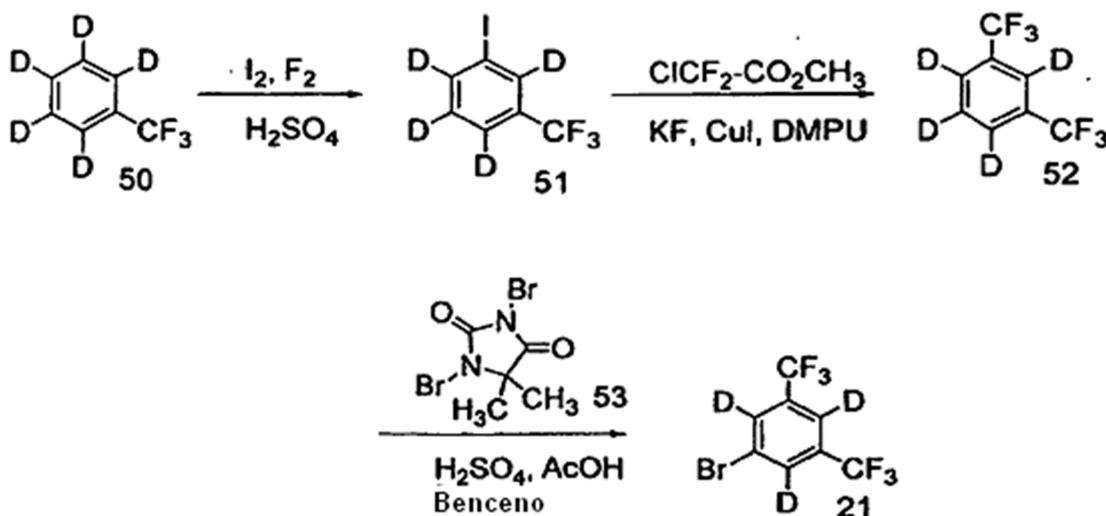
10

Esquema 5



[0068] En el Esquema 5, se muestra una ruta de síntesis para análogos deuterados del compuesto **20**. Los análogos deuterados de L-Alanina (**40**) disponibles en el mercado se hacen reaccionar con cloroformiato de bencilo en condiciones de Shotten-Bauman para proporcionar **41** tal como se describe en Aitken, RA *et al.*, *J Chem Soc Perk Trans* 2002, 1: 533-541. a continuación, el ácido se puede convertir en los análogos deuterados de la Amida de Weinreb **20** tal como se describe en Kano, S *et al.*, *Chem Pharm Bull* 1988, 36 (9): 3296-3303.

Esquema 6



20 [0069] En el Esquema 6, se muestra una ruta de síntesis para análogos deuterados del compuesto **21**. El d_5 -trifluorometilbenzeno (**50**) disponible en el mercado se puede yodar de forma regioselectiva para proporcionar **51** con altos rendimientos de acuerdo con el método de Chambers, RD *et al.*, *J Chem Soc Chem Comm* 1995, 1: 19. El sustituyente de yodo se puede convertir rápidamente en el trifluorometilo **52** de acuerdo con el procedimiento de MacNeil, JG *et al.*, *J Fluorine Chem* 1991, 55 (2): 225-227. El análogo deuterado de **21** se puede obtener mediante 25 bromación selectiva de acuerdo con el método de Leazer, JL *et al.*, *J Org Chem* 2003, 68 (9): 3695-3698.

[0070] Los enfoques y compuestos específicos que se han mostrado anteriormente no pretenden ser limitantes. Las estructuras químicas en los esquemas en el presente documento representan variables que por la presente se definen

de forma proporcional con definiciones de grupos químicos (restos, átomos, etc.) de la posición correspondiente en las fórmulas del compuesto en el presente documento, sin importar si se identifican con el mismo nombre de la variable (es decir, R¹, R², R³, etc.) o no. La idoneidad de un grupo químico en una estructura de un compuesto para uso en la síntesis de otro compuesto está dentro del conocimiento de un experto habitual en la materia.

5

[0071] Los métodos adicionales para sintetizar compuestos de Fórmula I precursores sintéticos, incluyendo aquellos dentro de las rutas que no se muestran de forma explícita en los esquemas en el presente documento, están dentro de los medios de los químicos con una experiencia habitual en la materia. Las transformaciones de química de síntesis y metodologías de grupo protector (protección y desprotección) útiles en la síntesis de los compuestos aplicables se conocen en la técnica e incluyen, por ejemplo, las que se describen en Larock R, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); Greene TW *et al.*, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3^a Ed., John Wiley and Sons (1999); Fieser L *et al.*, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); y Paquette L, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995) y ediciones posteriores de los mismos.

10

[0072] Las combinaciones de sustituyentes y variables concebidas para la presente invención son aquellas que dan como resultado la formación de compuestos estables.

[0073] Los compuestos de fórmula I son inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres colesterilo (CETP), una proteína de plasma que facilita la transferencia del estero de colesterol de la lipoproteína de alta densidad (HDL) a la lipoproteína de baja densidad (LDL) y a la lipoproteína de muy baja densidad (VLDL). S en la técnica se conocen diversos métodos para confirmar la actividad de los inhibidores de CETP, en el mercado hay disponibilidad de kits de ensayo para la determinación de la actividad y la inhibición de CETP, *in vitro* o *ex vivo*. Por ejemplo, el Kit de Identificación Sistemática de Fármaco Inhibidor de CETP (BioVision Research Products, Mountain View, CA) se puede usar para someter a ensayo los inhibidores directamente. Un ensayo para medir la inhibición de CETP en plasma está disponible en Roar Biomedical, Inc. (New York, NY).

Composiciones

[0074] La invención también proporcionan composiciones sin pirógenos que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto; y un vehículo aceptable. Preferentemente, una composición de la presente invención se formula para uso farmacéutico ("una composición farmacéutica"), en la que el vehículo es un vehículo farmacéuticamente aceptable. El vehículo o vehículos son "aceptables" en el sentido de que son compatibles con los otros ingredientes de la formulación y, en el caso de un vehículo farmacéuticamente aceptable, no perjudiciales para el receptor de los mismos en una cantidad usada en el medicamento.

[0075] Los excipientes, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden usar en las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas de suero, tales como albúmina de suero humano, sustancias de tamponamiento tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato potásico, mezclas de glicérido parcial de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como de sulfato protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato potásico, cloruro sódico, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinil pirrolidona, sustancias basadas en celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliacrilatos, ceras, copolímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y lanolina.

[0076] Si fuera necesario, la solubilidad y la biodisponibilidad de los compuestos de la presente invención en las composiciones farmacéuticas se puede aumentar con métodos bien conocidos en la técnica. Un método incluye el uso de excipientes lipídicos en la formulación. Véase "Oral Lipid-Based Formulations: Enhancing the Bioavailability of Poorly Water-Soluble Drugs (Drugs and the Pharmaceutical Sciences)", David J. Flauss, ed. Informa Healthcare, 2007; y "Role of Lipid Excipients in Modifying Oral and Parenteral Drug Delivery: Basic Principles and Biological Examples", Kishor M. Wasan, ed. Wiley-Interscience, 2006.

[0077] Otro método conocido para aumentarla biodisponibilidad es el uso de una forma amorfa de un compuesto de la presente invención formulada de forma opcional con un poloxámero, tal como LUTROL™ y PLURONIC™ (BASF Corporation), o copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno. Véase el documento de Patente de Estados Unidos Nº 7.014.866; y las publicaciones de Patente de Estados Unidos Nº 2006/0094744 y Nº 2006/0079502.

[0078] Las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen las adecuadas para administración oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica). En ciertas realizaciones, el compuesto de las fórmulas en el presente documento se administra por vía transdérmica (por ejemplo, usando un parche transdérmico o técnicas iontoforéticas). Otras formulaciones se pueden sentar de forma conveniente en una forma de dosificación unitaria, por ejemplo, comprimidos, cápsulas de liberación sostenida, y en liposomas, y se pueden preparar con cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica

65

farmacéutica. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Filadelfia, PA (17ª ed. 1985).

5 **[0079]** Tales métodos de preparación incluyen la etapa de poner en asociación con la molécula que se va a administrar ingredientes tales como el vehículo que constituye uno o más ingredientes auxiliares. En general, las composiciones se preparan poniendo en asociación de forma uniforme e íntima los principios activos con vehículos líquidos, liposomas o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y a continuación, si fuera necesario, dando forma al producto.

10 **[0080]** El compuesto se puede administrar por vía oral. Las composiciones de la presente invención adecuadas para administración oral se pueden presentar comunidades separadas tales como cápsulas, sobrecitos, o comprimidos cada uno de los cuales conteniendo una cantidad determinada previamente del principio activo; un polvo o gránulos; una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; una emulsión líquida de aceite en agua; una emulsión líquida de agua en aceite; envasada en liposomas; o como un bolo, etc. Las cápsulas de gelatina blanda
15 pueden ser útiles para contener tales suspensiones, que pueden aumentar de forma beneficiosa la tasa de absorción del compuesto.

[0081] En el caso de los comprimidos para uso oral, algunos vehículos que se usan normalmente incluyen lactosa almidón de maíz. Por lo general, también se añaden algunos agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio.
20 Para la administración oral en una forma de cápsula, algunos diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando las suspensiones acuosas se administran por vía oral, el principio activo se combina con agentes de emulsión y de suspensión. Si se desea, se pueden añadir ciertos agentes edulcorantes y/o saborizantes y/o colorantes.

25 **[0082]** Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen pastillas para chupar que comprenden los ingredientes en una base de sabor, normalmente sacarosa y goma arábiga o de tragacanto; y pastillas que comprenden el principio activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga.

[0083] Las composiciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones para inyección estéril
30 acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, agentes bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación se convierta en isotónica con la sangre del receptor pretendido; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones se pueden presentar en bases de una dosis unitaria o de múltiples dosis, por ejemplo, ampollas y viales cerrados herméticamente, y se pueden almacenar en una condición secada por congelación (liofilizada) que requiere solamente la adición del
35 vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones a la inyección extemporánea se pueden preparar a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos.

[0084] Tales soluciones para inyección se pueden presentar, por ejemplo, en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica usando a agentes de dispersión o humectantes adecuados (tales como, por ejemplo, Tween 80) y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden usar se encuentran el manitol, agua, solución de Ringer y solución
45 isotónica de cloruro sódico. Además, algunos aceites no volátiles estériles se usan de forma convencional como un medio disolvente o de suspensión. Para esta finalidad, se puede usar cualquier aceite no volátil insípido incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Algunos ácidos grasos, tales como el ácido oleico y sus derivados de glicérido son útiles en la preparación de agentes inyectables, al igual que lo son los aceites farmacéuticamente aceptables naturales, tales como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxiethyladas. Estas
50 soluciones o suspensiones oleosas también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga.

[0085] Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar en forma de opositores para administración rectal. Estas composiciones se pueden preparar mezclando un compuesto de la presente invención con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a la temperatura rectal y por
55 lo tanto se fundirán en el recto para liberar los componentes activos. Tales materiales incluyen, pero no se limitan a, manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.

[0086] Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar mediante aerosol nasal o inhalación. Tales composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y se pueden preparar como soluciones en solución salina, usando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para aumentar la biodisponibilidad, fluorocarbonos, y/o otros agentes de solubilización o de dispersión conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo: Rabinowitz JD y Zaffaroni AC, documento de Patente de Estados Unidos N° 6.803.031, asignada a Alexza Molecular Delivery Corporation.

65 **[0087]** La administración tópica de las composiciones farmacéuticas de la presente invención es especialmente útil

cuando el tratamiento deseado implica zonas u órganos a los que se puede acceder fácilmente mediante aplicación tópica. Para aplicación tópica por vía tópica a la piel, la composición farmacéutica se debería formular con una pomada adecuada que contenga los componentes activos suspendidos o disueltos en un vehículo. Algunos vehículos para administración tópica de los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, 5 vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, compuesto de polioxietileno y polioxipropileno, cera emulsionante, y agua. Como alternativa, la composición farmacéutica se puede formular con una loción o crema adecuada que contiene el compuesto activo suspendido o disuelto en un vehículo. Algunos vehículos adecuados incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres de cetilo, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencilico, y agua. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también se 10 pueden aplicar por vía tópica al tracto del intestino inferior mediante formulación de supositorio rectal o en una formulación adecuada de enema. En la presente invención también se incluyen los parches transdérmicos por vía tópica y la administración iontoforética.

[0088] La aplicación de los agentes terapéuticos objeto puede ser local, con el fin de su administración al sitio de interés. Se pueden usar diversas técnicas para proporcionar las composiciones objeto al sitio de interés, tales como 15 inyección, uso de catéteres, trócares, proyectiles, gel Pluronic, endoprótesis cardiovasculares, polímeros de liberación sostenida del fármaco u otro dispositivo que proporciona acceso interno.

[0089] Los compuestos de la presente invención se pueden incorporar en composiciones para el revestimiento de un 20 dispositivo médico implantable, tal como prótesis, válvulas artificiales, injertos vasculares, endoprótesis cardiovasculares ("stents"), o catéteres. En la técnica se conocen revestimientos adecuados y la preparación general de los dispositivos implantables y se exponen a modo de ejemplo en los documentos de patentes de Estados Unidos N^{os} 6.099.562; 5.886.026; y 5.304.121. Por lo general los revestimientos son materiales poliméricos biocompatibles tales como un polímero de hidrogel, polimetildisiloxano, policaprolactona, polietilenglicol, ácido poliláctico, acetato de 25 etileno y vinilo, y mezclas de los mismos. Los revestimientos se pueden cubrir opcionalmente de forma adicional con un revestimiento superior adecuado de fluorosilicona, polisacáridos, polietilenglicol, fosfolípidos o combinaciones de los mismos para transmitir característica de liberación controlada en la composición. Algunos revestimientos para dispositivos invasivos se van a incluir dentro de la definición de excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como se usan estos términos en el presente documento.

[0090] La solicitud describe un método para revestir un dispositivo médico implantable medical que comprende la 30 etapa de poner en contacto dicho dispositivo con la composición de revestimiento que se ha descrito anteriormente. Para los expertos en la materia será evidente que el revestimiento del dispositivo se producirá antes de la implantación en un mamífero.

[0091] La solicitud describe un método para impregnar un dispositivo implantable de liberación de fármaco que 35 comprende la etapa de poner en contacto dicho dispositivo de liberación de fármaco con un compuesto o composición de la presente invención. Algunos dispositivos implantables de liberación de fármaco incluyen, pero no se limitan a, cápsulas o balas de polímero biodegradable, no degradable, cápsulas de polímero que se pueden difundir y obleas de 40 polímero biodegradable.

[0092] La solicitud describe un dispositivo médico implantable revestido con un compuesto o a una composición que comprende un compuesto de la presente invención, de modo que dicho compuesto es terapéuticamente activo.

[0093] La solicitud describe un dispositivo implantable de liberación de fármaco impregnado o que contiene un 45 compuesto o una composición que comprende un compuesto de la presente invención, de modo que dicho compuesto se libera de dicho dispositivo y es terapéuticamente activo.

[0094] Cuando un órgano o tejido se puede extraer debido a la retirada desde el paciente, tal órgano o tejido se puede 50 introducir en un baño en un medio que contiene una composición de la presente invención, una composición de la presente invención se puede pintar en el órgano, o una composición de la presente invención se puede aplicar de cualquier otra manera conveniente.

[0095] Una composición de la presente invención puede comprender adicionalmente un segundo agente terapéutico. 55 El segundo agente terapéutico se puede seleccionar a partir de cualquier compuesto o agente terapéutico conocido porque tiene o demuestra propiedades ventajosas cuando se administra con un compuesto que tiene el mismo mecanismo de acción que el anacetrapib. Tales agentes incluyen los que se indica que son útiles en combinación con el anacetrapib, que incluyen, pero no se limitan a los que se describen en el documento de Patente de Estados Unidos N^o 6.197.786; y en las solicitudes de Patente de Estados Unidos N^{os} 2006/0270675; 2007/0004774; 2006/0178514; y 60 2006/0040999.

[0096] Preferentemente, el segundo agente terapéutico es un agente útil en el tratamiento de un paciente que padece o es susceptible a una enfermedad o afección seleccionada entre arteriosclerosis, aterosclerosis, enfermedad vascular 65 periférica, dislipidemia y afecciones normalmente comórbidas con estas patologías, que incluyen, pero no se limitan a, obesidad, hipertensión, diabetes, y angina. Algunos agentes para uso en tales composiciones incluyen un inhibidor de

la HMG CoA reductasa, que incluye, pero no se limita a, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fludostatina, venostatina, dihidrocompactina, compactina, fluvastatina, atorvastatina, glenvastatina, dalvastatina, cerivastatina, crilvastatina, bervastatina, cerivastatina, rosuvastatina, pitavastatina, mevastatina, o rivastatina. Otros agentes para terapia de combinación incluyen agentes antihipertensivos, que incluyen bloqueadores de los canales de calcio (que incluyen, pero no se limitan a, felodipina, nifedipina o amlodipina), antagonistas de la angiotensina A-II (que incluyen, pero no se limitan a, losartán, irbesartán, telmisartán o valsartán), inhibidores de conversión de la angiotensina (que incluyen, pero no se limitan a, benazeprilo, captoprilo, enalaprilo, fosinopril, lisinopril, perindopril, quinapril, trandolapril, ramipril, zestrilo, zofenopril, cilazapril, temocapril, espirapril, moexipril, delapril, imidapril, ramipril, terazosina, urapidilo, indoramina, amosulalol, y alfuzosina), bloqueadores alfa-adrenérgicos, (que incluyen, pero no se limitan a, doxazosina, prazosina y trimazosina), bloqueadores beta-adrenérgicos (e incluyen, pero no se limitan a, carvedilol), agentes diuréticos (que incluyen, pero no se limitan, amilorida, bendroflumetiazida, y hidroclorotiazida), antagonistas del cannabinoide CB1 (que incluyen, pero no se limitan a rimonabant), y sales, hidratos, solvatos, y/o polimorfos farmacéuticamente aceptables de los mencionados anteriormente. algunas combinaciones, composiciones y métodos de uso relevante para los de la presente invención se describen en una serie de patentes y solicitudes de patentes que incluyen, pero no se limitan a, el documento de Patente de Estados Unidos N° 6,197,786; y las solicitudes de Patente de Estados Unidos N°s 2006/0270675; 2007/0004774; 2006/0178514; y 2006/0040999.

[0097] El segundo agente terapéutico puede ser la atorvastatina.

[0098] Los compuestos de la invención pueden estar en formas de dosificación separadas con uno o más de cualquiera de los segundos agentes terapéuticos mencionados anteriormente, en las que el compuesto y el segundo agente terapéutico se asocian entre sí. La expresión "asociado entre sí" como se usa en el presente documento hace referencia a que las formas de dosificación separadas se envasan en conjunto o se unen de otro modo entre sí de modo que es rápidamente evidente que se pretende que las formas de dosificación separadas se comercialicen y se administren en conjunto (en menos de 24 horas entre sí, de forma consecutiva o de forma simultánea).

[0099] En las composiciones farmacéuticas de la invención, el compuesto de la presente invención está presente en una cantidad eficaz. Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad que, cuando se administra en un régimen de dosificación apropiado, es suficiente para reducir o mejorar la gravedad, duración o devolución del trastorno que se está tratando, prevenir el avance del trastorno que se está tratando, causar la regresión del trastorno que se está tratando, o aumentaron mejorar el efecto u efectos profilácticos o terapéuticos de otra terapia.

[0100] La interrelación de dosificaciones para animales y seres humanos (basándose en miligramos por metro cuadrados de superficie corporal) se describe en Freireich *et al.*, (1966) Cancer Chemother. Rep 50: 219. El área de superficie corporal se puede determinar de forma aproximada a partir de la altura y el peso del paciente. Véase, por ejemplo, Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, N.Y., 1970, 537.

[0101] Una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención puede variar de 0,1 mg a 3000 mg/día. Una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención puede variar de 1 mg a 300 mg/día, y una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención puede variar de 10 mg a 300 mg/día.

[0102] Las dosis eficaces también variarán, como lo reconocen los expertos en la materia, dependiendo de las enfermedades tratadas, la gravedad de la enfermedad, la vía de administración, el sexo, edad y la condición de salud general del paciente, uso de excipientes, la posibilidad de co-uso con otros tratamientos terapéuticos tales como el uso de otros agentes y el criterio del médico que trata. Por ejemplo, la directriz para seleccionar una dosis eficaz se puede determinar haciendo referencia a la información de la prescripción para el anacetrapib.

[0103] Para las composiciones farmacéuticas que comprenden un segundo agente terapéutico, una cantidad eficaz del segundo agente terapéutico está entre aproximadamente un 20 % y un 100 % de la dosificación utilizada normalmente en un régimen de monoterapia que usa solamente ese agente. Preferentemente, una cantidad eficaz está entre aproximadamente un 70 % un 100 % de la dosis monoterapéutica normal. Las dosificaciones monoterapéuticas normales de estos segundos agentes terapéuticos se conocen bien en la técnica. Véase, por ejemplo, Wells *et al.*, eds., Pharmacotherapy Handbook, 2ª Edición, Appleton y Lange, Stamford, Conn. (2000); PDR Pharmacopoeia, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Edición Deluxe, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000), cada una de las referencias se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

[0104] Se espera que las combinaciones con segundos agentes terapéuticos a las que se ha hecho referencia anteriormente proporcionarán un aumento de las respuestas terapéuticas. Por ejemplo, los niveles de colesterol se pueden reducir con respecto a una monoterapia. Cuando esto ocurre, esto permitirá que la dosificación eficaz o del segundo agente terapéutico y/o el compuesto de la presente invención se reduzca a partir del necesario en una monoterapia. Esto presenta la ventaja de reducir al mínimo los efectos secundarios tóxicos de cualquiera del segundo agente terapéutico de un compuesto de la presente intervención, mejoras en la eficacia aditivas o sinérgicas, aumento de la facilidad de administración o uso y/o gasto global reducido de la preparación o formulación del compuesto.

Métodos de tratamiento

5 **[0105]** En otra realización, la invención proporciona un método *in vitro* para la modulación de la actividad de proteína de transferencia de éster de colesterol en una célula, que comprende poner en contacto una célula con uno o más compuestos de la invención.

10 **[0106]** De acuerdo con otra realización, la invención proporciona un compuesto o una composición de la invención para uso para el tratamiento de un paciente que padece, o es susceptible a, una enfermedad que se trató de forma beneficiosa con anacetrapib que comprende la etapa de administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto o una composición de la presente invención. Tales enfermedades se conocen bien en la técnica e incluyen, pero no se limitan a, colesterol elevado, arteriosclerosis, enfermedad vascular periférica, hiperlipidemia, dislipidemia, obesidad, hipertensión, diabetes, y angina. Véanse, por ejemplo, las publicaciones de Patente de Estados Unidos N^{os} 2006/0270675; 2007/0004774; 2006/0178514; y 2006/0040999.

15 **[0107]** En una realización en particular, la composición de la presente invención es para su uso en el tratamiento de un paciente que padece o es susceptible a la dislipidemia (hipercolesterolemia e hiperlipidemia mixta).

20 **[0108]** Las composiciones de la invención para uso en el tratamiento de un paciente incluyen los usos en los que el paciente se identifica como con necesidad de un tratamiento indicado en particular. La identificación de un paciente con necesidad de tal tratamiento puede estar en el análisis de un paciente o un profesional de cuidados de la salud y puede ser subjetiva (por ejemplo, opinión) u objetiva (por ejemplo, se puede medir con un método de ensayo o de diagnóstico).

25 **[0109]** En cualquiera de los usos para tratamiento mencionados anteriormente, el uso puede comprender la etapa adicional de coadministración a dicho paciente de uno o más segundos agentes terapéuticos. La elección del segundo agente terapéutico se puede realizar a partir de cualquier segundo agente terapéutico conocido por ser útil para su coadministración con anacetrapib. La elección del segundo agente terapéutico también depende de la enfermedad o afección en particular a tratar. Algunos ejemplos de seguros agentes terapéuticos que se pueden usar estos métodos son los que se han establecido anteriormente para uso en composiciones de combinación que comprenden un compuesto de la presente invención y un segundo agente terapéutico.

30 **[0110]** En particular, un compuesto de la invención y atorvastatina se pueden usar en el tratamiento de la dislipidemia, en el que se coadministran el compuesto de la invención y atorvastatina.

35 **[0111]** El término "coadministrado" como se usa en el presente documento se refiere a que el segundo agente terapéutico se puede administrar junto con un compuesto de la presente invención como parte de una sola forma de dosificación (tal como una composición de la presente invención que comprende un compuesto de la invención y un segundo agente terapéutico como se ha descrito anteriormente) o como formas de dosificación separadas, múltiples. Como alternativa, el agente adicional se puede administrar antes de, de forma consecutiva con, o después de la administración de un compuesto de la presente invención. En tal tratamiento de terapia de combinación, tanto los compuestos de la presente invención y el segundo agente o agentes terapéuticos se administran con métodos convencionales. La administración de una composición de la presente invención, que comprende tanto un compuesto de la invención como un segundo agente terapéutico, a un paciente no excluye la administración separada de ese mismo agente terapéutico, cualquier otro segundo agente terapéutico o cualquier compuesto de la presente invención a dicho paciente en otro momento durante el transcurso del tratamiento.

40 **[0112]** Los expertos en la materia conocen bien las cantidades eficaces de estos segundos agentes terapéuticos y las directrices para la dosificación se pueden encontrar en documentos de patente y solicitudes de patente publicadas a las que se hace referencia en el presente documento, así como en Wells *et al.*, eds., *Pharmacotherapy Handbook*, 2^a Edición, Appleton y Lange, Stamford, Conn. (2000); *PDR Pharmacopoeia*, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Edición Deluxe, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000), y otros textos médicos. Sin embargo, estarían dentro de la competencia del experto en la materia determinar el intervalo de cantidades eficaces óptimas del segundo agente terapéutico.

55 **[0113]** Cuando un segundo agente terapéutico se administra a un sujeto, la cantidad eficaz del compuesto de la presente invención puede ser inferior a lo que sería su cantidad eficaz cuando no se administra el segundo agente terapéutico. La calidad eficaz del segundo agente terapéutico puede ser inferior a lo que sería su cantidad eficaz cuando no se administra compuesto de la presente invención. De este modo, se pueden minimizar los efectos secundarios no deseados asociados con dosis elevadas de cualquier agente. Otras ventajas potenciales (incluyendo sin limitación el aumento de los regímenes de dosificación y/o reducción del coste del fármaco) serán evidentes para los expertos en la materia.

60 **[0114]** En otro aspecto más, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento, ya sea como una sola composición o como una forma de dosificación separada, para el tratamiento o la

prevención en un paciente de una enfermedad, trastorno o síntoma que se ha expuesto anteriormente. Otro aspecto de la invención es un compuesto de la invención para uso en el tratamiento o la prevención en un paciente de una enfermedad, trastorno con síntomas de los mismos que se han descrito anteriormente.

5 Métodos y kits de diagnóstico

[0115] Los compuestos y composiciones de la presente invención también son útiles como reactivos en métodos para determinar la concentración de anacetrapib en solución o muestra biológica tal como plasma, para examinar el metabolismo del anacetrapib y otros estudios analíticos.

10

[0116] La solicitud describe un método para determinar la concentración, en una solución o una muestra biológica, de anacetrapib, que comprende las etapas de:

- 15 a) añadir una concentración conocida de un compuesto de Fórmula I o II a la solución de muestra biológica;
 b) someter la solución o muestra biológica a un dispositivo de medida que distingue el anacetrapib de un compuesto de Fórmula I o II;
 c) calibrar el dispositivo de medida para correlacionar la cantidad detectada del compuesto de Fórmula I o II con la concentración conocida del compuesto de Fórmula I o II añadido a la muestra biológica o solución; y
 20 d) medir la cantidad de anacetrapib en la muestra biológica con dicho dispositivo de medida calibrado; y
 e) determinar la concentración de anacetrapib en la solución de la muestra usando la correlación entre la cantidad detectada y la concentración obtenida para un compuesto de Fórmula I o II.

[0117] Los dispositivos de medida que pueden distinguir el anacetrapib del compuesto correspondiente de Fórmula I o II incluyen cualquier dispositivo de medida que puede distinguir entre dos compuestos que se diferencian entre sí
 25 solamente en la abundancia isotópica. Algunos dispositivos de medida a modo de ejemplo incluyen un espectrómetro de masas, espectrómetro de RMN, o espectrómetro de IR.

[0118] La solicitud describe un método para evaluar la estabilidad metabólica de un compuesto de Fórmula I o II que comprende las etapas de poner en contacto compuesto de Fórmula I o II con una fuente de metabolización enzimática
 30 durante un periodo de tiempo y comparar la cantidad del compuesto de Fórmula I o II con los productos metabólicos del compuesto de Fórmula I o II después del periodo de tiempo.

[0119] La solicitud describe un método para evaluar la estabilidad metabólica de un compuesto de Fórmula I o II en un paciente después de la administración del compuesto de Fórmula I o II. Este método comprende las etapas de obtener
 35 una muestra de suero, orina o heces del paciente en un periodo de tiempo después de la administración del compuesto de Fórmula I o II al sujeto; y comparar la cantidad del compuesto de Fórmula I o II con los productos metabólicos del compuesto de Fórmula I o II en la muestra de suero, orina o heces.

[0120] La solicitud describe kits para uso para tratamiento. Estos kits comprenden (a) una composición farmacéutica
 40 que comprende un compuesto de Fórmula I o II o una sal, hidrato, o solvato del mismo, en la que dicha composición farmacéutica se encuentra en un envase; y (b) instrucciones que describen un método de uso de la composición farmacéutica para tratamiento.

[0121] El envase puede ser cualquier recipiente u otro aparato cerrado herméticamente o que se puede cerrar
 45 herméticamente que puede albergar dicha composición farmacéutica. Los ejemplos incluyen frascos, ampollas, frascos de envases divididos o con múltiples cámaras, en los que cada división o cámara comprende una sola dosis de dicha composición, un envase de aluminio dividido en el que cada división comprende una sola dosis de dicha composición, o un dispensador que dispensa dosis individuales de dicha composición. El envase puede tener cualquier moldeado o forma convencional como se conoce en la técnica que se realiza con un material farmacéuticamente aceptable, por
 50 ejemplo una caja de papel o cartón, un frasco o tarro de vidrio o de plástico, una bolsa que se puede volver a cerrar herméticamente (por ejemplo, para albergar una "recarga" de comprimidos para su colocación en un envase diferente), o un envase de tipo blíster con dosis individuales para extraer del envase mediante presión de acuerdo con una programación terapéutica. El envase usado puede depender de la forma de dosificación exacta implicada, por ejemplo, por lo general no se usaría una caja de cartón convencional para albergar una suspensión de líquido. Es
 55 factible que se pueda usar más de un envase en conjunto en un solo envase para comercializar una forma de dosificación individual. Por ejemplo, los comprimidos se pueden contener en un frasco, que su vez está contenido dentro de una caja. En una realización, el envase es un envase de tipo blíster.

[0122] Los kits también pueden comprender un dispositivo para administrar o para distribuir una dosis unitaria de la
 60 composición farmacéutica. Al dispositivo puede incluir un inhalador y dicha composición es una composición que se puede inhalar; una jeringa y aguja si dicha composición es una composición que se puede inyectar; una jeringa, cuchara, bomba, o un recipiente con o sin marcas de volumen si dicha composición es una composición líquida oral; o cualquier otro dispositivo de medida o administración apropiado para la formulación de dosificación de la composición presente en el kit.

65

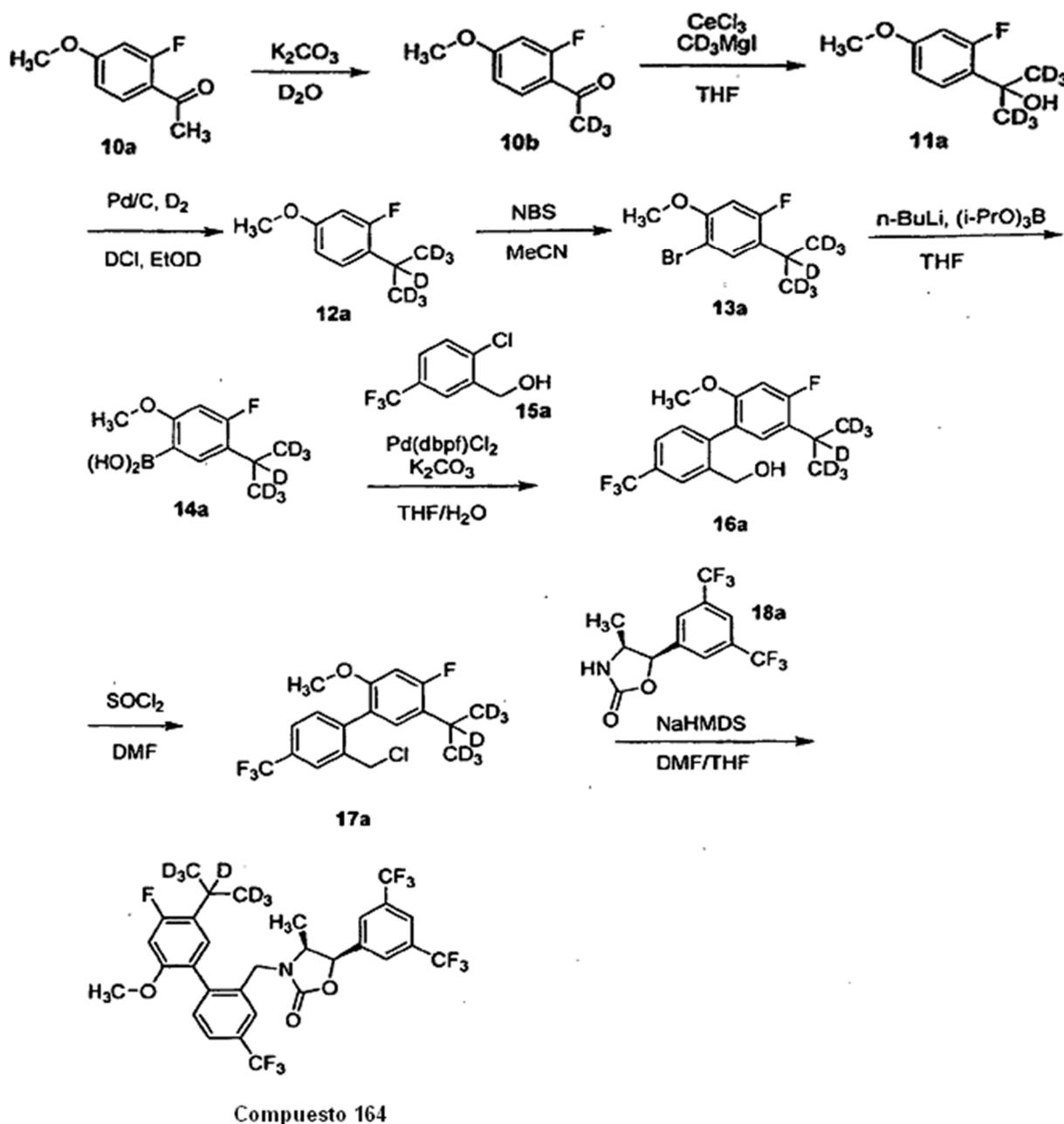
[0123] Los kits pueden comprender, en un recipiente del envase separado, una composición farmacéutica que comprende un segundo agente terapéutico, tal como uno de los enumerados anteriormente para uso para coadministración con un compuesto de la presente invención.

5 Ejemplos

[0124] **Ejemplo 1.** Síntesis de (4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-((4'-fluoro-5'-(1,1,1,2,3,3,3-d₇)isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il)metil)-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (Compuesto **164**), [ejemplo de referencia].

10 [0125] La síntesis de (4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-((4'-fluoro-5'-(1,1,1,2,3,3,3-d₇)isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il)metil)-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (Compuesto **164**) se realizó de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Esquema 7 que sigue a continuación.

Esquema 7



15

[0126] Síntesis de 1-(2-fluoro-4-metoxifenil)-(2,2,2-d₃)etanol (10b). Una mezcla de 2-fluoro-4-metoxiacetofenona

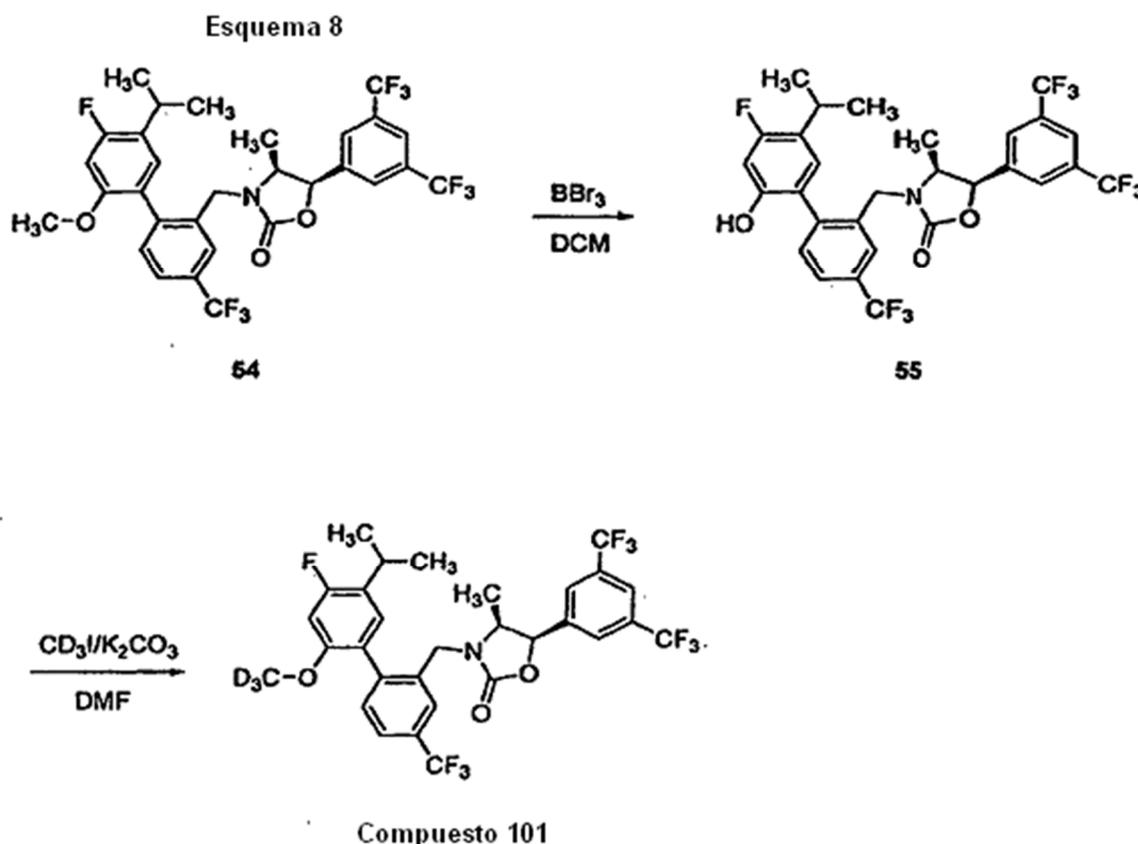
- 10a** (65 g), K₂CO₃ (117 g), D₂O (100 ml), MeOD (50 ml) y THF (60 ml) se agitó a 60-65 °C durante 15 horas (h). La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con MTBE (800 ml). La fase orgánica se lavó con agua (100 ml x 2), a continuación con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto obtenido se sometió de nuevo a las condiciones de intercambio de H/D mencionadas anteriormente. Después del mismo procedimiento de tratamiento mencionado anteriormente, la solución orgánica se concentró a presión reducida hasta ~100 ml, se añadieron heptanos en pequeñas porciones hasta que se obtuvo una solución saturada y la mezcla resultante se dejó en reposo durante una noche. Los sólidos resultantes se filtraron y se secaron para dar aproximadamente 35 g de **10b**.
- 5
- 10 **[0127]** Una 2ª cosecha (16 g) se obtuvo a partir de las aguas madre. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,91 (t, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,60 (dd, 1H), 3,88 (s, 3H).
- [0128] Síntesis de 2-(2-fluoro-4-metoxifenil)-(1,1,1,3,3,3-d₆)propan-2-ol (11a).** CeCl₃ (10,8 g) se agitó en THF (120 ml) durante una noche (aproximadamente 15 h). La mezcla se enfrió a < -8 °C y se añadió CD₃MgI 1 M en THF (44 ml) gota a gota a < -5 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a < -5 °C. Una solución de **10b** (6 g) en THF (70 ml) se añadió gota a gota a < 0 °C. Cuando la adición se completó, la mezcla se agitó 1 h a < 0 °C. Se añadió una solución de HCl 3 M (70 ml) lentamente para inactivar la reacción, a continuación se añadieron agua (100 ml) y EtOAc (500 ml). La mezcla se transfirió a un embudo de decantación, cualquier sólido que permanecía en el matraz de reacción se lavó con EtOAc (100 ml), el lavado de EtOAc se añadió al embudo de decantación, y los sólidos se desecharon. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). La solución orgánica combinada se lavó con agua, solución saturada de NaHCO₃ (2 x) y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 5,2 g (86 %) de **11a** en forma de un aceite de color amarillo pálido. [Nota: Para uso en la siguiente etapa de reacción, se requiere una pureza elevada de **11a**.] RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,42 (t, 1H), 6,7-6,65 (dd, 1H), 6,62-6,58 (dd, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,08 (d, 1H); MS m/z = 173
- 15
- 20
- 25 (M+H - H₂O).
- [0129] Síntesis de 2-Fluoro-1-(1,1,1,2,3,3,3-d₇)isopropil-4-metoxibenceno (12a).** Una mezcla de **11a** (800 mg), Pd al 10 %/C (120 mg), y DCI al 34 % en D₂O (0,5 ml) en EtOD (4 ml) se agitó en atmósfera de D₂ (15 psi) a 40 °C durante 4 h. La mezcla resultante se filtró a través de una capa de Celite, y el lecho se lavó con MTBE (200 ml). El filtrado se lavó con agua (30 ml x 4), a continuación con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida a temperatura ambiente [Nota: **12a** es volátil] para dar 800 mg de **12a** que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,14 (t, 1H), 6,67-6,62 (dd, H), 6,59-6,55 (dd, 1H), 3,77 (s, 3H).
- 30
- [0130] Síntesis de 1-bromo-4-fluoro-5-(1,1,1,2,3,3,3-d₇)isopropil-2-metoxibenceno (13a).** Una solución de **12a** (5 g) en MeCN (150 ml) se calentó a 30 °C y NBS (5,9 g) se añadió en una porción. La solución resultante de color amarillo se calentó a 30-40 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (30 ml) y solución acuosa de Na₂S₂O₃ (20 ml). La mezcla se extrajo con MTBE (500 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 6,0 g (80 %) de **13a**. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,37 (d, 1H), 6,60 (d, 1H), 3,83 (s, 3H).
- 35
- 40
- [0131] Síntesis de ácido 4-fluoro-5-(1,1,1,2,3,3,3-d₇)isopropil-2-metoxifenilborónico (14a).** Una solución de **13a** (6,5 g) y que (*i*-PrO)₃B (8 ml) en THF (50 ml) se enfrió a < -70 °C. Se añadió *n*-BuLi (2,5 M en hexanos; 32 ml) gota a gota mediante un embudo de adición a < -65 °C. La reacción se mantuvo de -65 °C a -70 °C durante una h, a continuación la temperatura se elevó lentamente a -40 °C. Se añadió una solución de H₂SO₄ 3 M gota a gota para inactivar la reacción y para ajustar el pH a 1-2. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con agua (2 x) y se concentró a presión reducida hasta ~20 ml. La mezcla se extrajo con KOH 1 M (10 ml x 2). La solución de KOH se acidificó a pH 1-2. El sólido de color blanco resultante se recogió por filtración y se lavó con agua y heptanos. El sólido húmedo se secó en un horno de vacío durante un día a 40-50 °C para dar 5,0 g (92 %) de **14a**.
- 45
- 50
- [0132] Síntesis de (4'-fluoro-5'-(1,1,1,2,3,3,3-d₇)isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il)metanol (16a).** Una mezcla de **14a** (3,30 g), (2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)metanol (**15a**) (2,94 g), K₂CO₃ (5,5 g), agua (5 ml) y THF (14 ml) se desgasificó con N₂ durante 90 min. Se añadió dicloruro de bis(di-*t*-butilfosfino)ferroceno paladio (II) (170 mg) y la mezcla se calentó a 37-40 °C durante 24 h con agitación vigorosa. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con MTBE (50 ml x 3). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 4,6 g (88 %) de **16a** que contenía una pequeña cantidad de del benzaldehído correspondiente (a través de oxidación del alcohol durante la reacción). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,95, (s, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,69 (d, 1H), 4,59 a 4,38 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 1,99 (t, 1H); MS m/z = 332 (M+H - H₂O).
- 55
- 60
- [0133] Síntesis de 2'-(clorometil)-4-fluoro-5-(1,1,1,2,3,3,3-d₇)isopropil-2-metoxi-4'-(trifluorometil)bifenilo (17a).** Una solución de **16a** (160 mg) en DMF (1 ml) se enfrió en un baño de hielo y se añadió cloruro de tionilo (0,05 ml). La mezcla de reacción se agitó en un baño de hielo durante 0,5 h, se permitió que calentara a temperatura ambiente y se
- 65

agitó durante un período adicional de 1 h. La mezcla se inactivó con hielo y se diluyó con MTBE (50 ml). La fase orgánica se lavó con agua (10 ml), solución saturada de NaHCO_3 (10 ml) y salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 110 mg (66 %) de **17a**. RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,81 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 4,58-4,30 (d ancho, 2H), 3,73 (s, 3H).

[0134] Síntesis de (4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-((4'-fluoro-5'-(1,1,1,2,3,3,3-d₇)isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il)metil)-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (Compuesto 164). Una solución de (4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (18a) [preparada con métodos que se describen en el documento W02007/005572] (112 mg) en DMF (2 ml) se enfrió a -20 °C y se añadió NaHMDS 1 M en THF (0,4 ml) lentamente, manteniendo la temperatura de la reacción a < -15 °C. Después de 5 min, una solución de 17a (110 mg) en DMF (0,5 ml) se añadió gota a gota a < -15 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a 15-16 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla se diluyó con MTBE (50 ml) y la solución se lavó con agua (10 ml x 2), solución diluida de HCl y salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 10 mg del Compuesto 164. MS m/z = 645 (M+H), 667 (M+Na).

Ejemplo 2: Síntesis de (4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-((4'-fluoro-5'-isopropil-2'-(d₃-metoxi)-4-(trifluorometil)bifenil-2-il)metil)-4-metiloxazolidin-2-ona (Compuesto **101**). [ejemplo de referencia]

[0135] La síntesis de (4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-((4'-fluoro-5'-isopropil-2'-(d₃-metoxi)-4-(trifluorometil)bifenil-2-il)metil)-4-metiloxazolidin-2-ona (Compuesto **101**) se realizó tal como se describe en el Esquema 8 que sigue a continuación.



[0136] Síntesis de (4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-((4'-fluoro-5'-isopropil-2'-hidroxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il)metil)-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (**55**). Una solución de (4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-((4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il)metil)-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (**54**) [preparada con métodos que se describen en el documento W02007/005572] (1,4 g) en DCM (5 ml) se trató con BBr_3 (0,9 ml) a 15-16 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La mezcla se inactivó con hielo y se diluyó con EtOAc (150 ml). La mezcla se lavó con agua, solución saturada de NaHCO_3 , y salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y el disolvente se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 1,01 g (60 %) de **55**. RMN ^1H (CDCl_3) δ : 7,85 (s, 1H), 7,75-7,62 (m, 4H), 7,42 (m, 1H), 6,96 (dd, 1H), 7,69 (dd,

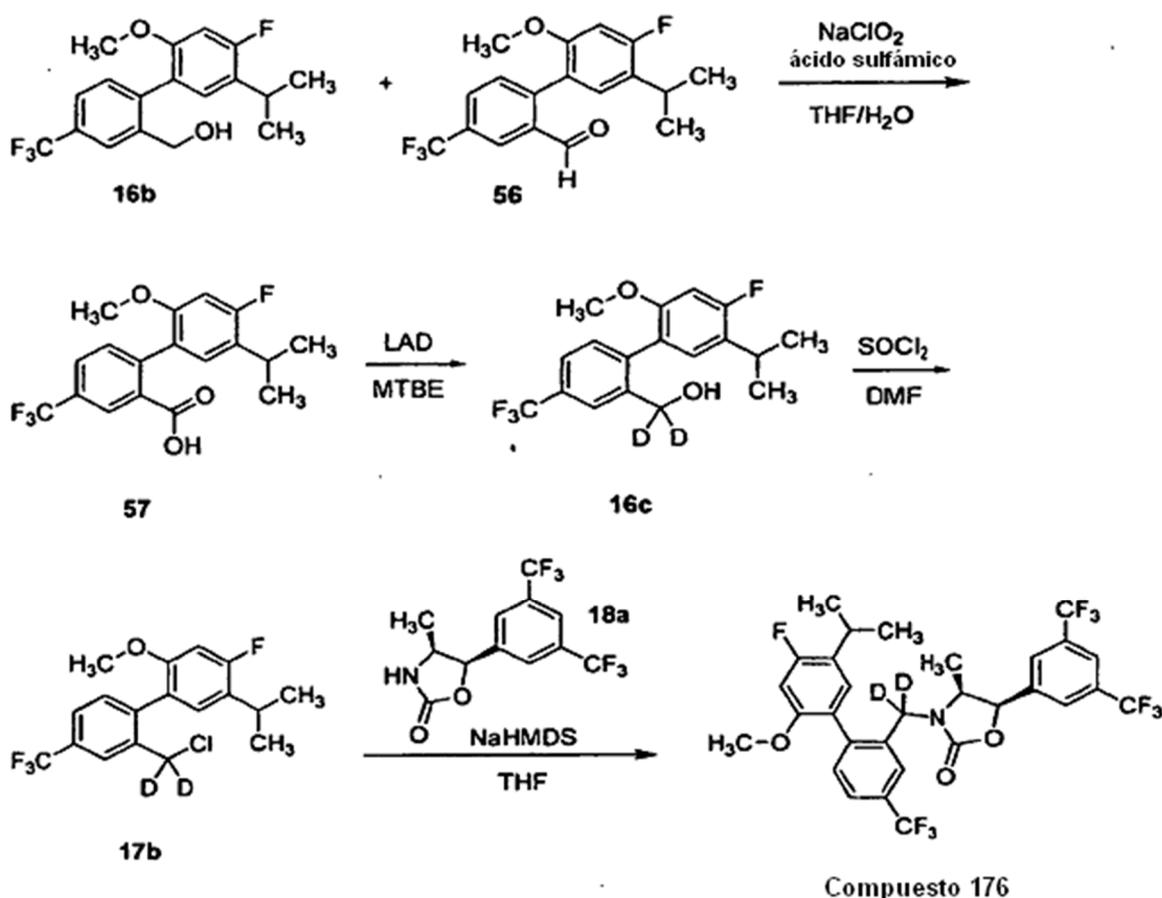
1H), 5,64 (d, 0,5H), 5,39 (d, 0,5H), 4,92-4,80 (m, 1H), 4,18 (d, 0,5 H), 3,99 (d, 0,5H), 3,85 (m, 0,5H), 3,75 (m, 0,5H), 3,19 (m, 1H), 1,17-1,25 (m, 6H), 0,57 (d, 1,5H), 0,45 (d, 1,5 H).

[0137] Síntesis de (4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-((4'-fluoro-5'-isopropil-2'-(d₃-metoxi)-4-(trifluorometil)bifenil-2-il)metil)-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (Compuesto 101). A una solución de **55** (1,0 g) en DMF (10 ml) se añadió yodometano-d₃ (0,3 ml) seguido de K₂CO₃ en polvo (0,26 g). La mezcla se calentó a 50-60 °C durante 3 h, a continuación se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con MTBE (200 ml) y la solución se lavó con agua (50 ml x 3) y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 620 mg (58 %) del Compuesto **101**. MS m/z = 641 (M+H), 663 (M+Na).

[0138] Ejemplo 3. Síntesis de (4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-((4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il)d₂-metil)-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (Compuesto 176), [ejemplo de referencia].

15 **[0139]** La síntesis de (4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-((4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il)d₂-metil)-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (Compuesto **176**) se realizó de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Esquema 9 que sigue a continuación.

Esquema 9.



20

[0140] Síntesis de ácido 4'-fluoro-5'-isopropil-1'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-carboxílico (57). Una cantidad de 8,2 g de una mezcla de 4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il)metanol **16b** y 4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-carbaldehído **56** [obtenida, en forma de una mezcla, a partir de un acoplamiento de Suzuki con métodos que se describen en el documento W02007/005572] se disolvió junto con ácido sulfámico (3,3 g) en una mezcla de THF (50 ml) y agua (50 ml). La solución se enfrió en un baño de hielo. Una solución de NaClO₂ al 80 % (2,6 g) en agua (50 ml) se añadió gota a gota desde un embudo de adición. Cuando la adición se completó, la mezcla se agitó a < 8 °C durante 1,5 h. La mezcla se inactivó mediante la adición de agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se concentró a presión reducida hasta un volumen de ~50 ml y se extrajo con KOH 2 N (20 ml x 2). La fase orgánica se reservó. La solución acuosa se acidificó a pH 2, y el sólido se filtró, para producir 300-400 mg del producto **57** en forma de una primera cosecha. La solución orgánica reservada se concentró a presión reducida y el

30

producto en bruto resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar un total de 1,4-1,5 g de **57**.

[0141] Síntesis de 4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il)d₂-metanol (16c). Una solución de **57** (400 mg) en MTBE (4 ml) se enfrió en un baño de hielo y se añadió deuteruro de litio y aluminio en dos porciones (30 mg y 40 mg). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 días. La reacción se interrumpió con solución saturada de NH₄Cl (20 ml) y la mezcla se agitó 20 min. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con MTBE (200 ml). La solución orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se concentró a presión reducida. El producto en bruto se combinó con un lote adicional de producto en bruto obtenido a partir de una segunda reducción de **57** (escala de 450 mg) y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 640 mg de **16c**. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,88 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,21 (m, 1H), 2,35 (a, 1H), 1,27 (s, 3H), 1,23 (s, 3H); MS m/z = 367 (M+Na).

[0142] Síntesis de 2-(d₂-clorometil)-4-fluoro-5-isopropil-2-metoxi-4'-(trifluorometil)bifenilo (17b). Una solución de **16c** (640 mg) en DMF (3 ml) se enfrió en un baño de hielo y se añadió cloruro de tionilo (0,18 ml). La mezcla de reacción se agitó en el baño de hielo durante 0,5 h y a continuación se permitió que calentara a temperatura ambiente y se agitó durante un periodo adicional de 1 h. La reacción se interrumpió con hielo y se diluyó con MTBE (200 ml). La solución orgánica se lavó con agua (20 ml), solución saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 490 mg (80 %) de **17b**. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,82 (s, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,20 (m, 1H), 1,24 (s, 3H), 1,20 (s, 3H).

[0143] Síntesis de (4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-((4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il)d₂-metil)-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (Compuesto 176). Una solución de **18a** (495 mg) en DMF (6 ml) se enfrió a -20 °C y se añadió una solución 1 M de NaHMDS en THF (1,7 ml) lentamente a < -15 °C. Cinco minutos después de completar la adición, se añadió una solución de **17b** (480 mg) en DMF (3,5 ml) gota a gota, manteniendo la temperatura a < -15 °C. La reacción se dejó calentar lentamente a 15-16 °C durante 2 h, y se agitó durante un periodo adicional de 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con MTBE (200 ml), se lavó con agua (10 ml x 2), HCl diluido, a continuación con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se concentró a presión reducida para dar el Compuesto 176 en bruto. MS m/z = 640 (M=H), 662 (M+Na).

Evaluación de la estabilidad metabólica

[0144] En las siguientes referencias se han descrito anteriormente ciertos estudios de metabolismo hepático *in vitro*, cada una de las cuales se incorpora por referencia en su totalidad: Obach, RS, Drug Metab Disp, 1999, 27: 1350; Flouston, JB *et al.*, Drug Metab Rev, 1997, 29: 891; Flouston, JB, Biochem Pharmacol, 1994, 47: 1469; Iwatsubo, T *et al.*, Pharmacol Ther, 1997, 73: 147; y Lave, T, *et al.*, Pharm Res, 1997, 14: 152.

[0145] Ensayo Microsomal: La estabilidad metabólica de los compuestos de Fórmula I o II se somete a ensayo usando incubaciones microsomaes hepáticas combinadas. A continuación se realiza análisis de LC-MS de barrido completo para detectar los metabolitos principales. Las muestras de los compuestos de ensayo, expuestas a microsomas combinados de hígado humano, se analizan usando detección con FIPLC-MS (o MS/MS). Para determinar la estabilidad metabólica, se usa control de reacción múltiple (MRM) para medir la desaparición de los compuestos de ensayo. Para la dirección de metabolitos, se usan barridos completos de Q1 como barridos de valoración para detectar los metabolitos principales.

[0146] Procedimientos Experimentales: Los microsomas de hígado humano se obtienen a partir de una fuente comercial (por ejemplo, XenoTech, LLC (Lenexa, KS)). Las mezclas de incubación se preparan como sigue a continuación:

50 Composición de Mezcla de Reacción

Microsomas Hepáticos	0,5-2,0 mg/ml
NADPH	1 mM
Fosfato Potásico, pH 7,4	100 mM
Cloruro de Magnesio	10 mM
Compuesto de Ensayo	0,1-1 µM.

[0147] Incubación de los Compuestos de Ensayo con Microsomas Hepáticos: Se prepara la mezcla de reacción, menos los cofactores. Una alícuota de la mezcla de reacción (sin cofactores) se incuba en un baño de agua en agitación a 37 °C durante 3 minutos. Otra alícuota de la mezcla de reacción se prepara como el control negativo. El compuesto de ensayo se añade tanto en la mezcla de reacción como en el control negativo a una concentración final de 1 µM. Una alícuota de la mezcla de reacción se prepara como un control de blanco, mediante la adición de disolvente orgánico puro (no el compuesto de ensayo). La reacción se inicia mediante la adición de cofactores (no en los controles negativos), y a continuación se incuba en un baño de agua en agitación a 37 °C. Las alícuotas (200 µl) se

retiran por triplicado en múltiples puntos temporales (por ejemplo, 0, 15, 30, 60, y 120 minutos) y se combinan con 800 µl de acetonitrilo/dH₂O a 50/50 enfriado el hielo para terminar la reacción. Cada uno de los controles positivos, testosterona y propranolol, así como anacetrapib, se realizan de forma simultánea con los compuestos de ensayo en reacciones separadas.

5

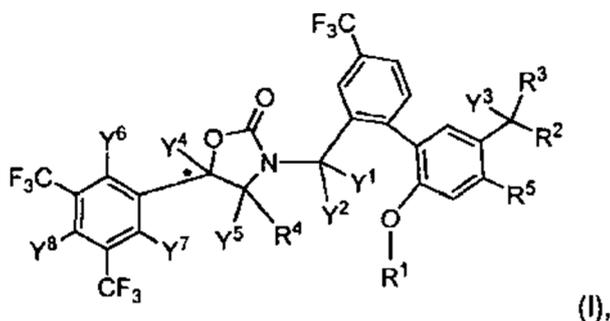
[0148] Todas las muestras se analizan usando LC-MS (o MS/MS). Para estabilidad metabólica se usa un método de LC-MRM-MS/MS. Además, se realizan métodos de LC-MS de barrido total de Q1 en la matriz de blanco y las muestras de incubación de compuesto de ensayo. Los barridos de Q1 sirven como barridos de valoración para identificar cualquier tipo único de la muestra que podría representar los posibles metabolitos. Las masas de estos
10 metabolitos potenciales se pueden determinar a partir de los barridos de Q1.

[0149] *Ensayo de SUPERSOMES™*. Diversos SUPERSOMES™ específicos del citocromo P450 se adquieren en Gentest (Woburn, MA, USA). Una mezcla de reacción de 1,0 ml que contiene 25 pmoles de SUPERSOMES™, NADPFI 2,0 mM, MgCl 3,0 mM, y 1 µM de un compuesto de Fórmula I o II en tampón de fosfato potásico 100 mM (pH
15 7,4) se incubó a 37 °C por triplicado. Los controles positivos contienen 1 µM de anacetrapib en lugar de un compuesto de Fórmula I o II. Los controles negativos usaron Citosol de Célula de Insecto de Control (microsomas de células de insecto que carecían de cualquier enzima metabólica humana) adquirido en GenTest (Woburn, MA, USA). Las alícuotas (50 µl) se retiran de cada muestra y se colocan en pocillos de una placa de múltiples pocillos en diversos puntos temporales (por ejemplo, 0, 2, 5, 7, 12, 20, y 30 minutos) y a cada alícuota se le añaden 50 µl de acetonitrilo
20 enfriado con hielo con haloperidol 3 µM como un patrón interno para de tener la reacción.

[0150] Las placas que contienen las alícuotas retiradas se colocan en el congelador a -20 °C durante 15 minutos para su enfriamiento. Después de un periodo de refrigeración, se añaden 100 µl de agua desionizada a todos los pocillos en la placa. A continuación, las placas se centrifugan en la centrifugadora durante 10 minutos a 3000 rpm. A continuación,
25 una porción del sobrenadante (100 µl) se retira, se coloca en una nueva placa y se analiza usando Espectrometría de Masas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- 10 cada Y se selecciona independientemente entre hidrógeno y deuterio;
 R^1 es CD_3 ;
 cada uno de R^2 y R^3 se selecciona independientemente entre CH_3 , CH_2D , CHD_2 , y CD_3 ;
 R^4 se selecciona entre H, CH_3 , CH_2D , CHD_2 , y CD_3 ;
 R^5 se selecciona entre H y F; y
 la estereoquímica en * es cualquiera de (R) o (S),
 15 en la que cada átomo designado como deuterio tiene un factor de enriquecimiento isotópico mínimo de al menos aproximadamente 3000.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que:

- 20 R^4 se selecciona entre H y CH_3 ;
 $-CY^3(R^2)(R^3)$ se selecciona entre $-CH(CH_3)_2$, $-CD(CD_3)_2$, $-CD(CH_2D)CH_3$; e
 Y^4 , Y^5 , Y^6 , Y^7 e Y^8 son simultáneamente hidrógeno.

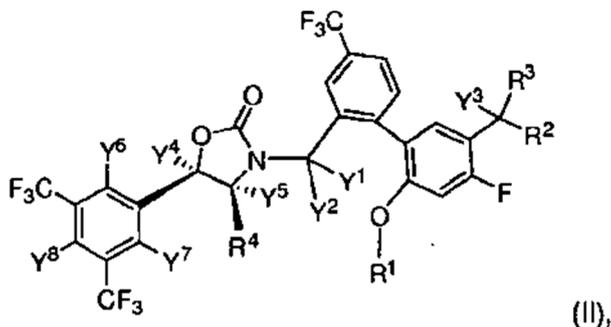
3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R^4 es (S)- CH_3 ; R^5 es F; Y^1 e Y^2 son los mismos; la estereoquímica en
 25 * es (R); y el compuesto se selecciona entre uno cualquiera de los compuestos que se exponen en la tabla que sigue a continuación:

Comp N°	Y^1 e Y^2	Y^3	R^2	R^3
101	H	H	CH_3	CH_3
110	D	H	CH_3	CH_3
117	H	D	CH_2D	CH_3
125	H	D	CD_3	CD_3
158	H	D	CH_3	CH_3
159	D	D	CH_3	CH_3
160	D	D	CD_3	CD_3
161	H	H	CD_3	CD_3
162	D	H	CD_3	CD_3

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30

4. El compuesto de la reivindicación 1, representado con la Fórmula estructural II:



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

cada Y se selecciona independientemente entre hidrógeno y deuterio;

R¹ es CD₃; y

en la que R⁴ es R^{4a} y cada uno de R², R³ y R^{4a} se selecciona independientemente entre CH₃, CH₂D, CHD₂ y CD₃;

10

en la que cada átomo designado como deuterio tiene un factor de enriquecimiento isotópico mínimo de al menos aproximadamente 3000.

5. El compuesto de la reivindicación 4, en la que R² y R³ son los mismos.

15

6. El compuesto de la reivindicación 4 o la reivindicación 5, en el que R^{4a} es CH₃ y R² y R³ son los mismos.

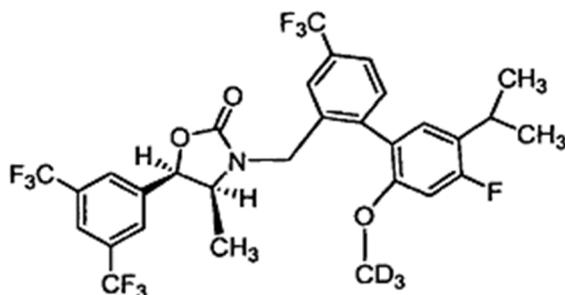
7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, en el que Y¹ e Y² son los mismos e Y⁶, Y⁷ e Y⁸ son los mismos.

20

8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, en el que Y⁴ e Y⁵ son los mismos e Y⁶, Y⁷ e Y⁸ son los mismos.

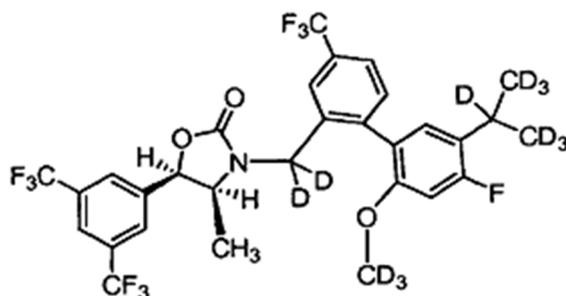
9. El compuesto de la reivindicación 4, seleccionado entre:

25



Compuesto 101

y



Compuesto 160

30

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que cualquier átomo no designado como deuterio está presente en su abundancia isotópica natural.
11. Una composición que comprende un compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 4 y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en el que la composición se formula para administración farmacéutica.
12. Un método *in vitro* para modular la actividad de la colesterol esterasa transferasa en una célula, que comprende poner en contacto la célula con un compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 4.
- 10 13. Una composición de la reivindicación 11 para uso en el tratamiento de un paciente que padece, o es susceptible de padecer, una enfermedad o afección seleccionada entre hipercolesterolemia, arteriosclerosis, aterosclerosis, enfermedad vascular periférica, hiperlipidemia, dislipidemia, obesidad, hipertensión, diabetes, y angina.
14. Uso de la composición de la reivindicación 11 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un
- 15 paciente que padece, o es susceptible de padecer, una enfermedad o afección seleccionada entre hipercolesterolemia, arteriosclerosis, aterosclerosis, enfermedad vascular periférica, hiperlipidemia, dislipidemia, obesidad, hipertensión, diabetes, y angina.
15. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 13 o el uso de la reivindicación 14, en las que el paciente
- 20 padece o es susceptible de padecer dislipidemia.