Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Q.F.

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. **EXPEDIENTE No.** 04-123703

54. **TITULO** METODOS Y TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE LA PTEC Y AGENTES ANTIHIPERTENSIVOS.

51. **CLASIFICACION INTERNACIONAL**

71. **SOLICITANTE** PFIZER PRODUCTS INC.

DOMICILIO Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340 E.U.A.

74. **APODERADO** CARLOS R. OLARTE.

22. **BOGOTA, D.C.,** Diciembre 10, 2004.

(FORMA P-10)

65

04/150

OLARTE RAISBECK

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04123783 00000000 Folios: 250
Fecha (AMD): 2004-12-10 09:46:31
Tramite : 811 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

(1) [X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[ ] Capítulo I. [X] Capítulo II.

(2) SOLICITANTE (71)

Nombre: PFIZER PRODUCTS INC
Dirección: Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340 E.U.A.
Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE
Lugar de Constitución: Delaware, Estados Unidos de América.
Teléfono: _____ **Fax:** _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN
C.C. [ ] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ]
Cual _____
Número _____

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: Wold Trade Center Torre A, Calle 100 No. 8A-37 Piso 10
Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799
E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [X] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ]
Cual _____
Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA.
Dirección: VER PAGINA ADJUNTA.
Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA.

(3) PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB03/002792 Fecha Junio 18, 2003

Publicación Internacional No. WO 04/004778 Fecha Enero 15, 2004

(4) Título (54) MÉTODOS Y TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE LA PTEC Y AGENTES ANTIHIPERTENSIVOS.

Clasificación Internacional (51) A61K 45/06,

Prioridad SI [X] NO [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	Julio 2, 2002	60/393,395

(9) Comprobante de pago No. 93,911 **Fecha** Diciembre 3, 2004

(0) **ANEX S**

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [ ] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poderes, si fuere el caso.
- [x] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [x] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [ ] Arte final 12 x 12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros. Búsqueda Internacional

(1) **FIGURA CARACTERÍSTICA:**

(2) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

INVENTORES SOLICITUD PCT No. PCT/IB03/002792

TU TRUNG NGUYEN
50 Peguot Avenue, New London,
Connecticut 06320.
Estados Unidos de América.
Nacionalidad: ESTADOUNIDENSE

CHARLES LESTER SHEAR
50 Peguot Avenue, New London,
Connecticut 06320.
Estados Unidos de América.
Nacionalidad: ESTADOUNIDENSE

JAMES HAROLD REVKIN
50 Peguot Avenue, New London,
Connecticut 06320.
Estados Unidos de América.
Nacionalidad: ESTADOUNIDENSE

ROGER BENJAMIN RUGGERI
Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340.
Estados Unidos de América.
Nacionalidad: ESTADOUNIDENSE

H

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 93,911
FECHA : DICIEMBRE 3 DE 2004

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04123703 00000000 Folios: 268
Fecha (AMD): 2004-12-10 09:46:31
Tramite : 811 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAN
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

C O N S I G N A C I O N

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JOSE SANTOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	33693624	02/12/2004	5,212,000.00

C O N C E P T O

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	30005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
		TOTAL : $	422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

5

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE

PFIZER PRODUCTS INC.

Bilingüe inglés- español otorgado en Nueva York, Estados Unidos el 14 de julio de 2003 y firmado por J. Trevor Lumb, Vicepresidente de Pfizer Products Inc.

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 14 de julio de 2003 el suscrito notario Kenneth Greenwood certifica que J. Trevor Lumb ejercía funciones de Vicepresidente de la Compañía Pfizer Products Inc., con sede en Groton, Connecticut, Estados Unidos.

Firma del notario

ello notarial: certificado, verificado y autenticado en la Localidad de Egham en Surrey, 14 julio, 2003 por el Notario Kenneth Greenwood-Horne Engall & Freeman

Sello Notario Público en alto relieve rojo.

APOSTILLA

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País :Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
   Este documento Público
2. ha sido firmado por K. Greenwood
3. ejerce funciones de Notario Público
4. Lleva el sello de dicho Notario Público

CERTIFICADO

5. En Londres 6. El 17 de julio de 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
8. No. G210435
9. Sello del Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
10. Firma de R. Bawden - Por Secretario de Estado

COMO NOTARIA ONCE (E) DE ESTE CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
28 JUN 2004
BOGOTA, D.C. - COLOMBIA
MONICA ZULMA BAUTISTA NAVARRO
NOTARIA ONCE (11) E.

Si el documento se usa en un país que no es parte de la convención de la Haya del 5 de octubre 1961, debe presentarse en sección consular de la misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 25 de julio-2003.

Marlen Neira C.

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

OLARTERAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER – TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

Pfizer Products Inc.

domiciled in

Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340 USA

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

El suscrito,

Pfizer Products Inc.

domiciliado en

Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340 USA

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma: _____

Date/Fecha: July 14, 2003

City,Country/Ciudad,País: New York, USA

NOTARIA ONCE (E) DE ESTE CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
22 JUN 2004
COLOMBIA
NAVARRO

OLARTERAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER – TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date,
July 14, 2003
The undersigned Notary Public certifies:

1. That J. Trevor Lumb
of legal age and domiciled in New York, USA
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Vice President of Pfizer Products Inc.

3. That Pfizer Products Inc.,
having its principal place of business located in Groton, Connecticut, U.S.A.
is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que
J. Trevor Lumb
mayor de edad y domiciliado
New York
suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de
de

4. Que
con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):

EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey
This 14 Day Of July 2003
KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HOWNE ENGALL AND FREEMAN

COMO NOTARIA ONCE (E) DE ESTE CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HA SIDO PUESTO A LA VISTA
23 JUN 2004
BOGOTA, D.C. - COLOMBIA
MONICA ZULMA BAUTISTA NAVARRO
NOTARIA ONCE (11) E.

APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
   Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

   This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by K Greenwood
   a été signé par

3. Acting in the capacity of Notary Public
   agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
   est revêtu du sceau/timbre de

   Certified/Attesté

5. at London/à Londres 6. the/le 17 July 2003

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
   par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No G210435

9. Stamp:
   timbre:

10. Signature: E. Bawden

COMO NOTARIA ONCE (E) DE ESTE CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
22 JUN 2004
BOGOTA, D.C., COLOMBIA
VERONICA ZULMA AUTISTA NAVARRO
NOTARIA ONCE (11) E.

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country.

CO-1

CESION

Por contraprestación valiosa pagada a nosotros por PFIZER PRODUCTS INC., sociedad constituida en virtud de las leyes del Estado de Connecticut, Estados Unidos de América, cuya dirección postal completa es Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América, por el presente vendemos y traspasamos a la citada PFIZER PRODUCTS INC., todo nuestro derecho, titulo e interés en y sobre nuestro invento de una nueva y útil mejora en METODOS DE TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE LA PTEC Y AGENTES ANTIHIPERTENSIVOS, en cuanto respecta a la República de Colombia, tal como se indica y describe plenamente en la especificación y por el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de Colombia expedir dicha patente a nombre de la citada PFIZER PRODUCTS INC., de conformidad con esta Cesión.

En fe de lo cual, firmamos de nuestro puño y letra,

(Fdo) Tu Trung Nguyen	21 de Octubre de 2004
Lugar, fecha y firma - Tu Trung NGUYEN	Groton, Connecticut, USA
(Fdo) Charles Lester Shear	26 de Octubre de 2004
Lugar, fecha y firma - Charles Lester SHEAR	Groton, Connecticut, USA
(Fdo) James Harold Revkin	1 de noviembre de 2004
Lugar, fecha y firma - James Harold REVKIN	Groton, Connecticut, USA
(Fdo) Roger Benjamin RUGGERI	21 de Octubre de 2004
Lugar, fecha y firma - Roger Benjamín RUGGERI	Groton, Connecticut, USA

Yo, certifico que este documento es original Sami Scuader 05/11/04.

Suscrito ante mí Notario Público, el 5 de noviembre de 2004,
en Washington D.C
(Firma ilegible)

Notario Público. Mi comisión expira el 14 de junio de 2009.

ALBERT L. THEMES
Notario Publico Distrito de Columbia
Mi comisión expira el 14 de Junio de 2009.

90

APOSTILLA

(CONVENCION DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

1. DISTRITO DE COLUMBIA
ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

2. ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR: ALBERT L. THEMES

3. EN CALIDAD DE: NOTARIO PÚBLICO DEL DISTRITO DE COLUMBIA

4. LLEVA EL SELLO DE: ALBERT L. THEMES, NOTARIO PÚBLICO

CERTIFICÓ

5. EN WASHINGTON, D.C.

6. EL 8 DE NOVIEMBRE DE 2004

7. POR: Secretario de Estado del Distrito de Columbia

8. No. 133659

9. SELLO: Distrito de Columbia

10. FIRMA: Sherryl H. Newman

04/150

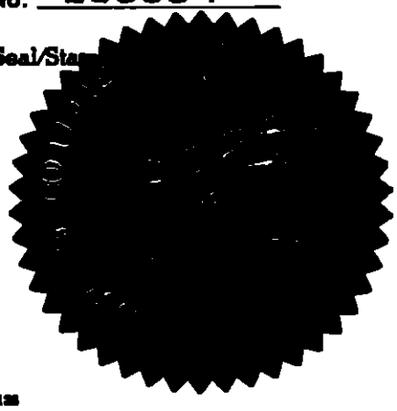
APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *District of Columbia*
   United States of America
2. This public document has been signed by ALBERT L. THEMES
3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE DISTRICT OF COLUMBIA
4. bears the seal/stamp of ALBERT L. THEMES, NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE DISTRICT OF COLUMBIA

CERTIFIED

5. at Washington, D. C.
6. the 8TH day of NOVEMBER 2004
7. by *Secretary of the District of Columbia*
8. No. 133659
9. Seal/Stamp



10. Signature

Sheryl H. Newman

88—FO128

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by **PFIZER PRODUCTS INC.** a corporation organized under the laws of the State of Connecticut, United States of America whose full post office address is Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, United States of America, I (we) do hereby sell and assign to the said **PFIZER PRODUCTS INC.**, all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in **METHODS OF TREATMENT WITH CETP INHIBITORS AND ANTIHYPERTENSIVE AGENTS** so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said **PFIZER PRODUCTS INC.** in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

Tu Trung Nguyen 21 October 2004

Place, date and signature - Tu Trung NGUYEN — Groton, Connecticut, USA

26 October 2004

Place, date and signature - Charles Lester SHEAR — Groton, Connecticut, USA

1 November 2004

Place, date and signature - James Harold REVKIN — Groton, Connecticut, USA

21 October 2004

Place, date and signature - Roger Benjamin RUGGERI — Groton, Connecticut, USA

I HEREBY CERTIFY THAT THIS
IS THE ORIGINAL DOCUMENT
SAMI SCUADER
11.5.04

Subscribed and sworn to before me, in my presence, this
05 day of NOV, 2004, a Notary Public
in and for the WASHINGTON DC,
Albert L Themes
Notary Public
My commission expires 6/14, 2009

ALBERT L. THEMES
NOTARY PUBLIC DISTRICT OF COLUMBIA
My Commission Expires June 14, 2009

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
15 January 2004 (15.01.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/004778 A1

(51) International Patent Classification[7]: A61K 45/06, A61P 9/10, 3/04, 9/12

(21) International Application Number: PCT/IB2003/002792

(22) International Filing Date: 18 June 2003 (18.06.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/393,395 2 July 2002 (02.07.2002) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: PFIZER PRODUCTS INC. [US/US]; Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: NGUYEN, Tu, Trung [US/US]; Pfizer Global Research & Development, 50 Pequot Avenue, New London, CT 06320 (US). SHEAR, Charles, Lester [US/US]; Pfizer Global Research & Development, 50 Pequot Avenue, New London, CT 06320 (US). REVKIN, James, Harold [US/US]; Pfizer Global Research & Development, 50 Pequot Avenue, New London, CT 06320 (US). RUGGERI, Roger, Benjamin [US/US]; Pfizer Global Research & Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).

(74) Agents: LUMB, J., Trevor et al.; Pfizer Inc., 201 Tabor Road, Morris Plains, NJ 07950 (US).

(81) Designated States *(national)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(regional)*: ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *with international search report*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: USE OF CETP INHIBITORS AND OPTIONALLY HMG COA REDUCTABLE INHIBITORS AND/OR ANTIHYPERTENSIVE AGENTS

(57) Abstract: This invention relates to cholesterol ester transfer protein (CETP) inhibitors, pharmaceutical compositions containing such inhibitors, and the use of such inhibitors to treat certain disease/conditions optionally in combination with certain therapeutic agents e.g., antihypertensive agents.

WO 2004/004778 A1

USE OF CETP INHIBITORS AND OPTIONALLY HMG COA REDUCTASE INHIBITORS AND/OR ANTIHYPERTENSIVE AGENTS

This invention relates to cholesterol ester transfer protein (CETP) inhibitors, pharmaceutical compositions containing such inhibitors, and the use of such inhibitors to treat certain disease/conditions optionally in combination with certain therapeutic agents e.g., antihypertensive agents.

Background of the Invention

Artherosclerosis and its associated coronary artery disease (CAD) is the leading cause of mortality in the industrialized world. Despite attempts to modify secondary risk factors (smoking, obesity, lack of exercise) and treatment of dyslipidemia with dietary modification and drug therapy, coronary hard disease (CHD) remains the most common cause of death in the U.S., where cardiovascular disease accounts for 44% of all deaths, with 53% of these associated with atherosclerotic coronary heart disease.

Risk for development of this condition has been shown to be strongly correlated with certain plasma lipid levels. While elevated LDL-C may be the most recognized form of dyslipidemia, it is by no means the only significant lipid associated contributor to CHD. Low HDL-C is also a known risk factor for CHD (Gordon, D.J., et al.,: "High-density Lipoprotein Cholesterol and Cardiovascular Disease", Circulation, (1989), 79: 8-15).

High LDL-cholesterol and triglyceride levels are positively correlated, while high levels of HDL-cholesterol are negatively correlated with the risk for developing cardiovascular diseases. Thus, dyslipidemia is not a unitary risk profile for CHD but may be comprised of one or more lipid aberrations.

Among the many factors controlling plasma levels of these disease dependent principles, cholesteryl ester transfer protein (CETP) activity effects all three. The role of this 70,000 dalton plasma glycoprotein found in a number of animal species, including humans, is to transfer cholesteryl ester and triglyceride between lipoprotein particles, including high density lipoproteins (HDL), low density lipoproteins (LDL), very low density lipoproteins (VLDL), and chylomicrons. The net result of CETP activity is a lowering of HDL cholesterol and an increase in LDL cholesterol. This effect on lipoprotein profile is believed to be proatherogenic, especially in subjects whose lipid profile constitutes an increased risk for CHD.

Commonly assigned U.S. Patent No. 6,197,786 (the disclosure of which is hereby incorporated by reference) discloses certain CETP inhibitors including [2R,4S]-4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester also known as torcetrapib. In addition, these CETP inhibitors are disclosed as being useful for such indications as atherosclerosis, peripheral vascular disease, dyslipidemia, hyperbetalipoproteinemia, hypoalphalipoproteinemia, hypercholersterolemia, hypertriglyceridemia, familial-hypercholesterolemia, cardiovascular disorders, angina, ischemia, cardiac ischemia, stroke, myocardial infarction, reperfusion injdury, angioplastic restenosis, hypertension, vascular complications of diabetes, obesity or endotoxemia.

In addition, the CETP inhibitors are stated to be useful in combination with a second compound, said compound being an HMG-CoA reductase inhibitor, an microsomal triglyceride transfer protein (MTP)/Apo B secretion inhibitor, a PPAR activator, a bile acid reuptake inhibitor, a cholesterol absorption inhibitor, a cholesterol synthesis inhibitor, a fibrate, niacin, an ion-exchange resin, an antioxidant, an ACAT inhibitor or a bile acid sequestrant. Barter, Philip J.; Brewer, H. Bryan; Chapman, M. John; Hennekens, Charles H.; Rader, Daniel J.; Tall, Alan R., Hanson Institute and the Department of Cardiology (P.J.B.), Royal Adelaide Hospital, Adelaide, Australia, NY, USA. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology (2003), 23(2), 160-167 is a discussion regarding CETP inhibitor studies.

Summary of the Invention

The present invention relates to a method (designated the A method) of treating a disorder or condition selected from cerebrovascular disease, coronary artery disease, hypertension, ventricular dysfunction, cardiac arrhythmia, pulmonary vascular disease, peripheral vascular disease, reno-vascular disease, renal disease, splanchnic vascular disease, vascular hemostatic disease, diabetes, inflammatory disease, autoimmune disorders and other systemic disease indications, immune function modulation, pulmonary disease, anti-oxidant disease, sexual dysfunction, cognitive dysfunction, schistosomiasis and cancer in a mammal, comprising administering to said mammal a therapeutically effective amount of a cholesteryl ester transfer protein (CETP) inhibitor or a pharmaceutically

acceptable salt thereof; optionally in combination with an HMG CoA reductase inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in amounts that render the active agents effective in the treatment of said disorder or condition.

Another aspect of this invention is a method (designated the B method) of treating a disorder or condition selected from cerebrovascular disease, coronary artery disease, hypertension, ventricular dysfunction, cardiac arrhythmia, pulmonary vascular disease, peripheral vascular disease, reno-vascular disease, renal disease, splanchnic vascular disease, vascular hemostatic disease, diabetes, inflammatory disease, autoimmune disorders and other systemic disease indications, immune function modulation, pulmonary disease, anti-oxidant disease, sexual dysfunction, cognitive dysfunction, schistosomiasis and cancer in a mammal comprising administering to said mammal a cholesteryl ester transfer protein (CETP) inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and an antihypertensive agent or a pharmaceutically acceptable salt thereof, optionally in combination with an HMG CoA reductase inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in amounts that render the active agents effective in the treatment of said disorder or condition.

A preferred method according to methods A or B is wherein cerebrovascular disease is selected from the group consisting of ischemic attacks, ischemic stroke, acute stroke, hemorrhagic stroke, neurologic deficits post-stroke, wherein the treatment would shorten recovery time after stroke and provide thrombolytic therapy for stroke.

A preferred method according to methods A or B is wherein coronary artery disease is selected from the group consisting of atherosclerotic plaque, vulnerable plaque, vulnerable plaque area, arterial calcification, increased coronary artery calcium score, dysfunctional vascular reactivity, vasodilation disorders, coronary artery spasm, first myocardial infarction, myocardia re-infarction, ischemic cardiomyopathy, stent restenosis, PTCA restenosis, arterial restenosis, coronary bypass graft restenosis, vascular bypass restenosis, decreased exercise treadmill time, angina pectoris/chest pain, exertional dyspnea, decreased exercise capacity, ischemia, silent ischemia, increased severity and frequency of ischemic symptoms, reperfusion after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction.

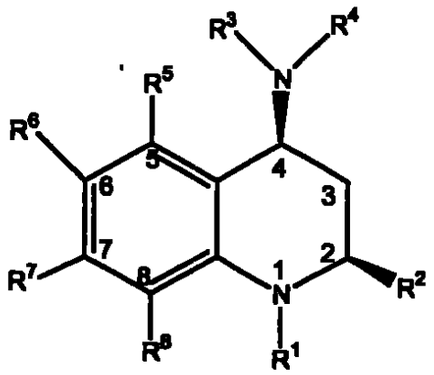
A preferred method according to method B is wherein hypertension is selected from the group consisting of lipid disorders with hypertension, systolic hypertension and diastolic hypertension.

A preferred method according to methods A or B is wherein plasma small dense LDL, oxidized LDL, VLDL, apo(a) or Lp(a)) are reduced or pre-beta HDL, HDL-1,-2 and 3 particles are increased.

A preferred method according to methods A or B is wherein diabetes is selected from the group consisting of type II diabetes, Syndrome X, Metabolic syndrome, lipid disorders associated with insulin resistance, non-insulin dependent diabetes, microvascular diabetic complications, reduced nerve conduction velocity, reduced or loss of vision, diabetic retinopathy, increased risk of amputation, decreased kidney function, kidney failure, metabolic syndrome, insulin resistance syndrome, pluri-metabolic syndrome, central adiposity (visceral)(upper body), diabetic dyslipidemia, decreased insulin sensitization, diabetic retinopathy/neuropathy, diabetic nephropathy/micro and macro angiopathy and micro/macro albuminuria, dyslipidemia, diabetic cardiomyopathy, diabetic gastroparesis, obesity, increased hemoglobin glycosiation, impaired renal and hepatic function.

A preferred method according to methods A or B is wherein cognitive dysfunction is selected from the group consisting of dementia secondary to atherosclerosis, transient cerebral ischemic attacks, neurodegeneration, neuronal deficient, and delayed onset or procession of Alzheimer's disease.

A preferred method according to methods A or B is wherein the CETP inhibitor is a compound of formula I



9.

Formula I

or a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or of said prodrug;

wherein R^1 is Y, W-X or W-Y;

wherein W is carbonyl;

X is -O-Y;

wherein Y for each occurrence is independently Z or a fully saturated, partially unsaturated or fully unsaturated one to ten membered straight or branched carbon chain wherein the carbons, other than the connecting carbon, may optionally be replaced with one or two heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen and said carbon is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, said carbon is optionally mono-substituted with hydroxy, said carbon is optionally mono-substituted with oxo, said sulfur is optionally mono- or di-substituted with oxo and said nitrogen is optionally mono-, or di-substituted with oxo;

R^2 is a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated one to six membered straight or branched carbon chain wherein the carbons, other than the connecting carbon, may optionally be replaced with one heteroatom selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen wherein said carbon atoms are optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, said carbon is optionally mono-substituted with oxo said carbon is optionally mono-substituted with hydroxy, said sulfur is optionally mono- or di-substituted with oxo; or said R^2 is a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated three to six membered ring optionally having one to two heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen;

R^3 is a fully saturated, one or two membered carbon chain wherein said carbon is optionally mono-substituted with oxo, and said carbon chain is mono-substituted with V;

wherein V is a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five to six membered ring optionally having one to three heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen;

wherein said V substituent is optionally mono-, di-, or tri-substituted independently with halo, (C_1-C_2)alkyl, wherein said (C_1-C_2)alkyl substituents are also optionally substituted with from one to five fluorines;

R^4 is acetyl, formyl or (C_1-C_6)alkoxycarbonyl;

R^5 and R^6 are hydrogen;

R^6 and R^7 are independently hydrogen, halo, (C_1-C_2)alkoxy or a saturated (C_1-C_2)alkyl chain wherein said (C_1-C_2)alkyl chain is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with fluorines.

A preferred method according to methods A or B is wherein the CETP inhibitor is [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester or a pharmaceutically acceptable salt of said compounds.

Yet another aspect of this invention is a pharmaceutical composition (designated C) comprising:

(a) a cholesteryl ester transfer protein (CETP) inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

(b) an antihypertensive agent or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and

(c) a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

Yet another aspect of this invention is a pharmaceutical composition (designated D) comprising:

(a) a cholesteryl ester transfer protein (CETP) inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

(b) an HMG CoA reductase inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

(c) an antihypertensive agent or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and

(d) a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

A preferred pharmaceutical composition (designated E) according to compositions C or D is wherein the HMG CoA reductase inhibitor is selected from the group consisting of lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin, glenvastatin, dalvastatin, carvastatin, crilvastatin, bervastatin, cerivastatin, rosuvastatin, pitavastatin, mevastatin, or rivastatin and wherein said antihypertensive agent is a calcium channel blocker, an ACE inhibitor, an A-II antagonist, a diuretic, a beta-adrenergic receptor blocker or an alpha-adrenergic receptor blocker.

A preferred pharmaceutical composition (designated F) according to compositions D or E is comprises rosuvastatin or hemicalcium salt of atorvastatin.

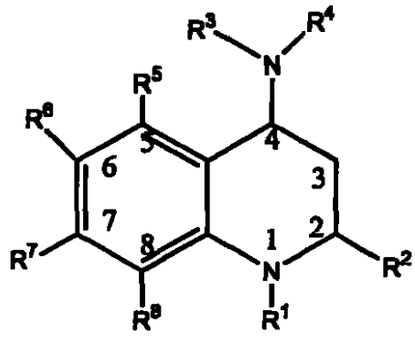
A preferred pharmaceutical composition according to compositions C, D or F is wherein said calcium channel blocker is amlodipine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The present invention also relates to a method of treating a disorder or condition selected from cerebrovascular disease, coronary artery disease, hypertension, ventricular dysfunction, cardiac arrhythmia, pulmonary vascular disease, peripheral vascular disease, reno-vascular disease, renal disease, splanchnic vascular disease, vascular hemostatic disease, diabetes, inflammatory disease, autoimmune disorders and other systemic disease indications, immune function modulation, pulmonary disease, anti-oxidant disease, sexual dysfunction, cognitive dysfunction, schistosomiasis and cancer in a mammal, comprising administering to said mammal a therapeutically effective amount of a cholesteryl ester transfer protein (CETP) inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof; optionally in combination with an HMG CoA reductase inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in amounts that render the active agents effective in the treatment of said disorder or condition.

The present invention further relates to a method of treating a disorder or condition selected from cerebrovascular disease, coronary artery disease, hypertension, ventricular dysfunction, cardiac arrhythmia, pulmonary vascular disease, peripheral vascular disease, reno-vascular disease, renal disease, splanchnic vascular disease, vascular hemostatic disease, diabetes, inflammatory disease, autoimmune disorders and other systemic disease indications, immune function modulation, pulmonary disease, anti-oxidant disease, sexual dysfunction, cognitive dysfunction, schistosomiasis and cancer in a mammal (including a human being either male or female) comprising administering to said mammal a therapeutically effective amount of a cholesteryl ester transfer protein (CETP) inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and an antihypertensive agent or a pharmaceutically acceptable salt thereof, optionally in combination with an HMG CoA reductase inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in amounts that render the active agents effective in the treatment of said disorder or condition.

The present invention further relates to a method of treating a disorder or condition selected from cerebrovascular disease, coronary artery disease, hypertension, ventricular dysfunction, cardiac arrhythmia, pulmonary vascular

disease, peripheral vascular disease, reno-vascular disease, renal disease, splanchnic vascular disease, vascular hemostatic disease, diabetes, inflammatory disease, autoimmune disorders and other systemic disease indications, immune function modulation, pulmonary disease, anti-oxidant disease, sexual dysfunction, cognitive dysfunction, schistosomiasis and cancer in a mammal, including a human, comprising administering to a mammal in need of such treatment an amount of a compound of Formula I,



Formula I

a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or of said prodrug;

wherein R^1 is Y, W-X or W-Y;

wherein W is a carbonyl, thiocarbonyl, sulfinyl or sulfonyl;

X is -O-Y, -S-Y, -N(H)-Y or -N-$(Y)_2$;

wherein Y for each occurrence is independently Z or a fully saturated, partially unsaturated or fully unsaturated one to ten membered straight or branched carbon chain wherein the carbons, other than the connecting carbon, may optionally be replaced with one or two heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen and said carbon is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, said carbon is optionally mono-substituted with hydroxy, said carbon is optionally mono-substituted with oxo, said sulfur is optionally mono- or di-substituted with oxo, said nitrogen is optionally mono-, or di-substituted with oxo, and said carbon chain is optionally mono-substituted with Z;

wherein Z is a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated three to eight membered ring optionally having one to four heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, or a bicyclic ring consisting of two fused partially saturated, fully saturated or fully unsaturated three to six membered

rings, taken independently, optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen;

wherein said Z substituent is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, (C_2-C_8)alkenyl, (C_1-C_8) alkyl, hydroxy, (C_1-C_8)alkoxy,, (C_1-C_4)alkylthio, amino, nitro, cyano, oxo, carboxy, (C_1-C_8)alkyloxycarbonyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_8)alkylamino wherein said (C_1-C_8)alkyl substituent is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, hydroxy, (C_1-C_8)alkoxy, (C_1-C_4)alkylthio, amino, nitro, cyano, oxo, carboxy, (C_1-C_8)alkyloxycarbonyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_8)alkylamino, said (C_1-C_8)alkyl substituent is also optionally substituted with from one to nine fluorines;

R^2 is a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated one to six membered straight or branched carbon chain wherein the carbons, other than the connecting carbon, may optionally be replaced with one or two heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen wherein said carbon atoms are optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, said carbon is optionally mono-substituted with oxo, said carbon is optionally mono-substituted with hydroxy, said sulfur is optionally mono- or di-substituted with oxo, said nitrogen is optionally mono- or di-substituted with oxo; or said R^2 is a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated three to seven membered ring optionally having one to two heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, wherein said R^2 ring is optionally attached through (C_1-C_4)alkyl;

wherein said R^2 ring is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, (C_2-C_8)alkenyl, (C_1-C_8) alkyl, hydroxy, (C_1-C_8)alkoxy, (C_1-C_4)alkylthio, amino, nitro, cyano, oxo, carboxy, (C_1-C_8)alkyloxycarbonyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_8)alkylamino wherein said (C_1-C_8)alkyl substituent is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, hydroxy, (C_1-C_8)alkoxy, (C_1-C_4)alkylthio, oxo or (C_1-C_8)alkyloxycarbonyl;

R^3 is hydrogen or Q;

wherein Q is a fully saturated, partially unsaturated or fully unsaturated one to six membered straight or branched carbon chain wherein the carbons, other than the connecting carbon, may optionally be replaced with one heteroatom selected from oxygen, sulfur and nitrogen and said carbon is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, said carbon is optionally mono-substituted with hydroxy, said carbon is optionally mono-substituted with oxo, said sulfur is optionally

mono- or di-substituted with oxo, said nitrogen is optionally mono-, or di-substituted with oxo, and said carbon chain is optionally mono-substituted with V;

wherein V is a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated three to eight membered ring optionally having one to four heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, or a bicyclic ring consisting of two fused partially saturated, fully saturated or fully unsaturated three to six membered rings, taken independently, optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen;

wherein said V substituent is optionally mono-, di-, tri-, or tetra-substituted independently with halo, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_4)alkylthio, amino, nitro, cyano, oxo, carboxamoyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_6) alkylcarboxamoyl, carboxy, (C_1-C_6)alkyloxycarbonyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_6)alkylamino wherein said (C_1-C_6)alkyl or (C_2-C_6)alkenyl substituent is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_4)alkylthio, amino, nitro, cyano, oxo, carboxy, (C_1-C_6)alkyloxycarbonyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_6)alkylamino, said (C_1-C_6)alkyl or (C_2-C_6)alkenyl substituents are also optionally substituted with from one to nine fluorines;

R^4 is cyano, formyl, W^1Q^1, W^1V^1, (C_1-C_4)alkyleneV^1 or V^2;

wherein W^1 is carbonyl, thiocarbonyl, SO or SO_2,

wherein Q^1 is a fully saturated, partially unsaturated or fully unsaturated one to six membered straight or branched carbon chain wherein the carbons may optionally be replaced with one heteroatom selected from oxygen, sulfur and nitrogen and said carbon is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, said carbon is optionally mono-substituted with hydroxy, said carbon is optionally mono-substituted with oxo, said sulfur is optionally mono- or di-substituted with oxo, said nitrogen is optionally mono-, or di-substituted with oxo, and said carbon chain is optionally mono-substituted with V^1;

wherein V^1 is a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated three to six membered ring optionally having one to two heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, or a bicyclic ring consisting of two fused partially saturated, fully saturated or fully unsaturated three to six membered rings, taken independently, optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen;

wherein said V^1 substituent is optionally mono-, di-, tri-, or tetra-substituted independently with halo, (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, hydroxy, oxo, amino, nitro, cyano, (C_1-C_6)alkyloxycarbonyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_6)alkylamino wherein said (C_1-C_6)alkyl substituent is optionally mono-substituted with oxo, said (C_1-C_6)alkyl substituent is also optionally substituted with from one to nine fluorines;

wherein V^2 is a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five to seven membered ring containing one to four heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen;

wherein said V^2 substituent is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, (C_1-C_2)alkyl, (C_1-C_2)alkoxy, hydroxy, or oxo wherein said (C_1-C_2)alkyl optionally has from one to five fluorines; and

wherein either R^3 must contain V or R^4 must contain V^1;

R^5, R^6, R^7 and R^8 are independently hydrogen, a bond, nitro or halo wherein said bond is substituted with T or a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated (C_1-C_{12}) straight or branched carbon chain wherein carbon may optionally be replaced with one or two heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, wherein said carbon atoms are optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, said carbon is optionally mono-substituted with hydroxy, said carbon is optionally mono-substituted with oxo, said sulfur is optionally mono- or di-substituted with oxo, said nitrogen is optionally mono- or di-substituted with oxo, and said carbon chain is optionally mono-substituted with T;

wherein T is a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated three to twelve membered ring optionally having one to four heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, or a bicyclic ring consisting of two fused partially saturated, fully saturated or fully unsaturated three to six membered rings, taken independently, optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen;

wherein said T substituent is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_4)alkylthio, amino, nitro, cyano, oxo, carboxy, (C_1-C_6)alkyloxycarbonyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_6)alkylamino wherein said (C_1-C_6)alkyl substituent is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_4)alkylthio, amino, nitro, cyano, oxo, carboxy, (C_1-C_6)alkyloxycarbonyl, mono-N- or di-N,N-$(C_1-$

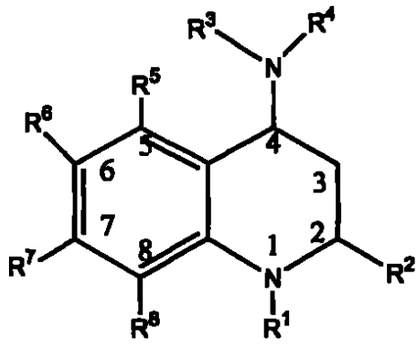
C_6)alkylamino, said (C_1-C_6)alkyl substituent also optionally has from one to nine fluorines;

wherein R^5 and R^6, or R^6 and R^7, and/or R^7 and R^8 may also be taken together and can form at least one ring that is a partially saturated or fully unsaturated four to eight membered ring optionally having one to three heteroatoms independently selected from nitrogen, sulfur and oxygen;

wherein said rings formed by R^5 and R^6, or R^6 and R^7, and/or R^7 and R^8 are optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_4)alkylsulfonyl, (C_2-C_6)alkenyl, hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_4)alkylthio, amino, nitro, cyano, oxo, carboxy, (C_1-C_6)alkyloxycarbonyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_6)alkylamino wherein said (C_1-C_6)alkyl substituent is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_4)alkylthio, amino, nitro, cyano, oxo, carboxy, (C_1-C_6)alkyloxycarbonyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_6)alkylamino, said (C_1-C_6)alkyl substituent also optionally has from one to nine fluorines;

optionally in combination with an HMG CoA reductase inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in amounts that render the active agents effective in the treatment of said disorder or condition.

The present invention further relates to a method of treating a disorder or condition selected from cerebrovascular disease, coronary artery disease, hypertension, ventricular dysfunction, cardiac arrhythmia, pulmonary vascular disease, peripheral vascular disease, reno-vascular disease, renal disease, splanchnic vascular disease, vascular hemostatic disease, diabetes, inflammatory disease, autoimmune disorders and other systemic disease indications, immune function modulation, pulmonary disease, anti-oxidant disease, sexual dysfunction, cognitive dysfunction, schistosomiasis and cancer in a mammal (including a human being either male or female comprising administering to a mammal in need of such treatment an amount of a compound of Formula I,



Formula I

a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or of said prodrug;

wherein R^1 is Y, W-X or W-Y;

wherein W is a carbonyl, thiocarbonyl, sulfinyl or sulfonyl;

X is -O-Y, -S-Y, -N(H)-Y or -N-$(Y)_2$;

wherein Y for each occurrence is independently Z or a fully saturated, partially unsaturated or fully unsaturated one to ten membered straight or branched carbon chain wherein the carbons, other than the connecting carbon, may optionally be replaced with one or two heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen and said carbon is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, said carbon is optionally mono-substituted with hydroxy, said carbon is optionally mono-substituted with oxo, said sulfur is optionally mono- or di-substituted with oxo, said nitrogen is optionally mono-, or di-substituted with oxo, and said carbon chain is optionally mono-substituted with Z;

wherein Z is a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated three to eight membered ring optionally having one to four heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, or a bicyclic ring consisting of two fused partially saturated, fully saturated or fully unsaturated three to six membered rings, taken independently, optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen;

wherein said Z substituent is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, $(C_2$-$C_6)$alkenyl, $(C_1$-$C_6)$ alkyl, hydroxy, $(C_1$-$C_6)$alkoxy, $(C_1$-$C_4)$alkylthio, amino, nitro, cyano, oxo, carboxy, $(C_1$-$C_6)$alkyloxycarbonyl, mono-N- or di-N,N-$(C_1$-$C_6)$alkylamino wherein said $(C_1$-$C_6)$alkyl substituent is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, hydroxy, $(C_1$-$C_6)$alkoxy, $(C_1$-$C_4)$alkylthio,

amino, nitro, cyano, oxo, carboxy, (C_1-C_6)alkyloxycarbonyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_6)alkylamino, said (C_1-C_6)alkyl substituent is also optionally substituted with from one to nine fluorines;

R^2 is a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated one to six membered straight or branched carbon chain wherein the carbons, other than the connecting carbon, may optionally be replaced with one or two heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen wherein said carbon atoms are optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, said carbon is optionally mono-substituted with oxo, said carbon is optionally mono-substituted with hydroxy, said sulfur is optionally mono- or di-substituted with oxo, said nitrogen is optionally mono- or di-substituted with oxo; or said R^2 is a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated three to seven membered ring optionally having one to two heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, wherein said R^2 ring is optionally attached through (C_1-C_4)alkyl;

wherein said R^2 ring is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, (C_2-C_6)alkenyl, (C_1-C_6) alkyl, hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_4)alkylthio, amino, nitro, cyano, oxo, carboxy, (C_1-C_6)alkyloxycarbonyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_6)alkylamino wherein said (C_1-C_6)alkyl substituent is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_4)alkylthio, oxo or (C_1-C_6)alkyloxycarbonyl;

R^3 is hydrogen or Q;

wherein Q is a fully saturated, partially unsaturated or fully unsaturated one to six membered straight or branched carbon chain wherein the carbons, other than the connecting carbon, may optionally be replaced with one heteroatom selected from oxygen, sulfur and nitrogen and said carbon is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, said carbon is optionally mono-substituted with hydroxy, said carbon is optionally mono-substituted with oxo, said sulfur is optionally mono- or di-substituted with oxo, said nitrogen is optionally mono-, or di-substituted with oxo, and said carbon chain is optionally mono-substituted with V;

wherein V is a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated three to eight membered ring optionally having one to four heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, or a bicyclic ring consisting of two fused partially saturated, fully saturated or fully unsaturated three to six membered

rings, taken independently, optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen;

wherein said V substituent is optionally mono-, di-, tri-, or tetra-substituted independently with halo, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_4)alkylthio, amino, nitro, cyano, oxo, carboxamoyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_6) alkylcarboxamoyl, carboxy, (C_1-C_6)alkyloxycarbonyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_6)alkylamino wherein said (C_1-C_6)alkyl or (C_2-C_6)alkenyl substituent is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_4)alkylthio, amino, nitro, cyano, oxo, carboxy, (C_1-C_6)alkyloxycarbonyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_6)alkylamino, said (C_1-C_6)alkyl or (C_2-C_6)alkenyl substituents are also optionally substituted with from one to nine fluorines;

R^4 is cyano, formyl, W^1Q^1, W^1V^1, (C_1-C_4)alkyleneV^1 or V^2;

wherein W^1 is carbonyl, thiocarbonyl, SO or SO_2,

wherein Q^1 is a fully saturated, partially unsaturated or fully unsaturated one to six membered straight or branched carbon chain wherein the carbons may optionally be replaced with one heteroatom selected from oxygen, sulfur and nitrogen and said carbon is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, said carbon is optionally mono-substituted with hydroxy, said carbon is optionally mono-substituted with oxo, said sulfur is optionally mono- or di-substituted with oxo, said nitrogen is optionally mono-, or di-substituted with oxo, and said carbon chain is optionally mono-substituted with V^1;

wherein V^1 is a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated three to six membered ring optionally having one to two heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, or a bicyclic ring consisting of two fused partially saturated, fully saturated or fully unsaturated three to six membered rings, taken independently, optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen;

wherein said V^1 substituent is optionally mono-, di-, tri-, or tetra-substituted independently with halo, (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, hydroxy, oxo, amino, nitro, cyano, (C_1-C_6)alkyloxycarbonyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_6)alkylamino wherein said (C_1-C_6)alkyl substituent is optionally mono-substituted with oxo, said (C_1-C_6)alkyl substituent is also optionally substituted with from one to nine fluorines;

wherein V^2 is a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five to seven membered ring containing one to four heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen;

wherein said V^2 substituent is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, (C_1-C_2)alkyl, (C_1-C_2)alkoxy, hydroxy, or oxo wherein said (C_1-C_2)alkyl optionally has from one to five fluorines; and

wherein either R^3 must contain V or R^4 must contain V^1;

R^5, R^6, R^7 and R^8 are independently hydrogen, a bond, nitro or halo wherein said bond is substituted with T or a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated (C_1-C_{12}) straight or branched carbon chain wherein carbon may optionally be replaced with one or two heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, wherein said carbon atoms are optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, said carbon is optionally mono-substituted with hydroxy, said carbon is optionally mono-substituted with oxo, said sulfur is optionally mono- or di-substituted with oxo, said nitrogen is optionally mono- or di-substituted with oxo, and said carbon chain is optionally mono-substituted with T;

wherein T is a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated three to twelve membered ring optionally having one to four heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, or a bicyclic ring consisting of two fused partially saturated, fully saturated or fully unsaturated three to six membered rings, taken independently, optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen;

wherein said T substituent is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_4)alkylthio, amino, nitro, cyano, oxo, carboxy, (C_1-C_6)alkyloxycarbonyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_6)alkylamino wherein said (C_1-C_6)alkyl substituent is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_4)alkylthio, amino, nitro, cyano, oxo, carboxy, (C_1-C_6)alkyloxycarbonyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_6)alkylamino, said (C_1-C_6)alkyl substituent also optionally has from one to nine fluorines;

wherein R^5 and R^6, or R^6 and R^7, and/or R^7 and R^8 may also be taken together and can form at least one ring that is a partially saturated or fully unsaturated four to eight membered ring optionally having one to three heteroatoms independently selected from nitrogen, sulfur and oxygen;

wherein said rings formed by R^5 and R^6, or R^6 and R^7, and/or R^7 and R^8 are optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_4)alkylsulfonyl, (C_2-C_6)alkenyl, hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_4)alkylthio, amino, nitro, cyano, oxo, carboxy, (C_1-C_6)alkyloxycarbonyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_6)alkylamino wherein said (C_1-C_6)alkyl substituent is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_4)alkylthio, amino, nitro, cyano, oxo, carboxy, (C_1-C_6)alkyloxycarbonyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_6)alkylamino, said (C_1-C_6)alkyl substituent also optionally has from one to nine fluorines;

and an antihypertensive agent or a pharmaceutically acceptable salt thereof; optionally in combination with an HMG CoA reductase inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in amounts that render the active agents effective in the treatment of said disorder or condition.

The term "cerebrovascular disease", as used herein, is selected, but not limited to, the group consisting of ischemic attacks (e.g., transient), ischemic stroke (transient), acute stroke, cerebral apoplexy, hemorrhagic stroke, neurologic deficits post-stroke, first stroke, recurrent stroke, shortened recovery time after stroke and provision of thrombolytic therapy for stroke. Preferable patient populations include patients with or without pre-existing stroke or coronary heart disease.

The term "coronary artery disease", as used herein, is selected, but not limited to, the group consisting of atherosclerotic plaque (e.g., prevention, regression, stabilization), vulnerable plaque (e.g., prevention, regression, stabilization), vulnerable plaque area (reduction), arterial calcification (e.g., calcific aortic stenosis), increased coronary artery calcium score, dysfunctional vascular reactivity, vasodilation disorders, coronary artery spasm, first myocardial infarction, myocardia re-infarction, ischemic cardiomyopathy, stent restenosis, PTCA restenosis, arterial restenosis, coronary bypass graft restenosis, vascular bypass restenosis, decreased exercise treadmill time, angina pectoris/chest pain, unstable angina pectoris, exertional dyspnea, decreased exercise capacity, ischemia (reduce time to), silent ischemia (reduce time to), increased severity and frequency of ischemic symptoms, reperfusion after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction.

The term "hypertension", as used herein, is selected, but not limited to, the group consisting of lipid disorders with hypertension, systolic hypertension and diastolic hypertension.

The term "ventricular dysfunction", as used herein, is selected, but not limited to, the group consisting of systolic dysfunction, diastolic dysfunction, heart failure, congestive heart failure, dilated cardiomyopathy, idiopathic dilated cardiomyopathy, and non-dilated cardiomopathy.

The term "cardiac arrhythmia", as used herein, is selected, but not limited to, the group consisting of atrial arrhythmias, supraventricular arrhythmias, ventricular arrhythmias and sudden death syndrome.

The term "pulmonary vascular disease", as used herein, is selected, but not limited to, the group consisting of pulmonary hypertension, peripheral artery block, and pulmonary embolism.

The term "peripheral vascular disease", as used herein, is selected, but not limited to, the group consisting of peripheral vascular disease and claudication.

The term "reno-vascular/renal disease", as used herein, is selected, but not limited to, the group consisting of renal vascular diseases, renal hypertension and renal arterial stenosis.

The term "splanchnic vascular disease", as used herein, is selected, but not limited to, the group consisting of ischemic bowel disease.

The term "vascular hemostatic disease", as used herein, is selected, but not limited to, the group consisting of deep venous thrombosis, vaso-occlusive complications of sickle cell anemia, varicose veins, pulmonary embolism, transient ischemic attacks, embolic events, including stroke, in patients with mechanical heart valves, embolic events, including stroke, in patients with right or left ventricular assist devices, embolic events, including stroke, in patients with intra-aortic balloon pump support, embolic events, including stroke, in patients with artificial hearts, embolic events, including stroke, in patients with cardiomyopathy, embolic events, including stroke, in patients with atrial fibrillation or atrial flutter.

The term "diabetes", as used herein, refers to any of a number of diabetogenic states including type I diabetes, type II diabetes, Syndrome X, Metabolic syndrome, lipid disorders associated with insulin resistance, impaired glucose tolerance, non-insulin dependent diabetes, microvascular diabetic complications, reduced nerve conduction velocity, reduced or loss of vision, diabetic retinopathy, increased risk of amputation, decreased kidney function, kidney failure, insulin resistance syndrome, pluri-metabolic syndrome, central adiposity (visceral)(upper body), diabetic dyslipidemia, decreased insulin sensitization, diabetic

retinopathy/neuropathy, diabetic nephropathy/micro and macro angiopathy and micro/macro albuminuria, diabetic cardiomyopathy, diabetic gastroparesis, obesity, increased hemoglobin glycosiation (including HbA1C), improved glucose control, impaired renal function (dialysis, endstage) and hepatic function (mild, moderate, severe).

The terms "inflammatory disease, autoimmune disorders and other systemic diseases", as used herein, are selected, but not limited to, the group consisting of multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, irritable bowel syndrome, irritable bowel disease, Crohn's disease, colitis, vasculitis, lupus erythematosis, sarcoidosis, amyloidosis, apoptosis, and disorders of the complement systems.

The term "immune function disease", as used herein, is selected, but not limited to, the group consisting of transplant vasculopathy, solid organ transplant rejection, transplant rejection, impaired toxin sequestration/removal, elevated levels of CXC chemokines, interleukins including interleukin-1, 6 and 8, neutrophil-activating protein-2 (NAP-2), melanoma growth stimulatory activity protein (MGSA), elevated levels of CC chemokines, RANTES, MIP-1 alpha and beta, MCP-1, -2, -3, -4, -5 Eotaxin-1, -2, -3, C-reactive protein including highly sensitive C-reactive protein and TNFalpha.

The term "pulmonary disease", as used herein, is selected, but not limited to, the group consisting of pulmonary fibrosis, emphysema, obstructive lung disease, chronic hypoxic lung disease, antioxidant deficiencies, hyper-oxidant disorders and asthma.

The term "anti-oxidant disease", as used herein, is selected, but not limited to, the group consisting of aging, mortality, apoptosis and increased oxidative stress.

The term "sexual dysfunction", as used herein, is selected, but not limited to, the group consisting of male sexual dysfunction, erectile dysfunction and female sexual dysfunction, female sexual arousal dysfunction.

The term "cognitive dysfunction", as used herein, is selected, but not limited to, the group consisting of dementia secondary to atherosclerosis, neurodegeneration, neuronal deficient, and delayed onset or procession of Alzheimer's disease.

Additionally, CETP compounds and the combinations included herewith are also useful for neurodegenerative diseases such as Parkinson's, Huntington's disease, amyloid deposition and amyiotrophic lateral sclerosis.

The term "cancer", as used herein, is defined, but not limited to, resistance to chemotherapy, unregulated cell growth, hyperplasia (e.g., benign prostatic hyperplasia) and any of a number of abnormal multiplication or increase in the number of normal cells in normal arrangement in a tissue. The compounds and combinations included herein are also useful for cancer prevention.

The CETP inhibitors and combinations thereof included herein are useful for reducing global cardiovascular risk and global risk scores.

The CETP inhibitors are also useful for modulation of plasma and or serum or tissue lipids or lipoproteins, such as HDL subtypes (e.g., increase, including pre-beta HDL, HDL-1,-2 and 3 particles) as measured by precipitation or by apo-protein content, size, density, NMR profile, FPLC and charge and particle number and its constituents; and LDL subtypes (including LDL subtypes e.g., decreasing small dense LDL, oxidized LDL, VLDL, apo(a) and Lp(a)) as measured by precipitation, or by apo-protein content, size density, NMR profile, FPLC and charge; IDL and remnants (decrease); phospholipids (e.g., increase HDL phospholipids); apo-lipoproteins (increase A-I, A-II, A-IV, decrease total and LDL B-100, decrease B-48, modulate C-II, C-III, E, J); paraoxonase (increase, anti-oxidant effects, anti-inflammatory effects); decrease post-prandial (hyper)lipemia; decrease triglycerides, decrease non-HDL; elevate HDL in subjects with low HDL due to increased CETP mass or activity and optimize and increase ratios of HDL to LDL (e.g., greater than 0.25).

The CETP inhibitors are also useful for increased sterol efflux/bile acid production such as reverse cholesterol transport; increased efflux from lesions; increased transport of cholesterol to liver; increased bile acid production; increased excretion of bile acids/sterols; increase bile acid flow – reduce gout cholystasis, gall stones, pancreatitis.

The CETP inhibitors are also useful for cardiovascular indications such as arterial sclerotic foci; reduction in mortality due to cardiovascular events, reduction in morbidity due to cardiovascular events including, hospitalization, emergency room visits, rehospitalization; improvement in quality of life in patients with cardiovascular disease.

The CETP compounds improve exercise capacity in patients with heart failure, improve oxygen consumption in patients with heart failure, improve walk distance (e.g. 6 minute) in patients with heart failure, increase treadmill exercise time.

The CETP compounds also reduce human serum C-reactive protein levels, inducible cell adhesion molecule (ICAM) levels, vascular cell adhesion molecules (VCAM) levels, E-selection levels, C-reactive protein, fibrogen, chemokine and modulate of prostaglandia metabolism (including prostacycline PGI).

The CETP compounds also have anticoagulant action and antithrombotic activity and the CETP compounds also reduce platelet aggregation, reduce fibrogen levels and reduce levels of PAI-1.

Specific preferred compounds of the present invention include the following:

[2S,4S] 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-isopropyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid isopropyl ester;

[2S,4S] 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-6-chloro-2-cyclopropyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid isopropyl ester;

[2S,4S] 2-cyclopropyl-4-[(3,5-dichloro-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid isopropyl ester;

[2S,4S] 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-cyclopropyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid tert-butyl ester;

[2S,4S] 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-cyclopropyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid isopropyl ester;

[2S,4S] 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-cyclobutyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid isopropyl ester;

[2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid isopropyl ester;

[2S,4S] 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-methoxymethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid isopropyl ester;

[2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid 2-hydroxy-ethyl ester;

[2S,4S] 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-cyclopropyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester;

[2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester;

[2S,4S] 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-cyclopropyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid propyl ester;

[2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid propyl ester,

[2S,4S] 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-formyl-amino]-2-cyclopropyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid isopropyl ester;

[2S,4S] 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-formyl-amino]-2-cyclopropyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid propyl ester;

[2S,4S] 4-[acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-cyclopropyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid tert-butyl ester;

[2R,4S] 4-[acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid isopropyl ester; or

[2R,4S] 4-[acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-methyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester;

[2S,4S] 4-[1-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-ureido]-2-cyclopropyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid isopropyl ester;

[2R,4S] 4-[acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester;

[2S,4S] 4-[acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-methoxymethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid isopropyl ester;

[2S,4S] 4-[acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-cyclopropyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid propyl ester;

[2S,4S] 4-[acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-cyclopropyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester;

[2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-formyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid isopropyl ester;

[2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-formyl-amino]-2-methyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester;

[2S,4S] 4-[acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-cyclopropyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid isopropyl ester;

[2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-formyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester;

[2S,4S] 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-formyl-amino]-2-cyclopropyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester;

[2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-formyl-amino]-2-methyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid isopropyl ester;

[2R,4S] 4-[acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-methyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid isopropyl ester,

or a pharmaceutically acceptable salt of said compounds.

The term "HMG CoA reductase inhibitor" is selected, but not limited to, the group consisting of lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin, glenvastatin, dalvastatin, carvastatin, crilvastatin, bervastatin, cerivastatin, rosuvastatin, pitavastatin, mevastatin, or rivastatin.

The term "antihypertensive agent" which may be used in accordance with this invention is any antihypertensive agent thatis effective including for example, a calcium channel blocker, an ACE inhibitor, an A-II antagonist, a diuretic, a beta-adrenergic receptor blocker, vasodilators or an alpha-adrenergic receptor blocker.

The present invention further relates to the hemicalcium salt of atorvastatin.

The term "antihypertensive agent" is further selected, but not limited to, a calcium channel blocker, said calcium channel blocker being verapamil, diltiazem, mibefradil, isradipine, lacidipine, nicardipine, nifedipine, nimodipine, nisoldipine, nitrendipine, avanidpine, amlodipine, manidipine, cilinidipine, lercanidipine or felodipine or a pharmaceutically acceptable salt of said calcium channel blocker.

The present invention further relates to the calcium channel blocker being selected from felodipine, nifedipine or amlodipine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The present invention further relates to the antihypertensive agent being selected from an A-II antagonist, said A-II antagonist being losartan, irbesartan, telmisartan or valsartan or a pharmaceutically acceptable salt of said A-II antagonist.

The present invention further relates to the antihypertensive agent being selected from a diuretic, said diuretic being amiloride, bendroflumethiazide or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The present invention further relates to the antihypertensive agent being selected from a beta-adrenergic receptor blocker, said beta-adrenergic receptor blocker being carvedilol or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The present invention further relates to the antihypertensive agent being selected from an ACE inhibitor, said ACE inhibitor being benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, perindopril, quinapril, trandolapri, ramipril, zestril, zofenopril, cilaapril, temocapril, spirapril, moexipril, delapril, imidapril, ramipril, terazosin, urapidin, indoramin, amolsulalol, alfuzosin or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The present invention further relates to the antihypertensive agent being selected from an alpha-adrenergic receptor blocker, said alpha-adrenergic receptor blocker being doxazosin, prazosin, trimazosin or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The present invention relates to a pharmaceutical composition comprising:

(a) a cholesteryl ester transfer protein (CETP) inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

(b) an antihypertensive agent or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and

(c) a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

The present invention relates to a pharmaceutical composition comprising:

(a) a cholesteryl ester transfer protein (CETP) inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

(b) an HMG CoA reductase inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

(c) an antihypertensive agent or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and

(d) a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

As used herein the term mammals is meant to refer to all mammals which contain CETP in their plasma, for example, rabbits and primates such as monkeys and humans. Certain other mammals e.g., dogs, cats, cattle, goats, sheep and horses do not contain CETP in their plasma and so are not included herein.

The term "treating", "treat" or "treatment" as used herein includes preventative (e.g., prophylactic) and palliative treatment.

By "pharmaceutically acceptable" is meant the carrier, diluent, excipients, and/or salt must be compatible with the other ingredients of the formulation and not deleterious to the recipient hereof.

The expression "prodrug" refers to compounds that are drug precursors which following administration, release the drug in vivo via some chemical or physiological process (e.g., a prodrug on being brought to the physiological pH or through enzyme action is converted to the desired drug form).

The expression "pharmaceutically-acceptable salt" refers to nontoxic anionic salts containing anions such as (but not limited to) chloride, bromide, iodide, sulfate, bisulfate, phosphate, acetate, maleate, fumarate, oxalate, lactate, tartrate, citrate, gluconate, methanesulfonate and 4-toluenesulfonate. The expression also refers to nontoxic cationic salts such as (but not limited to) sodium, potassium, calcium, magnesium, ammonium or protonated benzathine (N,N'-dibenzylethylenediamine), choline, ethanolamine, diethanolamine, ethylenediamine, meglamine (N-methyl-glucamine), benethamine (N-benzylphenethylamine), piperazine or tromethamine (2-amino-2-hydroxymethyl-1,3-propenediol).

As used herein, the expressions "reaction-inert solvent" and "inert solvent" refers to a solvent or a mixture thereof which does not interact with starting materials, reagents, intermediates or products in a manner which adversely affects the yield of the desired product.

The term "cis" refers to the orientation of two substitutents with reference to each other and the plane of the ring (either both "up" or both "down"). Analogously, the term "trans" refers to the orientation of two substitutents with reference to each other and the plane of the rign (the substitutents being on opposite sides of the ring).

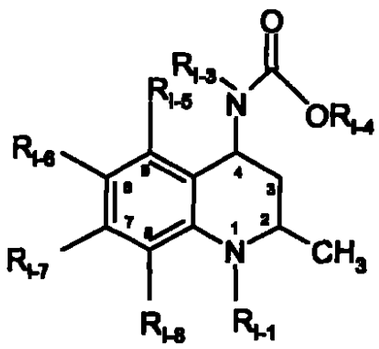
Alpha and Beta refer to the orientation of a substituent with reference to the plan of the ring (i.e., page). Beta is above the plane of the ring (i.e., page) and Alpha is below the plane of the ring (i.e., page).

The chemist of ordinary skill will recognize that certain compounds of this invention will contain one or more atoms which may be in a particular stereochemical or geometric configuration, giving rise to stereoisomers and configurational isomers. All such isomers and mixtures thereof are included in this invention. Hydrates and solvates of the compounds of this invention are also included.

Detailed Description of the Invention

The invention is not limited by any particular structure or group of CETP inhibitors. Rather, the invention has general applicability to CETP inhibitors as a class. Compounds which may be the subject of the invention may be found in a number of patents and published applications, including DE 19741400 A1; DE 19741399 A1; WO 9914215 A1; WO 9914174; DE 19709125 A1; DE 19704244 A1; DE 19704243 A1; EP 818448 A1; WO 9804528 A2; DE 19627431 A1; DE 19627430 A1; DE 19627419 A1; EP 796846 A1; DE 19832159; DE 818197; DE 19741051; WO 9941237 A1; WO 9914204 A1; WO 9835937 A1; JP 11049743; WO 200018721; WO 200018723; WO 200018724; WO 200017164; WO 200017165; WO 200017166; EP 992496; and EP 987251, all of which are hereby incorporated by reference in their entireties for all purposes.

One class of CETP inhibitors that finds utility with the present invention consists of oxy substituted 4-carboxyamino-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolines having the Formula I



Formula I

and pharmaceutically acceptable salts, enantiomers, or stereoisomers of said compounds;

wherein R_{I-1} is hydrogen, Y_I, W_I-X_I, W_I-Y_I;

wherein W_1 is a carbonyl, thiocarbonyl, sulfinyl or sulfonyl;

X_1 is $-O-Y_1$, $-S-Y_1$, $-N(H)-Y_1$ or $-N-(Y_1)_2$;

wherein Y_1 for each occurrence is independently Z_1 or a fully saturated, partially unsaturated or fully unsaturated one to ten membered straight or branched carbon chain wherein the carbons, other than the connecting carbon, may optionally be replaced with one or two heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen and said carbon is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, said carbon is optionally mono-substituted with hydroxy, said carbon is optionally mono-substituted with oxo, said sulfur is optionally mono- or di-substituted with oxo, said nitrogen is optionally mono-, or di-substituted with oxo, and said carbon chain is optionally mono-substituted with Z_1;

wherein Z_1 is a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated three to eight membered ring optionally having one to four heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, or, a bicyclic ring consisting of two fused partially saturated, fully saturated or fully unsaturated three to six membered rings, taken independently, optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen;

wherein said Z_1 substituent is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, (C_2-C_6)alkenyl, (C_1-C_6) alkyl, hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_4)alkylthio, amino, nitro, cyano, oxo, carboxyl, (C_1-C_6)alkyloxycarbonyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_6)alkylamino wherein said (C_1-C_6)alkyl substituent is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_4)alkylthio, amino, nitro, cyano, oxo, carboxyl, (C_1-C_6)alkyloxycarbonyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_6)alkylamino, said (C_1-C_6)alkyl substituent is also optionally substituted with from one to nine fluorines;

R_{1-3} is hydrogen or Q_1;

wherein Q_1 is a fully saturated, partially unsaturated or fully unsaturated one to six membered straight or branched carbon chain wherein the carbons, other than the connecting carbon, may optionally be replaced with one heteroatom selected from oxygen, sulfur and nitrogen and said carbon is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, said carbon is optionally mono-substituted with hydroxy, said carbon is optionally mono-substituted with oxo, said sulfur is optionally mono- or di-substituted with oxo, said nitrogen is optionally mono-, or di-substituted with oxo, and said carbon chain is optionally mono-substituted with V_1;

wherein V_1 is a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated three to eight membered ring optionally having one to four heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, or a bicyclic ring consisting of two fused partially saturated, fully saturated or fully unsaturated three to six membered rings, taken independently, optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen;

wherein said V_1 substituent is optionally mono-, di-, tri-, or tetra-substituted independently with halo, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_4)alkylthio, amino, nitro, cyano, oxo, carbamoyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_6) alkylcarbamoyl, carboxyl, (C_1-C_6)alkyloxycarbonyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_6)alkylamino wherein said (C_1-C_6)alkyl or (C_2-C_6)alkenyl substituent is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_4)alkylthio, amino, nitro, cyano, oxo, carboxyl, (C_1-C_6)alkyloxycarbonyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_6)alkylamino, said (C_1-C_6)alkyl or (C_2-C_6)alkenyl substituents are also optionally substituted with from one to nine fluorines;

R_{1-4} is Q_{1-1} or V_{1-1}

wherein Q_{1-1} is a fully saturated, partially unsaturated or fully unsaturated one to six membered straight or branched carbon chain wherein the carbons, other than the connecting carbon, may optionally be replaced with one heteroatom selected from oxygen, sulfur and nitrogen and said carbon is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, said carbon is optionally mono-substituted with hydroxy, said carbon is optionally mono-substituted with oxo, said sulfur is optionally mono- or di-substituted with oxo, said nitrogen is optionally mono-, or di-substituted with oxo, and said carbon chain is optionally mono-substituted with V_{1-1};

wherein V_{1-1} is a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated three to six membered ring optionally having one to two heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen;

wherein said V_{1-1} substituent is optionally mono-, di-, tri-, or tetra-substituted independently with halo, (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, amino, nitro, cyano, (C_1-C_6)alkyloxycarbonyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_6)alkylamino wherein said (C_1-C_6)alkyl substituent is optionally mono-substituted with oxo, said (C_1-C_6)alkyl substituent is also optionally substituted with from one to nine fluorines;

wherein either R_{I-3} must contain V_I or R_{I-4} must contain V_{I-1}; and R_{I-5}, R_{I-6}, R_{I-7} and R_{I-8} are each independently hydrogen, hydroxy or oxy wherein said oxy is substituted with T_I or a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated one to twelve membered straight or branched carbon chain wherein the carbons, other than the connecting carbon, may optionally be replaced with one or two heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen and said carbon is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, said carbon is optionally mono-substituted with hydroxy, said carbon is optionally mono-substituted with oxo, said sulfur is optionally mono- or di-substituted with oxo, said nitrogen is optionally mono- or di-substituted with oxo, and said carbon chain is optionally mono-substituted with T_I;

wherein T_I is a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated three to eight membered ring optionally having one to four heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, or a bicyclic ring consisting of two fused partially saturated, fully saturated or fully unsaturated three to six membered rings, taken independently, optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen;

wherein said T_I substituent is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_4)alkylthio, amino, nitro, cyano, oxo, carboxy, (C_1-C_6)alkyloxycarbonyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_6)alkylamino wherein said (C_1-C_6)alkyl substituent is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_4)alkylthio, amino, nitro, cyano, oxo, carboxy, (C_1-C_6)alkyloxycarbonyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_6)alkylamino, said (C_1-C_6)alkyl substituent is also optionally substituted with from one to nine fluorines.

Compounds of Formula I and their methods of manufacture are disclosed in commonly assigned United States Patent No. 6,140,342, United States Patent No. 6,362,198, and European Patent publication 987251, all of which are incorporated herein by reference in their entireties for all purposes.

In a preferred embodiment, the CETP inhibitor is selected from one of the following compounds of Formula I:

[2R,4S] 4-[(3,5-dichloro-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-6,7-dimethoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester;

[2R,4S] 4-[(3,5-dinitro-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-6,7-dimethoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester;

[2R,4S] 4-[(2,6-dichloro-pyridin-4-ylmethyl)-methoxycarbonyl-amino]-6,7-dimethoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester;

[2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-6,7-dimethoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester;

[2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-6-methoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester;

[2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-7-methoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester,

[2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-6,7-dimethoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid isopropyl ester;

[2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-ethoxycarbonyl-amino]-6,7-dimethoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester;

[2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-6,7-dimethoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid 2,2,2-trifluoro-ethylester;

[2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-6,7-dimethoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid propyl ester;

[2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-6,7-dimethoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid tert-butyl ester;

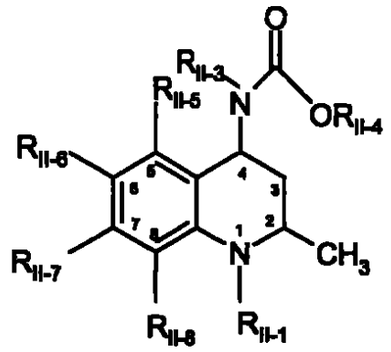
[2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-methyl-6-trifluoromethoxy-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester,

[2R,4S] (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-(1-butyryl-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-4-yl)-carbamic acid methyl ester;

[2R,4S] (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-(1-butyl-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-4-yl)-carbamic acid methyl ester; and

[2R,4S] (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-[1-(2-ethyl-butyl)-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-4-yl]-carbamic acid methyl ester, hydrochloride.

Another class of CETP inhibitors that finds utility with the present invention consists of 4-carboxyamino-2-methyl-1,2,3,4,-tetrahydroquinolines, having the Formula II



Formula II

and pharmaceutically acceptable salts, enantiomers, or stereoisomers of said compounds;

wherein R_{II-1} is hydrogen, Y_{II}, W_{II}-X_{II}, W_{II}-Y_{II};

wherein W_{II} is a carbonyl, thiocarbonyl, sulfinyl or sulfonyl;

X_{II} is -O-Y_{II}, -S-Y_{II}, -N(H)-Y_{II} or -N-$(Y_{II})_2$;

wherein Y_{II} for each occurrence is independently Z_{II} or a fully saturated, partially unsaturated or fully unsaturated one to ten membered straight or branched carbon chain wherein the carbons, other than the connecting carbon, may optionally be replaced with one or two heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen and said carbon is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, said carbon is optionally mono-substituted with hydroxy, said carbon is optionally mono-substituted with oxo, said sulfur is optionally mono- or di-substituted with oxo, said nitrogen is optionally mono-, or di-substituted with oxo, and said carbon chain is optionally mono-substituted with Z_{II};

Z_{II} is a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated three to twelve membered ring optionally having one to four heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, or a bicyclic ring consisting of two fused partially saturated, fully saturated or fully unsaturated three to six membered rings, taken independently, optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen;

wherein said Z_{II} substituent is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, $(C_2$-$C_6)$alkenyl, $(C_1$-$C_6)$ alkyl, hydroxy, $(C_1$-$C_6)$alkoxy, $(C_1$-$C_4)$alkylthio, amino, nitro, cyano, oxo, carboxy, $(C_1$-$C_6)$alkyloxycarbonyl, mono-N- or di-N,N-$(C_1$-$C_6)$alkylamino wherein said $(C_1$-$C_6)$alkyl substituent is optionally mono-, di-

or tri-substituted independently with halo, hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_4)alkylthio, amino, nitro, cyano, oxo, carboxy, (C_1-C_6)alkyloxycarbonyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_6)alkylamino, said (C_1-C_6)alkyl is also optionally substituted with from one to nine fluorines;

R_{II-3} is hydrogen or Q_{II};

wherein Q_{II} is a fully saturated, partially unsaturated or fully unsaturated one to six membered straight or branched carbon chain wherein the carbons, other than the connecting carbon, may optionally be replaced with one heteroatom selected from oxygen, sulfur and nitrogen and said carbon is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, said carbon is optionally mono-substituted with hydroxy, said carbon is optionally mono-substituted with oxo, said sulfur is optionally mono- or di-substituted with oxo, said nitrogen is optionally mono- or di-substituted with oxo, and said carbon chain is optionally mono-substituted with V_{II};

wherein V_{II} is a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated three to twelve membered ring optionally having one to four heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, or, a bicyclic ring consisting of two fused partially saturated, fully saturated or fully unsaturated three to six membered rings, taken independently, optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen;

wherein said V_{II} substituent is optionally mono-, di-, tri-, or tetra-substituted independently with halo, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_4)alkylthio, amino, nitro, cyano, oxo, carboxamoyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_6) alkylcarboxamoyl, carboxy, (C_1-C_6)alkyloxycarbonyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_6)alkylamino wherein said (C_1-C_6)alkyl or (C_2-C_6)alkenyl substituent is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_4)alkylthio, amino, nitro, cyano, oxo, carboxy, (C_1-C_6)alkyloxycarbonyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_6)alkylamino or said (C_1-C_6)alkyl or (C_2-C_6)alkenyl substituents are optionally substituted with from one to nine fluorines;

R_{II-4} is Q_{II-1} or V_{II-1}

wherein Q_{II-1} a fully saturated, partially unsaturated or fully unsaturated one to six membered straight or branched carbon chain wherein the carbons, other than the connecting carbon, may optionally be replaced with one heteroatom selected from oxygen, sulfur and nitrogen and said carbon is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, said carbon is optionally mono-substituted with hydroxy, said

carbon is optionally mono-substituted with oxo, said sulfur is optionally mono- or di-substituted with oxo, said nitrogen is optionally mono- or di-substituted with oxo, and said carbon chain is optionally mono-substituted with V_{II-1};

wherein V_{II-1} is a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated, three to six membered ring optionally having one to two heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen;

wherein said V_{II-1} substituent is optionally mono-, di-, tri-, or tetra-substituted independently with halo, (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, amino, nitro, cyano, (C_1-C_6)alkyloxycarbonyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_6)alkylamino wherein said (C_1-C_6)alkyl substituent is optionally mono-substituted with oxo, said (C_1-C_6)alkyl substituent is optionally substituted with from one to nine fluorines;

wherein either R_{II-3} must contain V_{II} or R_{II-4} must contain V_{II-1}; and R_{II-5}, R_{II-6}, R_{II-7} and R_{II-8} are each independently hydrogen, a bond, nitro or halo wherein said bond is substituted with T_{II} or a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated (C_1-C_{12}) straight or branched carbon chain wherein carbon may optionally be replaced with one or two heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen wherein said carbon atoms are optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, said carbon is optionally mono-substituted with hydroxy, said carbon is optionally mono-substituted with oxo, said sulfur is optionally mono- or di-substituted with oxo, said nitrogen is optionally mono- or di-substituted with oxo, and said carbon is optionally mono-substituted with T_{II};

wherein T_{II} is a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated three to twelve membered ring optionally having one to four heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, or, a bicyclic ring consisting of two fused partially saturated, fully saturated or fully unsaturated three to six membered rings, taken independently, optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen;

wherein said T_{II} substituent is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_4)alkylthio, amino, nitro, cyano, oxo, carboxy, (C_1-C_6)alkyloxycarbonyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_6)alkylamino wherein said (C_1-C_6)alkyl substituent is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_4)alkylthio, amino, nitro, cyano, oxo, carboxy, (C_1-C_6)alkyloxycarbonyl, mono-N- or di-N,N-$(C_1-$

C_6)alkylamino, said (C_1-C_6)alkyl substituent is also optionally substituted with from one to nine fluorines;

provided that at least one of substituents R_{II-5}, R_{II-6}, R_{II-7} and R_{II-8} is not hydrogen and is not linked to the quinoline moiety through oxy.

Compounds of Formula II and their methods of manufacture are disclosed in commonly assigned United States Patent No. 6,147,090, United States Patent Application No. 09/671,400 filed September 27, 2000, and PCT Publication No. WO00/17166, all of which are incorporated herein by reference in their entireties for all purposes.

In a preferred embodiment, the CETP inhibitor is selected from one of the following compounds of Formula II:

[2R,4S] 4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-methyl-7-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester;

[2R,4S] 4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-7-chloro-2-methyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester;

[2R,4S] 4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-6-chloro-2-methyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester;

[2R,4S] 4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2,6,7-trimethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester;

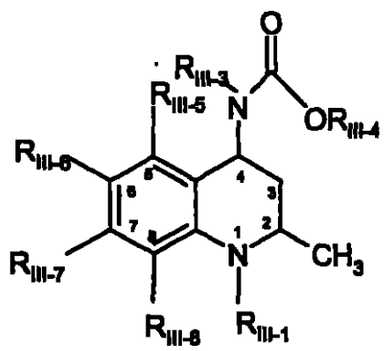
[2R,4S] 4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-6,7-diethyl-2-methyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester;

[2R,4S] 4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-6-ethyl-2-methyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester;

[2R,4S] 4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-methyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester; and

[2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-methyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid isopropyl ester.

Another class of CETP inhibitors that finds utility with the present invention consists of annulated 4-carboxyamino-2-methyl-1,2,3,4,-tetrahydroquinolines, having the Formula III



Formula III

and pharmaceutically acceptable salts, enantiomers, or stereoisomers of said compounds;

wherein R_{III-1} is hydrogen, Y_{III}, W_{III}-X_{III}, W_{III}-Y_{III};

wherein W_{III} is a carbonyl, thiocarbonyl, sulfinyl or sulfonyl;

X_{III} is -O-Y_{III}, -S-Y_{III}, -N(H)-Y_{III} or -N-(Y_{III})$_2$;

Y_{III} for each occurrence is independently Z_{III} or a fully saturated, partially unsaturated or fully unsaturated one to ten membered straight or branched carbon chain wherein the carbons, other than the connecting carbon, may optionally be replaced with one or two heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen and said carbon is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, said carbon is optionally mono-substituted with hydroxy, said carbon is optionally mono-substituted with oxo, said sulfur is optionally mono- or di-substituted with oxo, said nitrogen is optionally mono-, or di-substituted with oxo, and said carbon chain is optionally mono-substituted with Z_{III};

wherein Z_{III} is a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated three to twelve membered ring optionally having one to four heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, or a bicyclic ring consisting of two fused partially saturated, fully saturated or fully unsaturated three to six membered rings, taken independently, optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen;

wherein said Z_{III} substituent is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, (C_2-C_6)alkenyl, (C_1-C_6) alkyl, hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_4)alkylthio, amino, nitro, cyano, oxo, carboxy, (C_1-C_6)alkyloxycarbonyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_6)alkylamino wherein said (C_1-C_6)alkyl substituent is optionally mono-, di-

or tri-substituted independently with halo, hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_4)alkylthio, amino, nitro, cyano, oxo, carboxy, (C_1-C_6)alkyloxycarbonyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_6)alkylamino, said (C_1-C_6)alkyl optionally substituted with from one to nine fluorines;

R_{III-3} is hydrogen or Q_{III};

wherein Q_{III} is a fully saturated, partially unsaturated or fully unsaturated one to six membered straight or branched carbon chain wherein the carbons, other than the connecting carbon, may optionally be replaced with one heteroatom selected from oxygen, sulfur and nitrogen and said carbon is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, said carbon is optionally mono-substituted with hydroxy, said carbon is optionally mono-substituted with oxo, said sulfur is optionally mono- or di-substituted with oxo, said nitrogen is optionally mono- or di-substituted with oxo, and said carbon chain is optionally mono-substituted with V_{III};

wherein V_{III} is a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated three to twelve membered ring optionally having one to four heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, or a bicyclic ring consisting of two fused partially saturated, fully saturated or fully unsaturated three to six membered rings, taken independently, optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen;

wherein said V_{III} substituent is optionally mono-, di-, tri-, or tetra-substituted independently with halo, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_4)alkylthio, amino, nitro, cyano, oxo, carboxamoyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_6) alkylcarboxamoyl, carboxy, (C_1-C_6)alkyloxycarbonyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_6)alkylamino wherein said (C_1-C_6)alkyl or (C_2-C_6)alkenyl substituent is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_4)alkylthio, amino, nitro, cyano, oxo, carboxy, (C_1-C_6)alkyloxycarbonyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_6)alkylamino or said (C_1-C_6)alkyl or (C_2-C_6)alkenyl are optionally substituted with from one to nine fluorines;

R_{III-4} is Q_{III-1} or V_{III-1};

wherein Q_{III-1} a fully saturated, partially unsaturated or fully unsaturated one to six membered straight or branched carbon chain wherein the carbons, other than the connecting carbon, may optionally be replaced with one heteroatom selected from oxygen, sulfur and nitrogen and said carbon is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, said carbon is optionally mono-substituted with hydroxy, said carbon is optionally mono-substituted with oxo, said sulfur is optionally mono- or di-

substituted with oxo, said nitrogen is optionally mono- or di-substituted with oxo, and said carbon chain is optionally mono-substituted with V_{III-1};

wherein V_{III-1} is a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated, three to six membered ring optionally having one to two heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen;

wherein said V_{III-1} substituent is optionally mono-, di-, tri-, or tetra-substituted independently with halo, (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, amino, nitro, cyano, (C_1-C_6)alkyloxycarbonyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_6)alkylamino wherein said (C_1-C_6)alkyl substituent is optionally mono-substituted with oxo, said (C_1-C_6)alkyl substituent optionally having from one to nine fluorines;

wherein either R_{III-3} must contain V_{III} or R_{III-4} must contain V_{III-1}; and R_{III-5} and R_{III-6}, or R_{III-6} and R_{III-7}, and/or R_{III-7} and R_{III-8} are taken together and form at least one four to eight membered ring that is partially saturated or fully unsaturated optionally having one to three heteroatoms independently selected from nitrogen, sulfur and oxygen;

wherein said ring or rings formed by R_{III-5} and R_{III-6}, or R_{III-6} and R_{III-7}, and/or R_{III-7} and R_{III-8} are optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_4)alkylsulfonyl, (C_2-C_6)alkenyl, hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_4)alkylthio, amino, nitro, cyano, oxo, carboxy, (C_1-C_6)alkyloxycarbonyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_6)alkylamino wherein said (C_1-C_6)alkyl substituent is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_4)alkylthio, amino, nitro, cyano, oxo, carboxy, (C_1-C_6)alkyloxycarbonyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_6)alkylamino, said (C_1-C_6)alkyl substituent optionally having from one to nine fluorines;

provided that the R_{III-5}, R_{III-6}, R_{III-7} and/or R_{III-8}, as the case may be, that do not form at least one ring are each independently hydrogen, halo, (C_1-C_6)alkoxy or (C_1-C_6)alkyl, said (C_1-C_6)alkyl optionally having from one to nine fluorines.

Compounds of Formula III and their methods of manufacture are disclosed in commonly assigned United States Patent No. 6,147,089, United States Patent No. 6,310,075, and European Patent Application No. 99307240.4 filed September 14, 1999, all of which are incorporated herein by reference in their entireties for all purposes.

In a preferred embodiment, the CETP inhibitor is selected from one of the following compounds of Formula III:

[2R, 4S] 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-methyl-2,3,4,6,7,8-hexahydro-cyclopenta[g]quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester;

[6R, 8S] 8-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-6-methyl-3,6,7,8-tetrahydro-1H-2-thia-5-aza-cyclopenta[b]naphthalene-5-carboxylic acid ethyl ester;

[6R, 8S] 8-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-6-methyl-3,6,7,8-tetrahydro-2H-furo[2,3-g]quinoline-5-carboxylic acid ethyl ester;

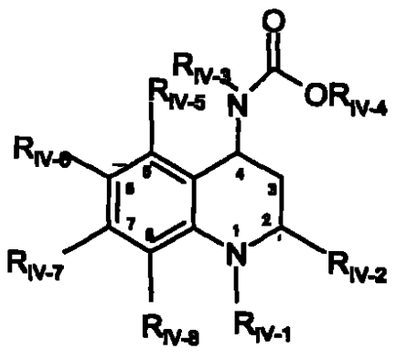
[2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-methyl-3,4,6,8-tetrahydro-2H-furo[3,4-g]quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester;

[2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-methyl-3,4,6,7,8,9-hexahydro-2H-benzo[g]quinoline-1-carboxylic acid propyl ester;

[7R,9S] 9-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-7-methyl-1,2,3,7,8,9-hexahydro-6-aza-cyclopenta[a]naphthalene-6-carboxylic acid ethyl ester; and

[6S,8R] 6-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-8-methyl-1,2,3,6,7,8-hexahydro-9-aza-cyclopenta[a]naphthalene-9-carboxylic acid ethyl ester.

Another class of CETP inhibitors that finds utility with the present invention consists of 4-carboxyamino-2-substituted-1,2,3,4,-tetrahydroquinolines, having the Formula IV



Formula IV

and pharmaceutically acceptable salts, enantiomers, or stereoisomers of said compounds;

wherein R_{IV-1} is hydrogen, Y_{IV}, W_{IV}-X_{IV} or W_{IV}-Y_{IV};

wherein W_{IV} is a carbonyl, thiocarbonyl, sulfinyl or sulfonyl;

X_{IV} is $-O-Y_{IV}$, $-S-Y_{IV}$, $-N(H)-Y_{IV}$ or $-N-(Y_{IV})_2$;

wherein Y_{IV} for each occurrence is independently Z_{IV} or a fully saturated, partially unsaturated or fully unsaturated one to ten membered straight or branched carbon chain wherein the carbons, other than the connecting carbon, may optionally be replaced with one or two heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen and said carbon is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, said carbon is optionally mono-substituted with hydroxy, said carbon is optionally mono-substituted with oxo, said sulfur is optionally mono- or di-substituted with oxo, said nitrogen is optionally mono-, or di-substituted with oxo, and said carbon chain is optionally mono-substituted with Z_{IV};

wherein Z_{IV} is a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated three to eight membered ring optionally having one to four heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, or a bicyclic ring consisting of two fused partially saturated, fully saturated or fully unsaturated three to six membered rings, taken independently, optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen;

wherein said Z_{IV} substituent is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, (C_2-C_6)alkenyl, (C_1-C_6) alkyl, hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_4)alkylthio, amino, nitro, cyano, oxo, carboxy, (C_1-C_6)alkyloxycarbonyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_6)alkylamino wherein said (C_1-C_6)alkyl substituent is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_4)alkylthio, amino, nitro, cyano, oxo, carboxy, (C_1-C_6)alkyloxycarbonyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_6)alkylamino, said (C_1-C_6)alkyl substituent is also optionally substituted with from one to nine fluorines;

R_{IV-2} is a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated one to six membered straight or branched carbon chain wherein the carbons, other than the connecting carbon, may optionally be replaced with one or two heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen wherein said carbon atoms are optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, said carbon is optionally mono-substituted with oxo, said carbon is optionally mono-substituted with hydroxy, said sulfur is optionally mono- or di-substituted with oxo, said nitrogen is optionally mono- or di-substituted with oxo; or said R_{IV-2} is a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated three to seven membered ring optionally having one to

two heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, wherein said R_{IV-2} ring is optionally attached through (C_1-C_4)alkyl;

wherein said R_{IV-2} ring is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, (C_2-C_6)alkenyl, (C_1-C_6) alkyl, hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_4)alkylthio, amino, nitro, cyano, oxo, carboxy, (C_1-C_6)alkyloxycarbonyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_6)alkylamino wherein said (C_1-C_6)alkyl substituent is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_4)alkylthio, oxo or (C_1-C_6)alkyloxycarbonyl;

with the proviso that R_{IV-2} is not methyl;

R_{IV-3} is hydrogen or Q_{IV};

wherein Q_{IV} is a fully saturated, partially unsaturated or fully unsaturated one to six membered straight or branched carbon chain wherein the carbons other than the connecting carbon, may optionally be replaced with one heteroatom selected from oxygen, sulfur and nitrogen and said carbon is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, said carbon is optionally mono-substituted with hydroxy, said carbon is optionally mono-substituted with oxo, said sulfur is optionally mono- or di-substituted with oxo, said nitrogen is optionally mono- or di-substituted with oxo, and said carbon chain is optionally mono-substituted with V_{IV};

wherein V_{IV} is a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated three to eight membered ring optionally having one to four heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, or a bicyclic ring consisting of two fused partially saturated, fully saturated or fully unsaturated three to six membered rings, taken independently, optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen;

wherein said V_{IV} substituent is optionally mono-, di-, tri-, or tetra-substituted independently with halo, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_4)alkylthio, amino, nitro, cyano, oxo, carboxamoyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_6) alkylcarboxamoyl, carboxy, (C_1-C_6)alkyloxycarbonyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_6)alkylamino wherein said (C_1-C_6)alkyl or (C_2-C_6)alkenyl substituent is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_4)alkylthio, amino, nitro, cyano, oxo, carboxy, (C_1-C_6)alkyloxycarbonyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_6)alkylamino, said (C_1-C_6)alkyl or (C_2-C_6)alkenyl substituents are also optionally substituted with from one to nine fluorines;

R_{IV-4} is Q_{IV-1} or V_{IV-1};

wherein Q_{IV-1} a fully saturated, partially unsaturated or fully unsaturated one to six membered straight or branched carbon chain wherein the carbons, other than the connecting carbon, may optionally be replaced with one heteroatom selected from oxygen, sulfur and nitrogen and said carbon is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, said carbon is optionally mono-substituted with hydroxy, said carbon is optionally mono-substituted with oxo, said sulfur is optionally mono- or di-substituted with oxo, said nitrogen is optionally mono- or di-substituted with oxo, and said carbon chain is optionally mono-substituted with V_{IV-1};

wherein V_{IV-1} is a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated three to six membered ring optionally having one to two heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen;

wherein said V_{IV-1} substituent is optionally mono-, di-, tri-, or tetra-substituted independently with halo, (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, amino, nitro, cyano, (C_1-C_6)alkyloxycarbonyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_6)alkylamino wherein said (C_1-C_6)alkyl substituent is optionally mono-substituted with oxo, said (C_1-C_6)alkyl substituent is also optionally substituted with from one to nine fluorines;

wherein either R_{IV-3} must contain V_{IV} or R_{IV-4} must contain V_{IV-1};

R_{IV-5}, R_{IV-6}, R_{IV-7} and R_{IV-8} are each independently hydrogen, a bond, nitro or halo wherein said bond is substituted with T_{IV} or a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated (C_1-C_{12}) straight or branched carbon chain wherein carbon, may optionally be replaced with one or two heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen wherein said carbon atoms are optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, said carbon is optionally mono-substituted with hydroxy, said carbon is optionally mono-substituted with oxo, said sulfur is optionally mono- or di-substituted with oxo, said nitrogen is optionally mono- or di-substituted with oxo, and said carbon is optionally mono-substituted with T_{IV};

wherein T_{IV} is a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated three to eight membered ring optionally having one to four heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, or, a bicyclic ring consisting of two fused partially saturated, fully saturated or fully unsaturated three to six membered rings, taken independently, optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen;

wherein said T_{IV} substituent is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_4)alkylthio, amino, nitro, cyano, oxo, carboxy, (C_1-C_6)alkyloxycarbonyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_6)alkylamino wherein said (C_1-C_6)alkyl substituent is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_4)alkylthio, amino, nitro, cyano, oxo, carboxy, (C_1-C_6)alkyloxycarbonyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_6)alkylamino, said (C_1-C_6)alkyl substituent is also optionally substituted with from one to nine fluorines; and

wherein R_{IV-5} and R_{IV-6}, or R_{IV-6} and R_{IV-7}, and/or R_{IV-7} and R_{IV-8} may also be taken together and can form at least one four to eight membered ring that is partially saturated or fully unsaturated optionally having one to three heteroatoms independently selected from nitrogen, sulfur and oxygen;

wherein said ring or rings formed by R_{IV-5} and R_{IV-6}, or R_{IV-6} and R_{IV-7}, and/or R_{IV-7} and R_{IV-8} are optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_4)alkylsulfonyl, (C_2-C_6)alkenyl, hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_4)alkylthio, amino, nitro, cyano, oxo, carboxy, (C_1-C_6)alkyloxycarbonyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_6)alkylamino wherein said (C_1-C_6)alkyl substituent is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_4)alkylthio, amino, nitro, cyano, oxo, carboxy, (C_1-C_6)alkyloxycarbonyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_6)alkylamino, said (C_1-C_6)alkyl substituent is also optionally substituted with from one to nine fluorines;

with the proviso that when R_{IV-2} is carboxyl or (C_1-C_4)alkylcarboxyl, then R_{IV-1} is not hydrogen.

Compounds of Formula IV and their methods of manufacture are disclosed in commonly assigned United States Patent No. 6,197,786, United States Application Serial No. 09/685,3000 filed 10/10/00, and PCT Publication No. WO 00/17164, all of which are incorporated herein by reference in their entireties for all purposes.

In a preferred embodiment, the CETP inhibitor is selected from one of the following compounds of Formula IV:

[2S,4S] 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-isopropyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid isopropyl ester;

[2S,4S] 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-6-chloro-2-cyclopropyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid isopropyl ester;

[2S,4S] 2-cyclopropyl-4-[(3,5-dichloro-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid isopropyl ester;

[2S,4S] 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-cyclopropyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid tert-butyl ester;

[2R,4R] 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-cyclopropyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinaline-1-carboxylic acid isopropyl ester;

[2S,4S] 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-cyclopropyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid isopropyl ester;

[2S,4S] 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-cyclobutyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid isopropyl ester;

[2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid isopropyl ester;

[2S,4S] 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-methoxymethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid isopropyl ester;

[2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid 2-hydroxy-ethyl ester;

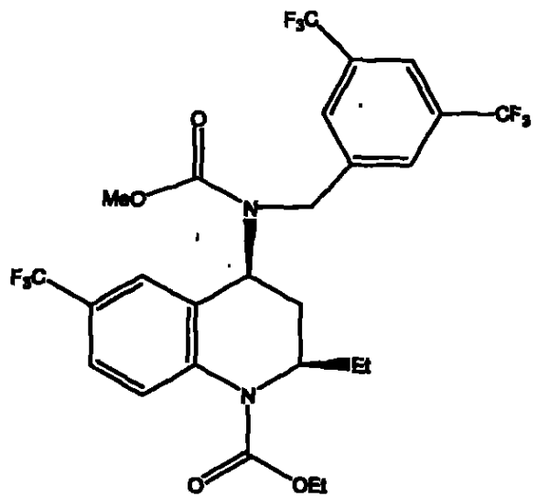
[2S,4S] 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-cyclopropyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester;

[2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester;

[2S,4S] 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-cyclopropyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid propyl ester; and

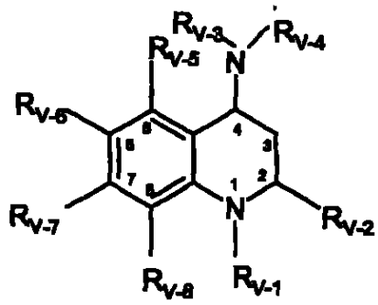
[2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid propyl ester.

In a preferred embodiment, the CETP inhibitor is [2R,4S]-4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester also known as torcetrapib. Torcetrapib is shown by the following Formula



CETP inhibitors, in particular torcetrapib, and methods for preparing such compounds are disclosed in detail in U.S. Patent Nos. 6,197,786 and 6,313,142, in PCT Application Nos. WO 01/40190A1, WO 02/088085A2, and WO 02/088069A2, the disclosures of which are herein incorporated by reference. Torcetrapib has an unusually low solubility in aqueous environments such as the lumenal fluid of the human GI tract. The aqueous solubility of torceptrapib is less than about 0.04 µg/ml. Torcetrapib must be presented to the GI tract in a solubility-enhanced form in order to achieve a sufficient drug concentration in the GI tract in order to achieve sufficient absorption into the blood to elicit the desired therapeutic effect.

Another class of CETP inhibitors that finds utility with the present invention consists of 4-amino substituted-2-substituted-1,2,3,4,-tetrahydroquinolines, having the Formula V



Formula V

and pharmaceutically acceptable salts, enantiomers, or stereoisomers of said compounds;

wherein R_{V-1} is Y_V, W_V-X_V or W_V-Y_V;

wherein W_V is a carbonyl, thiocarbonyl, sulfinyl or sulfonyl;

X_V is -O-Y_V, -S-Y_V, -N(H)-Y_V or -N-(Y_V)$_2$;

wherein Y_V for each occurrence is independently Z_V or a fully saturated, partially unsaturated or fully unsaturated one to ten membered straight or branched carbon chain wherein the carbons, other than the connecting carbon, may optionally be replaced with one or two heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen and said carbon is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, said carbon is optionally mono-substituted with hydroxy, said carbon is optionally mono-substituted with oxo, said sulfur is optionally mono- or di-substituted with oxo, said nitrogen is optionally mono-, or di-substituted with oxo, and said carbon chain is optionally mono-substituted with Z_V;

wherein Z_V is a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated three to eight membered ring optionally having one to four heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, or a bicyclic ring consisting of two fused partially saturated, fully saturated or fully unsaturated three to six membered rings, taken independently, optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen;

wherein said Z_V substituent is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, (C_2-C_6)alkenyl, (C_1-C_6) alkyl, hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_4)alkylthio, amino, nitro, cyano, oxo, carboxy, (C_1-C_6)alkyloxycarbonyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_6)alkylamino wherein said (C_1-C_6)alkyl substituent is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_4)alkylthio, amino, nitro, cyano, oxo, carboxy, (C_1-C_6)alkyloxycarbonyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_6)alkylamino, said (C_1-C_6)alkyl substituent is also optionally substituted with from one to nine fluorines;

R_{V-2} is a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated one to six membered straight or branched carbon chain wherein the carbons, other than the connecting carbon, may optionally be replaced with one or two heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen wherein said carbon atoms are optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, said carbon is optionally mono-substituted with oxo, said carbon is optionally mono-substituted with

hydroxy, said sulfur is optionally mono- or di-substituted with oxo, said nitrogen is optionally mono- or di-substituted with oxo; or said R_{V-2} is a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated three to seven membered ring optionally having one to two heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, wherein said R_{V-2} ring is optionally attached through (C_1-C_4)alkyl;

wherein said R_{V-2} ring is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, (C_2-C_6)alkenyl, (C_1-C_6) alkyl, hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_4)alkylthio, amino, nitro, cyano, oxo, carboxy, (C_1-C_6)alkyloxycarbonyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_6)alkylamino wherein said (C_1-C_6)alkyl substituent is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_4)alkylthio, oxo or (C_1-C_6)alkyloxycarbonyl;

R_{V-3} is hydrogen or Q_V;

wherein Q_V is a fully saturated, partially unsaturated or fully unsaturated one to six membered straight or branched carbon chain wherein the carbons, other than the connecting carbon, may optionally be replaced with one heteroatom selected from oxygen, sulfur and nitrogen and said carbon is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, said carbon is optionally mono-substituted with hydroxy, said carbon is optionally mono-substituted with oxo, said sulfur is optionally mono- or di-substituted with oxo, said nitrogen is optionally mono-, or di-substituted with oxo, and said carbon chain is optionally mono-substituted with V_V;

wherein V_V is a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated three to eight membered ring optionally having one to four heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, or a bicyclic ring consisting of two fused partially saturated, fully saturated or fully unsaturated three to six membered rings, taken independently, optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen;

wherein said V_V substituent is optionally mono-, di-, tri-, or tetra-substituted independently with halo, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_4)alkylthio, amino, nitro, cyano, oxo, carboxamoyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_6) alkylcarboxamoyl, carboxy, (C_1-C_6)alkyloxycarbonyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_6)alkylamino wherein said (C_1-C_6)alkyl or (C_2-C_6)alkenyl substituent is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_4)alkylthio, amino, nitro, cyano, oxo, carboxy, (C_1-C_6)alkyloxycarbonyl, mono-N- or

di-N,N-(C_1-C_6)alkylamino, said (C_1-C_6)alkyl or (C_2-C_6)alkenyl substituents are also optionally substituted with from one to nine fluorines;

R_{V-4} is cyano, formyl, $W_{V-1}Q_{V-1}$, $W_{V-1}V_{V-1}$, (C_1-C_4)alkyleneV_{V-1} or V_{V-2};

wherein W_{V-1} is carbonyl, thiocarbonyl, SO or SO_2,

wherein Q_{V-1} a fully saturated, partially unsaturated or fully unsaturated one to six membered straight or branched carbon chain wherein the carbons may optionally be replaced with one heteroatom selected from oxygen, sulfur and nitrogen and said carbon is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, said carbon is optionally mono-substituted with hydroxy, said carbon is optionally mono-substituted with oxo, said sulfur is optionally mono- or di-substituted with oxo, said nitrogen is optionally mono-, or di-substituted with oxo, and said carbon chain is optionally mono-substituted with V_{V-1};

wherein V_{V-1} is a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated three to six membered ring optionally having one to two heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, or a bicyclic ring consisting of two fused partially saturated, fully saturated or fully unsaturated three to six membered rings, taken independently, optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen;

wherein said V_{V-1} substituent is optionally mono-, di-, tri-, or tetra-substituted independently with halo, (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, hydroxy, oxo, amino, nitro, cyano, (C_1-C_6)alkyloxycarbonyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_6)alkylamino wherein said (C_1-C_6)alkyl substituent is optionally mono-substituted with oxo, said (C_1-C_6)alkyl substituent is also optionally substituted with from one to nine fluorines;

wherein V_{V-2} is a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five to seven membered ring containing one to four heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen;

wherein said V_{V-2} substituent is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, (C_1-C_2)alkyl, (C_1-C_2)alkoxy, hydroxy, or oxo wherein said (C_1-C_2)alkyl optionally has from one to five fluorines; and

wherein R_{V-4} does not include oxycarbonyl linked directly to the C^4 nitrogen;

wherein either R_{V-3} must contain V_V or R_{V-4} must contain V_{V-1};

R_{V-5}, R_{V-6}, R_{V-7} and R_{V-8} are independently hydrogen, a bond, nitro or halo wherein said bond is substituted with T_V or a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated (C_1-C_{12}) straight or branched carbon chain wherein carbon may

optionally be replaced with one or two heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, wherein said carbon atoms are optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, said carbon is optionally mono-substituted with hydroxy, said carbon is optionally mono-substituted with oxo, said sulfur is optionally mono- or di-substituted with oxo, said nitrogen is optionally mono- or di-substituted with oxo, and said carbon chain is optionally mono-substituted with T_V;

wherein T_V is a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated three to twelve membered ring optionally having one to four heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, or a bicyclic ring consisting of two fused partially saturated, fully saturated or fully unsaturated three to six membered rings, taken independently, optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen;

wherein said T_V substituent is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, $(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_2$-$C_6)$alkenyl, hydroxy, $(C_1$-$C_6)$alkoxy, $(C_1$-$C_4)$alkylthio, amino, nitro, cyano, oxo, carboxy, $(C_1$-$C_6)$alkyloxycarbonyl, mono-N- or di-N,N-$(C_1$-$C_6)$alkylamino wherein said $(C_1$-$C_6)$alkyl substituent is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with hydroxy, $(C_1$-$C_6)$alkoxy, $(C_1$-$C_4)$alkylthio, amino, nitro, cyano, oxo, carboxy, $(C_1$-$C_6)$alkyloxycarbonyl, mono-N- or di-N,N-$(C_1$-$C_6)$alkylamino, said $(C_1$-$C_6)$alkyl substituent also optionally has from one to nine fluorines;

wherein R_{V-5} and R_{V-6}, or R_{V-6} and R_{V-7}, and/or R_{V-7} and R_{V-8} may also be taken together and can form at least one ring that is a partially saturated or fully unsaturated four to eight membered ring optionally having one to three heteroatoms independently selected from nitrogen, sulfur and oxygen;

wherein said rings formed by R_{V-5} and R_{V-6}, or R_{V-6} and R_{V-7}, and/or R_{V-7} and R_{V-8} are optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, $(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_1$-$C_4)$alkylsulfonyl, $(C_2$-$C_6)$alkenyl, hydroxy, $(C_1$-$C_6)$alkoxy, $(C_1$-$C_4)$alkylthio, amino, nitro, cyano, oxo, carboxy, $(C_1$-$C_6)$alkyloxycarbonyl, mono-N- or di-N,N-$(C_1$-$C_6)$alkylamino wherein said $(C_1$-$C_6)$alkyl substituent is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with hydroxy, $(C_1$-$C_6)$alkoxy, $(C_1$-$C_4)$alkylthio, amino, nitro, cyano, oxo, carboxy, $(C_1$-$C_6)$alkyloxycarbonyl, mono-N- or di-N,N-$(C_1$-$C_6)$alkylamino, said $(C_1$-$C_6)$alkyl substituent also optionally has from one to nine fluorines.

Compounds of Formula V and their methods of manufacture are disclosed in commonly assigned United States Patent No. 6,140,343, United States Patent

Application Serial No. 09/671,221 filed September 27, 2000, and PCT Publication No. WO 00/17165, all of which are incorporated herein by reference in their entireties for all purposes.

In a preferred embodiment, the CETP inhibitor is selected from one of the following compounds of Formula V:

[2S,4S] 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-formyl-amino]-2-cyclopropyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid isopropyl ester;

[2S,4S] 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-formyl-amino]-2-cyclopropyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid propyl ester;

[2S,4S] 4-[acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-cyclopropyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid tert-butyl ester;

[2R,4S] 4-[acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid isopropyl ester;

[2R,4S] 4-[acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-methyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester;

[2S,4S] 4-[1-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-ureido]-2-cyclopropyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid isopropyl ester;

[2R,4S] 4-[acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester;

[2S,4S] 4-[acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-methoxymethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid isopropyl ester;

[2S,4S] 4-[acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-cyclopropyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid propyl ester;

[2S,4S] 4-[acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-cyclopropyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester;

[2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-formyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid isopropyl ester;

[2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-formyl-amino]-2-methyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester;

[2S,4S] 4-[acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-cyclopropyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid isopropyl ester;

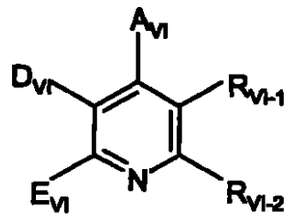
[2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-formyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester;

[2S,4S] 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-formyl-amino]-2-cyclopropyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester;

[2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-formyl-amino]-2-methyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid isopropyl ester; and

[2R,4S] 4-[acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-methyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid isopropyl ester.

Another class of CETP inhibitors that finds utility with the present invention consists of cycloalkano-pyridines having the Formula VI



Formula VI

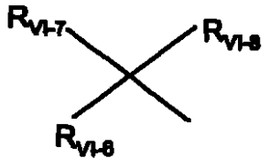
and pharmaceutically acceptable salts, enantiomers, or stereoisomers of said compounds;

in which

A_{VI} denotes an aryl containing 6 to 10 carbon atoms, which is optionally substituted with up to five identical or different substituents in the form of a halogen, nitro, hydroxyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy or a straight-chain or branched alkyl, acyl, hydroxyalkyl or alkoxy containing up to 7 carbon atoms each, or in the form of a group according to the formula $-BNR_{VI-3}R_{VI-4}$, wherein

R_{VI-3} and R_{VI-4} are identical or different and denote a hydrogen, phenyl or a straight-chain or branched alkyl containing up to 6 carbon atoms,

D_{VI} denotes an aryl containing 6 to 10 carbon atoms, which is optionally substituted with a phenyl, nitro, halogen, trifluoromethyl or trifluoromethoxy, or a radical according to the formula $R_{VI-5}-L_{VI}$,



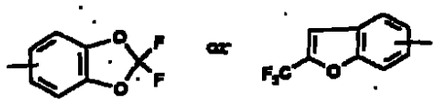
or $R_{VI-5}-T_{VI}-V_{VI}-X_{VI}$, wherein

R_{VI-5}, R_{VI-6} and R_{VI-9} denote, independently from one another, a cycloalkyl containing 3 to 6 carbon atoms, or an aryl containing 6 to 10 carbon atom or a 5- to 7-membered, optionally benzo-condensed, saturated or unsaturated, mono-, bi- or tricyclic heterocycle containing up to 4 heteroatoms from the series of S, N and/or O, wherein the rings are optionally substituted, in the case of the nitrogen-containing rings also via the N function, with up to five identical or different substituents in the form of a halogen, trifluoromethyl, nitro, hydroxyl, cyano, carboxyl, trifluoromethoxy, a straight-chain or branched acyl, alkyl, alkylthio, alkylalkoxy, alkoxy or alkoxycarbonyl containing up to 6 carbon atoms each, an aryl or trifluoromethyl-substituted aryl containing 6 to 10 carbon atoms each, or an optionally benzo-condensed, aromatic 5- to 7-membered heterocycle containing up to 3 heteroatoms from the series of S, N and/or O, and/or in the form of a group according to the formula BOR_{VI-10}, $-SR_{VI-11}$, $-SO_2R_{VI-12}$ or $BNR_{VI-13}R_{VI-14}$, wherein

R_{VI-10}, R_{VI-11} and R_{VI-12} denote, independently from one another, an aryl containing 6 to 10 carbon atoms, which is in turn substituted with up to two identical or different substituents in the form of a phenyl, halogen or a straight-chain or branched alkyl containing up to 6 carbon atoms,

R_{VI-13} and R_{VI-14} are identical or different and have the meaning of R_{VI-3} and R_{VI-4} given above, or

R_{VI-5} and/or R_{VI-6} denote a radical according to the formula



R_{VI-7} denotes a hydrogen or halogen, and

R_{VI-8} denotes a hydrogen, halogen, azido, trifluoromethyl, hydroxyl, trifluoromethoxy, a straight-chain or branched alkoxy or alkyl containing up to 6 carbon atoms each, or a radical according to the formula

$$-NR_{VI-15}R_{VI-16},$$

wherein

R_{VI-15} and R_{VI-16} are identical or different and have the meaning of R_{VI-3} and R_{VI-4} given above, or

R_{VI-7} and R_{VI-8} together form a radical according to the formula =O or $=NR_{VI-17}$, wherein

R_{VI-17} denotes a hydrogen or a straight-chain or branched alkyl, alkoxy or acyl containing up to 6 carbon atoms each,

L_{VI} denotes a straight-chain or branched alkylene or alkenylene chain containing up to 8 carbon atoms each, which are optionally substituted with up to two hydroxyl groups,

T_{VI} and X_{VI} are identical or different and denote a straight-chain or branched alkylene chain containing up to 8 carbon atoms, or

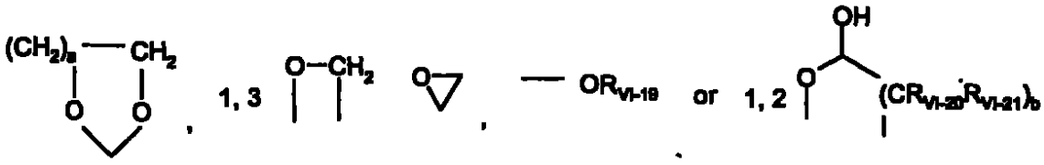
T_{VI} or X_{VI} denotes a bond,

V_{VI} denotes an oxygen or sulfur atom or an BNR_{VI-18} group, wherein

R_{VI-18} denotes a hydrogen or a straight-chain or branched alkyl containing up to 6 carbon atoms or a phenyl,

E_{VI} denotes a cycloalkyl containing 3 to 8 carbon atoms, or a straight-chain or branched alkyl containing up to 8 carbon atoms, which is optionally substituted with a cycloalkyl containing 3 to 8 carbon atoms or a hydroxyl, or a phenyl, which is optionally substituted with a halogen or trifluoromethyl,

R_{VI-1} and R_{VI-2} together form a straight-chain or branched alkylene chain containing up to 7 carbon atoms, which must be substituted with a carbonyl group and/or a radical according to the formula



wherein

a and b are identical or different and denote a number equaling 1, 2 or 3,

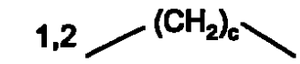
R_{VI-19} denotes a hydrogen atom, a cycloalkyl containing 3 to 7 carbon atoms, a straight-chain or branched silylalkyl containing up to 8 carbon atoms, or a straight-chain or branched alkyl containing up to 8 carbon atoms, which is optionally substituted with a hydroxyl, a straight-chain or a branched alkoxy containing up to 6 carbon atoms or a phenyl, which may in turn be substituted with a halogen, nitro, trifluoromethyl, trifluoromethoxy or phenyl or tetrazole-substituted phenyl, and an alkyl that is optionally substituted with a group according to the formula BOR_{VI-22}, wherein

R_{VI-22} denotes a straight-chain or branched acyl containing up to 4 carbon atoms or benzyl, or

R_{VI-19} denotes a straight-chain or branched acyl containing up to 20 carbon atoms or benzoyl, which is optionally substituted with a halogen, trifluoromethyl, nitro or trifluoromethoxy, or a straight-chain or branched fluoroacyl containing up to 8 carbon atoms,

R_{VI-20} and R_{VI-21} are identical or different and denote a hydrogen, phenyl or a straight-chain or branched alkyl containing up to 6 carbon atoms, or

R_{VI-20} and R_{VI-21} together form a 3- to 6-membered carbocyclic ring, and a the carbocyclic rings formed are optionally substituted, optionally also geminally, with up to six identical or different substituents in the form of trifluoromethyl, hydroxyl, nitrile, halogen, carboxyl, nitro, azido, cyano, cycloalkyl or cycloalkyloxy containing 3 to 7 carbon atoms each, a straight-chain or branched alkoxycarbonyl, alkoxy or alkylthio containing up to 6 carbon atoms each, or a straight-chain or branched alkyl containing up to 6 carbon atoms, which is in turn substituted with up to two identical or different substituents in the form of a hydroxyl, benzyloxy, trifluoromethyl, benzoyl, a straight-chain or branched alkoxy, oxyacyl or carboxyl containing up to 4 carbon atoms each and/or a phenyl, which may in turn be substituted with a halogen, trifluoromethyl or trifluoromethoxy, and/or the carbocyclic rings formed are optionally substituted, also geminally, with up to five identical or different substituents in the form of a phenyl, benzoyl, thiophenyl or sulfonylbenzyl, which in turn are optionally substituted with a halogen, trifluoromethyl, trifluoromethoxy or nitro, and/or optionally in the form of a radical according to the formula



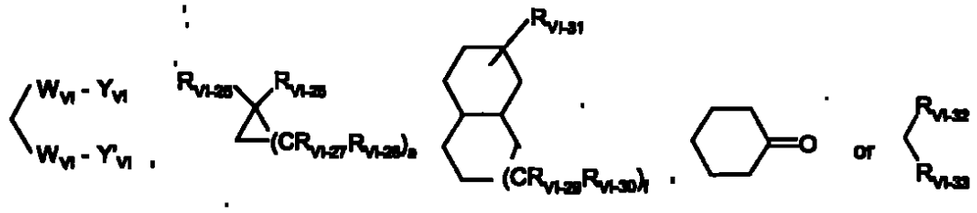
$-SO_2-C_6H_5$, $-(CO)_dNR_{VI-23}R_{VI-24}$ or =O,

wherein

c is a number equaling 1, 2, 3 or 4,

d is a number equaling 0 or 1,

R_{VI-23} and R_{VI-24} are identical or different and denote a hydrogen, cycloalkyl containing 3 to 6 carbon atoms, a straight-chain or branched alkyl containing up to 6 carbon atoms, benzyl or phenyl, which is optionally substituted with up to two identical or different substituents in the form of halogen, trifluoromethyl, cyano, phenyl or nitro, and/or the carbocyclic rings formed are optionally substituted with a spiro-linked radical according to the formula



wherein

W_{VI} denotes either an oxygen atom or a sulfur atom,

Y_{VI} and $Y=_{VI}$ together form a 2- to 6-membered straight-chain or branched alkylene chain,

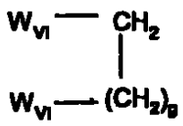
e is a number equaling 1, 2, 3, 4, 5, 6 or 7,

f is a number equaling 1 or 2,

R_{VI-25}, R_{VI-26}, R_{VI-27}, R_{VI-28}, R_{VI-29}, R_{VI-30} and R_{VI-31} are identical or different and denote a hydrogen, trifluoromethyl, phenyl, halogen or a straight-chain or branched alkyl or alkoxy containing up to 6 carbon atoms each, or

R_{VI-25} and R_{VI-26} or R_{VI-27} and R_{VI-28} each together denote a straight-chain or branched alkyl chain containing up to 6 carbon atoms or

R_{VI-25} and R_{VI-26} or R_{VI-27} and R_{VI-28} each together form a radical according to the formula



wherein

W_{VI} has the meaning given above,

g is a number equaling 1, 2, 3, 4, 5, 6 or 7,

R_{VI-32} and R_{VI-33} together form a 3- to 7-membered heterocycle, which contains an oxygen or sulfur atom or a group according to the formula SO, SO_2 or BNR_{VI-34},

wherein

R_{VI-34} denotes a hydrogen atom, a phenyl, benzyl, or a straight-chain or branched alkyl containing up to 4 carbon atoms, and salts and N oxides thereof, with the exception of 5(6H)-quinolones, 3-benzoyl-7,8-dihydro-2,7,7-trimethyl-4-phenyl.

Compounds of Formula VI and their methods of manufacture are disclosed in European Patent Application No. EP 818448 A1, United States Patent No. 6,207,671 and United States Patent No. 6,069,148, all of which are incorporated herein by reference in their entireties for all purposes.

In a preferred embodiment, the CETP inhibitor is selected from one of the following compounds of Formula VI:

2-cyclopentyl-4-(4-fluorophenyl)-7,7-dimethyl-3-(4-trifluoromethylbenzoyl)-4,6,7,8-tetrahydro-1H-quinolin-5-one;

2-cyclopentyl-4-(4-fluorophenyl)-7,7-dimethyl-3-(4-trifluoromethylbenzoyl)-7,8-dihydro-6H-quinolin-5-one;

[2-cyclopentyl-4-(4-fluorophenyl)-5-hydroxy-7,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-yl]-(4-trifluoromethylphenyl)-methanone;

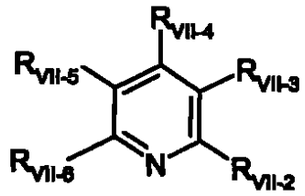
[5-(t-butyldimethylsilanyloxy)-2-cyclopentyl-4-(4-fluorophenyl)-7,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-yl]-(4-trifluoromethylphenyl)-methanone;

[5-(t-butyldimethylsilanyloxy)-2-cyclopentyl-4-(4-fluorophenyl)-7,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-yl]-(4-trifluoromethylphenyl)-methanol;

5-(t-butyldimethylsilanyloxy)-2-cyclopentyl-4-(4-fluorophenyl)-3-[fluoro-(4-trifluoromethylphenyl)-methyl]-7,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydroquinoline; and

2-cyclopentyl-4-(4-fluorophenyl)- 3-[fluoro-(4-trifluoromethylphenyl)-methyl]-7,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-ol.

Another class of CETP inhibitors that finds utility with the present invention consists of substituted-pyridines having the Formula VII



Formula VII

or a pharmaceutically acceptable salt or tautomer thereof,

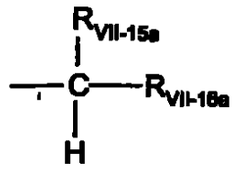
wherein

R_{VII-2} and R_{VII-6} are independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy, alkyl, fluorinated alkyl, fluorinated aralkyl, chlorofluorinated alkyl, cycloalkyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl, alkoxy, alkoxyalkyl, and alkoxycarbonyl; provided that at least one of R_{VII-2} and R_{VII-6} is fluorinated alkyl, chlorofluorinated alkyl or alkoxyalkyl;

R_{VII-3} is selected from the group consisting of hydroxy, amido, arylcarbonyl, heteroarylcarbonyl, hydroxymethyl

-CHO,

$-CO_2R_{VII-7}$, wherein R_{VII-7} is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl and cyanoalkyl; and



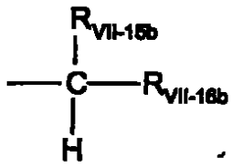
wherein $R_{VII-15a}$ is selected from the group consisting of hydroxy, hydrogen, halogen, alkylthio, alkenylthio, alkynylthio, arylthio, heteroarylthio, heterocyclylthio, alkoxy, alkenoxy, alkynoxy, aryloxy, heteroaryloxy and heterocyclyloxy, and

$R_{VII-16a}$ is selected from the group consisting of alkyl, haloalkyl, alkenyl, haloalkenyl, alkynyl, haloalkynyl, aryl, heteroaryl, and heterocyclyl, arylalkoxy, trialkylsilyloxy;

R_{VII-4} is selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, haloalkyl, haloalkenyl, haloalkynyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, cycloalkylalkyl, cycloalkenylalkyl, aralkyl, heteroarylalkyl, heterocyclylalkyl, cycloalkylalkenyl, cycloalkenylalkenyl, aralkenyl, heteroarylalkenyl, heterocyclylalkenyl, alkoxy, alkenoxy, alkynoxy, aryloxy, heteroaryloxy, heterocyclyloxy, alkanoyloxy, alkenoyloxy, alkynoyloxy, aryloyloxy, heteroaroyloxy, heterocyclyloyloxy, alkoxycarbonyl, alkenoxycarbonyl, alkynoxycarbonyl, aryloxycarbonyl, heteroaryloxycarbonyl, heterocyclyloxycarbonyl, thio, alkylthio, alkenylthio, alkynylthio, arylthio, heteroarylthio, heterocyclylthio, cycloalkylthio, cycloalkenylthio, alkylthioalkyl, alkenylthioalkyl, alkynylthioalkyl, arylthioalkyl, heteroarylthioalkyl, heterocyclylthioalkyl, alkylthioalkenyl, alkenylthioalkenyl, alkynylthioalkenyl, arylthioalkenyl, heteroarylthioalkenyl, heterocyclylthioalkenyl, alkylamino, alkenylamino, alkynylamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclylamino, aryldialkylamino, diarylamino, diheteroarylamino, alkylarylamino, alkylheteroarylamino, arylheteroarylamino, trialkylsilyl, trialkenylsilyl, triarylsilyl, $-CO(O)N(R_{VII-8a}R_{VII-8b})$, wherein R_{VII-8a} and R_{VII-8b} are independently selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl and heterocyclyl, $-SO_2R_{VII-9}$, wherein R_{VII-9} is selected from the group consisting of hydroxy, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl and heterocyclyl, $-OP(O)(OR_{VII-10a})(OR_{VII-10b})$, wherein $R_{VII-10a}$ and $R_{VII-10b}$ are independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl and heterocyclyl, and $-OP(S)(OR_{VII-11a})(OR_{VII-11b})$,

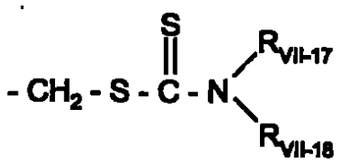
wherein $R_{VII-11a}$ and $R_{VII-11b}$ are independently selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl and heterocyclyl;

R_{VII-5} is selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, haloalkyl, haloalkenyl, haloalkynyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, alkoxy, alkenoxy, alkynoxy, aryloxy, heteroaryloxy, heterocyclyloxy, alkylcarbonyloxyalkyl, alkenylcarbonyloxyalkyl, alkynylcarbonyloxyalkyl, arylcarbonyloxyalkyl, heteroarylcarbonyloxyalkyl, heterocyclylcarbonyloxyalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkenylalkyl, aralkyl, heteroarylalkyl, heterocyclylalkyl, cycloalkylalkenyl, cycloalkenylalkenyl, aralkenyl, heteroarylalkenyl, heterocyclylalkenyl, alkylthioalkyl, cycloalkylthioalkyl, alkenylthioalkyl, alkynylthioalkyl, arylthioalkyl, heteroarylthioalkyl, heterocyclylthioalkyl, alkylthioalkenyl, alkenylthioalkenyl, alkynylthioalkenyl, arylthioalkenyl, heteroarylthioalkenyl, heterocyclylthioalkenyl, alkoxyalkyl, alkenoxyalkyl, alkynoxylalkyl, aryloxyalkyl, heteroaryloxyalkyl, heterocyclyloxyalkyl, alkoxyalkenyl, alkenoxyalkenyl, alkynoxyalkenyl, aryloxyalkenyl, heteroaryloxyalkenyl, heterocyclyloxyalkenyl, cyano, hydroxymethyl, $-CO_2R_{VII-14}$, wherein R_{VII-14} is selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl and heterocyclyl;

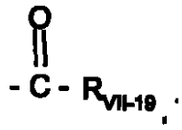


wherein $R_{VII-15b}$ is selected from the group consisting of hydroxy, hydrogen, halogen, alkylthio, alkenylthio, alkynylthio, arylthio, heteroarylthio, heterocyclylthio, alkoxy, alkenoxy, alkynoxy, aryloxy, heteroaryloxy, heterocyclyloxy, aroyloxy, and alkylsulfonyloxy, and

$R_{VII-16b}$ is selected form the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, arylalkoxy, and trialkylsilyloxy;



wherein R_{VII-17} and R_{VII-18} are independently selected from the group consisting of alkyl, cycloalkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl and heterocyclyl;



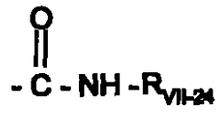
wherein R_{VII-19} is selected from the group consisting of alkyl, cycloalkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, $-SR_{VII-20}$, $-OR_{VII-21}$, and $BR_{VII-22}CO_2R_{VII-23}$, wherein

R_{VII-20} is selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, aminoalkyl, aminoalkenyl, aminoalkynyl, aminoaryl, aminoheteroaryl, aminoheterocyclyl, alkylheteroarylamino, arylheteroarylamino,

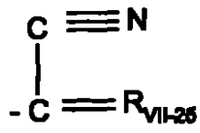
R_{VII-21} is selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, and heterocyclyl,

R_{VII-22} is selected from the group consisting of alkylene or arylene, and

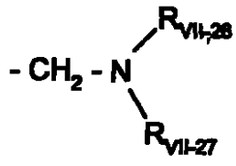
R_{VII-23} is selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, and heterocyclyl;



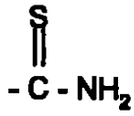
wherein R_{VII-24} is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, cycloalkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, aralkyl, aralkenyl, and aralkynyl;



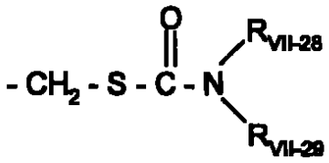
wherein R_{VII-25} is heterocyclylidenyl;



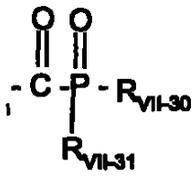
wherein R_{VII-26} and R_{VII-27} are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, cycloalkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, and heterocyclyl;



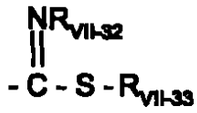




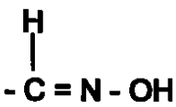
wherein R_{VII-28} and R_{VII-29} are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, cycloalkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, and heterocyclyl;

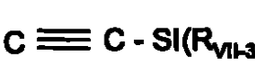


wherein R_{VII-30} and R_{VII-31} are independently alkoxy, alkenoxy, alkynoxy, aryloxy, heteroaryloxy, and heterocyclyloxy; and

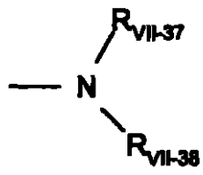


wherein R_{VII-32} and R_{VII-33} are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, cycloalkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, and heterocyclyl;

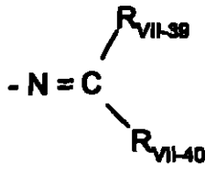




wherein R_{VII-36} is selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, aryl, heteroaryl and heterocyclyl;



wherein R_{VII-37} and R_{VII-38} are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, cycloalkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, and heterocyclyl;

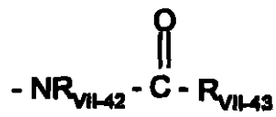


wherein R_{VII-39} is selected from the group consisting of hydrogen, alkoxy, alkenoxy, alkynoxy, aryloxy, heteroaryloxy, heterocyclyloxy, alkylthio, alkenylthio, alkynylthio, arylthio, heteroarylthio and heterocyclylthio, and

R_{VII-40} is selected from the group consisting of haloalkyl, haloalkenyl, haloalkynyl, haloaryl, haloheteroaryl, haloheterocyclyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocyclylalkoxy, heterocyclylalkenoxy, heterocyclylalkynoxy, alkylthio, alkenylthio, alkynylthio, arylthio, heteroarylthio and heterocyclylthio;

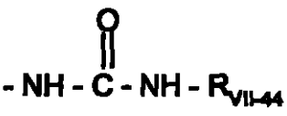
$$-N=R_{VII-41},$$

wherein R_{VII-41} is heterocyclylidenyl;



wherein R_{VII-42} is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, and heterocyclyl, and

R_{VII-43} is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, haloalkyl, haloalkenyl, haloalkynyl, haloaryl, haloheteroaryl, and haloheterocyclyl;



wherein R_{VII-44} is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, cycloalkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl and heterocyclyl;

$$-N=S=O;$$

- N = C = S;

- N = C = O;

- N_3;

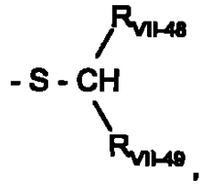
- SR_{VII-45}

wherein R_{VII-45} is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, haloalkyl, haloalkenyl, haloalkynyl, haloaryl, haloheteroaryl, haloheterocyclyl, heterocyclyl, cycloalkylalkyl, cycloalkenylalkyl, aralkyl, heteroarylalkyl, heterocyclylalkyl, cycloalkylalkenyl, cycloalkenylalkenyl, aralkenyl, heteroarylalkenyl, heterocyclylalkenyl, alkylthioalkyl, alkenylthioalkyl, alkynylthioalkyl, arylthioalkyl,heteroarylthioalkyl, heterocyclylthioalkyl, alkylthioalkenyl, alkenylthioalkenyl, alkynylthioalkenyl, arylthioalkenyl, heteroarylthioalkenyl, heterocyclylthioalkenyl, aminocarbonylalkyl, aminocarbonylalkenyl, aminocarbonylalkynyl, aminocarbonylaryl, aminocarbonylheteroaryl, and aminocarbonylheterocyclyl,

$-SR_{VII-46}$, and $-CH_2R_{VII-47}$,

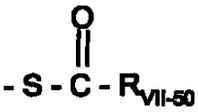
wherein R_{VII-46} is selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl and heterocyclyl, and

R_{VII-47} is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl and heterocyclyl; and

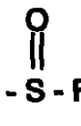


wherein R_{VII-48} is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, cycloalkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl and heterocyclyl, and

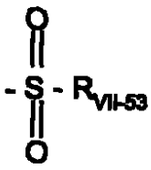
R_{VII-49} is selected from the group consisting of alkoxy, alkenoxy, alkynoxy, aryloxy, heteroaryloxy, heterocyclyloxy, haloalkyl, haloalkenyl, haloalkynyl, haloaryl, haloheteroaryl and haloheterocyclyl;



wherein R_{VII-50} is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, cycloalkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, alkoxy, alkenoxy, alkynoxy, aryloxy, heteroaryloxy and heterocyclyloxy;



wherein R_{VII-51} is selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, haloalkyl, haloalkenyl, haloalkynyl, haloaryl, haloheteroaryl and haloheterocyclyl; and



wherein R_{VII-53} is selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl and heterocyclyl;

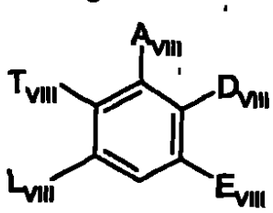
provided that when R_{VII-5} is selected from the group consisting of heterocyclylalkyl and heterocyclylalkenyl, the heterocyclyl radical of the corresponding heterocyclylalkyl or heterocyclylalkenyl is other than δ-lactone; and

provided that when R_{VII-4} is aryl, heteroaryl or heterocyclyl, and one of R_{VII-2} and R_{VII-6} is trifluoromethyl, then the other of R_{VII-2} and R_{VII-6} is difluoromethyl.

Compounds of Formula VII and their methods of manufacture are disclosed in PCT Publication No. WO 9941237-A1, which is incorporated herein by reference in its entirety for all purposes.

In a preferred embodiment, the CETP inhibitor of Formula VII is dimethyl 5,5-dithiobis[2-difluoromethyl-4-(2-methylpropyl)-6-(trifluoromethyl)-3-pyridine-carboxylate].

Another class of CETP inhibitors that finds utility with the present invention, consists of substituted biphenyls having the Formula VIII



Formula VIII

or a pharmaceutically acceptable salt, enantiomers, or stereoisomers thereof, in which

A_{VIII} stands for aryl with 6 to 10 carbon atoms, which is optionally substituted up to 3 times in an identical manner or differently by halogen, hydroxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, or by straight-chain or branched alkyl, acyl, or alkoxy with up to 7 carbon atoms each, or by a group of the formula

$-NR_{VIII-1}R_{VIII-2}$, wherein

R_{VIII-1} and R_{VIII-2} are identical or different and denote hydrogen, phenyl, or straight-chain or branched alkyl with up to 6 carbon atoms,

D_{VIII} stands for straight-chain or branched alkyl with up to 8 carbon atoms, which is substituted by hydroxy,

E_{VIII} and L_{VIII} are either identical or different and stand for straight-chain or branched alkyl with up to 8 carbon atoms, which is optionally substituted by cycloalkyl with 3 to 8 carbon atoms, or stands for cycloalkyl with 3 to 8 carbon atoms, or

E_{VIII} has the above-mentioned meaning and

L_{VIII} in this case stands for aryl with 6 to 10 carbon atoms, which is optionally substituted up to 3 times in an identical manner or differently by halogen, hydroxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, or by straight-chain or branched alkyl, acyl, or alkoxy with up to 7 carbon atoms each, or by a group of the formula

$-NR_{VIII-3}R_{VIII-4}$, wherein

R_{VIII-3} and R_{VIII-4} are identical or different and have the meaning given above for R_{VIII-1} and R_{VIII-2}, or

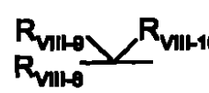
E_{VIII} stands for straight-chain or branched alkyl with up to 8 carbon atoms, or stands for aryl with 6 to 10 carbon atoms, which is optionally substituted up to 3 times in an identical manner or differently by halogen, hydroxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, or by straight-chain or branched alkyl, acyl, or alkoxy with up to 7 carbon atoms each, or by a group of the formula

$-NR_{VIII-5}R_{VIII-6}$, wherein

R_{VIII-5} and R_{VIII-6} are identical or different and have the meaning given above for R_{VIII-1} and R_{VIII-2}, and

L_{VIII} in this case stands for straight-chain or branched alkoxy with up to 8 carbon atoms or for cycloalkyloxy with 3 to 8 carbon atoms,

T_{VIII} stands for a radical of the formula

$R_{VIII-7} - X_{VIII} -$ or  wherein

R_{VIII-7} and R_{VIII-8} are identical or different and denote cycloalkyl with 3 to 8 carbon atoms, or aryl with 6 to 10 carbon atoms, or denote a 5- to 7-member aromatic, optionally benzo-condensed, heterocyclic compound with up to 3 heteroatoms from the series S, N and/or O, which are optionally substituted up to 3 times in an identical manner or differently by trifluoromethyl, trifluoromethoxy, halogen, hydroxy, carboxyl, by straight-chain or branched alkyl, acyl, alkoxy, or alkoxycarbonyl with up to 6 carbon atoms each, or by phenyl, phenoxy, or thiophenyl, which can in turn be substituted by halogen, trifluoromethyl, or trifluoromethoxy, and/or the rings are substituted by a group of the formula

$-NR_{VIII-11}R_{VIII-12}$, wherein

$R_{VIII-11}$ and $R_{VIII-12}$ are identical or different and have the meaning given above for R_{VIII-1} and R_{VIII-2},

X_{VIII} denotes a straight or branched alkyl chain or alkenyl chain with 2 to 10 carbon atoms each, which are optionally substituted up to 2 times by hydroxy,

R_{VIII-9} denotes hydrogen, and

$R_{VIII-10}$ denotes hydrogen, halogen, azido, trifluoromethyl, hydroxy, mercapto, trifluoromethoxy, straight-chain or branched alkoxy with up to 5 carbon atoms, or a radical of the formula

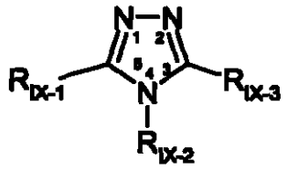
$-NR_{VIII-13}R_{VIII-14}$, wherein

$R_{VIII-13}$ and $R_{VIII-14}$ are identical or different and have the meaning given above for R_{VIII-1} and R_{VIII-2}, or

R_{VIII-9} and $R_{VIII-10}$ form a carbonyl group together with the carbon atom.

Compounds of Formula VIII are disclosed in PCT Publication No. WO 9804528, which is incorporated herein by reference in its entirety for all purposes.

Another class of CETP inhibitors that finds utility with the present invention consists of substituted 1,2,4-triazoles having the Formula IX



Formula IX

or a pharmaceutically acceptable salt or tautomer thereof;

wherein R_{IX-1} is selected from higher alkyl, higher alkenyl, higher alkynyl, aryl, aralkyl, aryloxyalkyl, alkoxyalkyl, alkylthioalkyl, arylthioalkyl, and cycloalkylalkyl;

wherein R_{IX-2} is selected from aryl, heteroaryl, cycloalkyl, and cycloalkenyl, wherein

R_{IX-2} is optionally substituted at a substitutable position with one or more radicals independently selected from alkyl, haloalkyl, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, alkoxy, halo, aryloxy, aralkyloxy, aryl, aralkyl, aminosulfonyl, amino, monoalkylamino and dialkylamino; and

wherein R_{IX-3} is selected from hydrido, -SH and halo;

provided R_{IX-2} cannot be phenyl or 4-methylphenyl when R_{IX-1} is higher alkyl and when R_{IX-3} is BSH.

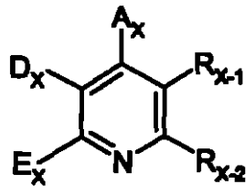
Compounds of Formula IX and their methods of manufacture are disclosed in PCT Publication No. WO 9914204, which is incorporated herein by reference in its entirety for all purposes.

In a preferred embodiment, the CETP inhibitor is selected from the following compounds of Formula IX:

2,4-dihydro-4-(3-methoxyphenyl)-5-tridecyl-3H-1,2,4-triazole-3-thione;
2,4-dihydro-4-(2-fluorophenyl)-5-tridecyl-3H-1,2,4-triazole-3-thione;
2,4-dihydro-4-(2-methylphenyl)-5-tridecyl-3H-1,2,4-triazole-3-thione;
2,4-dihydro-4-(3-chlorophenyl)-5-tridecyl-3H-1,2,4-triazole-3-thione;
2, 4-dihydro-4-(2-methoxyphenyl)-5-tridecyl-3H-1,2,4-triazole-3-thione;
2,4-dihydro-4-(3-methylphenyl)-5-tridecyl-3H-1,2,4-triazole-3-thione;
4-cyclohexyl-2,4-dihydro-5-tridecyl-3H-1,2,4-triazole-3-thione;
2,4-dihydro-4-(3-pyridyl)-5-tridecyl-3H-1,2,4-triazole-3-thione;
2,4-dihydro-4-(2-ethoxyphenyl)-5-tridecyl-3H-1,2,4-triazole-3-thione;
2,4-dihydro-4-(2,6-dimethylphenyl)-5-tridecyl-3H-1,2,4-triazole-3-thione;
2,4-dihydro-4-(4-phenoxyphenyl)-5-tridecyl-3H-1,2,4-triazole- 3-thione;
4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2,4-dihydro-5-tridecyl-3H-1,2,4- triazole-3-thione;
4-(2-chlorophenyl)-2,4-dihydro-5-tridecyl-3H-1,2,4-triazole-3-thione;
2,4-dihydro-4-(4-methoxyphenyl)-5-tridecyl-3H-1,2,4-triazole-3-thione;
2,4-dihydro-5-tridecyl-4-(3-trifluoromethylphenyl)-3H-1,2,4-triazole-3-thione;
2,4-dihydro-5-tridecyl-4-(3-fluorophenyl)-3H-1,2,4-triazole-3-thione;
4-(3-chloro-4-methylphenyl)-2.4-dihydro-5-tridecyl-3H-1,2,4-triazole-3-thione;

2,4-dihydro-4-(2-methylthiophenyl)-5-tridecyl-3H-1,2,4-triazole-3-thione;
4-(4-benzyloxyphenyl)-2,4-dihydro-5-tridecyl-3H-1,2,4-triazole-3-thione;
2,4-dihydro-4-(2-naphthyl)-5-tridecyl-3H-1,2,4-triazole-3-thione;
2,4-dihydro-5-tridecyl-4-(4-trifluoromethylphenyl)-3H-1,2,4-triazole-3-thione;
2,4-dihydro-4-(1-naphthyl)-5-tridecyl-3H-1,2,4-triazole-3-thione;
2,4-dihydro-4-(3-methylthiophenyl)-5-tridecyl-3H-1,2,4-triazole-3-thione;
2,4-dihydro-4-(4-methylthiophenyl)-5-tridecyl-3H-1,2,4-triazole-3-thione;
2,4-dihydro-4-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-tridecyl-3H-1,2,4-triazole-3-thione;
2,4-dihydro-4-(2,5-dimethoxyphenyl)-5-tridecyl-3H-1,2,4-triazole-3-thione;
2,4-dihydro-4-(2-methoxy-5-chlorophenyl)-5-tridecyl-3H-1,2,4-triazole-3-thione;
4-(4-aminosulfonylphenyl)-2,4-dihydro-5-tridecyl-3H-1,2,4-triazole-3-thione;
2,4-dihydro-5-dodecyl-4-(3-methoxyphenyl)-3H-1,2,4-triazole-3-thione;
2,4-dihydro-4-(3-methoxyphenyl)-5-tetradecyl-3H-1,2,4-triazole-3-thione;
2,4-dihydro-4-(3-methoxyphenyl)-5-undecyl-3H-1,2,4-triazole-3-thione; and
2,4-dihydro-(4-methoxyphenyl)-5-pentadecyl-3H-1,2,4-triazole-3-thione.

Another class of CETP inhibitors that finds utility with the present invention consists of hetero-tetrahydroquinolines having the Formula X



Formula X

and pharmaceutically acceptable salts, enantiomers, or stereoisomers or N-oxides of said compounds;

in which

A_X represents cycloalkyl with 3 to 8 carbon atoms or a 5 to 7-membered, saturated, partially saturated or unsaturated, optionally benzo-condensed heterocyclic ring containing up to 3 heteroatoms from the series comprising S, N and/or O, that in case of a saturated heterocyclic ring is bonded to a nitrogen function, optionally bridged over it, and in which the aromatic systems mentioned above are optionally substituted up to 5-times in an identical or different substituents in the form of halogen, nitro, hydroxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy or by a

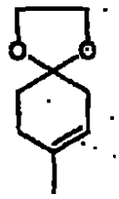
straight-chain or branched alkyl, acyl, hydroxyalkyl or alkoxy each having up to 7 carbon atoms or by a group of the formula $BNR_{X-3}R_{X-4}$,

in which

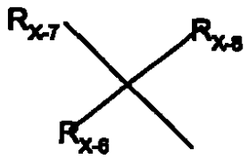
R_{X-3} and R_{X-4} are identical or different and denote hydrogen, phenyl or straight-chain or branched alkyl having up to 6 carbon atoms,

or

A_X represents a radical of the formula



D_X represents an aryl having 6 to 10 carbon atoms, that is optionally substituted by phenyl, nitro, halogen, trifluormethyl or trifluormethoxy, or it represents a radical of the formula



$R_{X-5}—L_X—$, or $R_{X-9}—T_X—V_X—X_X$

in which

R_{X-5}, R_{X-6} and R_{X-9} independently of one another denote cycloalkyl having 3 to 6 carbon atoms, or an aryl having 6 to 10 carbon atoms or a 5- to 7-membered aromatic, optionally benzo-condensed saturated or unsaturated, mono-, bi-, or tricyclic heterocyclic ring from the series consisting of S, N and/or O, in which the rings are substituted, optionally, in case of the nitrogen containing aromatic rings via the N function, with up to 5 identical or different substituents in the form of halogen, trifluoromethyl, nitro, hydroxy, cyano, carbonyl, trifluoromethoxy, straight straight-chain or branched acyl, alkyl, alkylthio, alkylalkoxy, alkoxy, or alkoxycarbonyl each having up to 6 carbon atoms, by aryl or trifluoromethyl-substituted aryl each having 6 to 10 carbon atoms or by an, optionally benzo-condensed, aromatic 5- to 7-

membered heterocyclic ring having up to 3 heteroatoms from the series consisting of S, N, and/or O, and/or substituted by a group of the formula BOR_{X-10}, $-SR_{X-11}$, SO_2R_{X-12} or $BNR_{X-13}R_{X-14}$,

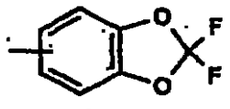
in which

R_{X-10}, R_{X-11} and R_{X-12} independently from each other denote aryl having 6 to 10 carbon atoms, which is in turn substituted with up to 2 identical or different substituents in the form of phenyl, halogen or a straight-chain or branched alkyl having up to 6 carbon atoms,

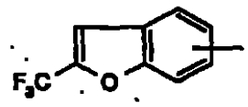
R_{X-13} and R_{X-14} are identical or different and have the meaning of R_{X-3} and R_{X-4} indicated above,

or

R_{X-5} and/or R_{X-6} denote a radical of the formula



or



R_{X-7} denotes hydrogen or halogen, and

R_{X-8} denotes hydrogen, halogen, azido, trifluoromethyl, hydroxy, trifluoromethoxy, straight-chain or branched alkoxy or alkyl having up to 6 carbon atoms or a radical of the formula

$BNR_{X-15}R_{X-16}$,

in which

R_{X-15} and R_{X-16} are identical or different and have the meaning of R_{X-3} and R_{X-4} indicated above,

or

R_{X-7} and R_{X-8} together form a radical of the formula =O or $=NR_{X-17}$,

in which

R_{X-17} denotes hydrogen or straight chain or branched alkyl, alkoxy or acyl having up to 6 carbon atoms,

L_X denotes a straight chain or branched alkylene or alkenylene chain having up to 8 carbon atoms, that are optionally substituted with up to 2 hydroxy groups,

T_X and X_X are identical or different and denote a straight chain or branched alkylene chain with up to 8 carbon atoms

or

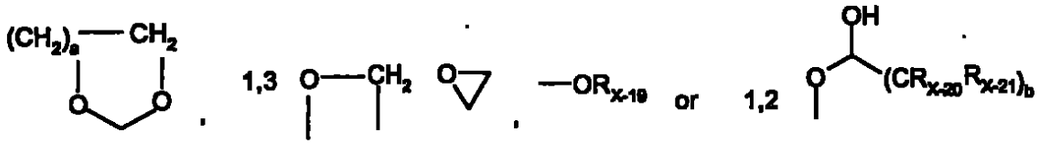
T_X or X_X denotes a bond,

V_X represents an oxygen or sulfur atom or an BNR_{X-18}-group, in which

R_{X-18} denotes hydrogen or straight chain or branched alkyl with up to 6 carbon atoms or phenyl,

E_X represents cycloalkyl with 3 to 8 carbon atoms, or straight chain or branched alkyl with up to 8 carbon atoms, that is optionally substituted by cycloalkyl with 3 to 8 carbon atoms or hydroxy, or represents a phenyl, that is optionally substituted by halogen or trifluoromethyl,

R_{X-1} and R_{X-2} together form a straight-chain or branched alkylene chain with up to 7 carbon atoms, that must be substituted by carbonyl group and/or by a radical with the formula



in which a and b are identical or different and denote a number equaling 1,2, or 3,

R_{X-19} denotes hydrogen, cycloalkyl with 3 up to 7 carbon atoms, straight chain or branched silylalkyl with up to 8 carbon atoms or straight chain or branched alkyl with up to 8 carbon atoms, that are optionally substituted by hydroxyl, straight chain or branched alkoxy with up to 6 carbon atoms or by phenyl, which in turn might be substituted by halogen, nitro, trifluormethyl, trifluoromethoxy or by phenyl or by tetrazole-substituted phenyl, and alkyl, optionally be substituted by a group with the formula BOR_{X-22},

in which

R_{X-22} denotes a straight chain or branched acyl with up to 4 carbon atoms or benzyl,

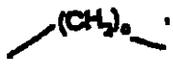
or

R_{X-19} denotes straight chain or branched acyl with up to 20 carbon atoms or benzoyl , that is optionally substituted by halogen , trifluoromethyl, nitro or trifluoromethoxy, or it denotes straight chain or branched fluoroacyl with up to 8 carbon atoms and 9 fluorine atoms,

R_{X-20} and R_{X-21} are identical or different and denote hydrogen, phenyl or straight chain or branched alkyl with up to 6 carbon atoms,

or

R_{X-20} and R_{X-21} together form a 3- to 6- membered carbocyclic ring, and the carbocyclic rings formed are optionally substituted, optionally also geminally, with up to six identical or different substituents in the form of trifluoromethyl, hydroxy, nitrile, halogen, carboxyl, nitro, azido, cyano, cycloalkyl or cycloalkyloxy with 3 to 7 carbon atoms each, by straight chain or branched alkoxycarbonyl, alkoxy or alkylthio with up to 6 carbon atoms each or by straight chain or branched alkyl with up to 6 carbon atoms, which in turn is substituted with up to 2 identically or differently by hydroxyl, benzyloxy, trifluoromethyl, benzoyl, straight chain or branched alkoxy, oxyacyl or carbonyl with up to 4 carbon atoms each and/or phenyl, which may in turn be substituted with a halogen, trifuoromethyl or trifluoromethoxy, and/or the formed carbocyclic rings are optionally substituted, also geminally, with up to 5 identical or different substituents in the form of phenyl, benzoyl, thiophenyl or sulfonylbenzyl, which in turn are optionally substituted by halogen, trifluoromethyl, trifluoromethoxy or nitro, and/or optionally are substituted by a radical with the formula



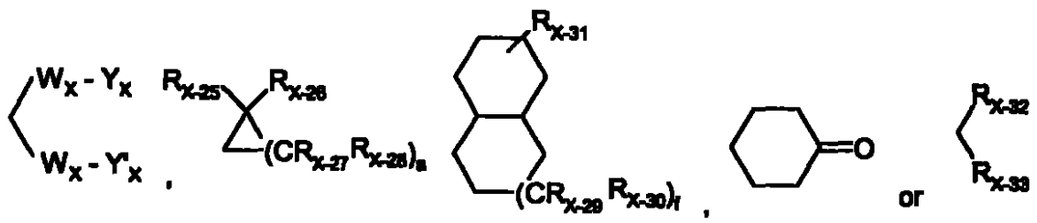
$-SO_2-C_6H_5$, $-(CO)_dNR_{X-23}R_{X-24}$ or =O,

in which

c denotes a number equaling 1, 2, 3, or 4,

d denotes a number equaling 0 or 1,

R_{X-23} and R_{X-24} are identical or different and denote hydrogen, cycloalkyl with 3 to 6 carbon atoms, straight chain or branched alkyl with up to 6 carbon atoms, benzyl or phenyl, that is optionally substituted with up to 2 identically or differently by halogen, trifluoromethyl, cyano, phenyl or nitro, and/or the formed carbocyclic rings are substituted optionally by a spiro-linked radical with the formula



In which

W_X denotes either an oxygen or a sulfur atom

Y_X and Y'_X together form a 2 to 6 membered straight chain or branched alkylene chain,

e denotes a number equaling 1, 2, 3, 4, 5, 6, or 7,

f denotes a number equaling 1 or 2,

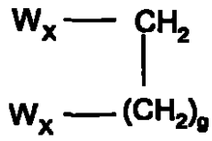
R_{X-25}, R_{X-26}, R_{X-27}, R_{X-28}, R_{X-29}, R_{X-30} and R_{X-31} are identical or different and denote hydrogen, trifluoromethyl, phenyl, halogen or straight chain or branched alkyl or alkoxy with up to 6 carbon atoms each,

or

R_{X-25} and R_{X-26} or R_{X-27} and R_{X-28} respectively form together a straight chain or branched alkyl chain with up to 6 carbon atoms,

or

R_{X-25} and R_{X-26} or R_{X-27} and R_{X-28} each together form a radical with the formula



in which

W_X has the meaning given above,

g denotes a number equaling 1, 2, 3, 4, 5, 6, or 7,

R_{X-32} and R_{X-33} form together a 3- to 7- membered heterocycle, which contains an oxygen or sulfur atom or a group with the formula SO, SO_2 or $-NR_{X-34}$,

in which

R_{X-34} denotes hydrogen, phenyl, benzyl or straight or branched alkyl with up to 4 carbon atoms.

Compounds of Formula X and their methods of manufacture are disclosed in PCT Publication No. WO 9914215, which is incorporated herein by reference in its entirety for all purposes.

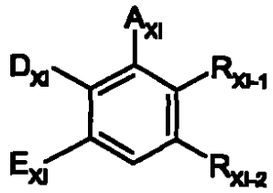
In a preferred embodiment, the CETP inhibitor is selected from the following compounds of Formula X:

2-cyclopentyl-5-hydroxy-7,7-dimethyl-4-(3-thienyl)-3-(4-trifluoromethylbenxoyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinoline;

2-cyclopentyl-3-[fluoro-(4-trifluoromethylphenyl)methyl]-5-hydroxy-7,7-dimethyl-4-(3-thienyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinoline; and

2-cyclopentyl-5-hydroxy-7,7-dimethyl-4-(3-thienyl)-3-(trifluoromethylbenxyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinoline.

Another class of CETP inhibitors that finds utility with the present Invention consists of substituted tetrahydro naphthalines and analogous compound having the Formula XI



Formula XI

and stereoisomers, stereoisomer mixtures, and salts thereof, In which

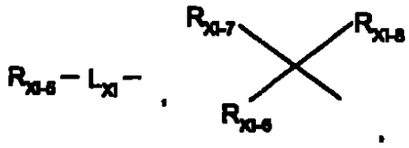
A_{XI} stands for cycloalkyl with 3 to 8 carbon atoms, or stands for aryl with 6 to 10 carbon atoms, or stands for a 5- to 7-membered, saturated, partially unsaturated or unsaturated, possibly benzocondensated, heterocycle with up to 4 heteroatoms from the series S, N and/or O, where aryl and the heterocyclic ring systems mentioned above are substituted up to 5-fold, identical or different, by cyano, halogen, nitro, carboxyl, hydroxy, trifluoromethyl, trifluoro- methoxy, or by straight-chain or branched alkyl, acyl, hydroxyalkyl, alkylthio, alkoxycarbonyl, oxyalkoxycarbonyl or alkoxy each with up to 7 carbon atoms, or by a group of the formula

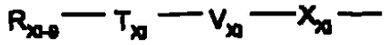
$-NR_{XI-3}R_{XI-4}$,

In which

R_{XI-3} and R_{XI-4} are identical or different and denote hydrogen, phenyl, or straight-chain or branched alkyl with up to 6 carbon atoms

D_{XI} stands for a radical of the formula



, or 

In which

R_{XI-5}, R_{XI-6} and R_{XI-9}, independent of each other, denote cycloalkyl with 3 to 6 carbon atoms, or denote aryl with 6 to 10 carbon atoms, or denote a 5- to 7-

membered, possibly benzocondensated, saturated or unsaturated, mono-, bi- or tricyclic heterocycle with up to 4 heteroatoms of the series S, N and/or O, where the cycles are possibly substitutedCin the case of the nitrogen-containing rings also via the N-functionCup to 5-fold, identical or different, by halogen, trifluoromethyl. nitro, hydroxy, cyano, carboxyl, trifluoromethoxy, straight-chain or branched acyl, alkyl, alkylthio, alkylalkoxy, alkoxy or alkoxycarbonyl with up to 6 carbon atoms each. by aryl or trifluoromethyl substituted aryl with 6 to 10 carbon atoms each, or by a possibly benzocondensated aromatic 5- to 7-membered heterocycle with up to 3 heteroatoms of the series S, N and/or O, and/or are substituted by a group of the formula

$-OR_{XI-10}$, $-SR_{XI-11}$, $-SO_2R_{XI-12}$ or $-NR_{XI-13}R_{XI-14}$,

in which

R_{XI-10}, R_{XI-11} and R_{XI-12}, independent of each other, denote aryl with 6 to 10 carbon atoms, which itself is substituted up to 2-fold, identical or different, by phenyl, halogen. or by straight-chain or branched alkyl with up to 6 carbon atoms,

R_{XI-13} and R_{XI-14} are identical or different and have the meaning given above for R_{XI-3} and R_{XI-4},

or

R_{XI-5} and/or R_{XI-6} denote a radical of the formula



R_{XI-7} denotes hydrogen, halogen or methyl,

and

R_{XI-8} denotes hydrogen, halogen, azido, trifluoromethyl, hydroxy, trifluoromethoxy, straight-chain or branched alkoxy or alkyl with up to 6 carbon atoms each, or a radical of the formula $-NR_{XI-15}R_{XI-16}$,

In which

R_{XI-15} and R_{XI-16} are identical or different and have the meaning given above for R_{XI-3} and R_{XI-4},

or

R_{XI-7} and R_{XI-8} together form a radical of the formula =O or $=NR_{XI-17}$, in which

R_{XI-17} denotes hydrogen or straight-chain or branched alkyl, alkoxy or acyl with up to 6 carbon atoms each,

L_{XI} denotes a straight-chain or branched alkylene- or alkenylene chain with up to 8 carbon atoms each, which is possibly substituted up to 2-fold by hydroxy,

T_{XI} and X_{XI} are identical or different and denote a straight-chain or branched alkylene chain with up to 8 carbon atoms,

or

T_{XI} and X_{XI} denotes a bond,

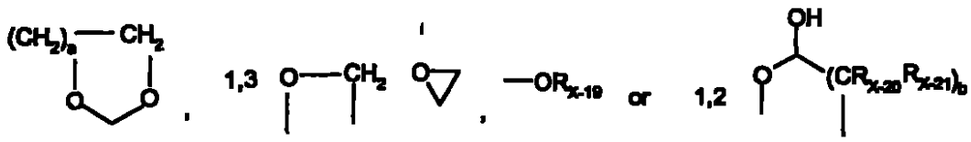
V_{XI} stands for an oxygen- or sulfur atom or for an $-NR_{XI-18}$ group,

in which

R_{XI-18} denotes hydrogen or straight-chain or branched alkyl with up to 6 carbon atoms, or phenyl,

E_{XI} stands for cycloalkyl with 3 to 8 carbon atoms, or stands for straight-chain or branched alkyl with up to 8 carbon atoms, which is possibly substituted by cycloalkyl with 3 to 8 carbon atoms or hydroxy, or stands for phenyl, which is possibly substituted by halogen or trifluoromethyl,

R_{XI-1} and R_{XI-2} together form a straight-chain or branched alkylene chain with up to 7 carbon atoms, which must be substituted by a carbonyl group and/or by a radical of the formula



in which

a and b are identical or different and denote a number 1, 2 or 3

R_{XI-19} denotes hydrogen, cycloalkyl with 3 to 7 carbon atoms, straight-chain or branched silylalkyl with up to 8 carbon atoms, or straight-chain or branched alkyl with up to 8 carbon atoms, which is possibly substituted by hydroxy, straight-chain or branched alkoxy with up to 6 carbon atoms, or by phenyl, which itself can be substituted by halogen, nitro, trifluoromethyl, trifluoromethoxy or by phenyl substituted by phenyl or tetrazol, and alkyl is possibly substituted by a group of the formula $-OR_{XI-22}$,

in which

R_{XI-22} denotes straight-chain or branched acyl with up to 4 carbon atoms, or benzyl,

or

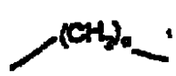
R_{xi-19} denotes straight-chain or branched acyl with up to 20 carbon atoms or benzoyl, which is possibly substituted by halogen, trifluoromethyl, nitro or trifluoromethoxy, or denotes straight-chain or branched fluoroacyl with up to 8 carbon atoms and 9 fluorine atoms,

R_{xi-20} and R_{xi-21} are identical or different, denoting hydrogen, phenyl or straight-chain or branched alkyl with up to 6 carbon atoms,

or

R_{xi-20} and R_{xi-21} together form a 3- to 6-membered carbocycle, and, possibly also geminally, the alkylene chain formed by R_{xi-1} and R_{xi-2}, is possibly substituted up to 6-fold, identical or different, by trifluoromethyl, hydroxy, nitrile, halogen, carboxyl, nitro, azido, cyano, cycloalkyl or cycloalkyloxy with 3 to 7 carbon atoms each, by straight-chain or branched alkoxycarbonyl, alkoxy or alkoxythio with up to 6 carbon atoms each, or by straight- chain or branched alkyl with up to 6 carbon atoms, which itself is substituted up to 2-fold,

identical or different. by hydroxyl, benzyloxy, trifluoromethyl, benzoyl, straight-chain or branched alkoxy, oxyacyl or carboxyl with up to 4 carbon atoms each, and/or phenyl- which itself can be substituted by halogen, trifluoromethyl or trifluoromethoxy, and/or the alkylene chain formed by R_{xi-1} and R_{xi-2} is substituted, also geminally, possibly up to 5-fold, identical or different, by phenyl, benzoyl, thiophenyl or sulfobenzyl -which themselves are possibly substituted by halogen, trifluoromethyl, trifluoromethoxy or nitro, and/or the alkylene chain formed by R_{xi-1} and R_{xi-2} is possibly substituted by a radical of the formula



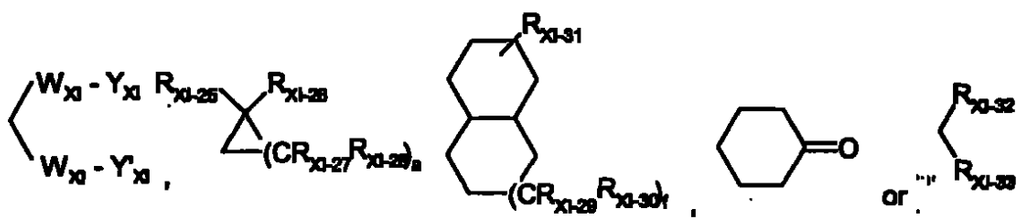
$-SO_2-C_6H_5$, $-(CO)_dNR_{xi-23}R_{xi-24}$ or =O,

in which

c denotes a number 1, 2, 3 or 4,

d denotes a number 0 or 1,

R_{xi-23} and R_{xi-24} are identical or different and denote hydrogen, cycloalkyl with 3 to 6 carbon atoms, straight-chain or branched alkyl with up to 6 carbon atoms, benzyl or phenyl, which is possibly substituted up to 2-fold. identical or different, by halogen, trifluoromethyl, cyano, phenyl or nitro, and/or the alkylene chain formed by R_{xi-1} and R_{xi-2} is possibly substituted by a spiro-jointed radical of the formula



in which

W_{XI} denotes either an oxygen or a sulfur atom,

Y_{XI} and Y'_{XI} together form a 2- to 6-membered straight-chain or branched alkylene chain,

e is a number 1, 2, 3, 4, 5, 6 or 7,

f denotes a number 1 or 2,

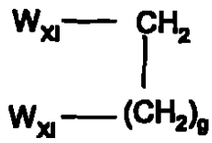
R_{XI-25}, R_{XI-26}, R_{XI-27}, R_{XI-28}, R_{XI-29}, R_{XI-30} and R_{XI-31} are identical or different and denote hydrogen, trifluoromethyl, phenyl, halogen, or straight-chain or branched alkyl or alkoxy with up to 6 carbon atoms each,

or

R_{XI-25} and R_{XI-26} or R_{XI-27} and R_{XI-28} together form a straight-chain or branched alkyl chain with up to 6 carbon atoms,

or

R_{XI-25} and R_{XI-26} or R_{XI-27} and R_{XI-28} together form a radical of the formula



in which

W_{XI} has the meaning given above,

g is a number 1, 2, 3, 4, 5, 6 or 7,

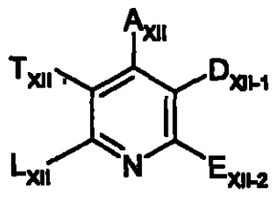
R_{XI-32} and R_{XI-33} together form a 3- to 7-membered heterocycle that contains an oxygen- or sulfur atom or a group of the formula SO, SO_2 or $-NR_{XI-34}$,

in which

R_{XI-34} denotes hydrogen, phenyl, benzyl, or straight-chain or branched alkyl with up to 4 carbon atoms.

Compounds of Formula XI and their methods of manufacture are disclosed in PCT Publication No. WO 9914174, which is incorporated herein by reference in its entirety for all purposes.

Another class of CETP inhibitors that finds utility with the present invention consists of 2-aryl-substituted pyridines having the Formula (XII)



Formula XII

or pharmaceutically acceptable salts, enantiomers, or stereoisomers of said compounds,

in which

A_{XII} and E_{XII} are identical or different and stand for aryl with 6 to 10 carbon atoms which is possibly substituted, up to 5-fold identical or different, by halogen, hydroxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, nitro or by straight-chain or branched alkyl, acyl, hydroxy alkyl or alkoxy with up to 7 carbon atoms each, or by a group of the formula $-NR_{XII-1}R_{XII-2}$,

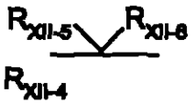
where

R_{XII-1} and R_{XII-2} are identical or different and are meant to be hydrogen, phenyl or straight-chain or branched alkyl with up to 6 carbon atoms,

D_{XII} stands for straight-chain or branched alkyl with up to 8 carbon atoms, which is substituted by hydroxy,

L_{XII} stands for cycloalkyl with 3 to 8 carbon atoms or for straight-chain or branched alkyl with up to 8 carbon atoms, which is possibly substituted by cycloalkyl with 3 to 8 carbon atoms, or by hydroxy,

T_{XII} stands for a radical of the formula $R_{XII-3}-X_{XII}-$ or



where

R_{XII-3} and R_{XII-4} are identical or different and are meant to be cycloalkyl with 3 to 8 carbon atoms, or aryl with 6 to 10 carbon atoms, or a 5- to 7-membered aromatic, possibly benzocondensated heterocycle with up to 3 heteroatoms from the series S, N and/or O, which are possibly substituted. up to 3-fold identical or different,

by trifluoromethyl, trifluoromethoxy, halogen, hydroxy, carboxyl, nitro, by straight-chain or branched alkyl, acyl, alkoxy or alkoxycarbonyl with up to 6 carbon atoms each. or by phenyl, phenoxy or phenylthio which in turn can be substituted by halogen. trifluoromethyl or trifluoromethoxy, and/or where the cycles are possibly substituted by a group of the formula $-NR_{XII-7}R_{XII-8}$,

where

R_{XII-7} and R_{XII-8} are identical or different and have the meaning of R_{XII-1} and R_{XII-2} given above,

X_{XII} is a straight-chain or branched alkyl or alkenyl with 2 to 10 carbon atoms each, possibly substituted up to 2-fold by hydroxy or halogen,

R_{XII-8} stands for hydrogen,

and

R_{XII-9} means to be hydrogen, halogen, mercapto, azido, trifluoromethyl, hydroxy, trifluoromethoxy, straight-chain or branched alkoxy with up to 5 carbon atoms, or a radical of the formula $BNR_{XII-9}R_{XII-10}$,

where

R_{XII-9} and R_{XII-10} are identical or different and have the meaning of R_{XII-1} and R_{XII-2} given above,

or

R_{XII-8} and R_{XII-9}, together with the carbon atom, form a carbonyl group.

Compounds of Formula XII and their methods of manufacture are disclosed in EP 796846-A1, United States Patent No. 6,127,383 and United States Patent No. 5,925,645, all of which are incorporated herein by reference in their entireties for all purposes.

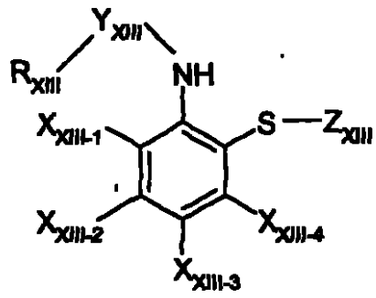
In a preferred embodiment, the CETP inhibitor is selected from the following compounds of Formula XII:

4,6-bis-(p-fluorophenyl)-2-isopropyl-3-[(p-trifluoromethylphenyl)-(fluoro)-methyl]-5-(1-hydroxyethyl)pyridine;

2,4-bis-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-5-[4-(trifluoromethylphenyl)-fluoromethyl]-3-hydroxymethyl)pyridine; and

2,4-bis-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-5-[2-(3-trifluoromethylphenyl)vinyl]-3-hydroxymethyl)pyridine.

Another class of CETP inhibitors that finds utility with the present invention consists of compounds having the Formula (XIII)



Formula XIII

or pharmaceutically acceptable salts, enantiomers, stereoisomers, hydrates, or solvates of said compounds, in which

R_{XIII} is a straight chain or branched C_{1-10} alkyl; straight chain or branched C_{2-10} alkenyl; halogenated C_{1-4} lower alkyl; C_{3-10} cycloalkyl that may be substituted; C_{5-8} cycloalkenyl that may be substituted; C_{3-10} cycloalkyl C_{1-10} alkyl that may be substituted; aryl that may be substituted; aralkyl that may be substituted; or a 5- or 6-membered heterocyclic group having 1 to 3 nitrogen atoms, oxygen atoms or sulfur atoms that may be substituted,

X_{XIII-1}, X_{XIII-2}, X_{XIII-3}, X_{XIII-4} may be the same or different and are a hydrogen atom; halogen atom; C_{1-4} lower alkyl; halogenated C_{1-4} lower alkyl; C_{1-4} lower alkoxy; cyano group; nitro group; acyl; or aryl, respectively;

Y_{XIII} is -CO-; or BSO_2-; and

Z_{XIII} is a hydrogen atom; or mercapto protective group.

Compounds of Formula XIII and their methods of manufacture are disclosed in PCT Publication No. WO 98/35937, which is incorporated herein by reference in its entirety for all purposes.

In a preferred embodiment, the CETP inhibitor is selected from the following compounds of Formula XIII:

N,N'-(dithiodi-2,1-phenylene)bis[2,2-dimethyl-propanamide];

N,N'-(dithiodi-2,1-phenylene)bis[1-methyl-cyclohexanecarboxamide];

N,N'-(dithiodi-2,1-phenylene)bis[1-(3-methylbutyl)-cyclopentanecarboxamide];

N,N'-(dithiodi-2,1-phenylene)bis[1-(3-methylbutyl)-cyclohexanecarboxamide];

N,N'-(dithiodi-2,1-phenylene)bis[1-(2-ethylbutyl)-cyclohexanecarboxamide];

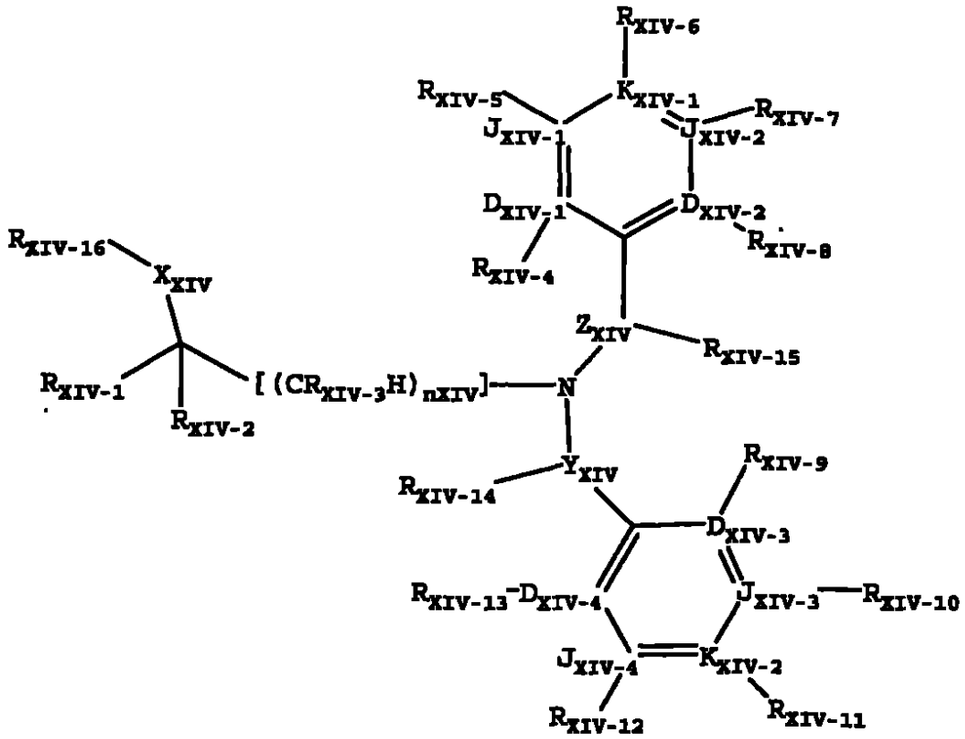
N,N'-(dithiodi-2,1-phenylene)bis-tricyclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decane-1-carboxamide;

propanethioic acid, 2-methyl-,S-[2[[[1-(2-ethylbutyl)cyclohexyl]carbonyl]amino]phenyl] ester;

propanethioic acid, 2,2-dimethyl-, S-[2-[[[1-(2-ethylbutyl)cyclohexyl]carbonyl]amino]phenyl] ester; and

ethanethioic acid, S-[2-[[[1-(2-ethylbutyl)cyclohexyl]carbonyl]amino]phenyl] ester.

Another class of CETP inhibitors that finds utility with the present invention consists of polycyclic aryl and heteroaryl tertiary-heteroalkylamines having the Formula XIV



Formula XIV

and pharmaceutically acceptable forms thereof, wherein:

n_{XIV} is an integer selected from 0 through 5;

R_{XIV-1} is selected from the group consisting of haloalkyl, haloalkenyl, haloalkoxyalkyl, and haloalkenyloxyalkyl;

X_{XIV} is selected from the group consisting of O, H, F, S, S(O),NH, N(OH), N(alkyl), and N(alkoxy);

R_{XIV-16} is selected from the group consisting of hydrido, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, aralkyl, aryloxyalkyl, alkoxyalkyl, alkenyloxyalkyl, alkylthioalkyl, arylthioalkyl, aralkoxyalkyl, heteroaralkoxyalkyl, alkylsulfinylalkyl, alkylsulfonylalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkylalkenyl, cycloalkenyl, cycloalkenylalkyl, haloalkyl, haloalkenyl, halocycloalkyl, halocycloalkenyl, haloalkoxyalkyl, haloalkenyloxyalkyl, halocycloalkoxyalkyl, halocycloalkenyloxyalkyl, perhaloaryl, perhaloaralkyl, perhaloaryloxyalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, monocarboalkoxyalkyl, monocarboalkoxy, dicarboalkoxyalkyl, monocarboxamido, monocyanoalkyl, dicyanoalkyl, carboalkoxycyanoalkyl, acyl, aroyl, heteroaroyl, heteroaryloxyalkyl, dialkoxyphosphonoalkyl, trialkylsilyl, and a spacer selected from the group consisting of a covalent single bond and a linear spacer moiety having from 1 through 4 contiguous atoms linked to the point of bonding of an aromatic substituent selected from the group consisting of R_{XIV-4}, R_{XIV-8}, R_{XIV-9}, and R_{XIV-13} to form a heterocyclyl ring having from 5 through 10 contiguous members with the provisos that said spacer moiety is other than a covalent single bond when R_{XIV-2} is alkyl and there is no R_{XIV-16} wherein X is H or F;

D_{XIV-1}, D_{XIV-2}, J_{XIV-1}, J_{XIV-2} and K_{XIV-1} are independently selected from the group consisting of C, N, O, S and a covalent bond with the provisos that no more than one of D_{XIV-1}, D_{XIV-2}, J_{XIV-1}, J_{XIV-2} and K_{XIV-1} is a covalent bond, no more than one of D_{XIV-1}, D_{XIV-2}, J_{XIV-1}, J_{XIV-2} and K_{XIV-1} is O, no more than one of D_{XIV-1}, D_{XIV-2}, J_{XIV-1}, J_{XIV-2} and K_{XIV-1} is S, one of D_{XIV-1}, D_{XIV-2}, J_{XIV-1}, J_{XIV-2} and K_{XIV-1} must be a covalent bond when two of D_{XIV-1}, D_{XIV-2}, J_{XIV-1}, J_{XIV-2} and K_{XIV-1} are O and S, and no more than four of D_{XIV-1}, D_{XIV-2}, J_{XIV-1}, J_{XIV-2} and K_{XIV-1} are N;

D_{XIV-3}, D_{XIV-4}, J_{XIV-3}, J_{XIV-4} and K_{XIV-2} are independently selected from the group consisting of C, N, O, S and a covalent bond with the provisos that no more than one of D_{XIV-3}, D_{XIV-4}, J_{XIV-3}, J_{XIV-4} and K_{XIV-2} is a covalent bond, no more than one of D_{XIV-3}, D_{XIV-4}, J_{XIV-3}, J_{XIV-4} and K_{XIV-2} is O, no more than one of D_{XIV-3}, D_{XIV-4}, J_{XIV-3}, J_{XIV-4} and K_{XIV-2} is S, one of D_{XIV-3}, D_{XIV-4}, J_{XIV-3}, J_{XIV-4} and K_{XIV-2} must be a covalent bond when two of D_{XIV-3}, D_{XIV-4}, J_{XIV-3}, J_{XIV-4} and K_{XIV-2} are O and S, and no more than four of D_{XIV-3}, D_{XIV-4}, J_{XIV-3}, J_{XIV-4} and K_{XIV-2} and K_{XIV-2} are N;

R_{XIV-2} is independently selected from the group consisting of hydrido, hydroxy, hydroxyalkyl, amino, aminoalkyl, alkylamino, dialkylamino, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, aralkyl, aralkoxyalkyl, aryloxyalkyl, alkoxyalkyl, heteroaryloxyalkyl, alkenyloxyalkyl,

alkylthioalkyl, aralkylthioalkyl, arylthioalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkylalkenyl, cycloalkenyl, cycloalkenylalkyl, haloalkyl, haloalkenyl, halocycloalkyl, halocycloalkenyl, haloalkoxy, aloalkoxyalkyl, haloalkenyloxyalkyl, halocycloalkoxy, halocycloalkoxyalkyl, halocycloalkenyloxyalkyl, perhaloaryl, perhaloaralkyl, perhaloaryloxyalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heteroarylthioalkyl, heteroaralkylthioalkyl, monocarboalkoxyalkyl, dicarboalkoxyalkyl, monocyanoalkyl, dicyanoalkyl, carboalkoxycyanoalkyl, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, alkylsulfinylalkyl, alkylsulfonylalkyl, haloalkylsulfinyl, haloalkylsulfonyl, arylsulfinyl, arylsulfinylalkyl, arylsulfonyl, arylsulfonylalkyl, aralkylsulfinyl, aralkylsulfonyl, cycloalkylsulfinyl, cycloalkylsulfonyl, cycloalkylsulfinylalkyl, cycloalkylsufonylalkyl, heteroarylsulfonylalkyl, heteroarylsulfinyl, heteroarylsulfonyl, heteroarylsulfinylalkyl, aralkylsulfinylalkyl, aralkylsulfonylalkyl, carboxy, carboxyalkyl, carboalkoxy, carboxamide, carboxamidoalkyl, carboaralkoxy, dialkoxyphosphono, diaralkoxyphosphono, dialkoxyphosphonoalkyl, and diaralkoxyphosphonoalkyl;

R_{XIV-2} and R_{XIV-3} are taken together to form a linear spacer moiety selected from the group consisting of a covalent single bond and a moiety having from 1 through 6 contiguous atoms to form a ring selected from the group consisting of a cycloalkyl having from 3 through 8 contiguous members, a cycloalkenyl having from 5 through 8 contiguous members, and a heterocyclyl having from 4 through 8 contiguous members;

R_{XIV-3} is selected from the group consisting of hydrido, hydroxy, halo, cyano, aryloxy, hydroxyalkyl, amino, alkylamino, dialkylamino, acyl, sulfhydryl, acylamido, alkoxy, alkylthio, arylthio, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, aralkyl, aryloxyalkyl, alkoxyalkyl, heteroarylthio, aralkylthio, aralkoxyalkyl, alkylsulfinylalkyl, alkylsulfonylalkyl, aroyl, heteroaroyl, aralkylthioalkyl, heteroaralkylthioalkyl, heteroaryloxyalkyl, alkenyloxyalkyl, alkylthioalkyl, arylthioalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkylalkenyl, cycloalkenyl, cycloalkenylalkyl, haloalkyl, haloalkenyl, halocycloalkyl, halocycloalkenyl, haloalkoxy, haloalkoxyalkyl, haloalkenyloxyalkyl, halocycloalkoxy, halocycloalkoxyalkyl, halocycloalkenyloxyalkyl, perhaloaryl, perhaloaralkyl, perhaloaryloxyalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heteroarylthioalkyl, monocarboalkoxyalkyl, dicarboalkoxyalkyl, monocyanoalkyl, dicyanoalkyl, carboalkoxycyanoalkyl, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, haloalkylsulfinyl, haloalkylsulfonyl,

arylsulfinyl, arylsulfinylalkyl, arylsulfonyl, arylsulfonylalkyl, aralkylsulfinyl, aralkylsulfonyl, cycloalkylsulfinyl, cycloalkylsulfonyl, cycloalkylsulfinylalkyl, cycloalkylsufonylalkyl, heteroarylsulfonylalkyl, heteroarylsulfinyl, heteroarylsulfonyl, heteroarylsulfinylalkyl, aralkylsulfinylalkyl, aralkylsulfonylalkyl, carboxy, carboxyalkyl, carboalkoxy, carboxamide, carboxamidoalkyl, carboaralkoxy, dialkoxyphosphono, diaralkoxyphosphono, dialkoxyphosphonoalkyl, and diaralkoxyphosphonoalkyl;

Y_{XIV} is selected from a group consisting of a covalent single bond;$(C(R_{XIV-14})_2)_{qXIV}$ wherein $_{qXIV}$ is an integer selected from 1 and 2 and $(CH(R_{XIV-14}))_{pXIV}$-W_{XIV}-$(CH(R_{XIV-14}))_{pXIV}$ wherein $_{pXIV}$ and $_{pXIV}$ are integers independently selected from 0 and 1;

R_{XIV-14} is independently selected from the group consisting of hydrido, hydroxy, halo, cyano, aryloxy, amino, alkylamino, dialkylamino, hydroxyalkyl, acyl, aroyl, heteroaroyl, heteroaryloxyalkyl, sulfhydryl, acylamido, alkoxy, alkylthio, arylthio, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, aralkyl, aryloxyalkyl, aralkoxyalkylalkoxy, alkylsulfinylalkyl, alkylsulfonylalkyl, aralkylthioalkyl, heteroaralkoxythioalkyl, alkoxyalkyl, heteroaryloxyalkyl, alkenyloxyalkyl, alkylthioalkyl, arylthioalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkylalkenyl, cycloalkenyl, cycloalkenylalkyl, haloalkyl, haloalkenyl, halocycloalkyl, halocycloalkenyl, haloalkoxy, haloalkoxyalkyl, haloalkenyloxyalkyl, halocycloalkoxy, halocycloalkoxyalkyl, halocycloalkenyloxyalkyl, perhaloaryl, perhaloaralkyl, perhaloaryloxyalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heteroarylthioalkyl, heteroaralkylthioalkyl, monocarboalkoxyalkyl, dicarboalkoxyalkyl, monocyanoalkyl, dicyanoalkyl, carboalkoxycyanoalkyl, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, haloalkylsulfinyl, haloalkylsulfonyl, arylsulfinyl, arylsulfinylalkyl, arylsulfonyl, arylsulfonylalkyl, aralkylsulfinyl, aralkylsulfonyl, cycloalkylsulfinyl, cycloalkylsulfonyl, cycloalkylsulfinylalkyl, cycloalkylsufonylalkyl, heteroarylsulfonylalkyl, heteroarylsulfinyl, heteroarylsulfonyl, heteroarylsulfinylalkyl, aralkylsulfinylalkyl, aralkylsulfonylalkyl, carboxy, carboxyalkyl, carboalkoxy, carboxamide, carboxamidoalkyl, carboaralkoxy, dialkoxyphosphono, diaralkoxyphosphono, dialkoxyphosphonoalkyl, diaralkoxyphosphonoalkyl, a spacer selected from a moiety having a chain length of 3 to 6 atoms connected to the point of bonding selected from the group consisting of R_{XIV-9} and R_{XIV-13} to form a ring selected from the group consisting of a cycloalkenyl ring having from 5 through 8 contiguous members and a heterocyclyl ring having from 5 through 8 contiguous members and a spacer selected from a moiety having a chain length of 2 to 5 atoms connected to the point of bonding

selected from the group consisting of R_{XXV-4} and R_{XXV-8} to form a heterocyclyl having from 5 through 8 contiguous members with the proviso that, when Y_{XXV} is a covalent bond, an R_{XXV-14} substituent is not attached to Y_{XXV};

R_{XXV-14} and R_{XXV-14}, when bonded to the different atoms, are taken together to form a group selected from the group consisting of a covalent bond, alkylene, haloalkylene, and a spacer selected from a group consisting of a moiety having a chain length of 2 to 5 atoms connected to form a ring selected from the group of a saturated cycloalkyl having from 5 through 8 contiguous members, a cycloalkenyl having from 5 through 8 contiguous members, and a heterocyclyl having from 5 through 8 contiguous members;

R_{XXV-14} and R_{XXV-14}, when bonded to the same atom are taken together to form a group selected from the group consisting of oxo, thiono, alkylene, haloalkylene, and a spacer selected from the group consisting of a moiety having a chain length of 3 to 7 atoms connected to form a ring selected from the group consisting of a cycloalkyl having from 4 through 8 contiguous members, a cycloalkenyl having from 4 through 8 contiguous members, and a heterocyclyl having from 4 through 8 contiguous members;

W_{XXV} is selected from the group consisting of O, C(O), C(S), C(O)N(R_{XXV-14}), C(S)N(R_{XXV-14}), (R_{XXV-14})NC(O), (R_{XXV-14})NC(S), S, S(O), $S(O)_2$, $S(O)_2N(R_{XXV-14})$, (R_{XXV-14})$NS(O)_2$, and N(R_{XXV-14}) with the proviso that R_{XXV-14} is selected from other than halo and cyano;

Z_{XXV} is independently selected from a group consisting of a covalent single bond, $(C(R_{XXV-15})_2)_{qXXV-2}$ wherein $_{qXXV-2}$ is an integer selected from 1 and 2, $(CH(R_{XXV-15}))_{pXV}$-W-$(CH(R_{XXV-15}))_{lXXV}$ wherein $_{pXV}$ and $_{lXXV}$ are integers independently selected from 0 and 1 with the proviso that, when Z_{XXV} is a covalent single bond, an R_{XXV-15} substituent is not attached to Z_{XXV};

R_{XXV-15} is independently selected, when Z_{XXV} is $(C(R_{XXV-15})_2)_{qXXV}$ wherein $_{qXXV}$ is an integer selected from 1 and 2, from the group consisting of hydrido, hydroxy, halo, cyano, aryloxy, amino, alkylamino, dialkylamino, hydroxyalkyl, acyl, aroyl, heteroaroyl, heteroaryloxyalkyl, sulfhydryl, acylamido, alkoxy, alkylthio, arylthio, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, aralkyl, aryloxyalkyl, aralkoxyalkyl, alkylsulfinylalkyl, alkylsulfonylalkyl, aralkylthioalkyl, heteroaralkylthioalkyl, alkoxyalkyl, heteroaryloxyalkyl, alkenyloxyalkyl, alkylthioalkyl, arylthioalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkylalkenyl, cycloalkenyl, cycloalkenylalkyl, haloalkyl,

haloalkenyl, halocycloalkyl, halocycloalkenyl, haloalkoxy, haloalkoxyalkyl, haloalkenyloxyalkyl, halocycloalkoxy, halocycloalkoxyalkyl, halocycloalkenyloxyalkyl, perhaloaryl, perhaloaralkyl, perhaloaryloxyalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heteroarylthioalkyl, heteroaralkylthioalkyl, monocarboalkoxyalkyl, dicarboalkoxyalkyl, monocyanoalkyl, dicyanoalkyl, carboalkoxycyanoalkyl, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, haloalkylsulfinyl, haloalkylsulfonyl, arylsulfinyl, arylsulfinylalkyl, arylsulfonyl, arylsulfonylalkyl, aralkylsulfinyl, aralkylsulfonyl, cycloalkylsulfinyl, cycloalkylsulfonyl, cycloalkylsulfinylalkyl, cycloalkylsufonylalkyl, heteroarylsulfonylalkyl, heteroarylsulfinyl, heteroarylsulfonyl, heteroarylsulfinylalkyl, aralkylsulfinylalkyl, aralkylsulfonylalkyl, carboxy, carboxyalkyl, carboalkoxy, carboxamide, carboxamidoalkyl, carboaralkoxy, dialkoxyphosphono, diaralkoxyphosphono, dialkoxyphosphonoalkyl, diaralkoxyphosphonoalkyl, a spacer selected from a moiety having a chain length of 3 to 6 atoms connected to the point of bonding selected from the group consisting of R_{XIV-4} and R_{XIV-8} to form a ring selected from the group consisting of a cycloalkenyl ring having from 5 through 8 contiguous members and a heterocyclyl ring having from 5 through 8 contiguous members, and a spacer selected from a moiety having a chain length of 2 to 5 atoms connected to the point of bonding selected from the group consisting of R_{XIV-9} and R_{XIV-13} to form a heterocyclyl having from 5 through 8 contiguous members;

R_{XIV-15} and R_{XIV-15}, when bonded to the different atoms, are taken together to form a group selected from the group consisting of a covalent bond, alkylene, haloalkylene, and a spacer selected from a group consisting of a moiety having a chain length of 2 to 5 atoms connected to form a ring selected from the group of a saturated cycloalkyl having from 5 through 8 contiguous members, a cycloalkenyl having from 5 through 8 contiguous members, and a heterocyclyl having from 5 through 8 contiguous members;

R_{XIV-16} and R_{XIV-15}, when bonded to the same atom are taken together to form a group selected from the group consisting of oxo, thiono, alkylene, haloalkylene, and a spacer selected from the group consisting of a moiety having a chain length of 3 to 7 atoms connected to form a ring selected from the group consisting of a cycloalkyl having from 4 through 8 contiguous members, a cycloalkenyl having from 4 through 8 contiguous members, and a heterocyclyl having from 4 through 8 contiguous members;

R_{xxv-15} is independently selected, when Z_{xxv} is $(CH(R_{xxv-15}))_{pxv}$-W-$(CH(R_{xxv-15}))_{lxv}$ wherein $_{pxv}$ and $_{lxv}$ are integers independently selected from 0 and 1, from the group consisting of hydrido, halo, cyano, aryloxy, carboxyl, acyl, aroyl, heteroaroyl, hydroxyalkyl, heteroaryloxyalkyl, acylamido, alkoxy, alkylthio, arylthio, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, aralkyl, aryloxyalkyl, alkoxyalkyl, heteroaryloxyalkyl, aralkoxyalkyl, heteroaralkoxyalkyl, alkylsulfonylalkyl, alkylsulfinylalkyl, alkenyloxyalkyl, alkylthioalkyl, arylthioalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkylalkenyl, cycloalkenyl, cycloalkenylalkyl, haloalkyl, haloalkenyl, halocycloalkyl, halocycloalkenyl, haloalkoxy, haloalkoxyalkyl, haloalkenyloxyalkyl, halocycloalkoxy, halocycloalkoxyalkyl, halocycloalkenyloxyalkyl, perhaloaryl, perhaloaralkyl, perhaloaryloxyalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heteroarylthioalkyl, heteroaralkylthioalkyl, monocarboalkoxyalkyl, dicarboalkoxyalkyl, monocyanoalkyl, dicyanoalkyl, carboalkoxycyanoalkyl, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, haloalkylsulfinyl, haloalkylsulfonyl, arylsulfinyl, arylsulfinylalkyl, arylsulfonyl, arylsulfonylalkyl, aralkylsulfinyl, aralkylsulfonyl, cycloalkylsulfinyl, cycloalkylsulfonyl, cycloalkylsulfinylalkyl, cycloalkylsufonylalkyl, heteroarylsulfonylalkyl, heteroarylsulfinyl, heteroarylsulfonyl, heteroarylsulfinylalkyl, aralkylsulfinylalkyl, aralkylsulfonylalkyl, carboxyalkyl, carboalkoxy, carboxamide, carboxamidoalkyl, carboaralkoxy, dialkoxyphosphonoalkyl, diaralkoxyphosphonoalkyl, a spacer selected from a linear moiety having a chain length of 3 to 6 atoms connected to the point of bonding selected from the group consisting of R_{xxv-4} and R_{xxv-8} to form a ring selected from the group consisting of a cycloalkenyl ring having from 5 through 8 contiguous members and a heterocyclyl ring having from 5 through 8 contiguous members, and a spacer selected from a linear moiety having a chain length of 2 to 5 atoms connected to the point of bonding selected from the group consisting of R_{xxv-9} and R_{xxv-13} to form a heterocyclyl ring having from 5 through 8 contiguous members;

R_{xxv-4}, R_{xxv-5}, R_{xxv-6}, R_{xxv-7}, R_{xxv-8}, R_{xxv-9}, R_{xxv-10}, R_{xxv-11}, R_{xxv-12}, and R_{xxv-13} are independently selected from the group consisting of perhaloaryloxy, alkanoylalkyl, alkanoylalkoxy, alkanoyloxy, N-aryl-N-alkylamino, heterocyclylalkoxy, heterocyclylthio, hydroxyalkoxy, carboxamidoalkoxy, alkoxycarbonylalkoxy, alkoxycarbonylalkenyloxy, aralkanoylalkoxy, aralkenoyl, N-alkylcarboxamido, N-haloalkylcarboxamido, N-cycloalkylcarboxamido, N-arylcarboxamidoalkoxy, cycloalkylcarbonyl, cyanoalkoxy, heterocyclylcarbonyl, hydrido, carboxy, heteroaralkylthio, heteroaralkoxy, cycloalkylamino, acylalkyl, acylalkoxy, aroylalkoxy,

heterocyclyloxy, aralkylaryl, aralkyl, aralkenyl, aralkynyl, heterocyclyl, perhaloaralkyl, aralkylsulfonyl, aralkylsulfonylalkyl, aralkylsulfinyl, aralkylsulfinylalkyl, halocycloalkyl, halocycloalkenyl, cycloalkylsulfinyl, cycloalkylsulfinylalkyl, cycloalkylsulfonyl, cycloalkylsulfonylalkyl, heteroarylamino, N-heteroarylamino-N-alkylamino, heteroarylaminoalkyl, haloalkylthio, alkanoyloxy, alkoxy, alkoxyalkyl, haloalkoxylalkyl, heteroaralkoxy, cycloalkoxy, cycloalkenyloxy, cycloalkoxyalkyl, cycloalkylalkoxy, cycloalkenyloxyalkyl, cycloalkylenedioxy, halocycloalkoxy, halocycloalkoxyalkyl, halocycloalkenyloxy, halocycloalkenyloxyalkyl, hydroxy, amino, thio, nitro, lower alkylamino, alkylthio, alkylthioalkyl, arylamino, aralkylamino, arylthio, arylthioalkyl, heteroaralkoxyalkyl, alkylsulfinyl, alkylsulfinylalkyl, arylsulfinylalkyl, arylsulfonylalkyl, heteroarylsulfinylalkyl, heteroarylsulfonylalkyl, alkylsulfonyl, alkylsulfonylalkyl, haloalkylsulfinylalkyl, haloalkylsulfonylalkyl, alkylsulfonamido, alkylaminosulfonyl, amidosulfonyl, monoalkylamidosulfonyl, dialkyl amidosulfonyl, monoarylamidosulfonyl, arylsulfonamido, diarylamidosulfonyl, monoalkyl monoaryl amidosulfonyl, arylsulfinyl, arylsulfonyl, heteroarylthio, heteroarylsulfinyl, heteroarylsulfonyl, heterocyclylsulfonyl, heterocyclylthio, alkanoyl, alkenoyl, aroyl, heteroaroyl, aralkanoyl, heteroaralkanoyl, haloalkanoyl, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkenyloxy, alkenyloxyalky, alkylenedioxy, haloalkylenedioxy, cycloalkyl, cycloalkylalkanoyl, cycloalkenyl, lower cycloalkylalkyl, lower cycloalkenylalkyl, halo, haloalkyl; haloalkenyl, haloalkoxy, hydroxyhaloalkyl, hydroxyaralkyl, hydroxyalkyl, hydoxyheteroaralkyl, haloalkoxyalkyl, aryl, heteroaralkynyl, aryloxy, aralkoxy, aryloxyalkyl, saturated heterocyclyl, partially saturated heterocyclyl, heteroaryl, heteroaryloxy, heteroaryloxyalkyl, arylalkenyl, heteroarylalkenyl, carboxyalkyl, carboalkoxy, alkoxycarboxamido, alkylamidocarbonylamido, arylamidocarbonylamido, carboalkoxyalkyl, carboalkoxyalkenyl, carboaralkoxy, carboxamido, carboxamidoalkyl, cyano, carbohaloalkoxy, phosphono, phosphonoalkyl, diaralkoxyphosphono, and diaralkoxyphosphonoalkyl with the proviso that there are one to five non-hydrido ring substituents R_{xiv-4}, R_{xiv-5}, R_{xiv-6}, R_{xiv-7}, and R_{xiv-8} present, that there are one to five non-hydrido ring substituents R_{xiv-9}, R_{xiv-10}, R_{xiv-11}, R_{xiv-12}, and R_{xiv-13} present, and R_{xiv-4}, R_{xiv-5}, R_{xiv-6}, R_{xiv-7}, R_{xiv-8}, R_{xiv-9}, R_{xiv-10}, R_{xiv-11}, R_{xiv-12}, and R_{xiv-13} are each independently selected to maintain the tetravalent nature of carbon, trivalent nature of nitrogen, the divalent nature of sulfur, and the divalent nature of oxygen;

R_{XIV-4} and R_{XIV-5}, R_{XIV-5} and R_{XIV-6}, R_{XIV-6} and R_{XIV-7}, R_{XIV-7} and R_{XIV-8}, R_{XIV-8} and R_{XIV-9}, R_{XIV-9} and R_{XIV-10}, R_{XIV-10} and R_{XIV-11}, R_{XIV-11} and R_{XIV-12}, and R_{XIV-12} and R_{XIV-13} are independently selected to form spacer pairs wherein a spacer pair is taken together to form a linear moiety having from 3 through 6 contiguous atoms connecting the points of bonding of said spacer pair members to form a ring selected from the group consisting of a cycloalkenyl ring having 5 through 8 contiguous members, a partially saturated heterocyclyl ring having 5 through 8 contiguous members, a heteroaryl ring having 5 through 6 contiguous members, and an aryl with the provisos that no more than one of the group consisting of spacer pairs R_{XIV-4} and R_{XIV-5}, R_{XIV-5} and R_{XIV-6}, R_{XIV-6} and R_{XIV-7}, and R_{XIV-7} and R_{XIV-8} are used at the same time and that no more than one of the group consisting of spacer pairs R_{XIV-9} and R_{XIV-10}, R_{XIV-10} and R_{XIV-11}, R_{XIV-11} and R_{XIV-12}, and R_{XIV-12} and R_{XIV-13} are used at the same time;

R_{XIV-4} and R_{XIV-9}, R_{XIV-4} and R_{XIV-13}, R_{XIV-8} and R_{XIV-9}, and R_{XIV-8} and R_{XIV-13} are independently selected to form a spacer pair wherein said spacer pair is taken together to form a linear moiety wherein said linear moiety forms a ring selected from the group consisting of a partially saturated heterocyclyl ring having from 5 through 8 contiguous members and a heteroaryl ring having from 5 through 6 contiguous members with the proviso that no more than one of the group consisting of spacer pairs R_{XIV-4} and R_{XIV-9}, R_{XIV-4} and R_{XIV-13}, R_{XIV-8} and R_{XIV-9}, and R_{XIV-8} and R_{XIV-13} is used at the same time.

Compounds of Formula XIV and their methods of manufacture are disclosed in PCT Publication No. WO 00/18721, which is incorporated herein by reference in its entirety for all purposes.

In a preferred embodiment, the CETP inhibitor is selected from the following compounds of Formula XIV:

3-[[3-(3-trifluoromethoxyphenoxy)phenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)-phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-isopropylphenoxy)phenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)phenyl]-methyl]amino]- 1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-cyclopropylphenoxy)phenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)phenyl]-methyl]amino]- 1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-(2-furyl)phenoxy)phenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)phenyl]-methyl]amino]1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(2,3-dichlorophenoxy)phenyl][3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)phenyl]-methyl]amino]- 1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(4-fluorophenoxy)phenyl][3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)phenyl]-methyl]amino]- 1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(4-methylphenoxy)phenyl][3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)phenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(2-fluoro-5-bromophenoxy)phenyl][3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)phenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(4-chloro-3-ethylphenoxy)phenyl][3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)phenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-[3-(1,1,2,2- tetrafluoroethoxy)phenoxy]phenyl][3-(1,1,2,2-tetrafluoro-ethoxy)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-[3-(pentafluoroethyl)phenoxy]phenyl][3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)-phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3,5-dimethylphenoxy)phenyl][3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)phenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-ethylphenoxy)phenyl][3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy) phenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-t-butylphenoxy)phenyl][3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)phenyl]-methyl]amino]1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-methylphenoxy)phenyl][3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)phenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthoxy)phenyl][3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(phenoxy)phenyl][3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy) phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-[3-(N,N-dimethylamino)phenoxy]phenyl][3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)phenyl]methyl][3-[[3-(trifluoromethoxy)-phenyl]methoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)phenyl]methyl][3-[[3-(trifluoromethyl)-phenyl]methoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)phenyl]methyl][3-[[3,5-dimethylphenyl]-methoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)phenyl]methyl][3-[[3-(trifluoromethylthio)-phenyl]methoxy]phenyl]amino]-1,1,-trifluoro-2-propanol;

3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)phenyl]methyl][3-[[3,5-difluorophenyl]-methoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)phenyl]methyl][3-[cyclohexylmethoxy]-phenyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(2-difluoromethoxy-4-pyridyloxy)phenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)-phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(2-trifluoromethyl-4-pyridyloxy)phenyl][[3-(1,1,2,2- tetrafluoroethoxy)-phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-difluoromethoxyphenoxy)phenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)-phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[3-(3-trifluoromethylthio)phenoxy]phenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)-phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(4-chloro-3-trifluoromethylphenoxy)phenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)-phenyl]methyl]amino]-1,1,1,-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-trifluoromethoxyphenoxy)phenyl][[3-(pentafluoroethymethyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-isopropylphenoxy)phenyl][[3-(pentafluoroethyl) phenyl]methyl]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-cyclopropylphenoxy)phenyl][[3-(pentafluoroethyl) phenyl]methyl]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-(2-furyl)phenoxy)phenyl][[3-(pentafluoroethyl) phenyl]methyl]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(2,3-dichlorophenoxy)phenyl][[3-(pentafluoroethyl) phenyl]methyl]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(4-fluorophenoxy)phenyl][[3-(pentafluoroethyl) phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(4-methylphenoxy)phenyl][[3-(pentafluoroethyl) phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(2-fluoro-5-bromophenoxy)phenyl][[3-(pentafluoroethyl) phenyl]methyl]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(4-chloro-3-ethylphenoxy)phenyl][3-(pentafluoroethyl) phenyl]methyl]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-[3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)phenoxy]phenyl][3-(pentafluoroethyl)-phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-[3-(pentafluoroethyl)phenoxy]phenyl][3-(pentafluoroethyl)phenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3,5-dimethylphenoxy)phenyl][3-(pentafluoroethyl) phenyl]methyl]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-ethylphenoxy)phenyl][3-(pentafluoroethyl) phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-t-butylphenoxy)phenyl][3-(pentafluoroethyl) phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-methylphenoxy)phenyl][3-pentafluoroethyl) phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthoxy)phenyl][3-(pentafluoroethyl)phenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(phenoxy)phenyl][3-(pentafluoroethyl)phenyl]methyl] amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-[3-(N,N-dimethylamino)phenoxy]phenyl][3-(pentafluoroethyl)phenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[3-(pentafluoroethyl)phenyl]methyl][3-[[3-(trifluoromethoxy)phenyl]-methoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[3-(pentafluoroethyl)phenyl]methyl][3-[[3-(trifluoromethyl)phenyl]-methoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[3-(pentafluoroethyl)phenyl]methyl][3-[[3,5-dimethylphenyl]methoxy]-phenyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[3-(pentafluoroethyl)phenyl]methyl][3-[[3-(trifluoromethylthio)phenyl]-methoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[3-(pentafluoroethyl)phenyl]methyl][3-[[3,5-difluorophenyl]methoxy]-phenyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[3-(pentafluoroethyl)phenyl]methyl][3-[cyclohexylmethoxy]phenyl]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(2-difluoromethoxy-4-pyridyloxy)phenyl][[3-(pentafluoroethyl)phenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(2-trifluoromethyl-4-pyridyloxy)phenyl][[3-(pentafluoroethyl)phenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-difluoromethoxyphenoxy)phenyl][[3-(pentafluoroethyl) phenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[3-(3-trifluoromethylthio)phenoxy]phenyl][[3-(pentafluoroethyl)phenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(4-chloro-3-trifluoromethylphenoxy)phenyl][[3-(pentafluoroethyl)-phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-trifluoromethoxyphenoxy)phenyl][[3-(heptafluoropropyl)phenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-isopropylphenoxy)phenyl][[3-(heptafluoropropyl) phenyl]methyl]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-cyclopropylphenoxy)phenyl][[3-(heptafluoropropyl) phenyl]methyl]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-(2-furyl)phenoxy)phenyl][[3-(heptafluoropropyl) phenyl]methyl]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(2,3-dichlorophenoxy)phenyl][[3-(heptafluoropropyl) phenyl]methyl]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(4-fluorophenoxy)phenyl][[3-(heptafluoropropyl) phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(4-methylphenoxy)phenyl][[3-(heptafluoropropyl) phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(2-fluoro-5-bromophenoxy)phenyl][[3-(heptafluoropropyl) phenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(4-chloro-3-ethylphenoxy)phenyl][[3-(heptafluoropropyl) phenyl]methyl]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-[3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)phenoxy]phenyl][[3-(heptafluoropropyl)-phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-[3-(pentafluoroethyl)phenoxy]phenyl][[3-(heptafluoropropyl)phenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3,5-dimethylphenoxy)phenyl][[3-(heptafluoropropyl) phenyl]methyl]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-ethylphenoxy)phenyl][[3-(heptafluoropropyl) phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-t-butylphenoxy)phenyl][[3-(heptafluoropropyl) phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-methylphenoxy)phenyl][[3-(heptafluoropropyl) phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthoxy)phenyl][[3-(heptafluoropropyl)phenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(phenoxy)phenyl][[3-(heptafluoropropyl)phenyl]methyl] amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-[3-(N,N-dimethylamino)phenoxy]phenyl][[3-(heptafluoropropyl)phenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[3-(heptafluoropropyl)phenyl]methyl][3-[[3-(trifluoromethoxy)phenyl]-methoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[3-(heptafluoropropyl)phenyl]methyl][3-[[3-(trifluoromethyl)phenyl]-methoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[3-(heptafluoropropyl)phenyl]methyl][3-[[3,5-dimethylphenyl]methoxy]-phenyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[3-(heptafluoropropyl)phenyl]methyl][3-[[3-(trifluoromethylthio)phenyl]-methoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[3-(heptafluoropropyl)phenyl]methyl][3-[[3,5-difluorophenyl]methoxy]-phenyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[3-(heptafluoropropyl)phenyl]methyl][3-[cyclohexylmethoxy]phenyl]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(2-difluoromethoxy-4-pyridyloxy)phenyl][[3-(heptafluoropropyl)phenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(2-trifluoromethyl-4-pyridyloxy)phenyl][[3-(heptafluoropropyl)phenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-difluoromethoxyphenoxy)phenyl][[3-(heptafluoropropyl) phenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[3-(3-trifluoromethylthio)phenoxy]phenyl][[3-(heptafluoropropyl)phenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(4-chloro-3-trifluoromethylphenoxy)phenyl][[3-(heptafluoropropyl)-phenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-trifluoromethoxyphenoxy)phenyl][[2-fluoro-5-(trifluoromethyl)-phenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-isopropylphenoxy)phenyl][[2-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-cyclopropylphenoxy)phenyl][[2-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-(2-furyl)phenoxy)phenyl][[2-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(2,3-dichlorophenoxy)phenyl][[2-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(4-fluorophenoxy)phenyl][[2-fluoro-5-(trifluoromethyl) phenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(4-methylphenoxy)phenyl][[2-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(2-fluoro-5-bromophenoxy)phenyl][[2-fluoro-5-(trifluoromethyl)-phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(4-chloro-3-ethylphenoxy)phenyl][[2-fluoro-5-(trifluoromethyl)-phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-[3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)phenoxy]phenyl][[2-fluoro-5-(trifluoro-methyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-[3-(pentafluoroethyl)phenoxy]phenyl][[2-fluoro-5-(trifluoromethyl)-phenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3,5-dimethylphenoxy)phenyl][[2-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-ethylphenoxy)phenyl][[2-fluoro-5-(trifluoromethyl) phenyl]methyl]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-t-butylphenoxy)phenyl][[2-fluoro-5-(trifluoromethyl) phenyl]methyl]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-methylphenoxy)phenyl][[2-fluoro-5-(trifluoromethyl) phenyl]methyl]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthoxy)phenyl][[2-fluoro-5-(trifluoromethyl)-phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(phenoxy)phenyl][[2-fluoro-5-(trifluoromethyl) phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-[3-(N,N-dimethylamino)phenoxy]phenyl][[2-fluoro-5-(trifluoromethyl)-phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[2-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl]methyl][3-[[3-(trifluoromethoxy)-phenyl]methoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[2-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl]methyl][3-[[3-(trifluoromethyl)-phenyl]methoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[2-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl]methyl][3-[[3,5-dimethylphenyl]-methoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[2-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl]methyl][3-[[3-(trifluoromethylthio)-phenyl]methoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[2-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl]methyl][3-[[3,5-difluorophenyl]-methoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[2-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl]methyl][3-[cyclohexylmethoxy]-phenyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(2-difluoromethoxy-4-pyridyloxy)phenyl][[2-fluoro-5-(trifluoromethyl)-phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(2-trifluoromethyl-4-pyridyloxy)phenyl][[2-fluoro-5-(trifluoromethyl)-phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-difluoromethoxyphenoxy)phenyl][[2-fluoro-5-(trifluoromethyl)-phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[3-(3-trifluoromethylthio)phenoxy]phenyl][[2-fluoro-5-(trifluoromethyl)-phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(4-chloro-3-trifluoromethylphenoxy)phenyl][[2-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-trifluoromethoxyphenoxy)phenyl][[2-fluoro-4-(trifluoromethyl)-phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-isopropylphenoxy)phenyl][[2-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-cyclopropylphenoxy)phenyl][[2-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-(2-furyl)phenoxy)phenyl][[2-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(2,3-dichlorophenoxy)phenyl][[2-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(4-fluorophenoxy)phenyl][[2-fluoro-4-(trifluoromethyl) phenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(4-methylphenoxy)phenyl][[2-fluoro-4-(trifluoromethyl) phenyl]-methyl] amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(2-fluoro-5-bromophenoxy)phenyl][[2-fluoro-4-(trifluoromethyl)-phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(4-chloro-3-ethylphenoxy)phenyl][[2-fluoro-4-(trifluoromethyl)-phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-[3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)phenoxy]phenyl][[2-fluoro-4-(trifluoro-methyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-[3-(pentafluoroethyl)phenoxy]phenyl][[2-fluoro-4-(trifluoromethyl)-phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3,5-dimethylphenoxy)phenyl][[2-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-ethylphenoxy)phenyl][[2-fluoro-4-(trifluoromethyl) phenyl]methyl]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-t-butylphenoxy)phenyl][[2-fluoro-4-(trifluoromethyl) phenyl]methyl]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-methylphenoxy)phenyl][[2-fluoro-4-(trifluoromethyl) phenyl]methyl]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(5,6,7,8- tetrahydro-2-naphthoxy)phenyl][[2-fluoro-4-(trifluoromethyl)-phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(phenoxy)phenyl][[2-fluoro-4-(trifluoromethyl) phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-[3-(N,N-dimethylamino)phenoxy]phenyl][[2-fluoro-4-(trifluoromethyl)-phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[2-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl][3-[[3-(trifluoromethoxy)-phenyl]methoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[2-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl][3-[[3-(trifluoromethyl)-phenyl]methoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[2-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl][3-[[3,5-dimethylphenyl]-methoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[2-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl][3-[[3-(trifluoromethylthio)-phenyl]methoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[2-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl][3-[[3,5-difluorophenyl]-methoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[2-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl][3-[cyclohexylmethoxy]-phenyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(2-difluoromethoxy-4-pyridyloxy)phenyl][[2-fluoro-4-(trifluoromethyl)-phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

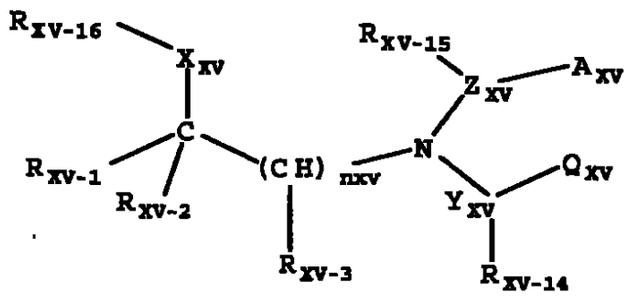
3-[[3-(2-trifluoromethyl-4-pyridyloxy)phenyl][[2-fluoro-4-(trifluoromethyl)-phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-difluoromethoxyphenoxy)phenyl][[2-fluoro-4-(trifluoromethyl)-phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[3-(3-trifluoromethylthio)phenoxy]phenyl][[2-fluoro-4-(trifluoromethyl)-phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol; and

3-[[3-(4-chloro-3-trifluoromethylphenoxy)phenyl][[2-fluoro-4-(trifluoro-methyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol.

Another class of CETP inhibitors that finds utility with the present invention consists of substitued N-Aliphatic-N-Aromatic *tertiary*-Heteroalkylamines having the Formula XV



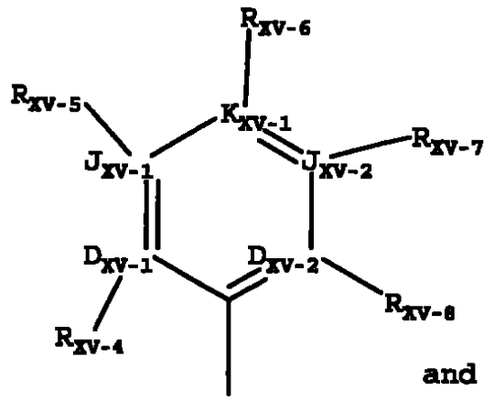
Formula XV

and pharmaceutically acceptable forms thereof, wherein:

n_{XV} is an integer selected from 1 through 2;

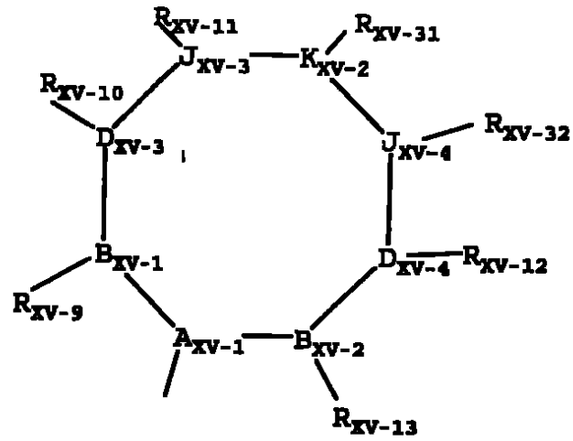
A_{XV} and Q_{XV} are independently selected from the group consisting of $-CH_2(CR_{XV-37}R_{XV-38})_{vXV}-(CR_{XV-33}R_{XV-34})_{uXV}-T_{XV}-(CR_{XV-35}R_{XV-36})_{wXV}-H$,

AQ-1



and

AQ-2



with the provisos that one of A_{XV} and Q_{XV} must be AQ-1 and that one of A_{XV} and Q_{XV} must be selected from the group consisting of AQ-2 and $-CH_2(CR_{XV-37}R_{XV-38})_{vXV}-(CR_{XV-38}R_{XV-34})_{uXV}-T_{XV}-(CR_{XV-35}R_{XV-36})_{wXV}-H$;

T_{XV} is selected from the group consisting of a single covalent bond, O, S, S(O), $S(O)_2$, $C(R_{XV-33})=C(R_{XV-35})$, and

$C \equiv C$;

$_{vXV}$ is an integer selected from 0 through 1 with the proviso that $_{vXV}$ is 1 when any one of R_{XV-33}, R_{XV-34}, R_{XV-35}, and R_{XV-36} is aryl or heteroaryl;

$_{uXV}$ and $_{wXV}$ are integers independently selected from 0 through 6;

A_{XV-1} is $C(R_{XV-30})$;

D_{XV-1}, D_{XV-2}, J_{XV-1}, J_{XV-2}, and K_{XV-1} are independently selected from the group consisting of C, N, O, S and a covalent bond with the provisos that no more than one of D_{XV-1}, D_{XV-2}, J_{XV-1}, J_{XV-2}, and K_{XV-1} is a covalent bond, no more than one of D_{XV-1}, D_{XV-2}, J_{XV-1}, J_{XV-2}, and K_{XV-1} is O,no more than one of D_{XV-1}, D_{XV-2}, J_{XV-1}, J_{XV-2}, and K_{XV-1} is S, one of D_{XV-1}, D_{XV-2}, J_{XV-1}, J_{XV-2}, and K_{XV-1} must be a covalent bond when two of D_{XV-1}, D_{XV-2}, J_{XV-1}, J_{XV-2}, and K_{XV-1} are O and S, and no more than four of D_{XV-1}, D_{XV-2}, J_{XV-1}, J_{XV-2}, and K_{XV-1} are N;

B_{XV-1}, B_{XV-2}, D_{XV-3}, D_{XV-4}, J_{XV-3}, J_{XV-4}, and K_{XV-2} are independently selected from the group consisting of C, C(R_{XV-30}), N, O, S and a covalent bond with the provisos that no more than 5 of B_{XV-1}, B_{XV-2}, D_{XV-3}, D_{XV-4}, J_{XV-3}, J_{XV-4}, and K_{XV-2} are a covalent bond, no more than two of B_{XV-1}, B_{XV-2}, D_{XV-3}, D_{XV-4}, J_{XV-3}, J_{XV-4}, and K_{XV-2} are O, no more than two of B_{XV-1}, B_{XV-2}, D_{XV-3}, D_{XV-4}, J_{XV-3}, J_{XV-4}, and K_{XV-2} are S, no more than two of B_{XV-1}, B_{XV-2}, D_{XV-3}, D_{XV-4}, J_{XV-3}, J_{XV-4}, and K_{XV-2} are simultaneously O and S, and no more than two of B_{XV-1}, B_{XV-2}, D_{XV-3}, D_{XV-4}, J_{XV-3}, J_{XV-4}, and K_{XV-2} are N;

B_{XV-1} and D_{XV-3}, D_{XV-3} and J_{XV-3}, J_{XV-3} and K_{XV-2}, K_{XV-2} and J_{XV-4}, J_{XV-4} and D_{XV-4}, and D_{XV-4} and B_{XV-2} are independently selected to form an in-ring spacer pair wherein said

spacer pair is selected from the group consisting of C(R_{XV-33})=C(R_{XV-35}) and N=N with the provisos that AQ-2 must be a ring of at least five contiguous members, that no more than two of the group of said spacer pairs are simultaneously C(R_{XV-33})=C(R_{XV-35}) and that no more than one of the group of said spacer pairs can be N=N unless the other spacer pairs are other than C(R_{XV-33})=C(R_{XV-35}), O, N, and S;

R_{XV-1} is selected from the group consisting of haloalkyl and haloalkoxymethyl;

R_{XV-2} is selected from the group consisting of hydrido, aryl, alkyl, alkenyl, haloalkyl, haloalkoxy, haloalkoxyalkyl, perhaloaryl, perhaloaralkyl, perhaloaryloxyalkyl and heteroaryl;

R_{XV-3} is selected from the group consisting of hydrido, aryl, alkyl, alkenyl, haloalkyl, and haloalkoxyalkyl;

Y_{XV} is selected from the group consisting of a covalent single bond, $(CH_2)_q$ wherein q is an integer selected from 1 through 2 and $(CH_2)_j$-O-$(CH_2)_k$ wherein j and k are integers independently selected from 0 through 1;

Z_{XV} is selected from the group consisting of covalent single bond, $(CH_2)_q$ wherein q is an integer selected from 1 through 2, and $(CH_2)_j$-O-$(CH_2)_k$ wherein j and k are integers independently selected from 0 through 1;

R_{XV-4}, R_{XV-6}, R_{XV-9} and R_{XV-13} are independently selected from the group consisting of hydrido, halo, haloalkyl, and alkyl;

R_{XV-30} is selected from the group consisting of hydrido, alkoxy, alkoxyalkyl, halo, haloalkyl, alkylamino, alkylthio, alkylthioalkyl, alkyl, alkenyl, haloalkoxy, and haloalkoxyalkyl with the proviso that R_{XV-30} is selected to maintain the tetravalent nature of carbon, trivalent nature of nitrogen, the divalent nature of sulfur, and the divalent nature of oxygen;

R_{XV-30}, when bonded to A_{XV-1}, is taken together to form an intra-ring linear spacer connecting the A_{XV-1}-carbon at the point of attachment of R_{XV-30} to the point of bonding of a group selected from the group consisting of R_{XV-10}, R_{XV-11}, R_{XV-12}, R_{XV-31}, and R_{XV-32} wherein said intra-ring linear spacer is selected from the group consisting of a covalent single bond and a spacer moiety having from 1 through 6 contiguous atoms to form a ring selected from the group consisting of a cycloalkyl having from 3 through 10 contiguous members, a cycloalkenyl having from 5 through 10 contiguous members, and a heterocyclyl having from 5 through 10 contiguous members;

R_{XV-30}, when bonded to A_{XV-1}, is taken together to form an intra-ring branched spacer connecting the A_{XV-1}-carbon at the point of attachment of R_{XV-30} to the points of bonding of each member of any one of substituent pairs selected from the group consisting of substituent pairs R_{XV-10} and R_{XV-11}, R_{XV-10} and R_{XV-31}, R_{XV-10} and R_{XV-32}, R_{XV-10} and R_{XV-12}, R_{XV-11} and R_{XV-31}, R_{XV-11} and R_{XV-32}, R_{XV-11} and R_{XV-12}, R_{XV-31} and R_{XV-32}, R_{XV-31} and R_{XV-12}, and R_{XV-32} and R_{XV-12} and wherein said intra-ring branched spacer is selected to form two rings selected from the group consisting of cycloalkyl having from 3 through 10 contiguous members, cycloalkenyl having from 5 through 10 contiguous members, and heterocyclyl having from 5 through 10 contiguous members;

R_{XV-4}, R_{XV-6}, R_{XV-8}, R_{XV-7}, R_{XV-8}, R_{XV-9}, R_{XV-10}, R_{XV-11}, R_{XV-12}, R_{XV-13}, R_{XV-31}, R_{XV-32}, R_{XV-33}, R_{XV-34}, R_{XV-35}, and R_{XV-36} are independently selected from the group consisting of hydrido, carboxy, heteroaralkylthio, heteroaralkoxy, cycloalkylamino, acylalkyl, acylalkoxy, aroylalkoxy, heterocyclyloxy, aralkylaryl, aralkyl, aralkenyl, aralkynyl, heterocyclyl, perhaloaralkyl, aralkylsulfonyl, aralkylsulfonylalkyl, aralkylsulfinyl, aralkylsulfinylalkyl, halocycloalkyl, halocycloalkenyl, cycloalkylsulfinyl, cycloalkylsulfinylalkyl, cycloalkylsulfonyl, cycloalkylsulfonylalkyl, heteroarylamino, N-heteroarylamino-N-alkylamino, heteroarylaminoalkyl, haloalkylthio, alkanoyloxy,

alkoxy, alkoxyalkyl, haloalkoxylalkyl, heteroaralkoxy, cycloalkoxy, cycloalkenyloxy, cycloalkoxyalkyl, cycloalkylalkoxy, cycloalkenyloxyalkyl, cycloalkylenedioxy, halocycloalkoxy, halocycloalkoxyalkyl, halocycloalkenyloxy, halocycloalkenyloxyalkyl, hydroxy, amino, thio, nitro, lower alkylamino, alkylthio, alkylthioalkyl, arylamino, aralkylamino, arylthio, arylthioalkyl, heteroaralkoxyalkyl, alkylsulfinyl, alkylsulfinylalkyl, arylsulfinylalkyl, arylsulfonylalkyl, heteroarylsulfinylalkyl, heteroarylsulfonylalkyl, alkylsulfonyl, alkylsulfonylalkyl, haloalkylsulfinylalkyl, haloalkylsulfonylalkyl, alkylsulfonamido, alkylaminosulfonyl, amidosulfonyl, monoalkylamidosulfonyl, dialkyl amidosulfonyl, monoarylamidosulfonyl, arylsulfonamido, diarylamidosulfonyl, monoalkyl monoaryl amidosulfonyl, arylsulfinyl, arylsulfonyl, heteroarylthio, heteroarylsulfinyl, heteroarylsulfonyl, heterocyclylsulfonyl, heterocyclylthio, alkanoyl, alkenoyl, aroyl, heteroaroyl, aralkanoyl, heteroaralkanoyl, haloalkanoyl, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkenyloxy, alkenyloxyalky, alkylenedioxy, haloalkylenedioxy, cycloalkyl, cycloalkylalkanoyl, cycloalkenyl, lower cycloalkylalkyl, lower cycloalkenylalkyl, halo, haloalkyl, haloalkenyl, haloalkoxy, hydroxyhaloalkyl, hydroxyaralkyl, hydroxyalkyl, hydoxyheteroaralkyl, haloalkoxyalkyl, aryl, heteroaralkynyl, aryloxy, aralkoxy, aryloxyalkyl, saturated heterocyclyl, partially saturated heterocyclyl, heteroaryl, heteroaryloxy, heteroaryloxyalkyl, arylalkenyl, heteroarylalkenyl, carboxyalkyl, carboalkoxy, alkoxycarboxamido, alkylamidocarbonylamido, alkylamidocarbonylamido, carboalkoxyalkyl, carboalkoxyalkenyl, carboaralkoxy, carboxamido, carboxamidoalkyl, cyano, carbohaloalkoxy, phosphono, phosphonoalkyl, diaralkoxyphosphono, and diaralkoxyphosphonoalkyl with the provisos that R_{XV-4}, R_{XV-5}, R_{XV-6}, R_{XV-7}, R_{XV-8}, R_{XV-9}, R_{XV-10}, R_{XV-11}, R_{XV-12}, R_{XV-13}, R_{XV-31}, R_{XV-32}, R_{XV-33}, R_{XV-34}, R_{XV-35}, and R_{XV-36} are each independently selected to maintain the tetravalent nature of carbon, trivalent nature of nitrogen, the divalent nature of sulfur, and the divalent nature of oxygen, that no more than three of the R_{XV-33} and R_{XV-34} substituents are simultaneously selected from other than the group consisting of hydrido and halo, and that no more than three of the R_{XV-35} and R_{XV-36} substituents are simultaneously selected from other than the group consisting of hydrido and halo;

R_{XV-9}, R_{XV-10}, R_{XV-11}, R_{XV-12}, R_{XV-13}, R_{XV-31}, and R_{XV-32} are independently selected to be oxo with the provisos that B_{XV-1}, B_{XV-2}, D_{XV-3}, D_{XV-4}, J_{XV-3}, J_{XV-4}, and K_{XV-2} are independently selected from the group consisting of C and S, no more than two of

R_{XV-9}, R_{XV-10}, R_{XV-11}, R_{XV-12}, R_{XV-13}, R_{XV-31}, and R_{XV-32} are simultaneously oxo, and that R_{XV-9}, R_{XV-10}, R_{XV-11}, R_{XV-12}, R_{XV-13}, R_{XV-31}, and R_{XV-32} are each independently selected to maintain the tetravalent nature of carbon, trivalent nature of nitrogen, the divalent nature of sulfur, and the divalent nature of oxygen;

R_{XV-4} and R_{XV-5}, R_{XV-5} and R_{XV-6}, R_{XV-6} and R_{XV-7}, R_{XV-7} and R_{XV-8}, R_{XV-9} and R_{XV-10}, R_{XV-10} and R_{XV-11}, R_{XV-11} and R_{XV-31}, R_{XV-31} and R_{XV-32}, R_{XV-32} and R_{XV-12}, and R_{XV-12} and R_{XV-13} are independently selected to form spacer pairs wherein a spacer pair is taken together to form a linear moiety having from 3 through 6 contiguous atoms connecting the points of bonding of said spacer pair members to form a ring selected from the group consisting of a cycloalkenyl ring having 5 through 8 contiguous members, a partially saturated heterocyclyl ring having 5 through 8 contiguous members, a heteroaryl ring having 5 through 6 contiguous members, and an aryl with the provisos that no more than one of the group consisting of spacer pairs R_{XV-4} and R_{XV-5}, R_{XV-5} and R_{XV-6}, R_{XV-6} and R_{XV-7}, R_{XV-7} and R_{XV-8} is used at the same time and that no more than one of the group consisting of spacer pairs R_{XV-9} and R_{XV-10}, R_{XV-10} and R_{XV-11}, R_{XV-11} and R_{XV-31}, R_{XV-31} and R_{XV-32}, R_{XV-32} and R_{XV-12}, and R_{XV-12} and R_{XV-13} are used at the same time;

R_{XV-9} and R_{XV-11}, R_{XV-9} and R_{XV-12}, R_{XV-9} and R_{XV-13} R_{XV-9} and R_{XV-31}, R_{XV-9} and R_{XV-32}, R_{XV-10} and R_{XV-12}, R_{XV-10} and R_{XV-13}, R_{XV-10} and R_{XV-31}, R_{XV-10} and R_{XV-32}, R_{XV-11} and R_{XV-12}, R_{XV-11} and R_{XV-13}, R_{XV-11} and R_{XV-32}, R_{XV-12} and R_{XV-31}, R_{XV-13} and R_{XV-31}, and R_{XV-13} and R_{XV-32} are independently selected to form a spacer pair wherein said spacer pair is taken together to form a linear spacer moiety selected from the group consisting of a covalent single bond and a moiety having from 1 through 3 contiguous atoms to form a ring selected from the group consisting of a cycloalkyl having from 3 through 8 contiguous members, a cycloalkenyl having from 5 through 8 contiguous members, a saturated heterocyclyl having from 5 through 8 contiguous members and a partially saturated heterocyclyl having from 5 through 8 contiguous members with the provisos that no more than one of said group of spacer pairs is used at the same time;

R_{XV-37} and R_{XV-38} are independently selected from the group consisting of hydrido, alkoxy, alkoxyalkyl, hydroxy, amino, thio, halo, haloalkyl, alkylamino, alkylthio, alkylthioalkyl, cyano, alkyl, alkenyl, haloalkoxy, and haloalkoxyalkyl.

Compounds of Formula XV and their methods of manufacture are disclosed in PCT Publication No. WO 00/18723, which is incorporated herein by reference in its entirety for all purposes.

In a preferred embodiment, the CETP inhibitor is selected from the following compounds of Formula XV:

3-[[3-(4-chloro-3-ethylphenoxy)phenyl](cyclohexylmethyl)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(4-chloro-3-ethylphenoxy)phenyl](cyclopentylmethyl)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(4-chloro-3-ethylphenoxy)phenyl](cyclopropylmethyl)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(4-chloro-3-ethylphenoxy)phenyl][(3-trifluoromethyl)cyclohexyl-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(4-chloro-3-ethylphenoxy)phenyl][(3-pentafluoroethyl)cyclohexyl-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(4-chloro-3-ethylphenoxy)phenyl][(3-trifluoromethoxy)cyclohexyl-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(4-chloro-3-ethylphenoxy)phenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)cyclo-hexylmethyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-trifluoromethoxyphenoxy)phenyl](cyclohexylmethyl)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-trifluoromethoxyphenoxy)phenyl](cyclopentylmethyl)amino]-1,1,1 -trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-trifluoromethoxyphenoxy)phenyl](cyclopropylmethyl)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-trifluoromethoxyphenoxy)phenyl][(3-trifluoromethyl)cyclohexyl-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-trifluoromethoxyphenoxy)phenyl]](3-pentafluoroethyl)cyclohexyl-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-trifluoromethoxyphenoxy)phenyl][(3-trifluoromethoxy)cyclohexyl-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-trifluoromethoxyphenoxy)phenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)cyclohexyl-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-isopropylphenoxy)phenyl](cyclohexylmethyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-isopropylphenoxy)phenyl](cyclopentylmethyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-isopropylphenoxy)phenyl](cyclopropylmethyl)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-isopropylphenoxy)phenyl][(3-trifluoromethyl) cyclohexyl-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-isopropylphenoxy)phenyl][(3-pentafluoroethyl) cyclohexyl-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-isopropylphenoxy)phenyl][(3-trifluoromethoxy) cyclohexyl-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-isopropylphenoxy)phenyl][3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)cyclohexyl-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(2,3-dichlorophenoxy)phenyl](cyclohexylmethyl)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(2,3-dichlorophenoxy)phenyl](cyclopentylmethyl) amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(2,3-dichlorophenoxy)phenyl](cyclopropylmethy)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(2,3-dichlorophenoxy)phenyl][(3-trifluoromethyl) cyclohexyl-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(2,3-dichlorophenoxy)phenyl][(3-pentafluoroethyl) cyclohexyl-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(2,3-dichlorophenoxy)phenyl][(3-trifluoromethoxy) cyclohexyl-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(2,3-dichlorophenoxy)phenyl][3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)cyclo-hexyl-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(4-fluorophenoxy)phenyl](cyclohexylmethyl)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(4-fluorophenoxy)phenyl](cyclopentylmethyl)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(4-fluorophenoxy)phennyl](cyclopropylmethyl)amino]-1,1,1-triflouro-2-propanol;

3-[[3-(4-fluorophenoxy)phenyl][(3-trifluoromethyl)cyclohexyl-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(4-fluorophenoxy)phenyl][(3-pentafluoroethyl)cyclohexyl-methyl]amino]-1,1,1 -trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(4-fluorophenoxy)phenyl][(3-trifluoromethoxy)cyclohexyl-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(4-fluorophenoxy)phenyl][3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)cyclohexyl-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-trifluoromethoxybenzyloxy]phenyl](cyclohexylmethyl)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-trifluoromethoxybenzyloxy)phenyl] (cyclopentylmethyl)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-trifluoromethoxybenzyloxy)phenyl] (cyclopropylmethyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-trifluoromethoxybenzyloxy)phenyl][(3-trifluoromethyl)cyclohexyl-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-trifluoromethoxybenzyloxy)phenyl][(3-pentafluoroethyl)cyclohexyl-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-trifluoromethoxybenzyloxy]phenyl][(3-trifluoromethoxy)cyclohexyl-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-trifluoromethoxybenzyloxy)phenyl][3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)-cyclohexylmethyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-trifluoromethylbenzyloxy)phenyl](cyclohexylmethyl)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-trifluoromethylbenzyloxy)phenyl](cyclopentylmethyl)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-trifluoromethylbenzyloxy)phenyl](cyclopropylmethyl)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-trifluoromethylbenzyloxy)phenyl][(3-trifluoromethyl)cyclohexyl-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-trifluoromethylbenzyloxy)phenyl][(3-pentafluoroethyl)cyclohexyl-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-trifluoromethylbenzyloxy)phenyl][(3-trifluoromethoxy)cyclohexyl-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-trifluoromethylbenzyloxy)phenyl][3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)cyclohexyl-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[(3-trifluoromethyl)phenyl]methyl](cyclohexyl)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[(3-pentafluoroethyl)phenyl]methyl](cyclohexyl)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[(3-trifluoromethoxy)phenyl]methyl](cyclohexyl)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)phenyl] methyl](cyclohexyl)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[(3-trifluoromethyl)phenyl]methyl](4-methylcyclohexyl)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[(3-pentafluoroethyl)phenyl]methyl](4-methylcyclohexyl)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[(3-trifluoromethoxy)phenyl]methyl](4-methylcyclohexyl)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)phenyl]methyl](4-methylcyclohexyl)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[(3-trifluoromethyl]phenyl]methyl](3-trifluoromethylcyclohexyl)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[(3-pentafluoroethyl)phenyl]methyl](3-trifluoromethylcyclohexyl)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[(3-trifluoromethoxy)phenyl]methyl](3-trifluoromethylcyclohexyl)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)phenyl]methyl](3-trifluoromethylcyclohexyl)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[(3-trifluoromethyl)phenyl]methyl][3-(4-chloro-3-ethylphenoxy)cyclohexyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[(3-pentafluoroethyl)phenyl]methyl][3-(4-chloro-3-ethylphenoxy)cyclohexyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[(3-trifluoromethoxy)phenyl]methyl][3-(4-chloro-3-methylphenoxy)cyclohexyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)phenyl]methyl][3-(4-chloro-3-ethylphenoxy)-cyclohexyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[(3-trifluoromethyl]phenyl]methyl](3-phenoxycyclohexyl)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propahol;

3-[[[(3-pentafluoroethyl)phenyl]methyl](3-phenoxycyclohexyl)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[(3-trifluoromethoxy)phenyl]methyl](3-phenoxycyclohexyl)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)phenyl]methyl](3-phenoxycyclohexyl)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[(3-trifloromethyl)phenyl]methyl](3-isopropoxycyclohexyl)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[(3-pentafluoroethyl)phenyl]methyl](3-isopropoxycyclohexyl)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[(3-trifluoromethoxy)phenyl]methyl](3-isopropoxycyclohexyl)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)phenyl]methyl](3-isopropoxycyclohexyl)-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[(3-trifluoromethyl)phenyl]methyl](3-cyclopentyloxycyclohexyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[(3-pentafluoroethyl]phenyl]methyl](3-cyclopentyloxycyclohexyl)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[(3-trifluoromethoxy)phenyl]methyl](3-cyclopentyloxycyclohexyl)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)phenyl]methyl](3-cyclopentyloxycyclohexyl)-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[(2-trifluoromethyl)pyrid-6-yl]methyl](3-isopropoxycyclohexyl)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[(2-trifluoromethyl)pyrid-6-yl]methyl](3-cyclopentyloxycyclohexyl)-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[(2-trifluoromethyl)pyrid-6-yl]methyl](3-phenoxycyclohexyl)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[(2-trifluoromethyl)pyrid-6-yl]methyl](3-trifluoromethylcyclohexyl)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[(2-trifluoromethyl)pyrid-6-yl]methyl][3-(4-chloro-3-ethylphenoxy)cyclo-hexyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[(2-trifluoromethyl)pyrid-6-yl]methyl][3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)cyclohexyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[(2-trifluoromethyl)pyrid-6-yl]methyl](3-pentafluoroethylcyclohexyl)-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[(2-trifluoromethyl)pyrid-6-yl]methyl](3-trifluoromethoxycyclohexyl)-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[(3-trifluoromethyl)phenyl]methyl][3-(4-chloro-3-ethylphenoxy)propyl]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[(3-pentafluoroethyl)phenyl]methyl][3-(4-chloro-3-ethylphenoxy)propyl]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[(3-trifluoromethoxy)phenyl]methyl][3-(4-chloro-3-ethylphenoxy)propyl]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)phenyl]methyl][3-(4-chloro-3-ethylphenoxy)-propyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[(3-trifluoromethyl)phenyl]methyl][3-(4-chloro-3-ethylphenoxy)-2,2,-difluropropyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[(3-pentafluoroethyl)phenyl]methyl][3-(4-chloro-3-ethylphenoxy)-2,2-difluropropyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[(3-trifluoromethoxy)phenyl]methyl][3-(4-chloro-3-ethylphenoxy)-2,2,-difluropropyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)phenyl]methyl][3-(4-chloro-3-ethylphenoxy)-2,2,-difluropropyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[(3-trifluoromethyl)phenyl]methyl][3-(isopropoxy)propyl[amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

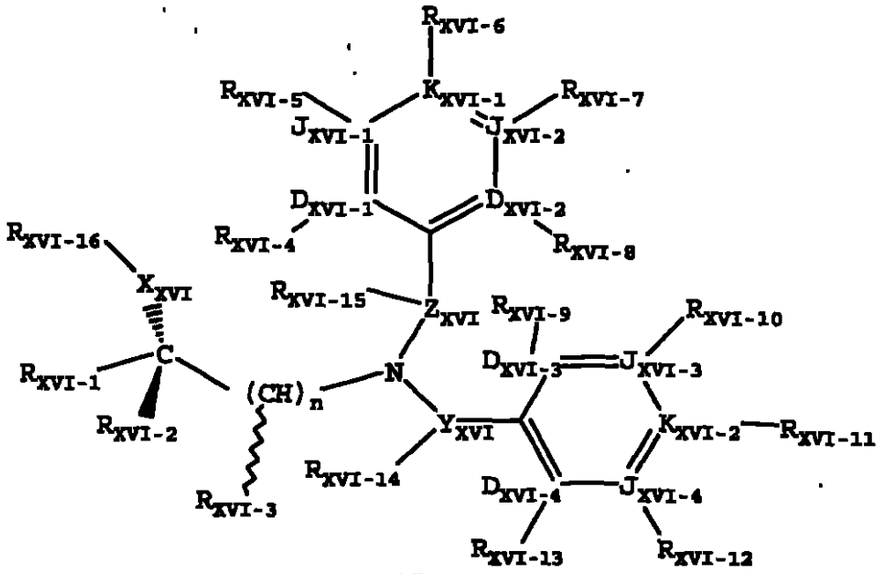
3-[[(3-pentafluoroethyl)phenyl]methyl][3-(isopropoxy)propyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[(3-trifluoromethoxy)phenyl]methyl][3-(isopropoxy)propyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)phenyl]methyl[]3-(isopropoxy)propyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol; and

3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)phenyl]methyl][3-(phenoxy)propyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol.

Another class of CETP inhibitors that finds utility with the present invention consists of (R)-chiral halogenated 1-substituted amino-(n+l)-alkanols having the Formula XVI



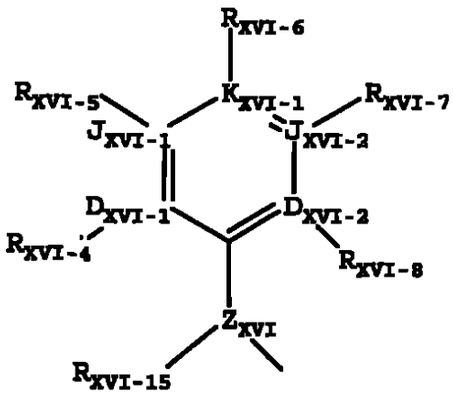
Formula XVI

and pharmaceutically acceptable forms thereof, wherein:

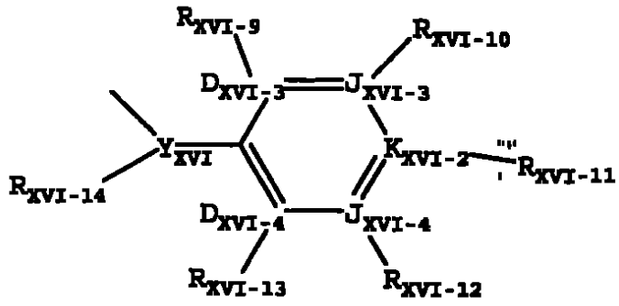
n_{XVI} is an integer selected from 1 through 4;

X_{XVI} is oxy;

R_{XVI-1} is selected from the group consisting of haloalkyl, haloalkenyl, haloalkoxymethyl, and haloalkenyloxymethyl with the proviso that R_{XVI-1} has a higher Cahn-Ingold-Prelog stereochemical system ranking than both R_{XVI-2} and $(CHR_{XVI-3})_n$-$N(A_{XVI})Q_{XVI}$ wherein A_{XVI} is Formula XVI-(II) and Q is Formula XVI-(III);



XVI-II



XVI-III

R_{XVI-16} is selected from the group consisting of hydrido, alkyl, acyl, aroyl, heteroaroyl, trialkylsilyl, and a spacer selected from the group consisting of a covalent single bond and a linear spacer moiety having a chain length of 1 to 4 atoms linked to the point of bonding of any aromatic substituent selected from the group consisting of R_{XVI-4}, R_{XVI-8}, R_{XVI-9}, and R_{XVI-13} to form a heterocyclyl ring having from 5 through 10 contiguous members;

D_{XVI-1}, D_{XVI-2}, J_{XVI-1}, J_{XVI-2} and K_{XVI-1} are independently selected from the group consisting of C, N, O, S and covalent bond with the provisos that no more than one of D_{XVI-1}, D_{XVI-2}, J_{XVI-1}, J_{XVI-2} and K_{XVI-1} is a covalent bond, no more than one D_{XVI-1}, D_{XVI-2}, J_{XVI-1}, J_{XVI-2} and K_{XVI-1} is be O, no more than one of D_{XVI-1}, D_{XVI-2}, J_{XVI-1}, J_{XVI-2} and K_{XVI-1} is S, one of D_{XVI-1}, D_{XVI-2}, J_{XVI-1}, J_{XVI-2} and K_{XVI-1} must be a covalent bond when two of D_{XVI-1}, D_{XVI-2}, J_{XVI-1}, J_{XVI-2} and K_{XVI-1} are O and S, and no more than four of D_{XVI-1}, D_{XVI-2}, J_{XVI-1}, J_{XVI-2} and K_{XVI-1} is N;

D_{XVI-3}, D_{XVI-4}, J_{XVI-3}, J_{XVI-4} and K_{XVI-2} are independently selected from the group consisting of C, N, O, S and covalent bond with the provisos that no more than one is a covalent bond, no more than one of D_{XVI-3}, D_{XVI-4}, J_{XVI-3}, J_{XVI-4} and K_{XVI-2} is O, no more than one of D_{XVI-3}, D_{XVI-4}, J_{XVI-3}, J_{XVI-4} and K_{XVI-2} is S, no more than two of D_{XVI-3}, D_{XVI-4}, J_{XVI-3}, J_{XVI-4} and K_{XVI-2} is 0 and S, one of D_{XVI-3}, D_{XVI-4}, J_{XVI-3}, J_{XVI-4} and K_{XVI-2} must be a covalent bond when two of D_{XVI-3}, D_{XVI-4}, J_{XVI-3}, J_{XVI-4} and K_{XVI-2} are O and S, and no more than four of D_{XVI-3}, D_{XVI-4}, J_{XVI-3}, J_{XVI-4} and K_{XVI-2} are N;

R_{XVI-2} is selected from the group consisting of hydrido, aryl, aralkyl, alkyl, alkenyl, alkenyloxyalkyl, haloalkyl, haloalkenyl, halocycloalkyl, haloalkoxy, haloalkoxyalkyl, haloalkenyloxyalkyl, halocycloalkoxy, halocycloalkoxyalkyl,

perhaloaryl, perhaloaralkyl, perhaloaryloxyalkyl, heteroaryl, dicyanoalkyl, and carboalkoxycyanoalkyl, with the proviso that R_{XVI-2} has a lower Cahn-Ingold-Prelog system ranking than both R_{XVI-1} and $(CHR_{XVI-3})_n$-$N(A_{XVI})Q_{XVI}$;

R_{XVI-3} is selected from the group consisting of hydrido, hydroxy, cyano, aryl, aralkyl, acyl, alkoxy, alkyl, alkenyl, alkoxyalkyl, heteroaryl, alkenyloxyalkyl, haloalkyl, haloalkenyl, haloalkoxy, haloalkoxyalkyl, haloalkenyloxyalkyl, monocyanoalkyl, dicyanoalkyl, carboxamide, and carboxamidoalkyl, with the provisos that $(CHR_{XVI-3})_n$-$N(A_{XVI})Q_{XVI}$ has a lower Cahn-Ingold-Prelog stereochemical system ranking than R_{XVI-1} and a higher Cahn-Ingold-Prelog stereochemical system ranking than R_{XVI-2};

Y_{XVI} is selected from a group consisting of a covalent single bond, $(C(R_{XVI-14})_2)_q$ wherein q is an integer selected from 1 and 2 and $(CH(R_{XVI-14}))_g$-W_{XVI}-$(CH(R_{XVI-14}))_p$ wherein g and p are integers independently selected from 0 and 1;

R_{XVI-14} is selected from the group consisting of hydrido, hydroxy, cyano, hydroxyalkyl, acyl, alkoxy, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, haloalkenyl, haloalkoxy, haloalkoxyalkyl, haloalkenyloxyalkyl, monocarboalkoxyalkyl, monocyanoalkyl, dicyanoalkyl, carboalkoxycyanoalkyl, carboalkoxy, carboxamide, and carboxamidoalkyl;

Z_{XVI} is selected from a group consisting of a covalent single bond, $(C(R_{XVI-15})_2)_q$, wherein q is an integer selected from 1 and 2, and $(CH(R_{XVI-15}))_j$-W_{XVI}-$(CH(R_{XVI-15}))_k$ wherein j and k are integers independently selected from 0 and 1;

W_{XVI} is selected from the group consisting of O, C(O), C(S),C(O)$N(R_{XVI-14})$, C(S)$N(R_{XVI-14})$,(R_{XVI-14})NC(O), (R_{XVI-14})NC(S), S, S(O), $S(O)_2$, $S(O)_2N(R_{XVI-14})$, $(R_{XVI-14})NS(O)_2$, and $N(R_{XVI-14})$ with the proviso that R_{XVI-14} is other than cyano;

R_{XVI-15} is selected, from the group consisting of hydrido, cyano, hydroxyalkyl, acyl, alkoxy, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, haloalkenyl, haloalkoxy, haloalkoxyalkyl, haloalkenyloxyalkyl, monocarboalkoxyalkyl, monocyanoalkyl, dicyanoalkyl, carboalkoxycyanoalkyl, carboalkoxy, carboxamide, and carboxamidoalkyl;

R_{XVI-4}, R_{XVI-5}, R_{XVI-6}, R_{XVI-7}, R_{XVI-8}, R_{XVI-9}, R_{XVI-10}, R_{XVI-11}, R_{XVI-12}, and R_{XVI-13} are independently selected from the group consisting of hydrido, carboxy, heteroaralkylthio, heteroaralkoxy, cycloalkylamino, acylalkyl, acylalkoxy, aroylalkoxy, heterocyclyloxy, aralkylaryl, aralkyl, aralkenyl, aralkynyl, heterocyclyl, perhaloaralkyl, aralkylsulfonyl, aralkylsulfonylalkyl, aralkylsulfinyl, aralkylsulfinylalkyl, halocycloalkyl, halocycloalkenyl, cycloalkylsulfinyl, cycloalkylsulfinylalkyl, cycloalkylsulfonyl,

cycloalkylsulfonylalkyl, heteroarylamino, N-heteroarylamino-N-alkylamino, heteroaralkyl, heteroarylaminoalkyl, haloalkylthio, alkanoyloxy, alkoxy, alkoxyalkyl, haloalkoxylalkyl, heteroaralkoxy, cycloalkoxy, cycloalkenyloxy, cycloalkoxyalkyl, cycloalkylalkoxy, cycloalkenyloxyalkyl, cycloalkylenedioxy, halocycloalkoxy, halocycloalkoxyalkyl, halocycloalkenyloxy, halocycloalkenyloxyalkyl, hydroxy, amino, thio, nitro, lower alkylamino, alkylthio, alkylthioalkyl, arylamino, aralkylamino, arylthio, arylthioalkyl, heteroaralkoxyalkyl, alkylsulfinyl, alkylsulfinylalkyl, arylsulfinylalkyl, arylsulfonylalkyl, heteroarylsulfinylalkyl, heteroarylsulfonylalkyl, alkylsulfonyl, alkylsulfonylalkyl, haloalkylsulfinylalkyl, haloalkylsulfonylalkyl, alkylsulfonamido, alkylaminosulfonyl, amidosulfonyl, monoalkyl amidosulfonyl, dialkyl, amidosulfonyl, monoarylamidosulfonyl, arylsulfonamido, diarylamidosulfonyl, monoalkyl monoaryl amidosulfonyl, arylsulfinyl, arylsulfonyl, heteroarylthio, heteroarylsulfinyl, heteroarylsulfonyl, heterocyclylsulfonyl, heterocyclylthio, alkanoyl, alkenoyl, aroyl, heteroaroyl, aralkanoyl, heteroaralkanoyl, haloalkanoyl, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkenyloxy, alkenyloxyalky, alkylenedioxy, haloalkylenedioxy, cycloalkyl, cycloalkylalkanoyl, cycloalkenyl, lower cycloalkylalkyl, lower cycloalkenylalkyl, halo, haloalkyl, haloalkenyl, haloalkoxy, hydroxyhaloalkyl, hydroxyaralkyl, hydroxyalkyl, hydoxyheteroaralkyl, haloalkoxyalkyl, aryl, heteroaralkynyl, aryloxy, aralkoxy, aryloxyalkyl, saturated heterocyclyl, partially saturated heterocyclyl, heteroaryl, heteroaryloxy, heteroaryloxyalkyl, arylalkenyl, heteroarylalkenyl, carboxyalkyl, carboalkoxy, alkoxycarboxamido, alkylamidocarbonylamido, arylamidocarbonylamido, carboalkoxyalkyl, carboalkoxyalkenyl, carboaralkoxy, carboxamido, carboxamidoalkyl, cyano, carbohaloalkoxy, phosphono, phosphonoalkyl, diaralkoxyphosphono, and diaralkoxyphosphonoalkyl with the proviso that R_{XVI-4}, R_{XVI-5}, R_{XVI-6}, R_{XVI-7}, R_{XVI-8}, R_{XVI-9}, R_{XVI-10}, R_{XVI-11}, R_{XVI-12}, and R_{XVI-13} are each independently selected to maintain the tetravalent nature of carbon, trivalent nature of nitrogen, the divalent nature of sulfur, and the divalent nature of oxygen;

R_{XVI-4} and R_{XVI-5}, R_{XVI-5} and R_{XVI-6}, R_{XVI-6} and R_{XVI-7}, R_{XVI-7} and R_{XVI-8}, R_{XVI-9} and R_{XVI-10}, R_{XVI-10} and R_{XVI-11}, R_{XVI-11} and R_{XVI-12}, and R_{XVI-12} and R_{XIV-13} are independently selected to form spacer pairs wherein a spacer pair is taken together to form a linear moiety having from 3 through 6 contiguous atoms connecting the points of bonding of said spacer pair members to form a ring selected from the group consisting of a cycloalkenyl ring having 5 through 8 contiguous members, a partially saturated heterocyclyl ring having 5 through 8 contiguous members, a heteroaryl ring having 5

through 6 contiguous members, and an aryl with the provisos that no more than one of the group consisting of spacer pairs R_{XVI-4} and R_{XVI-5}, R_{XVI-5} and R_{XVI-6}, R_{XVI-6} and R_{XVI-7}, and R_{XVI-7} and R_{XVI-8} is used at the same time and that no more than one of the group consisting of spacer pairs R_{XV-9} and R_{XVI-10}, R_{XVI-10} and R_{XVI-11}, R_{XVI-11} and R_{XVI-12}, and R_{XVI-12} and R_{XVI-13} can be used at the same time;

R_{XVI-4} and R_{XVI-9}, R_{XVI-4} and R_{XVI-13}, R_{XVI-8} and R_{XVI-9}, and R_{XVI-8} and R_{XVI-13} is independently selected to form a spacer pair wherein said spacer pair is taken together to form a linear moiety wherein said linear moiety forms a ring selected from the group consisting of a partially saturated heterocyclyl ring having from 5 through 8 contiguous members and a heteroaryl ring having from 5 through 6 contiguous members with the proviso that no more than one of the group consisting of spacer pairs R_{XVI-4} and R_{XVI-9}, R_{XVI-4} and R_{XVI-13}, R_{XVI-8} and R_{XVI-9}, and R_{XVI-8} and R_{XVI-13} is used at the same time.

Compounds of Formula XVI and their methods of manufacture are disclosed in PCT Publication No. WO 00/18724, which is incorporated herein by reference in its entirety for all purposes.

In a preferred embodiment, the CETP inhibitor is selected from the following compounds of Formula XVI:

(2R)-3-[[3-(3-trifluoromethoxyphenoxy)phenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-isopropylphenoxy)phenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)phenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-cyclopropylphenoxy)phenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)phenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-(2-furyl)phenoxy)phenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)phenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(2,3-dichlorophenoxy)phenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)phenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(4-fluorophenoxy)phenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)phenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(4-methylphenoxy)phenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)phenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(2-fluoro-5-bromophenoxy)phenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)phenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(4-chloro-3-ethylphenoxy)phenyl][3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)phenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-[3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)phenoxy]phenyl][3-(1,1,2,2-tetrafluoro-ethoxy)phenyl]methyl]amino]-1,1,1 -trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-[3-(pentafluoroethyl)phenoxy]phenyl][3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)-phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3,5-dimethylphenoxy)phenyl][3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)phenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-ethylphenoxy)phenyl][3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)phenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-t-butylphenoxy)phenyl][3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)phenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol:

(2R)-3-[[3-(3-methylphenoxy)phenyl][3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)phenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthoxy)phenyl][3-(1,1,2,2-tetrafluoro-ethoxy)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(phenoxy)phenyl][3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-[3-(N,N-dimethylamino)phenoxy]phenyl][3-(1,1,2,2-tetrafluoro-ethoxy)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[3-(1,1,2,2,-tetrafluoroethoxy)phenyl]methyl][3-[[3-(trifluoromethoxy)-phenyl]methoxy]phenyl]amino]-1,1,1 -trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)phenyl]methyl][3-[[3-(trifluoro-methyl)phenyl]methoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)phenyl]methyl][3-[[3,5-dimethylphenyl]-methoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)phenyl]methyl][3-[[3-(trifluoromethylthio)-phenyl]methoxy]phenyl]amino]- 1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)phenyl]methyl][3-[[3,5-difluorophenyl]-methoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)phenyl]methyl][3-[cyclohexylmethoxy]-phenyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(2-difluoromethoxy-4-pyridyloxy)phenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)-phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(2-trifluoromethyl-4-pyridyloxy)phenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)-phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-difluoromethoxyphenoxy)phenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)-phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[3-(3-trifuoromethylthio)phenoxy]phenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)-phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(4-chloro-3-trifluoromethylphenoxy)phenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)-phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-trifluoromethoxyphenoxy)phenyl][[3-(pentafluoroethyl)phenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-isopropylphenoxy)phenyl][[3-(pentafluoroethyl)phenyl]methyl]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-cyclopropylphenoxy)phenyl][[3-(pentafluoroethyl)phenyl]methyl]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-(2-furyl)phenoxy)phenyl][[3-(pentafluoroethyl)phenyl]methyl]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(2,3-dichlorophenoxy)phenyl][[3-(pentafluoroethyl)phenyl]methyl]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(4-fluorophenoxy)phenyl][[3-(pentafluoroethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(4-methylphenoxy)phenyl][[3-(pentafluoroethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(2-fluoro-5-bromophenoxy)phenyl][[3-(pentafluoroethyl)phenyl]methyl]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(4-chloro-3-ethylphenoxy)phenyl][[3-(pentafluoroethyl)phenyl]methyl]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-[3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)phenoxy]phenyl][[3-(pentafluoroethyl)-phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-[3-(pentafluoroethyl)phenoxy]phenyl][[3-(pentafluoroethyl)phenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3,5-dimethylphenoxy)phenyl][[3-(pentafluoroethyl) phenyl]methyl]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-ethylphenoxy)phenyl][[3-(pentafluoroethyl) phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-t-butylphenoxy)phenyl][3-(pentafluoroethyl) phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-methylphenoxy)phenyl][3-(pentafluoroethyl) phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthoxy)phenyl][3-(pentafluoroethyl)phenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(phenoxy)phenyl][3(pentafluoroethyl) phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-[3-(N,N-dimethylamino)phenoxy]phenyl] [3(pentafluoroethyl)phenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[3-(pentafluoroethyl)phenyl]methyl][3-[[3-(trifluoromethoxy)phenyl]-methoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[3-(pentafluoroethyl)phenyl]methyl][3-[[3-(trifluoromethyl)-phenyl]-methoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[3-(pentafluoroethyl)phenyl]methyl][3-[[3,5-dimethylphenyl]methoxy]-phenyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[3-(pentafluoroethyl)phenyl]methyl][3-[[3-(trifluoromethylthio)phehyl]-methoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[3-(pentafluoroethyl)phenyl]methyl][3-[[3,5-difluorophenyl]methoxy]-phenyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[3-(pentafluoroethyl)phenyl]methyl][3-[cyclohexylmethoxy]phenyl]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(2-difluoromethoxy-4-pyridyloxy)phenyl][3-(pentafluoroethyl)phenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(2-trifluoromethyl-4-pyridyloxy)phenyl][3-(pentafluoroethyl)phenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-difluoromethoxyphenoxy)phenyl][3-(pentafluoroethyl)phenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[3-(3-trifluoromethylthio)phenoxy]phenyl][[3-(pentafluoroethyl)phenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(4-chloro-3-trifluoromethylphenoxy)phenyl][[3-(pentafluoroethyl)-phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-trifluoromethoxyphenoxy)phenyl][[3-(heptafluoropropyl)phenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-isopropylphenoxy)phenyl][[3-(heptafluoropropyl)phenyl]methyl]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-cyclopropylphenoxy)phenyl][[3-(heptafluoropropyl)phenyl]methyl]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-(2-furyl)phenoxy)phenyl][[3-(heptafluoropropyl) phenyl]methyl]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(2,3-dichlorophenoxy)phenyl][[3-(heptafluoropropyl) phenyl]methyl]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(4-fluorophenoxy)phenyl][[3-(heptafluoropropyl) phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(4-methylphenoxy)phenyl][[3-(heptafluoropropyl) phenyl]methyl]amino]-1,1,1,-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(2-fluoro-5-bromophenoxy)phenyl][[3-(heptafluoropropyl)phenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(4-chloro-3-ethylphenoxy)phenyl][[3-(heptafluoropropyl)phenyl]methyl]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-[3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)phenoxy]phenyl][[3-(heptafluoropropyl)-phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-[3-(pentafluoroethyl)phenoxy]phenyl][[3-(heptafluoropropyl)phenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3,5-dimethylphenoxy)phenyl][[3-(heptafluoropropyl) phenyl]methyl]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-ethylphenoxy)phenyl][[3-(heptafluoropropyl) phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-t-butylphenoxy)phenyl][[3-(heptafluoropropyl) phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-methylphenoxy)phenyl][[3-(heptafluoropropyl) phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthoxy)phenyl][[3-(heptafluoropropyl)phenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(phenoxy)phenyl][[3-(heptafluoropropyl) phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-[3-(N,N-dimethylamino)phenoxy]phenyl][[3-(heptafluoropropyl)phenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[3-(heptafluoropropyl)phenyl]methyl][3-[[3-(trifluoromethoxy)phenyl]-methoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[3-(heptafluoropropyl)phenyl]methyl][3-[[3-(trifluoromethyl)phenyl]-methoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[3-(heptafluoropropyl)phenyl]methyl][3-[[3,5-dimethylphenyl]methoxy]-phenyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[3-(heptafluoropropyl)phenyl]methyl][3-[[3-(trifluoromethylthio)phenyl]-methoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[3-(heptafluoropropyl)phenyl]methyl][3-[[3,5-difluorophenyl]methoxy]-phenyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[3-(heptafluoropropyl)phenyl]methyl][3-[cyclohexylmethoxy]phenyl]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(2-difluoromethoxy-4-pyridyloxy)phenyl][[3-(heptafluoropropyl)phenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(2-trifluoromethyl-4-pyridyloxy)phenyl][[3-(heptafluoropropyl)phenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-difluoromethoxyphenoxy)phenyl][[3-(heptafluoropropyl)phenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[3-(3-trifluoromethylthio)phenoxy]phenyl][[3-(heptafluoropropyl)phenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(4-chloro-3-trifluoromethylphenoxy)phenyl][[3-(heptafluoropropyl)-phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-trifluoromethoxyphenoxy)phenyl][[2-fluoro-5-(trifluoromethyl)-phenyl]methyl]amino]- 1,1,1 -trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-isopropylphenoxy)phenyl][[2-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-cyclopropylphenoxy)phenyl][[2-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-(2-furyl)phenoxy)phenyl][[2-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(2,3-dichlorophenoxy)phenyl][[2-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(4-fluorophenoxy)phenyl][[2-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-3-propanol;

(2R)-3-[[3-(4-methylphenoxy)phenyl][[2-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(2-fluoro-5-bromophenoxy)phenyl][[2-fluoro-5-(trifluoromethyl)-phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(4-chloro-3-ethylphenoxy)phenyl][[2-fluoro-5-(trifluoromethyl)-phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-[3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)phenoxy]phenyl] [[2-fluoro-5-(trifluoro-methyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-[3-(pentafluoroethyl)phenoxy]phenyl][[2-fluoro-5-(trifluoromethyl)-phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3,5-dimethylphenoxy)phenyl][[2-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-ethylphenoxy)phenyl][[2-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-t-butylphenoxy)phenyl][[2-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-methylphenoxy)phenyl][[2-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthoxy)phenyl][[2-fluoro-5-(trifluoromethyl)-phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(phenoxy)phenyl][[2-fluoro-5-(trifluoromethyl) phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-[3-(N,N-dimethylamino,phenoxy]phenyl][[2-fluoro-5-(trifluoromethyl)-phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[2-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl]methyl][3-[[3-(trifluoromethoxy)-phenyl]methoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluoro-3-propanol;

(2R)-3-[[[2-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl]methyl][3-[[3-(trifluoromethyl)-phenyl]methoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[2-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl]methyl][3-[[3,5-dimethylphenyl]-methoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[2-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl]methyl][3-[[3-(trifluoromethylthio)-phenyl]methoxy]phenyl]amino]-1, 1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[2-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl]methyl][3-[[3,5-difluorophenyl]-methoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[2-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl]methyl][3-[cyclohexylmethoxyl-phenyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(2-difluoromethoxy-4-pyridyloxy)phenyl][[2-fluoro-5-(trifluoromethyl)-phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(2-trifluoromethyl-4-pyridyloxy)phenyl][[2-fluoro-5-(trifluoromethyl)-phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-difluoromethoxyphenoxy)phenyl][[2-fluoro-5-(trifluoromethyl)-phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[3-(3-trifluoromethylthio)phenoxy]phenyl][[2-fluoro-5-(trifluoromethyl)-phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(4-chloro-3-trifluoromethylphenoxy)phenyl][[2-fluoro-5-(trifluoro-methyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-trifluoromethoxyphenoxy)phenyl][[2-fluoro-4-(trifluoromethyl)-phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-isopropylphenoxy)phenyl][[2-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-methyl]amino]l-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-cyclopropylphenoxy)phenyl][[2-flouro-4-(trifluoromethyl)phehyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-(2-furyl)phenoxy)phenyl][[2-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(2,3-dichlorophenoxy)phenyl][[2-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(4-fluorophenoxy)phenyl][[2-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(4-methylphenoxy)phenyl][[2-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(2-fluoro-5-bromophenoxy)phenyl][[2-fluoro-4-(trifluoromethyl)-phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(4-chloro-3-ethylphenoxy)phenyl][[2-fluoro-4-(trifluoromethyl)-phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-[3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)phenoxy]phenyl][[2-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-[3-(pentafluoroethyl)phenoxy]phenyl][[2-fluoro-4-(trifluoromethyl)-phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3,5-dimethylphenoxy)phenyl][[2-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-ethylphenoxy)phenyl][[2-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-t-butylphenoxy)phenyl][[2-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-methylphenoxy)phenyl][[2-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthoxy)phenyl][[2-fluoro-4-(trifluoromethyl)-phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(phenoxy)phenyl][[2-fluoro-4-(trifluoromethyl) phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-[3-(N,N-dimethylamino)phenoxy]phenyl][[2-fluoro-4-(trifluoromethyl)-phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[2-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl][3-[[3-(trifluoromethoxy)phenyl]methoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(3R)-3-[[[2-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl][3-[[3-(trifluoromethyl)phenyl]methoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[2-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl][3-[[3,5-dimethylphenyl]-methoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[2-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl][3-[[3-(trifluoromethylthio)-phenyl]methoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[2-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl][3-[[3,5-difluorophenyl]-methoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[2-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl][3-[cyclohexylmethoxy]-phenyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(2-difluoromethoxy-4-pyridyloxy)phenyl][[2-fluoro-4-(trifluoromethyl)-phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

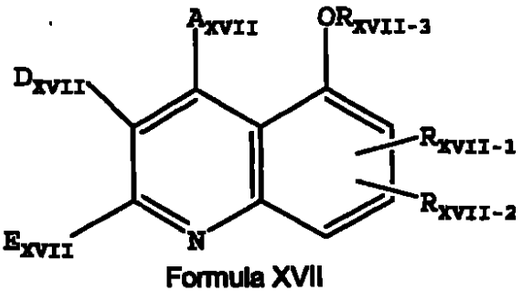
(2R)-3-[[3-(2-trifluoromethyl-4-pyridyloxy)phenyl][[2-fluoro-4-(trifluoromethyl)-phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-difluoromethoxyphenoxy)phenyl][[2-fluoro-4-(trifluoromethyl)-phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[3-(3-trifluoromethylthio)phenoxy]phenyl][[2-fluoro-4-(trifluoromethyl)-phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol; and

(2R)-3-[[3-(4-chloro-3-trifluoromethylphenoxy)phenyl][[2-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol.

Another class of CETP inhibitors that finds utility with the present invention consists of quinolines of Formula XVII



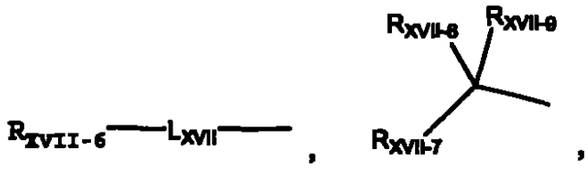
Formula XVII

and pharmaceutically acceptable forms thereof, wherein:

A_{XVII} denotes an aryl containing 6 to 10 carbon atoms, which is optionally substituted with up to five identical or different substituents in the form of a halogen, nitro, hydroxyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy or a straight-chain or branched alkyl, acyl, hydroxyalkyl or alkoxy containing up to 7 carbon atoms each, or in the form of a group according to the formula $-NR_{XVII-4}R_{XVII-5}$, wherein

R_{XVII-4} and R_{XVII-5} are identical or different and denote a hydrogen, phenyl or a straight-chain or branched alkyl containing up to 6 carbon atoms,

D_{XVII} denotes an aryl containing 6 to 10 carbon atoms, which is optionally substituted with a phenyl, nitro, halogen, trifluoromethyl or trifluoromethoxy, or a radical according to the formula



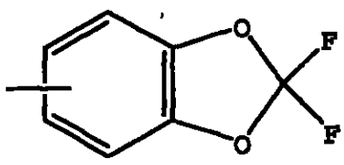
or $R_{XVII10}—T_{XVII}—V_{XVII}—X_{XVII}—$

wherein

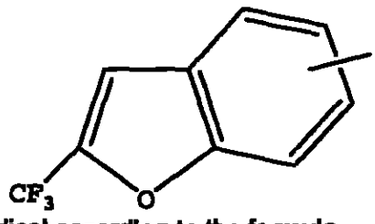
R_{XVII-8}, R_{XVII-7}, $R_{XVII-10}$ denote, independently from one another, a cycloalkyl containing 3 to 6 carbon atoms, or an aryl containing 6 to 10 carbon atom or a 5- to 7-membered, optionally benzo-condensed, saturated or unsaturated, mono-, bi- or tricyclic heterocycle containing up to 4 heteroatoms from the series of S, N and/or O, wherein the rings are optionally substituted, in the case of the nitrogen-containing rings also via the N function, with up to five identical or different substituents in the form of a halogen, trifluoromethyl, nitro, hydroxyl, cyano, carboxyl, trifluoromethoxy, a straight-chain or branched acyl, alkyl, alkylthio, alkylalkoxy, alkoxy or alkoxycarbonyl containing up to 6 carbon atoms each, an aryl or trifluoromethyl-substituted aryl containing 6 to 10 carbon atoms each, or an optionally benzo-condensed, aromatic 5- to 7-membered heterocycle containing up to 3 heteoatoms from the series of S, N and/or O, and/or in the form of a group according to the formula $-OR_{XVII-11}$, $-SR_{XVII-12}$, $-SO_2R_{XVII-13}$, or $-NR_{XVII-14}R_{XVII-15}$;

$R_{XVII-11}$, $R_{XVII-12}$, and $R_{XVII-13}$ denote, independently from one another, an aryl containing 6 to 10 carbon atoms, which is in turn substituted with up to two identical or different substituents in the form of a phenyl, halogen or a straight-chain or branched alkyl containing up to 6 carbon atoms,

$R_{XVII-14}$ and $R_{XVII-15}$ are identical or different and have the meaning of R_{XVII-4} and R_{XVII-5} given above, or



or



R_{XVII-6} and/or R_{XVII-7} denote a radical according to the formula

R_{XVII-8} denotes a hydrogen or halogen, and

R_{XVII-9} denotes a hydrogen, halogen, azido, trifluoromethyl, hydroxyl, trifluoromethoxy, a straight-chain or branched alkoxy or alkyl containing up to 6 carbon atoms each, or a radical according to the formula $NR_{XVII-16}R_{XVII-17}$;

$R_{XVII-16}$ and $R_{XVII-17}$ are identical or different and have the meaning of R_{XVII-4} and R_{XVII-5} above; or

R_{XVII-8} and R_{XVII-9} together form a radical according to the formula =O or $=NR_{XVII-18}$;

$R_{XVII-18}$ denotes a hydrogen or a straight-chain or branched alkyl, alkoxy or acyl containing up to 6 carbon atoms each;

L_{XVII} denotes a straight-chain or branched alkylene or alkenylene chain containing up to 8 carbon atoms each, which are optionally substituted with up to two hydroxyl groups;

T_{XVII} and X_{XVII} are identical or different and denote a straight-chain or branched alkylene chain containing up to 8 carbon atoms; or

T_{XVII} and X_{XVII} denotes a bond;

V_{XVII} denotes an oxygen or sulfur atom or $-NR_{XVII-19}$;

$R_{XVII-19}$ denotes a hydrogen or a straight-chain or branched alkyl containing up to 6 carbon atoms or a phenyl;

E_{XVII} denotes a cycloalkyl containing 3 to 8 carbon atoms, or a straight-chain or branched alkyl containing up to 8 carbon atoms, which is optionally substituted with a cycloalkyl containing 3 to 8 carbon atoms or a hydroxyl, or a phenyl, which is optionally substituted with a halogen or trifluoromethyl;

R_{XVII-1} and R_{XVII-2} are identical or different and denote a cycloalkyl containing 3 to 8 carbon atoms, hydrogen, nitro, halogen, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, carboxy, hydroxy, cyano, a straight-chain or branched acyl, alkoxycarbonyl or alkoxy with up to 6 carbon atoms, or $NR_{XVII-20}R_{XVII-21}$;

$R_{XVII-20}$ and $R_{XVII-21}$ are identical or different and denote hydrogen, phenyl, or a straight-chain or branched alkyl with up to 6 carbon atoms; and or

R_{XVII-1} and/or R_{XVII-2} are straight-chain or branched alkyl with up to 6 carbon atoms, optionally substituted with halogen, trifluoromethoxy, hydroxy, or a straight-chain or branched alkoxy with up to 4 carbon atoms, aryl containing 6-10 carbon atoms optionally substituted with up to five of the same or different substituents selected from halogen, cyano, hydroxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, nitro, straight-chain or branched alkyl, acyl, hydroxyalkyl, alkoxy with up to 7 carbon atoms and $NR_{XVII-22}R_{XVII-23}$;

$R_{XVII-22}$ and $R_{XVII-23}$ are identical or different and denote hydrogen, phenyl or a straight-chain or branched akyl up to 6 carbon atoms; and/or

R_{XVII-1} and R_{XVII-2} taken together form a straight-chain or branched alkene or alkane with up to 6 carbon atoms optionally substituted with halogen, trifluoromethyl, hydroxy or straight-chain or branched alkoxy with up to 5 carbon atoms;

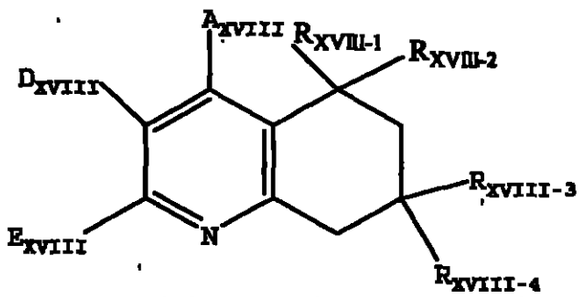
R_{XVII-3} denotes hydrogen, a straight-chain or branched acyl with up to 20 carbon atoms, a benzoyl optionally substituted with halogen, trifluoromethyl, nitro or trifluoromethoxy, a straight-chained or branched fluoroacyl with up to 8 carbon atoms and 7 fluoro atoms, a cycloalkyl with 3 to 7 carbon atoms, a straight chained or branched alkyl with up to 8 carbon atoms optionally substituted with hydroxyl, a straight-chained or branched alkoxy with up to 6 carbon atoms optionally substituted with phenyl which may in turn be substituted with halogen, nitro, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, or phenyl or a tetrazol substitued phenyl, and/or an alkyl that is optionally substituted with a group according to the formula $-OR_{XVII-24}$;

$R_{XVII-24}$ is a straight-chained or branched acyl with up to 4 carbon atoms or benzyl.

Compounds of Formula XVII and their methods of manufacture are disclosed in PCT Publication No. WO 98/39299, which is incorporated herein by reference in its entirety for all purposes.

Another class of CETP inhibitors that finds utility with the present invention consists of 4-Phenyltetrahydroquinolines of Formula XVIII

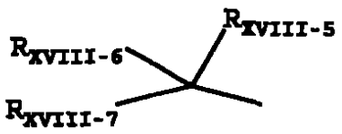
Formula XVIII



, N oxides thereof, and pharmaceutically acceptable forms thereof, wherein:

A_{XVIII} denotes a phenyl optionally substituted with up to two identical or different substituents in the form of halogen, trifluoromethyl or a straight-chain or branched alkyl or alkoxy containing up to three carbon atoms;

D_{XVIII} denotes the formula



or $R_{XVIII-8}-CH_2-O-CH_2$"; $R_{XVIII-5}$ and $R_{XVIII-6}$ are taken together to form =O; or

$R_{XVIII-5}$ denotes hydrogen and $R_{XVIII-6}$ denotes halogen or hydrogen; or

$R_{XVIII-5}$ and $R_{XVIII-6}$ denote hydrogen;

$R_{XVIII-7}$ and $R_{XVIII-8}$ are identical or different and denote phenyl, naphthyl, benzothiazolyl, quinolinyl, pyrimidyl or pyridyl with up to four identical or different substituents in the form of halogen, trifluoromethyl, nitro, cyano, trifluoromethoxy, -SO_2-CH_3 or $NR_{XVIII-9}R_{XVIII-10}$;

$R_{XVIII-9}$ and $R_{XVIII-10}$ are identical or different and denote hydrogen or a straight-chained or branched alkyl of up to three carbon atoms;

E_{XVIII} denotes a cycloalkyl of from three to six carbon atoms or a straight-chained or branched alkyl of up to eight carbon atoms;

$R_{XVIII-1}$ denotes hydroxy;

$R_{XVIII-2}$ denotes hydrogen or methyl;

$R_{XVIII-3}$ and $R_{XVIII-4}$ are identical or different and denote straight-chained or branched alkyl of up to three carbon atoms; or

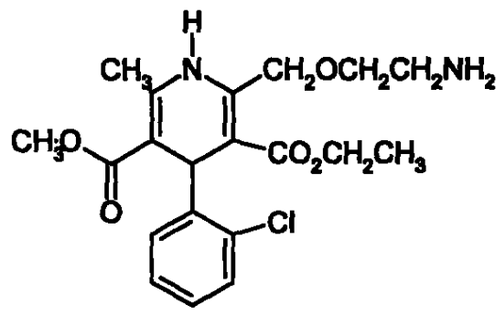
$R_{XVIII-3}$ and $R_{XVIII-4}$ taken together form an alkenylene made up of between two and four carbon atoms.

Compounds of Formula XVIII and their methods of manufacture are disclosed in PCT Publication No. WO 99/15504 and United States Patent No. 6,291,477, both of which are incorporated herein by reference in their entireties for all purposes.

The following paragraphs describe exemplary anti-hypertensive agents.

Amlodipine and related dihydropyridine compounds are disclosed in U.S. Patent No. 4,572,909, which is incorporated herein by reference, as potent anti-ischemic and antihypertensive agents. U.S. Patent No.4,879,303, which is incorporated herein by reference, discloses amlodipine benzenesulfonate salt (also termed amlodipine besylate). Amlodipine and amlodipine besylate are potent and long lasting calcium channel blockers. As such, amlodipine, amlodipine besylate, amlodipine maleate and other pharmaceutically acceptable acid addition salts of

amlodipine have utility as antihypertensive agents and as antiischemic agents. Amlodipine and its pharmaceutically acceptable acid addition salts are also disclosed in U.S. Patent No. 5,155,120 as having utility in the treatment of congestive heart failure. Amlodipine besylate is currently sold as Norvasc®. Amlodipine has the formula



Calcium channel blockers which are within the scope of this invention include, but are not limited to: bepridil, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,962, 238 or U.S. Reissue No. 30,577; clentiazem, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,567,175; diltiazem, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,562, fendiline, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,262,977; gallopamil, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,261,859; mibefradil, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,808,605; prenylamine, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,152,173; semotiadil, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,786,635; terodiline, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,371,014; verapamil, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,261,859; aranipine, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,572,909; barnidipine, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,220,649; benidipine, which may be prepared as disclosed in European Patent Application Publication No. 106,275; cilnidipine, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,672,068; efonidipine, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No.4,885,284; elgodipine, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,952,592; felodipine, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,264,611; isradipine, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,466,972; lacidipine, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,801,599; lercanidipine, which

may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,705,797; manidipine, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,892,875; nicardipine, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,985,758; nifedipine, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,485,847; nilvadipine, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,338,322; nimodipine, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,799,934; nisoldipine, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,154,839; nitrendipine, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,799,934; cinnarizine, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 2,882,271; flunarizine, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,773,939; lidoflazine, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,267,104; lomerizine, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,663,325; bencyclane, which may be prepared as disclosed in Hungarian Patent No. 151,865; etafenone, which may be prepared as disclosed in German Patent No. 1,265,758; and perhexiline, which may be prepared as disclosed in British Patent No. 1,025,578. The disclosures of all such U.S. Patents are incorporated herein by reference.

Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors (ACE-Inhibitors) which are within the scope of this invention include, but are not limited to: alacepril, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,248,883; benazepril, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,410,520; captopril, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent Nos. 4,046,889 and 4,105,776; ceronapril, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,452,790; delapril, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,385,051; enalapril, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,374,829; fosinopril, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,337,201; imadapril, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,508,727; lisinopril, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,555,502; moveltopril, which may be prepared as disclosed in Belgian Patent No. 893,553; perindopril, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,508,729; quinapril, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,344,949; ramipril, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,587,258; spirapril, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,470,972; temocapril, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,699,905; and trandolapril, which may be prepared as

disclosed in U.S. Patent No. 4,933,361. The disclosures of all such U.S. patents are incorporated herein by reference.

Angiotensin-II receptor antagonists (A-II antagonists) which are within the scope of this invention include, but are not limited to: candesartan, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 5,196,444; eprosartan, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 5,185,351; irbesartan, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 5,270,317; losartan, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 5,138,069; and valsartan, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 5,399,578. The disclosures of all such U.S. patents are incorporated herein by reference.

Beta-adrenergic receptor blockers (beta- or β-blockers) which are within the scope of this invention include, but are not limited to: acebutolol, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,857,952; alprenolol, which may be prepared as disclosed in Netherlands Patent Application No. 6,605,692; amosulalol, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,217,305; arotinolol, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,932,400; atenolol, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,663,607 or 3,836,671; befunolol, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,853,923; betaxolol, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,252,984; bevantolol, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,857,981; bisoprolol, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,171,370; bopindolol, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,340,541; bucumolol, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,663,570; bufetolol, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,723,476; bufuralol, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,929,836; bunitrolol, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent Nos. 3,940,489 and 3,961,071; buprandolol, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,309,406; butiridine hydrochloride, which may be prepared as disclosed in French Patent No. 1,390,056; butofilolol, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,252,825; carazolol, which may be prepared as disclosed in German Patent No. 2,240,599; carteolol, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,910,924; carvedilol, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,503,067; celiprolol, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,034,009; cetamolol, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,059,622;

cloranolol, which may be prepared as disclosed in German Patent No. 2,213,044; dilevalol, which may be prepared as disclosed in Clifton et al., Journal of Medicinal Chemistry, 1982, 25, 670; epanolol, which may be prepared as disclosed in European Patent Publication Application No. 41,491; indenolol, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,045,482; labetalol, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,012,444; levobunolol, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,463,176; mepindolol, which may be prepared as disclosed in Seeman et al., Helv. Chim. Acta, 1971, 54, 241; metipranolol, which may be prepared as disclosed in Czechoslovakian Patent Application No. 128,471; metoprolol, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,873,600; moprolol, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,501,769l; nadolol, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,935, 267; nadoxolol, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,819,702; nebivalol, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,654,362; nipradilol, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,394,382; oxprenolol, which may be prepared as disclosed in British Patent No. 1,077,603; perbutolol, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,551,493; pindolol, which may be prepared as disclosed in Swiss Patent Nos. 469,002 and 472,404; practolol, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,408,387; pronethalol, which may be prepared as disclosed in British Patent No. 909,357; propranolol, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent Nos. 3,337,628 and 3,520,919; sotalol, which may be prepared as disclosed in Uloth et al., Journal of Medicinal Chemistry, 1966, 9, 88; sufinalol, which may be prepared as disclosed in German Patent No. 2,728,641; talindol, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent Nos. 3,935,259 and 4,038,313; tertatolol, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,960,891; tilisolol, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,129,565; timolol, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,655,663; toliprolol, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,432,545; and xibenolol, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,018,824. The disclosures of all such U.S. patents are incorporated herein by reference.

Alpha-adrenergic receptor blockers (alpha- or α-blockers) which are within the scope of this invention include, but are not limited to: amosulalol, which may be

prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,217,307; arotinolol, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,932,400; dapiprazole, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,252,721; doxazosin, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,188,390; fenspiride, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,399,192; indoramin, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,527,761; labetolol, which may be prepared as disclosed above; naftopidil, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,997,666; nicergoline, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,228,943; prazosin, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,511,836; tamsulosin, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,703,063; tolazoline, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 2,161,938; trimazosin, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,669,968; and yohimbine, which may be isolated from natural sources according to methods well known to those skilled in the art. The disclosures of all such U.S. patents are incorporated herein by reference.

The term "vasodilator," where used herein, is meant to include cerebral vasodilators, coronary vasodilators and peripheral vasodilators. Cerebral vasodilators within the scope of this invention include, but are not limited to: bencyclane, which may be prepared as disclosed above; cinnarizine, which may be prepared as disclosed above; citicoline, which may be isolated from natural sources as disclosed in Kennedy et al., Journal of the American Chemical Society, 1955, 77, 250 or synthesized as disclosed in Kennedy, Journal of Biological Chemistry, 1956, 222, 185; cyclandelate, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,663,597; ciclonicate, which may be prepared as disclosed in German Patent No. 1,910,481; diisopropylamine dichloroacetate, which may be prepared as disclosed in British Patent No. 862,248; eburnamonine, which may be prepared as disclosed in Hermann et al., Journal of the American Chemical Society, 1979, 101, 1540; fasudil, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,678,783; fenoxedil, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,818,021; flunarizine, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,773,939; ibudilast, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,850,941; ifenprodil, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,509,164; lomerizine, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,663,325; nafronyl, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,334,096; nicametate, which may be prepared as

disclosed in Blicke et al., Journal of the American Chemical Society, 1942, 64, 1722; nicergoline, which may be prepared as disclosed above; nimodipine, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,799,934; papaverine, which may be prepared as reviewed in Goldberg, Chem. Prod. Chem. News, 1954, 17, 371; pentifylline, which may be prepared as disclosed in German Patent No. 860,217; tinofedrine, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,563,997; vincamine, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,770,724; vinpocetine, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,035,750; and viquidil, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 2,500,444. The disclosures of all such U.S. patents are incorporated herein by reference.

Coronary vasodilators within the scope of this invention include, but are not limited to: amotriphene, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,010,965; bendazol, which may be prepared as disclosed in J. Chem. Soc. 1958, 2426; benfurodil hemisuccinate, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,355,463; benziodarone, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,012,042; chloracizine, which may be prepared as disclosed in British Patent No. 740,932; chromonar, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,282,938; clobenfural, which may be prepared as disclosed in British Patent No. 1,160,925; clonitrate, which may be prepared from propanediol according to methods well known to those skilled in the art, e.g., see *Annalen*, 1870, 155, 165; cloricromen, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,452,811; dilazep, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,532,685; dipyridamole, which may be prepared as disclosed in British Patent No. 807,826; droprenilamine, which may be prepared as disclosed in German Patent No. 2,521,113; efloxate, which may be prepared as disclosed in British Patent Nos. 803,372 and 824,547; erythrityl tetranitrate, which may be prepared by nitration of erythritol according to methods well-known to those skilled in the art; etafenone, which may be prepared as disclosed in German Patent No. 1,265,758; fendiline, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,262,977; floredil, which may be prepared as disclosed in German Patent No. 2,020,464; ganglefene, which may be prepared as disclosed in U.S.S.R. Patent No. 115,905; hexestrol, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 2,357,985; hexobendine, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,267,103; itramin tosylate, which may be prepared as disclosed in Swedish Patent No. 168,308; khellin, which may be prepared as disclosed in Baxter et al., Journal of

the Chemical Society, 1949, S 30; lidoflazine, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,267,104; mannitol hexanitrate, which may be prepared by the nitration of mannitol according to methods well-known to those skilled in the art; medibazine, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,119,826; nitroglycerin; pentaerythritol tetranitrate, which may be prepared by the nitration of pentaerythritol according to methods well-known to those skilled in the art; pentrinitrol, which may be prepared as disclosed in German Patent No. 638,422-3; perhexilline, which may be prepared as disclosed above; pimefylline, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,350,400; prenylamine, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,152,173; propatyl nitrate, which may be prepared as disclosed in French Patent No. 1,103,113; trapidil, which may be prepared as disclosed in East German Patent No. 55,956; tricromyl, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 2,769,015; trimetazidine, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,262,852; trolnitrate phosphate, which may be prepared by nitration of triethanolamine followed by precipitation with phosphoric acid according to methods well-known to those skilled in the art; visnadine, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent Nos. 2,816,118 and 2,980,699. The disclosures of all such U.S. patents are incorporated herein by reference.

Peripheral vasodilators within the scope of this invention include, but are not limited to: aluminum nicotinate, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 2,970,082; bamethan, which may be prepared as disclosed in Corrigan et al., Journal of the American Chemical Society, 1945, 67, 1894; bencyclane, which may be prepared as disclosed above; betahistine, which may be prepared as disclosed in Walter et al.; Journal of the American Chemical Society, 1941, 63, 2771; bradykinin, which may be prepared as disclosed in Hamburg et al., Arch. Biochem. Biophys., 1958, 76, 252; brovincamine, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,146,643; bufeniode, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,542,870; buflomedil, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,895,030; butalamine, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,338,899; cetiedil, which may be prepared as disclosed in French Patent Nos. 1,460,571; ciclonicate, which may be prepared as disclosed in German Patent No. 1,910,481; cinepazide, which may be prepared as disclosed in Belgian Patent No. 730,345; cinnarizine, which may be prepared as disclosed above; cyclandelate, which may be prepared as disclosed above; diisopropylamine dichloroacetate, which

may be prepared as disclosed above; eledoisin, which may be prepared as disclosed in British Patent No. 984,810; fenoxedil, which may be prepared as disclosed above; flunarizine, which may be prepared as disclosed above; hepronicate, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,384,642; ifenprodil, which may be prepared as disclosed above; iloprost, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,692,464; inositol niacinate, which may be prepared as disclosed in Badgett et al., Journal of the American Chemical Society, 1947, 69, 2907; isoxsuprine, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,056,836; kallidin, which may be prepared as disclosed in *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1961, 6, 210; kallikrein, which may be prepared as disclosed in German Patent No. 1,102,973; moxisylyte, which may be prepared as disclosed in German Patent No. 905,738; nafronyl, which may be prepared as disclosed above; nicametate, which may be prepared as disclosed above; nicergoline, which may be prepared as disclosed above; nicofuranose, which may be prepared as disclosed in Swiss Patent No. 366,523; nylidrin, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent Nos. 2,661,372 and 2,661,373; pentifylline, which may be prepared as disclosed above; pentoxifylline, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,422,107; piribedil, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,299,067; prostaglandin E_1, which may be prepared by any of the methods referenced in the Merck Index, Twelfth Edition, Budaveri, Ed., New Jersey, 1996, p. 1353; suloctidil, which may be prepared as disclosed in German Patent No. 2,334,404; tolazoline, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 2,161,938; and xanthinol niacinate, which may be prepared as disclosed in German Patent No. 1,102,750 or Korbonits et al., Acta. Pharm. Hung., 1968, 38, 98. The disclosures of all such U.S. patents are incorporated herein by reference.

The term "diuretic," within the scope of this invention, is meant to include diuretic benzothiadiazine derivatives, diuretic organomercurials, diuretic purines, diuretic steroids, diuretic sulfonamide derivatives, diuretic uracils and other diuretics such as amanozine, which may be prepared as disclosed in Austrian Patent No. 168,063; amiloride, which may be prepared as disclosed in Belgian Patent No. 639,386; arbutin, which may be prepared as disclosed in Tschitschibabin, Annalen, 1930, 479, 303; chlorazanil, which may be prepared as disclosed in Austrian Patent No. 168,063; ethacrynic acid, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,255,241; etozolin, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No.

3,072,653; hydracarbazine, which may be prepared as disclosed in British Patent No. 856,409; isosorbide, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,160,641; mannitol; metochalcone, which may be prepared as disclosed in Freudenberg et al., Ber., 1957, 90, 957; muzollimine, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,018,890; perhexiline, which may be prepared as disclosed above; ticrynafen, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,758,506; triamterene which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,081,230; and urea. The disclosures of all such U.S. patents are incorporated herein by reference.

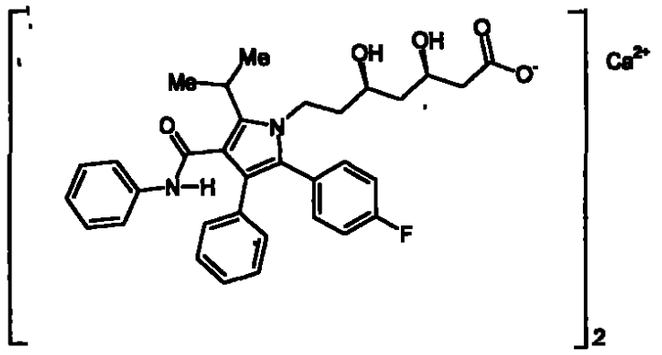
Diuretic benzothiadiazine derivatives within the scope of this invention include, but are not limited to: althiazide, which may be prepared as disclosed in British Patent No. 902,658; bendroflumethiazide, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,265,573; benzthiazide, McManus et al., 136th Am. Soc. Meeting (Atlantic City, September 1959), Abstract of papers, pp 13-O; benzylhydrochlorothiazide, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,108,097; buthiazide, which may be prepared as disclosed in British Patent Nos. 861,367 and 885,078; chlorothiazide, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent Nos. 2,809,194 and 2,937,169; chlorthalidone, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,055,904; cyclopenthiazide, which may be prepared as disclosed in Belgian Patent No. 587,225; cyclothiazide, which may be prepared as disclosed in Whitehead et al., Journal of Organic Chemistry, 1961, 26, 2814; epithiazide, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,009,911; ethiazide, which may be prepared as disclosed in British Patent No. 861,367; fenquizone, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,870,720; indapamide, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,565,911; hydrochlorothiazide, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,164,588; hydroflumethiazide, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,254,076; methyclothiazide, which may be prepared as disclosed in Close et al., Journal of the American Chemical Society, 1960, 82, 1132; meticrane, which may be prepared as disclosed in French Patent Nos. M2790 and 1,365,504; metolazone, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,360,518; paraflutizide, which may be prepared as disclosed in Belgian Patent No. 620,829; polythiazide, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,009,911; quinethazone, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 2,976,289; teclothiazide,

which may be prepared as disclosed in Close et al., Journal of the American Chemical Society, 1960, 82, 1132; and trichlormethiazide, which may be prepared as disicosed in deStevens et al., Experientia, 1960, 16, 113. The disclosures of all such U.S. patents are incorporated herein by reference.

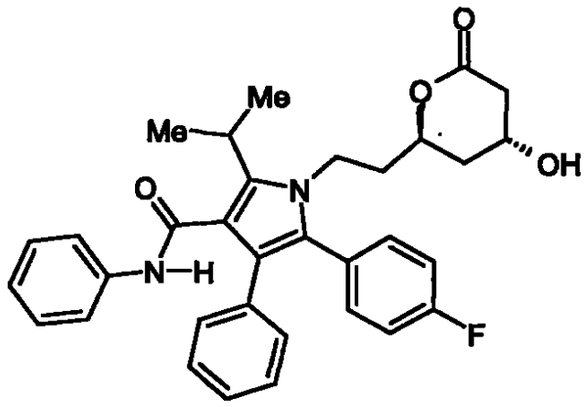
Diuretic sulfonamide derivatives within the scope of this invention include, but are not limited to: acetazolamide, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 2,980,679; ambuside, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,188,329; azosemide, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,665,002; bumetanide, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,634,583; butazolamide, which may be prepared as disclosed in British Patent No. 769,757; chloraminophenamide, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent Nos. 2,809,194, 2,965,655 and 2,965,656; clofenamide, which may be prepared as disclosed in Olivier, Rec. Trav. Chim., 1918, 37, 307; clopamide, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,459,756; clorexolone, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,183,243; disulfamide, which may be prepared as disclosed in British Patent No. 851,287; ethoxolamide, which may be prepared as disclosed in British Patent No. 795,174; furosemide, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,058,882; mefruside, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,356,692; methazolamide, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 2,783,241; piretanide, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,010,273; torasemide, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,018,929; tripamide, which may be prepared as disclosed in Japanese Patent No. 73 05,585; and xipamide, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,567,777. The disclosures of all such U.S. patents are incorporated herein by reference.

The conversion of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) to mevalonate is an early and rate-limiting step in the cholesterol biosynthetic pathway. This step is catalyzed by the enzyme HMG-CoA reductase. Statins inhibit HMG-CoA reductase from catalyzing this conversion. The following paragraphs describe exemplary statins.

Atorvastatin calcium (i.e., atorvastatin hemicalcium), disclosed in U.S. Patent No. 5,273,995, which is incorporated herein by reference, is currently sold as Lipitor® and has the formula



Atorvastatin calcium is a selective, competitive inhibitor of HMG-CoA. As such, atorvastatin calcium is a potent lipid lowering compound. The free carboxylic acid form of atorvastatin exists predominantly as the lactone of the formula



and is disclosed in U.S. Patent No. 4,681,893, which is incorporated herein by reference.

Statins include such compounds as rosuvastatin disclosed in U.S. RE37,314 E, pitivastatin disclosed in EP 304063 B1 and US 5,011,930, simvastatin, disclosed in U.S. 4,444,784, which is incorporated herein by reference; pravastatin, disclosed in U.S. 4,346,227 which is incorporated herein by reference; cerivastatin, disclosed in U.S. 5,502,199, which is incorporated herein by reference; mevastatin, disclosed in U.S. 3,983,140, which is incorporated herein by reference; velostatin, disclosed in U.S. 4,448,784 and U.S. 4,450,171, both of which are incorporated herein by reference; fluvastatin, disclosed in U.S. 4,739,073, which is incorporated herein by reference; compactin, disclosed in U.S. 4,804,770, which is incorporated herein by reference; lovastatin, disclosed in U.S. 4,231,938, which is incorporated herein by reference; dalvastatin, disclosed in European Patent Application Publication No.

738510 A2; fluindostatin, disclosed in European Patent Application Publication No. 363934 A1; atorvastatin, disclosed in U.S. Patent No. 4,681,893, which is incorporated herein by reference; atorvastatin calcium (which is the hemicalcium salt of atorvastatin), disclosed in U.S. Patent No. 5,273,995, which is incorporated herein by reference; and dihydrocompactin, disclosed in U.S. 4,450,171, which is incorporated herein by reference.

Given the positive correlation between lipid modulation and lipid fraction modulation in blood with the development of various disease/conditions such as cardiovascular, cerebral vascular and peripheral vascular diseases, the compounds/combinations of this invention and the salts of such compounds, by virtue of their pharmacologic action, are useful for the prevention, arrestment and/or treatment of disease states/conditions as described above. These include cardiovascular disorders (e.g., angina, cardiac ischemia and myocardial infarction) and complications due to cardiovascular disease. In particular, given the correlation between HDL modulation and the disease/conditions described above the CETP compounds described herein and combinations thereof by virtue of their HDL modulating pharmacologic action (e.g., HDL elevation) are useful for the prevention, arrestment and/or treatment of the disease states/conditions as described above.

The utility of the compounds/combinations of the invention and the salts of such compounds as medical agents in the treatment of the above described disease/conditions in mammals (e.g. humans, male or female) is demonstrated by the activity of the compounds of this invention in conventional assays (e.g., *in vivo* assays, *in vitro* assays) known to those skilled in the art including those described herein. In particular, the PLASMA LIPIDS ASSAY described below may be used to determine the level of HDL modulation for a given compound/combination and thus its therapeutic impact for the disease/conditions described above. Such assays also provide a means whereby the activities of the compounds/combinations of this invention and the salts of such compounds (or the other agents described herein) can be compared to each other and with the activities of other known compounds. The results of these comparisons are useful for determining dosage levels in mammals, including humans, for the treatment of such diseases. For example, the characterization of the impact of of the compounds/combinations of this invention and the salts of such compounds (or the other agents described herein) on various lipid fractions can be determined by methods known in the art as are described in

Methods in Enzymology, Vol. 129: Plasma Lipoproteins, Pt. B: Characterization, Cell Biology, and Metabolism. Albers, John J.; Segrest, Jere P.; Editors. USA. (1986), (Academic Press, Orlando, Fla.) and Methods in Enzymology, Vol. 128: Plasma Lipoproteins, Pt. A: Preparation, Structure, and Molecular Biology. Segrest, Jere P.; Albers, John J.; Editors. USA. (1986), 992 pp. (Academic Press, Orlando, Fla.). In particular, the PLASMA LIPIDS ASSAY described below may be used to determine the level of HDL modulation for a given compound/combination and thus its therapeutic impact for the disease/conditions described above.

The following are exemplary assays.

CETP *IN VITRO* ASSSAY

The following is a brief description of the assay of cholesteryl ester transfer in human plasma (*in vitro*) and animal plasma (*ex vivo*): CETP activity in the presence or absence of drug is assayed by determining the transfer of ^{3}H-labeled cholesteryl oleate (CO) from exogenous tracer HDL to the nonHDL lipoprotein fraction in human plasma, or from ^{3}H-labeled LDL to the HDL fraction in transgenic mouse plasma. Labeled human lipoprotein substrates are prepared similarly to the method described by Morton in which the endogenous CETP activity in plasma is employed to transfer ^{3}H-CO from phospholipid liposomes to all the lipoprotein fractions in plasma. ^{3}H-labeled LDL and HDL are subsequently isolated by sequential ultracentrifugation at the density cuts of 1.019-1.063 and 1.10-1.21 g/ml, respectively. For the activity assay, ^{3}H-labeled lipoprotein is added to plasma at 10-25 nmoles CO/ml and the samples incubated at 37° C for 2.5-3 hrs. Non-HDL lipoproteins are then precipitated by the addition of an equal volume of 20% (wt/vol) polyethylene glycol 8000 (Dias). The samples are centrifuged 750 g x 20 minutes and the radioactivity contained in the HDL containing supernatant determined by liquid scintillation. Introducing varying quantities of the compounds of this invention as a solution in dimethylsulfoxide to human plasma, before addition of the radiolabeled cholesteryl oleate, and comparing the relative amounts of radiolabel transferred allows relative cholesteryl ester transfer inhibitory activities to be determined.

CETP IN VIVO ASSSAY

Activity of these compounds *in vivo* can be determined by the amount of agent required to be administered, relative to control, to inhibit cholesteryl ester transfer activity by 50% at various time points *ex vivo* or to elevate HDL cholesterol

by a given percentage in a CETP-containing animal species. Transgenic mice expressing both human CETP and human apolipoprotein AI (Charles River, Boston, MA) may be used to assess compounds *in vivo*. The compounds to be examined are administered by oral gavage in an emulsion vehicle containing olive oil and sodium taurocholate. Blood is taken from mice retroorbitally before dosing. At various times after dosing, ranging from 4h to 24h, the animals are sacrificed, blood obtained by heart puncture, and lipid parameters measured, including total cholesterol, HDL and LDL cholesterol, and triglycerides. CETP activity is determined by a method similar to that described above except that ^{3}H-cholesteryl oleate containing LDL is used as the donor source as opposed to HDL. The values obtained for lipids and transfer activity are compared to those obtained prior to dosing and/or to those from mice receiving vehicle alone.

PLASMA LIPIDS ASSAY

The activity of these compounds may also be demonstrated by determining the amount of agent required to alter plasma lipid levels, for example HDL cholesterol levels, LDL cholesterol levels, VLDL cholesterol levels or triglycerides, in the plasma of certain mammals, for example marmosets that possess CETP activity and a plasma lipoprotein profile similar to that of humans (Crook et al. Arteriosclerosis 10, 625, 1990). Adult marmosets are assigned to treatment groups so that each group has a similar mean ±SD for total, HDL, and/or LDL plasma cholesterol concentrations. After group assignment, marmosets are dosed daily with compound as a dietary admix or by intragastric intubation for from one to eight days. Control marmosets receive only the dosing vehicle. Plasma total, LDL, VLDL and HDL cholesterol values can be determined at any point during the study by obtaining blood from an antecubital vein and separating plasma lipoproteins into their individual subclasses by density gradient centrifugation, and by measuring cholesterol concentration as previously described (Crook et al. Arteriosclerosis 10, 625, 1990).

Conventional clinical designs and methods of modifying those clinical protocols to facilitate the testing of the compounds/combinations of this invention and the salts of such compounds (or the other agents described herein) for the various disease/conditions described above are known to those skilled in the art.

For example, in such clinical studies levels of atherosclerotic plaque can be measured by various imaging techniques e.g., intracardiac ultrasound (ICE),

quantitative coronary angiography, intravascular ultrasound (IVUS) including coronary intravascular ultrasound, corotid intimal medial thickness (CIMT) measurement, magnetic resonance imaging (MRI), magnetic resonance coronary angiography, flow-mediated dilatation, positron emission tomography, multislice computed tomography, electron beam computed tomography (EBT), mechanical multi-slice spiral CT (MSCT), echo cardiography, coronary angiography, radiography and radionucleotide imaging.

These imaging techniques and the interpretation of them are known and are further described in for example, "Measurement of Subclinical Atherosclerosis:beyond risk factor assessment", Current Opinion in Lipidology 13, 595-603 (2002); "A Comparison of Intravascular, Ultrasound With Coronary Angiography for Evaluation of Transplant Coronary Disease in Pediatric Heart Transplant Recipients", Journal of Heart & Lung Transplantation 22, 44-49 (2003); and "Assessment of Calcium Scoring Performance in Cardiac Computed Tomography", European Radiology 13, 484-97 (2003).

The compounds of the present invention are generally administered in the form of a pharmaceutical composition comprising at least one of the compounds of this invention together with a pharmaceutically acceptable vehicle, carrier or diluent. Thus, the compounds of this invention can be administered either individually or together in any conventional oral, parenteral or transdermal dosage form.

For oral administration a pharmaceutical composition can take the form of solutions, suspensions, tablets, pills, capsules, powders, and the like. Tablets containing various excipients such as sodium citrate, calcium carbonate and calcium phosphate are employed along with various disintegrants such as starch and preferably potato or tapioca starch and certain complex silicates, together with binding agents such as polyvinylpyrrolidone, sucrose, gelatin and acacia. Additionally, lubricating agents such as magnesium stearate, sodium lauryl sulfate and talc are often very useful for tabletting purposes. Solid compositions of a similar type are also employed as fillers in soft and hard-filled gelatin capsules; preferred materials in this connection also include lactose or milk sugar as well as high molecular weight polyethylene glycols. When aqueous suspensions and/or elixirs are desired for oral administration, the compounds of this invention can be combined with various sweetening agents, flavoring agents, coloring agents, emulsifying agents

and/or suspending agents, as well as such diluents as water, ethanol, propylene glycol, glycerin and various like combinations thereof.

The combinations of this invention may also be administered in a controlled release formulation such as a slow release or a fast release formulation. Such controlled release formulations of the combination of this invention may be prepared using methods well known to those skilled in the art. The method of administration will be determined by the attendant physician or other person skilled in the art after an evaluation of the subject's condition and requirements. The generally preferred formulation of amlodipine is Norvasc®.

Many of the CETP inhibitors of this invention are poorly soluble and a dosage form that increases solubility facilitates the administration of such compounds. One such dosage form is a dosage form comprising (1) a solid amorphous dispersion comprising a cholesteryl ester transfer protein (CETP) inhibitor and an acidic concentration-enhancing polymer; and (2) an acid-sensitive HMG-CoA reductase inhibitor. This dosage form is more fully described in U.S. provisional application serial no. 60/435345 filed on December 20, 2002 and entitled "Dosage Forms Comprising a CETP Inhibitor and an HMG-CoA Reductase Inhibitor" the specification of which is hereby incorporated by reference.

The compounds of this invention either alone or in combination with each other or other compounds generally will be administered in a convenient formulation. The following formulation examples only are illustrative and are not intended to limit the scope of the present invention.

Combination tablets of amlodipine besylate, torcetrapib, and atorvastatin hemicalcium were prepared at a scale of ~1kg according to the procedure immediately following the Table. The doses prepared and the composition of the tablets are detailed in the following Table.

TABLE

Strength		30/5/2.5		90/40/10		120/80/10	
Component	Individual w/w	mg/tab	w/w	mg/tab	w/w	mg/tab	w/w
1. CP-529,515 25% SDD	60.00%	120.000	35.37%	360.000	27.40%	480.000	26.26%
2. Microcrystalline Cellulose	14.75%	29.500	8.70%	88.500	6.74%	118.000	6.46%
3. Crospovidone	10.00%	20.000	5.90%	60.000	4.57%	80.000	4.38%
4. Magnesium Stearate	.25%	0.500	0.15%	1.500	0.11%	2.000	0.11%
5. Calcium Phosphate, Dibasic, Anhydrous	14.75%	29.500	8.70%	88.500	6.74%	118.000	6.46%
6. Magnesium Stearate	0.250%	0.500	0.15%	1.500	0.11%	2.000	0.11%
Subtotal	100.00%	200.000	58.96%	600.000	45.67%	800.000	43.77%
7. Atorvastatin Calcium	13.836%	5.427	1.60%	43.415	3.30%	86.829	4.75%
8. Calcium Carbonate	42.253%	16.573	4.89%	132.583	10.09%	265.163	14.51%
9. Croscarmellose Sodium	3.819%	1.498	0.44%	11.983	0.91%	23.967	1.31%
10. Microcrystalline Cellulose	17.656%	6.925	2.04%	55.402	4.22%	110.802	6.06%
11. Polysorbate 80	0.510%	0.200	0.06%	1.600	0.12%	3.201	0.18%
12. Hydroxypropyl Cellulose	2.555%	1.002	0.30%	8.017	0.61%	16.034	0.88%
13. Starch, Pregelatinized, 1500 Corn	19.121%	7.500	2.21%	59.999	4.57%	119.996	6.57%
14. Magnesium Stearate	0.250%	0.098	0.03%	0.784	0.06%	1.569	0.09%
Subtotal	100.000%	39.223	11.56%	313.784	23.88%	627.560	34.34%
15. Amlodipine Besylate	3.47%	3.470	1.02%	13.880	1.06%	13.880	0.76%
16. Microcrystalline Cellulose	62.03%	62.030	18.29%	248.120	18.89%	248.120	13.58%
17. Sodium Starch Glycolate	2.00%	2.000	0.59%	8.000	0.61%	8.000	0.44%
18. Calcium Phosphate, Dibasic, Anhydrous	31.50%	31.500	9.28%	126.000	9.59%	126.000	6.89%
19. Magnesium Stearate	1.00%	1.000	0.29%	4.000	0.30%	4.000	0.22%
Subtotal	100.00%	100.000	29.48%	400.000	30.45%	400.000	21.89%
TOTAL		339.223	100.00%	1313.784	100.00%	1827.560	100.00%

A separate granulation or blend of each active component was prepared initially and these three powder mixtures were combined in different proportions to provide the desired dose combinations.

The atorvastatin hemicalcium granulation was prepared by making a solution of the hydroxypropyl cellulose and polysorbate 80 in water. The remaining components (except magnesium stearate) were then charged to a fluid bed granulator and wet-granulated with the binder solution by fluidizing them in a warm air stream (30-60C) while spraying the binder solution onto the powders in the granulator. After all the binder solution had been sprayed the granules were dried in the fluidized bed, and milled to remove any large (>1mm) agglomerates. The granules were lubricated by blending them with magnesium stearate.

A dispersion of torcetrapib in the polymer hypromellose (hydroxypropyl methylcellulose) acetate succinate was made by dissolving both components in acetone and spray drying (see U.S. provisional application serial no. 60/435,345) the resulting solution in conventional spray drying equipment. The torcetrapib granulation was made by blending the resulting spray dried dispersion, microcrystalline cellulose, crospovidone, and magnesium stearate together and dry granulating the powder blend by roller compaction. Standard pharmaceutical roller compaction equipment and operating conditions were used. The resulting compacted ribbons were milled to produce granules suitable for further processing. The calcium phosphate and magnesium stearate were added and blended with the granules to create the final lubricated torcetrapib blend.

The amlodipine besylate was simply blended with its excipients to produce a lubricated amlodipine powder blend.

The three active granulations/blends were blended together in the desired proportions using a low-shear twin-shell blender and tableted using a single punch eccentric tablet press.

Administration of the compounds of this invention can be via any method which delivers a compound of this invention systemically and/or locally. These methods include oral routes, parenteral, intraduodenal routes, etc. Generally, the compounds of this invention are administered orally, but parenteral administration (e.g., intravenous, intramuscular, subcutaneous or intramedullary) may be utilized,

for example, where oral administration is inappropriate for the target or where the patient is unable to ingest the drug.

These methods and combinations are useful depending on the indication/condition to treat mammals including humans. In addition, they are useful to advantageously and/or selectively treat a variety of patient subgroups including males, females, the elderly (>60), infants (<2), pediatrics, diabetics (Type I and/or II), patients without a history of coronary events (i.e. primary prevention), patients who have had at least one coronary event (i.e., secondary prevention), patients who have had a cerebrovascular event (e.g., stroke or transient ischemic event), patients with total cholesterol above 250, patients with total cholesterol above 200, patients with total cholesterol below 200, patients with HDL <30/40/50/60, patients with high HDL, different ethnic subpopulations (*africans, turkish, hispanics, asians*), woman ± HRT (pre/post menopausal), smokers, patients with low HDL due to diet, patients with secondary reductions in HDL due to other medications (e.g., androgen agonists), patients with peripheral vascular disease, patients with normal HDL-C e.g., between 40 and 60 mg/dec, stroke patients without a history of coronary heart disease (with or without abnormal cholesterol levels), patients with metabolic syndrome, patients with the apo-E4 allele, patients with BMI greater than 30, and obese patients.

In general an amount of a compound(s)/combination(s) of this invention is used that is sufficient to achieve the therapeutic effect desired (e.g., HDL elevation). The amount will, of course, be dependent on the subject being treated, on the severity of the affliction, on the manner of administration and on the judgement of the *prescribing physician.*

In general an effective dosage for the CETP inhibitors of this invention, their prodrugs and the salts of such compounds and progrugs is in the range of about 0.01 to about 100 mg/kg/day, preferably about 0.1 to about 5 mg/kg/day.

An especially preferred dosage of [2R,4S]-4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester (torcetrapib) is about 15mg per day to about 240 mg per day, preferably about 30 mg per day to about 120 mg per day. The dosage may be administered in single or multiple dosages (e.g., bid).

A dosage of the combination pharmaceutical agents (e.g., antihypertensive agents, statins) to be used in conjunction with the CETP inhibitors is used that is effective for the indication being treated.

For example, typically an effective dosage for HMG-CoA reductase inhibitors is in the range of about 0.01 to about 100 mg/kg/day.

For example, typically an effective dosage for atorvastatin calcium (known as atorvastatin hemicalcium or LIPITOR) or other salts of atorvastatin is about 10 mg to about 80 mg per day (e.g., 10mg, 20mg, 40mg 80mg).

For example, typically an effective dosage for antihypertensives is in the range of about 0.01 to about 100 mg/kg/day.

For example, typically an effective dosage of amlodipine or a pharmaceutically acceptable salt thereof (e.g., amlodipine besylate, amlodipine mesylate) is in the range of about 5 mg to about 10 mg per day.

An exemplary dosage for the triple combination of amlodipine and a pharmaceutically acceptable salt thereof (e.g., amlodipine besylate)/atorvastatin and a pharmaceutically acceptable salt thereof (e.g., atorvastatin hemicalcium)/ and [2R,4S]-4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester (torcetrapib) is in the range of 5-10mg per day/10-80mg per day/30-120mg per day.

For purposes of parenteral administration, solutions in sesame or peanut oil or in aqueous propylene glycol can be employed, as well as sterile aqueous solutions of the corresponding water-soluble salts. Such aqueous solutions may be suitably buffered, if necessary, and the liquid diluent first rendered isotonic with sufficient saline or glucose. These aqueous solutions are especially suitable for intravenous, intramuscular, subcutaneous and intraperitoneal injection purposes. In this connection, the sterile aqueous media employed are all readily obtainable by standard techniques well-known to those skilled in the art.

Methods of preparing various pharmaceutical compositions with a certain amount of active ingredient are known, or will be apparent in light of this disclosure, to those skilled in this art. For examples, see Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easter, Pa., 15th Edition (1975).

Pharmaceutical compositions according to the invention may contain 0.1%-95% of the compound(s) of this invention, preferably 1%-70%. In any event, the composition or formulation to be administered will contain a quantity of a compound(s) according to the invention in an amount effective to treat the condition or disease of the subject being treated.

Since the present invention relates to the treatment of diseases and conditions with a combination of active ingredients which may be administered separately, the invention also relates to combining separate pharmaceutical compositions in kit form. The kit includes two separate pharmaceutical compositions: amlodipine or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof and a statin or a pharmaceutically acceptable salt thereof in association. The kit can include an exemplary container means for containing the separate compositions such as a divided bottle or a divided foil packet, however, the separate compositions may also be contained within a single, undivided container. Typically the kit includes directions for the administration of the separate components. The kit form is particularly advantageous when the separate components are preferably administered in different dosage forms (e.g., oral and parenteral), are administered at different dosage intervals, or when titration of the individual components of the combination is desired by the prescribing physician.

An example of such a kit is so-called blister pack. Blister packs are well known in the packaging industry and are being widely used for the packaging of pharmaceutical unit dosage forms (tablets, capsules, and the like). Blister packs generally consist of a sheet of relatively stiff material covered with a foil of a preferably transparent plastic material. During the packaging process recesses are formed in the plastic foil. The recesses have the size and shape of the tablets or capsules to be packed. Next, the tablets or capsules are placed in the recesses and the sheet of relatively stiff material is sealed against the plastic foil at the fact of the foil whichis opposite from the direction in which the recesses were formed. As a result, the tablets or capsules are sealed in the recesses between the plastic foil and the sheet. Preferably the strength of the sheet is such that the tablets or capsules can be removed from the blister pack by manually applying pressure on the recesses whereby an opening is formed in the sheet at the place of the recess. The tablet or capsule can then be removed via said opening.

It may be desirable to provide a memory aid on the kit, e.g., in the form of numbers next to the tablets or capsules whereby the numbers correspond with the days of the regimen which the tablets or capsules so specified should be ingested. Another example of such a memory aid is a calendar printed on the card, e.g., Another example of such a memory aid is a calendar printed on the card, e.g., as follows "First Week, Monday, Tuesday, ...etc.... Second Week, Monday, Tuesday,..."

etc. Other variations of memory aids will be readily apparent. A "daily dose" can be a single tablet or capsule or several pills or capsules to be taken on a given day. Also, a daily dose of Formula I compound can consist of one tablet or capsule while a daily dose of the second compound can consist of several tablets or capsules, and vice versa. The memory aid should reflect this.

In another specific embodiment of the invention, a dispenser designed to dispense the daily doses one at a time in the order of their intended use is provided. Preferably, the dispenser is equipped with a memory-aid, so as to further facilitate compliance with the regimen. An example of such a memory-aid is a mechanical counter which indicates the number of daily doses that has been dispensed. Another example of such a memory-aid is a battery-powered micro-chip memory coupled with a liquid crystal readout, or audible reminder signal which, for example, reads out the date that the last daily dose has been taken and/or reminds one when the next dose is to be taken.

It should be understood that the invention is not limited to the particular embodiments described herein, but that various changes and modifications may be made without departing from the spirit and scope of this novel concept as defined by the following claims.

CLAIMS

1. A method of treating a disorder or condition selected from cerebrovascular disease, coronary artery disease, ventricular dysfunction, cardiac arrhythmia, pulmonary vascular disease, reno-vascular disease, renal disease, splanchnic vascular disease, vascular hemostatic disease, diabetes, inflammatory disease, autoimmune disorders and other systemic disease indications, immune function modulation, pulmonary disease, anti-oxidant disease, sexual dysfunction, cognitive dysfunction, schistosomiasis and cancer in a mammal, comprising administering to said mammal a therapeutically effective amount of a cholesteryl ester transfer protein (CETP) inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof; optionally in combination with an HMG CoA reductase inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in amounts that render the active agents effective in the treatment of said disorder or condition.

2. A method of treating a disorder or condition selected from cerebrovascular disease, coronary artery disease, ventricular dysfunction, cardiac arrhythmia, pulmonary vascular disease, reno-vascular disease, renal disease, splanchnic vascular disease, vascular hemostatic disease, diabetes, inflammatory disease, autoimmune disorders and other systemic disease indications, immune function modulation, pulmonary disease, anti-oxidant disease, sexual dysfunction, cognitive dysfunction, schistosomiasis and cancer in a mammal comprising administering to said mammal a cholesteryl ester transfer protein (CETP) inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and an antihypertensive agent or a pharmaceutically acceptable salt thereof, optionally in combination with an HMG CoA reductase inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in amounts that render the active agents effective in the treatment of said disorder or condition.

3. A method according to claim 1 or 2 wherein cerebrovascular disease is selected from the group consisting of ischemic attacks, ischemic stroke, acute stroke, hemorrhagic stroke, neurologic deficits post-stroke, or wherein the treatment would shorten recovery time after stroke and provide thrombolytic therapy for stroke.

4. A method according to claim 1 or 2 wherein coronary artery disease is selected from the group consisting of atherosclerotic plaque, vulnerable plaque, vulnerable plaque area, arterial calcification, increased coronary artery calcium score, dysfunctional vascular reactivity, vasodilation disorders, coronary artery spasm, first myocardial infarction, myocardia re-infarction, ischemic cardiomyopathy, stent

restenosis, PTCA restenosis, arterial restenosis, coronary bypass graft restenosis, vascular bypass restenosis, decreased exercise treadmill time, exertional dyspnea, decreased exercise capacity, silent ischemia, increased severity and frequency of ischemic symptoms, reperfusion after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction.

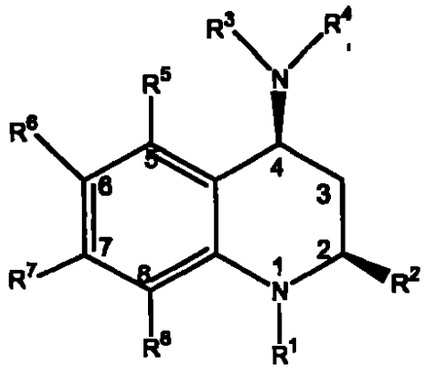
5. A method according to claim 1, wherein immune function disease is selected from the group consisting of transplant vasculopathy, solid organ transplant rejection, transplant rejection, impaired toxin sequestration/removal, elevated levels of CXC chemokines, interleukins including interleukin-1, 6 and 8, neutrophil-activating protein-2 (NAP-2), melanoma growth stimulatory activity protein (MGSA), elevated levels of CC chemokines, RANTES, MIP-1 alpha and beta, MCP-1, -2, -3, -4, -5 Eotaxin-1, -2, -3, C-reactive protein including highly sensitive C-reactive protein and TNFalpha.

6. A method according to claim 1 or 2 wherein plasma small dense LDL, oxidized LDL, VLDL, apo(a) or Lp(a)) are reduced or pre-beta HDL, HDL-1,-2 and 3 particles are increased.

7. A method according to claim 1 or 2 wherein diabetes is selected from the group consisting of type II diabetes, Syndrome X, Metabolic syndrome, lipid disorders associated with insulin resistance, non-insulin dependent diabetes, microvascular diabetic complications, reduced nerve conduction velocity, reduced or loss of vision, diabetic retinopathy, increased risk of amputation, decreased kidney function, kidney failure, insulin resistance syndrome, pluri-metabolic syndrome, central adiposity (visceral)(upper body), diabetic dyslipidemia, decreased insulin sensitization, diabetic retinopathy/neuropathy, diabetic nephropathy/micro and macro angiopathy and micro/macro albuminuria, diabetic cardiomyopathy, diabetic gastroparesis, increased hemoglobin glycosiation, impaired renal and hepatic function.

8. A method according to claim 1 or 2 wherein cognitive dysfunction is selected from the group consisting of dementia secondary to atherosclerosis, transient cerebral ischemic attacks, neurodegeneration, neuronal deficient, and delayed onset or procession of Alzheimer's disease.

9. A method according to claim 1 or 2 wherein the CETP inhibitor is a compound of formula I



Formula I

or a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or of said prodrug;

wherein R^1 is Y, W-X or W-Y;

wherein W is carbonyl;

X is -O-Y;

wherein Y for each occurrence is independently Z or a fully saturated, partially unsaturated or fully unsaturated one to ten membered straight or branched carbon chain wherein the carbons, other than the connecting carbon, may optionally be replaced with one or two heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen and said carbon is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, said carbon is optionally mono-substituted with hydroxy, said carbon is optionally mono-substituted with oxo, said sulfur is optionally mono- or di-substituted with oxo and said nitrogen is optionally mono-, or di-substituted with oxo;

R^2 is a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated one to six membered straight or branched carbon chain wherein the carbons, other than the connecting carbon, may optionally be replaced with one heteroatom selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen wherein said carbon atoms are optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, said carbon is optionally mono-substituted with oxo said carbon is optionally mono-substituted with hydroxy, said sulfur is optionally mono- or di-substituted with oxo; or said R^2 is a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated three to six membered ring

optionally having one to two heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen;

R^3 is a fully saturated, one or two membered carbon chain wherein said carbon is optionally mono-substituted with oxo, and said carbon chain is mono-substituted with V;

wherein V is a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five to six membered ring optionally having one to three heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen;

wherein said V substituent is optionally mono-, di-, or tri-substituted independently with halo, (C_1-C_2)alkyl, wherein said (C_1-C_2)alkyl substituents are also optionally substituted with from one to five fluorines;

R^4 is acetyl, formyl or (C_1-C_6)alkoxycarbonyl;

R^5 and R^6 are hydrogen;

R^6 and R^7 are independently hydrogen, halo, (C_1-C_2)alkoxy or a saturated (C_1-C_2)alkyl chain wherein said (C_1-C_2)alkyl chain is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with fluorines.

10. A method according to claim 1 or 2 wherein the CETP inhibitor is [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester or a pharmaceutically acceptable salt of said compounds.

11. A pharmaceutical composition comprising:

(a) a cholesteryl ester transfer protein (CETP) inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

(d) an antihypertensive agent or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and

(e) a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

12. A pharmaceutical composition comprising:

(a) a cholesteryl ester transfer protein (CETP) inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

(e) an HMG CoA reductase inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

(f) an antihypertensive agent or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and

(g) a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

13. A pharmaceutical composition according to claim 12 wherein the HMG CoA reductase inhibitor is selected from the group consisting of lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin, glenvastatin, dalvastatin, carvastatin, crilvastatin, bervastatin, cerivastatin, rosuvastatin, pitavastatin, mevastatin, or rivastatin and wherein said antihypertensive agent is a calcium channel blocker, an ACE inhibitor, an A-II antagonist, a diuretic, a beta-adrenergic receptor blocker or an alpha-adrenergic receptor blocker.

14. A pharmaceutical composition according to claim 12 or 13 comprising rosuvastatin or hemicalcium salt of atorvastatin.

15. A method according to claim 11, 12 or 14 wherein said calcium channel blocker is amlodipine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

MÉTODOS DE TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE LA PTEC Y AGENTES ANTIHIPERTENSIVOS

Esta invención se refiere a inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colesterilo (PTEC), a composiciones farmacéuticas que contienen dichos inhibidores, y al uso de dichos inhibidores para tratar ciertas enfermedades/estados, opcionalmente combinados con algunos agentes terapéuticos, por ejemplo, agentes antihipertensivos.

Antecedentes de la Invención

La arteroscleroslis y su enfermedad arterial coronaria (EAC) asociada es la causa principal de mortalidad en el mundo industrializado. A pesar de los intentos de modificar los factores de riesgo secundarios (fumar, obesidad, falta de ejercicio) y el tratamiento de la dislipidemia con la modificación de la dieta y la terapia con fármacos, la enfermedad coronaria (EC) sigue siendo la causa de muerte más común en EE.UU., donde la enfermedad cardiovascular supone 44% de todas las muertes, con 53% de éstas asociadas con la enfermedad coronaria ateroesclerótica.

Se ha mostrado que el riesgo de desarrollar este estado está muy correlacionado con ciertos niveles de lípidos en el plasma. Aunque el C-LDL elevado puede ser la forma de dislipidemia más reconocida, no es en absoluto el único lípido significativo asociado que contribuye a la EC. El C-HDL también es un factor de riesgo conocido para la EC (Gordon, D.J., et al., "High-density Lipoprotein Cholesterol and Cardiovascular Disease", *Circulation*, (1989), 79: 8-15).

Los niveles altos de colesterol LDL y triglicéridos se correlacionan positivamente, mientras que los niveles altos de colesterol HDL se correlacionan negativamente con el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares. Por lo tanto, la dislipidemia no es el único perfil de riesgo para la EC, si no que puede comprender una o más aberraciones de lípidos.

Entre los muchos factores que controlan los niveles en el plasma de estos principios de los que depende la enfermedad, la actividad de la proteína de transferencia de ésteres de colesterilo (PTEC) afecta a los tres. El papel de esta glicoproteína del plasma de 70.000 dalton que se encuentra en una serie de especies animales, incluyendo seres humanos, es transferir el éster de colesterilo y triglicéridos entre partículas de lipoproteínas, incluyendo lipoproteínas de alta densidad (HDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), y quilomicrones. El resultado neto

de la actividad de la PTEC es una disminución del colesterol HDL y un aumento del colesterol LDL. Se cree que este efecto en el perfil de lipoproteínas es proaterogénico, especialmente en sujetos cuyo perfil de lípidos constituye un mayor riesgo para la EC.

La patente de EE.UU. cedida con carácter general nº 6.197.786 (cuya descripción se incorpora aquí como referencia) describe ciertos inhibidores de la PTEC incluyendo el éster etílico del ácido [2R,4S]-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico, también conocido como torcetrapib. Además, se describe que estos inhibidores de la PTEC son útiles para indicaciones tales como aterosclerosis, enfermedad vascular periférica, dislipidemia, hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, trastornos cardiovasculares, angina, isquemia, isquemia cardiaca, apoplejía, infarto de miocardio, lesión por reperfusión, reestenosis angioplásica, hipertensión, complicaciones vasculares de la diabetes, obesidad o endotoxemia.

Además, se expone que los inhibidores de la PTEC son útiles combinados con un segundo compuesto, siendo dicho compuesto un inhibidor de la HMG-CoA-reductasa, un inhibidor de la proteína microsomal transportadora de triglicéridos (MTP)/secreción de ApoB, un activador de PPAR, un inhibidor de la reabsorción de ácidos biliares, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de la síntesis de colesterol, un fibrato, niacina, una resina de intercambio iónico, un antioxidante, un inhibidor de ACAT o un secuestrante de ácidos biliares. Barter, Philip J.; Brewer, H. Bryan; Chapman, M. John; Hennekens, Charles H., Rader, Daniel J.; Tall, Alan R., Hanson Institute and Department of Cardiology (P.J.B.), Royal Adelaide Hospital, Adelaide, Australia, NY, EE.UU. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* (2003), 23(2), 160-167, es una discusión relacionada con los estudios de inhibidores de la PTEC.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a un método (designado el método A) para tratar un trastorno o estado seleccionado de enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial coronaria, hipertensión, disfunción ventricular, arritmia cardiaca, enfermedad vascular pulmonar, enfermedad vascular periférica, enfermedad renovascular, enfermedad renal, enfermedad vascular esplácnica, enfermedad hemostática vascular, diabetes, enfermedad inflamatoria,

trastornos autoinmunes y otras indicaciones de enfermedad sistémica, modulación de la función inmunitaria, enfermedad pulmonar, enfermedad antioxidante, disfunción sexual, disfunción cognitiva, esquistosomiasis y cáncer en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres de colesterilo (PTEC) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable; opcionalmente combinado con un inhibidor de la HMG-CoA-reductasa o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en cantidades que hacen a los agentes activos eficaces en el tratamiento de dicho trastorno o estado.

Otro aspecto de esta invención es un método (designado el método B) para tratar un trastorno o estado seleccionado de enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial coronaria, hipertensión, disfunción ventricular, arritmia cardiaca, enfermedad vascular pulmonar, enfermedad vascular periférica, enfermedad renovascular, enfermedad renal, enfermedad vascular esplácnica, enfermedad hemostática vascular, diabetes, enfermedad inflamatoria, trastornos autoinmunes y otras indicaciones de enfermedad sistémica, modulación de la función inmunitaria, enfermedad pulmonar, enfermedad antioxidante, disfunción sexual, disfunción cognitiva, esquistosomiasis y cáncer en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero un inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres de colesterilo (PTEC) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable; y un agente antihipertensivo o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, opcionalmente combinado con un inhibidor de la HMG-CoA-reductasa o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en cantidades que hacen a los agentes activos eficaces para tratar dicho trastorno o estado.

Un método preferido de acuerdo con los métodos A o B es en el que la enfermedad cerebrovascular se selecciona del grupo que consta de ataques isquémicos, apoplejía aguda, apoplejía hemorrágica, deficiencia neurológica después de apoplejía, en el que el tratamiento reducirá el tiempo de recuperación después de la apoplejía y proporcionará terapia trombolítica para la apoplejía.

Un método preferido de acuerdo con los métodos A o B, es en el que la enfermedad arterial coronaria se selecciona del grupo que consta de placa ateroesclerótica, placa vulnerable, zona de placa vulnerable, calcificación arterial, aumento del valor de calcio de la arteria coronaria, reactividad

vascular disfuncional, trastornos de vasodilatación, espasmo arterial coronario, primer infarto de miocardio, reinfarto de miocardio, cardiomiopatía isquémica, reestenosis del stent, reestenosis de ACTP, reestenosis arterial, reestenosis de injerto de bypass coronario, reestenosis de bypass vascular, disminución del tiempo de ejercicio en el tapiz rodante, angina de pecho/dolor de pecho, disnea de esfuerzo, disminución de la capacidad de ejercicio, isquemia, isquemia silenciosa, aumento de la gravedad y frecuencia de los síntomas isquémicos, reperfusión después de terapia trombolítica para el infarto de miocardio agudo.

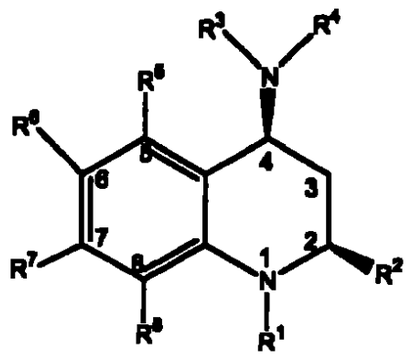
Un método preferido de acuerdo con el método B, es en el que la hipertensión se selecciona del grupo que consta de trastornos de lípidos con hipertensión, hipertensión sistólica e hipertensión diastólica.

Un método preferido de acuerdo con los métodos A o B, es en el que se reducen las LDL densas y pequeñas, LDL oxidadas, VLDL, apo(a) o Lp(a) en el plasma, o se aumentan las partículas de pre-beta HDL, HDL-1, -2 y 3.

Un método preferido de acuerdo con los métodos A o B, es en el que la diabetes se selecciona del grupo que consta de diabetes de tipo II, Síndrome X, síndrome metabólico, trastornos de lípidos asociados con resistencia a insulina, diabetes no dependiente de insulina, complicaciones diabéticas microvasculares, reducción de la velocidad de conducción del nervio, reducción o pérdida de visión, retinopatía diabética, aumento del riesgo de amputación, disminución de la función renal, insuficiencia renal, síndrome metabólico, síndrome de resistencia a insulina, síndrome plurimetabólico, adiposidad central (visceral, parte superior del cuerpo), dislipidemia diabética, disminución de la sensibilización a insulina, retinopatía diabética/neuropatía, nefropatía diabética/micro y macro angiopatía, y micro/macro albuminuria, dislipidemia, cardiomiopatía diabética, gastroparesia diabética, obesidad, aumento de la glicosilación de hemoglobina, función renal y hepática dañada.

Un método preferido de acuerdo con los métodos A o B, es en el que la disfunción cognitiva se selecciona del grupo que consta de demencia secundaria a la aterosclerosis, ataques isquémicos cerebrales transitorios, neurodegeneración, deficiencia neuronal, y aparición retardada o avance de la enfermedad de Alzheimer.

Un método preferido de acuerdo con los métodos A o B, es en el que el inhibidor de PTEC es un compuesto de fórmula I



Fórmula I

o uno de sus profármacos, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco;

en la que R^1 es Y, W-X o W-Y;

en los que W es carbonilo;

X es -O-Y;

en los que Y en cada caso es independientemente Z o una cadena de carbonos lineal o ramificada, de uno a diez miembros, totalmente saturada, parcialmente insaturada o totalmente insaturada, en la que los carbonos, distintos del carbono conector, se pueden sustituir opcionalmente por uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y dichos carbonos están opcionalmente mono, di o trisustituidos independientemente con halógeno, dichos carbonos están opcionalmente monosustituidos con hidroxi, dichos carbonos están opcionalmente monosustituidos con oxo, dicho azufre está opcionalmente mono o disustituido con oxo, dicho nitrógeno está opcionalmente mono o disustituido con oxo;

R^2 es una cadena de carbonos lineal o ramificada, de uno a seis miembros, parcialmente saturada, totalmente saturada o totalmente insaturada, en la que los carbonos, distintos del carbono conector, se pueden sustituir opcionalmente por un heteroátomo independientemente seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno, en la que dichos átomos de carbono están opcionalmente mono, di o trisustituidos independientemente con halógeno, dichos carbonos están opcionalmente monosustituidos con oxo, dichos carbonos están opcionalmente monosustituidos con hidroxi, dicho azufre está opcionalmente mono o disustituido con oxo; o dicho R^2 es un anillo de tres a seis miembros, parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, que opcionalmente tiene de uno a dos heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno;

R^3 es una cadena de carbonos de uno o dos miembros, totalmente saturada, en la que dichos carbonos están opcionalmente monosustituidos con oxo, y dicha cadena de carbonos está monosustituida con V;

en la que V es un anillo de cinco a seis miembros, parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, que opcionalmente tiene de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno;

en la que dicho sustituyente V está opcionalmente mono, di, o trisustituido independientemente con halógeno, alquilo (C_1-C_2), en el que dichos sustituyentes alquilo (C_1-C_2) también están opcionalmente sustituidos con uno a cinco átomos de flúor;

R^4 es acetilo, formilo, o alcoxi(C_1-C_6)-carbonilo;

R^5 y R^6 son hidrógeno;

R^6 y R^7 son independientemente hidrógeno, halógeno, alcoxi (C_1-C_2), o una cadena de alquilo (C_1-C_2) saturada, en la que dicha cadena de alquilo (C_1-C_2) está opcionalmente mono, di o trisustituida independientemente con átomos de flúor.

Un método preferido de acuerdo con los métodos A o B, es en el que el inhibidor de la PTEC es el éster etílico del ácido [2R,4S]-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de dichos compuestos.

Todavía otro aspecto de esta invención es una composición farmacéutica (designada C) que comprende:

(a) un inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres de colesterilo (PTEC) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable;

(b) un agente antihipertensivo o una de sus sales farmacéuticamente aceptable; y

(c) un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Todavía otro aspecto de esta invención es una composición farmacéutica (designada D) que comprende:

(a) un inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres de colesterilo (PTEC) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable;

(b) un inhibidor de la HMG-CoA-reductasa o una de sus sales farmacéuticamente aceptable;

(c) un agente antihipertensivo o una de sus sales farmacéuticamente aceptable; y

(d) un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Una composición farmacéutica preferida (designada E) de acuerdo con las composiciones C o D, es en la que el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa se selecciona del grupo que consta de lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, glenvastatina, dalvastatina, carvastatina, crilvastatina, bervastatina, cerivastatina, rosuvastatina, pitavastatina, mevastatina, o rivastatina, y en la que dicho agente antihipertensivo es un bloqueador del canal de calcio, un inhibidor de la ECA, un antagonista de A-II, un diurético, un bloqueador del receptor beta-adrenérgico o un bloqueador del receptor alfa-adrenérgico.

Una composición farmacéutica preferida (designada F) de acuerdo con las composiciones D o E, está compuesta de rosuvastatina o la hemisal de calcio de la atorvastatina.

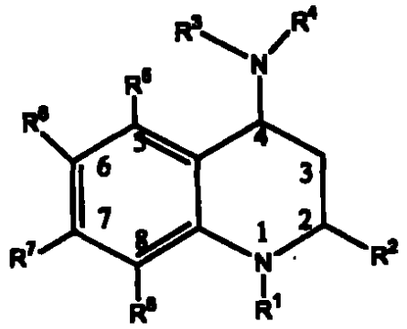
Una composición farmacéutica preferida de acuerdo con las composiciones C, D o F, es en la que dicho bloqueador del canal de calcio es amlodipina o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también se refiere a un método para tratar un trastorno o estado seleccionado de enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial coronaria, hipertensión, disfunción ventricular, arritmia cardiaca, enfermedad vascular pulmonar, enfermedad vascular periférica, enfermedad renovascular, enfermedad renal, enfermedad vascular esplácnica, enfermedad hemostática vascular, diabetes, enfermedad inflamatoria, trastornos autoinmunes y otras indicaciones de enfermedad sistémica, modulación de la función inmunitaria, enfermedad pulmonar, enfermedad antioxidante, disfunción sexual, disfunción cognitiva, esquistosomiasis y cáncer en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres de colesterilo (PTEC) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable; opcionalmente combinado con un inhibidor de la HMG-CoA-reductasa o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en cantidades que hacen a los agentes activos eficaces en el tratamiento de dicho trastorno o estado.

La presente invención se refiere además a un método para tratar un trastorno o estado seleccionado de enfermedad cerebrovascular, enfermedad

arterial coronaria, hipertensión, disfunción ventricular, arritmia cardiaca, enfermedad vascular pulmonar, enfermedad vascular periférica, enfermedad renovascular, enfermedad renal, enfermedad vascular esplácnica, enfermedad hemostática vascular, diabetes, enfermedad inflamatoria, trastornos autoinmunes y otras indicaciones de enfermedad sistémica, modulación de la función inmunitaria, enfermedad pulmonar, enfermedad antioxidante, disfunción sexual, disfunción cognitiva, esquistosomiasis y cáncer en un mamífero (incluyendo un ser humano hombre o mujer) que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de una proteína de transferencia de ésteres de colesterilo (PTEC) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable; y un agente antihipertensivo o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, opcionalmente combinado con un inhibidor de la HMG-CoA-reductasa o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en cantidades que hacen a los agentes activos eficaces en el tratamiento de dicho trastorno o estado.

La presente invención se refiere además a un método para tratar un trastorno o estado seleccionado de enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial coronaria, hipertensión, disfunción ventricular, arritmia cardiaca, enfermedad vascular pulmonar, enfermedad vascular periférica, enfermedad renovascular, enfermedad renal, enfermedad vascular esplácnica, enfermedad hemostática vascular, diabetes, enfermedad inflamatoria, trastornos autoinmunes y otras indicaciones de enfermedad sistémica, modulación de la función inmunitaria, enfermedad pulmonar, enfermedad antioxidante, disfunción sexual, disfunción cognitiva, esquistosomiasis y cáncer en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar a un mamífero que necesite dicho tratamiento una cantidad de un compuesto de Fórmula I,



Fórmula I

uno de sus profármacos, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco;

en la que R^1 es Y, W-X o W-Y;

en los que W es un carbonilo, tiocarbonilo, sulfinilo o sulfonilo;

X es -O-Y, -S-Y, -N(H)-Y o -N-$(Y)_2$;

en los que Y en cada caso es independientemente Z o una cadena de carbonos lineal o ramificada, de uno a diez miembros, totalmente saturada, parcialmente insaturada o totalmente insaturada, en la que los carbonos, distintos del carbono conector, se pueden sustituir opcionalmente por uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y dichos carbonos están opcionalmente mono, di o trisustituidos independientemente con halógeno, dichos carbonos están opcionalmente monosustituidos con hidroxi, dichos carbonos están opcionalmente monosustituidos con oxo, dicho azufre está opcionalmente mono o disustituido con oxo, dicho nitrógeno está opcionalmente mono o disustituido con oxo, y dicha cadena de carbonos está opcionalmente monosustituida con Z;

en los que Z es un anillo de tres a ocho miembros, parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, que opcionalmente tiene de uno a cuatro heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico que consta de dos anillos condensados de tres a seis miembros, parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, considerados independientemente, que opcionalmente tienen de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno;

en los que dicho sustituyente Z está opcionalmente mono, di o trisustituido independientemente con halógeno, alquenilo (C_2-C_6), alquilo (C_1-C_6), hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), alquil(C_1-C_4)-tio, amino, nitro, ciano, oxo, carboxi, alquiloxi(C_1-C_6)-carbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_6)-amino, en los que dicho sustituyente alquilo (C_1-C_6) está opcionalmente mono, di o trisustituido independientemente con halógeno, hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), alquil(C_1-C_4)-tio, amino, nitro, ciano, oxo, carboxi, alquiloxi(C_1-C_6)-carbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_6)-amino, y dicho sustituyente alquilo (C_1-C_6) también está opcionalmente sustituido con uno a nueve átomos de flúor;

R^2 es una cadena de carbonos lineal o ramificada, de uno a seis miembros, parcialmente saturada, totalmente saturada o totalmente insaturada, en la que los carbonos, distintos del carbono conector, se pueden sustituir

opcionalmente por uno o dos heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, en la que dichos átomos de carbono están opcionalmente mono, di o trisustituidos independientemente con halógeno, dichos carbonos están opcionalmente monosustituidos con oxo, dichos carbonos están opcionalmente monosustituidos con hidroxi, dicho azufre está opcionalmente mono o disustituido con oxo, dicho nitrógeno está opcionalmente mono o disustituido con oxo; o dicho R^2 es un anillo de tres a siete miembros, parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, que opcionalmente tiene de uno a dos heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, en la que dicho anillo R^2 está opcionalmente unido por alquilo (C_1-C_4);

en la que dicho anillo R^2 está opcionalmente mono, di o trisustituido independientemente con halógeno, alquenilo (C_2-C_6), alquilo (C_1-C_6), hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), alquil(C_1-C_4)-tio, amino, nitro, ciano, oxo, carboxi, alquiloxi(C_1-C_6)-carbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_6)-amino, en los que dicho sustituyente alquilo (C_1-C_6) está opcionalmente mono, di o trisustituido independientemente con halógeno, hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), alquil(C_1-C_4)-tio, oxo o alquiloxi(C_1-C_6)-carbonilo;

R^3 es hidrógeno o Q;

en el que Q es una cadena de carbonos lineal o ramificada, de uno a seis miembros, totalmente saturada, parcialmente insaturada o totalmente insaturada, en la que los carbonos, distintos del carbono conector, se pueden sustituir opcionalmente por un heteroátomo seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno, y dichos carbonos están opcionalmente mono, di o trisustituidos independientemente con halógeno, dichos carbonos están opcionalmente monosustituidos con hidroxi, dichos carbonos están opcionalmente monosustituidos con oxo, dicho azufre está opcionalmente mono o disustituido con oxo, dicho nitrógeno está opcionalmente mono o disustituido con oxo, y dicha cadena de carbonos está opcionalmente monosustituida con V;

en la que V es un anillo de tres a ocho miembros, parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, que opcionalmente tiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico que consta de dos anillos condensados de tres a seis miembros, parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, considerados independientemente, que

opcionalmente tienen de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno;

en la que dicho sustituyente V está opcionalmente mono, di, tri o tetrasustituido independientemente con halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), alquil(C_1-C_4)-tio, amino, nitro ciano, oxo, carboxamoilo, mono-N o di-N,N-alquil(C_1-C_6)-carboxamoilo, carboxi, alquiloxi(C_1-C_6)-carbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_6)-amino, en los que dichos sustituyentes alquilo (C_1-C_6) o alquenilo (C_2-C_6) están opcionalmente mono, di o trisustituidos independientemente con hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), alquil(C_1-C_4)-tio, amino, nitro, ciano, oxo, carboxi, alquiloxi(C_1-C_6)-carbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_6)-amino, y dichos sustituyentes alquilo (C_1-C_6) o alquenilo (C_2-C_6) también están opcionalmente sustituidos con uno a nueve átomos de flúor;

R^4 es ciano, formilo, W^1Q^1, W^1V^1, alquilen(C_1-C_4)-V^1 o V^2;

en los que W^1 es carbonilo, tiocarbonilo, SO o SO_2,

en los que Q^1 es una cadena de carbonos lineal o ramificada, de uno a seis miembros, totalmente saturada, parcialmente insaturada o totalmente insaturada, en la que los carbonos se pueden sustituir opcionalmente por un heteroátomo seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno, y dichos carbonos están opcionalmente mono, di o trisustituidos independientemente con halógeno, dichos carbonos están opcionalmente monosustituidos con hidroxi, dichos carbonos están opcionalmente monosustituidos con oxo, dicho azufre está opcionalmente mono o disustituido con oxo, dicho nitrógeno está opcionalmente mono o disustituido con oxo, y dicha cadena de carbonos está opcionalmente monosustituida con V^1;

en los que V^1 es un anillo de tres a seis miembros, parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado que tiene opcionalmente de uno a dos heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico que consta de dos anillos condensados de tres a seis miembros, parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, considerados independientemente, que opcionalmente tienen de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno;

en los que dicho sustituyente V^1 está opcionalmente mono, di, tri o tetrasustituido independientemente con halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), hidroxi, oxo, amino, nitro, ciano, alquiloxi(C_1-C_6)-carbonilo, mono-N- o di-

N,N-alquil(C_1-C_6)-amino, en los que dicho sustituyente alquilo (C_1-C_6) está opcionalmente monosustituido con oxo, y dicho sustituyente alquilo (C_1-C_6) está también opcionalmente sustituido con uno a nueve átomos de flúor;

en los que V^2 es un anillo de cinco a siete miembros, parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, que contiene de uno a cuatro heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno;

en los que dicho sustituyente V^2 está opcionalmente mono, di o trisustituido independientemente con halógeno, alquilo (C_1-C_2), alcoxi (C_1-C_2), hidroxi, u oxo, en el que dicho alquilo (C_1-C_2) tiene opcionalmente de uno a cinco átomos de flúor; y

en la que R^3 debe contener V, o R^4 debe contener V^1;

R^5, R^6, R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno, un enlace, nitro o halógeno, en los que dicho enlace está sustituido con T o una cadena de carbonos lineal o ramificada (C_1-C_{12}), parcialmente saturada, totalmente saturada o totalmente insaturada, en la que los carbonos se pueden sustituir opcionalmente por uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, en la que dichos átomos de carbono están opcionalmente mono, di o trisustituidos independientemente con halógeno, dichos carbonos están opcionalmente monosustituidos con hidroxi, dichos carbonos están opcionalmente monosustituidos con oxo, dicho azufre está opcionalmente mono o disustituido con oxo, dicho nitrógeno está opcionalmente mono o disustituido con oxo, y dicha cadena de carbonos está opcionalmente monosustituida con T;

en los que T es un anillo de tres a doce miembros, parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado que tiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico que consta de dos anillos condensados de tres a seis miembros, parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, considerados independientemente, que opcionalmente tienen de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno;

en los que dicho sustituyente T está opcionalmente mono, di o trisustituido independientemente con halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), alquil(C_1-C_4)-tio, amino, nitro, ciano, oxo, carboxi, alquiloxi(C_1-C_6)-carbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_6)-amino, en los que

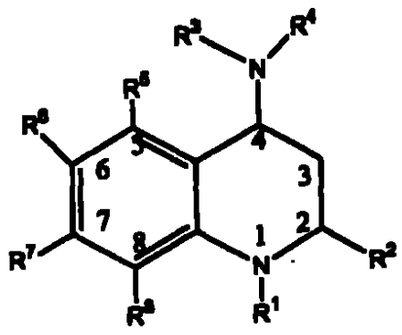
dicho sustituyente alquilo (C_1-C_8) está opcionalmente mono, di o trisustituido independientemente con hidroxi, alcoxi (C_1-C_8), alquil(C_1-C_4)-tio, amino, nitro, ciano, oxo, carboxi, alquiloxi(C_1-C_8)-carbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_8)-amino, y dicho sustituyente alquilo (C_1-C_8) tiene también opcionalmente de uno a nueve átomos de flúor;

en la que R^5 y R^6, o R^6 y R^7, y/o R^7 y R^8 también se pueden considerar juntos y pueden formar al menos un anillo, que es un anillo de cuatro o ocho miembros, parcialmente saturado o totalmente insaturado, que opcionalmente tiene de uno a tres heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno;

en la que dichos anillos formados por R^5 y R^6, o R^6 y R^7, y/o R^7 y R^8 están opcionalmente mono, di o trisustituidos con halógeno, alquilo (C_1-C_8), alquil(C_1-C_4)-sulfonilo, alquenilo (C_2-C_8), hidroxi, alcoxi (C_1-C_8), alquil(C_1-C_4)-tio, amino, nitro, ciano, oxo, carboxi, alquiloxi(C_1-C_8)-carbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_8)-amino, en los que dicho sustituyente alquilo (C_1-C_8) está opcionalmente mono, di o trisustituido independientemente con hidroxi, alcoxi (C_1-C_8), alquil(C_1-C_4)-tio, amino, nitro, ciano, oxo, carboxi, alquiloxi(C_1-C_8)-carbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_8)-amino, y dicho sustituyente alquilo (C_1-C_8) tiene también opcionalmente de uno a nueve átomos de flúor;

opcionalmente combinado con un inhibidor de la HMG-CoA-reductasa o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en cantidades que hacen a los agentes activos eficaces en el tratamiento de dicho trastorno o estado.

La presente invención se refiere además a un método para tratar un trastorno o estado seleccionado de enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial coronaria, hipertensión, disfunción ventricular, arritmia cardiaca, enfermedad vascular pulmonar, enfermedad vascular periférica, enfermedad renovascular, enfermedad renal, enfermedad vascular esplácnica, enfermedad hemostática vascular, diabetes, enfermedad inflamatoria, trastornos autoinmunes y otras indicaciones de enfermedad sistémica, modulación de la función inmunitaria, enfermedad pulmonar, enfermedad antioxidante, disfunción sexual, disfunción cognitiva, esquistosomiasis y cáncer en un mamífero (incluyendo un ser humano hombre o mujer), que comprende administrar a un mamífero que necesite dicho tratamiento una cantidad de un compuesto de Fórmula I,



Fórmula I

uno de sus profármacos, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco;

en la que R^1 es Y, W-X o W-Y;

en los que W es un carbonilo, tiocarbonilo, sulfinilo o sulfonilo;

X es -O-Y, -S-Y, -N(H)-Y o -N-$(Y)_2$;

en los que Y en cada caso es independientemente Z o una cadena de carbonos lineal o ramificada, de uno a diez miembros, totalmente saturada, parcialmente insaturada o totalmente insaturada, en la que los carbonos, distintos del carbono conector, se pueden sustituir opcionalmente por uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y dichos carbonos están opcionalmente mono, di o trisustituidos independientemente con halógeno, dichos carbonos están opcionalmente monosustituidos con hidroxi, dichos carbonos están opcionalmente monosustituidos con oxo, dicho azufre está opcionalmente mono o disustituido con oxo, dicho nitrógeno está opcionalmente mono o disustituido con oxo, y dicha cadena de carbonos está opcionalmente monosustituida con Z;

en los que Z es un anillo de tres a ocho miembros, parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, que opcionalmente tiene de uno a cuatro heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico que consta de dos anillos condensados de tres a seis miembros, parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, considerados independientemente, que opcionalmente tienen de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno;

en los que dicho sustituyente Z está opcionalmente mono, di o trisustituido independientemente con halógeno, alquenilo (C_2-C_6), alquilo (C_1-C_6), hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), alquil(C_1-C_4)-tio, amino, nitro, ciano, oxo, carboxi,

alquiloxi(C_1-C_6)-carbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_6)-amino, en los que dicho sustituyente alquilo (C_1-C_6) está opcionalmente mono, di o trisustituido independientemente con halógeno, hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), alquil(C_1-C_4)-tio, amino, nitro, ciano, oxo, carboxi, alquiloxi(C_1-C_6)-carbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_6)-amino, y dicho sustituyente alquilo (C_1-C_6) también está opcionalmente sustituido con uno a nueve átomos de flúor;

R^2 es una cadena de carbonos lineal o ramificada, de uno a seis miembros, parcialmente saturada, totalmente saturada o totalmente insaturada, en la que los carbonos, distintos del carbono conector, se pueden sustituir opcionalmente por uno o dos heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, en la que dichos átomos de carbono están opcionalmente mono, di o trisustituidos independientemente con halógeno, dichos carbonos están opcionalmente monosustituidos con oxo, dichos carbonos están opcionalmente monosustituidos con hidroxi, dicho azufre está opcionalmente mono o disustituido con oxo, dicho nitrógeno está opcionalmente mono o disustituido con oxo; o dicho R^2 es un anillo de tres a siete miembros, parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, que opcionalmente tiene de uno a dos heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, en la que dicho anillo R^2 está opcionalmente unido por alquilo (C_1-C_4);

en la que dicho anillo R^2 está opcionalmente mono, di o trisustituido independientemente con halógeno, alquenilo (C_2-C_6), alquilo (C_1-C_6), hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), alquil(C_1-C_4)-tio, amino, nitro, ciano, oxo, carboxi, alquiloxi(C_1-C_6)-carbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_6)-amino, en los que dicho sustituyente alquilo (C_1-C_6) está opcionalmente mono, di o trisustituido independientemente con halógeno, hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), alquil(C_1-C_4)-tio, oxo o alquiloxi(C_1-C_6)-carbonilo;

R^3 es hidrógeno o Q;

en el que Q es una cadena de carbonos lineal o ramificada, de uno a seis miembros, totalmente saturada, parcialmente insaturada o totalmente insaturada, en la que los carbonos, distintos del carbono conector, se pueden sustituir opcionalmente por un heteroátomo seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno, y dichos carbonos están opcionalmente mono, di o trisustituidos independientemente con halógeno, dichos carbonos están opcionalmente monosustituidos con hidroxi, dichos carbonos están opcionalmente monosustituidos con oxo, dicho azufre está opcionalmente mono o disustituido

con oxo, dicho nitrógeno está opcionalmente mono o disustituido con oxo, y dicha cadena de carbonos está opcionalmente monosustituida con V;

en la que V es un anillo de tres a ocho miembros, parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, que opcionalmente tiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico que consta de dos anillos condensados de tres a seis miembros, parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, considerados independientemente, que opcionalmente tienen de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno;

en la que dicho sustituyente V está opcionalmente mono, di, tri o tetrasustituido independientemente con halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), alquil(C_1-C_4)-tio, amino, nitro ciano, oxo, carboxamoilo, mono-N o di-N,N-alquil(C_1-C_6)-carboxamoilo, carboxi, alquiloxi(C_1-C_6)-carbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_6)-amino, en los que dichos sustituyentes alquilo (C_1-C_6) o alquenilo (C_2-C_6) están opcionalmente mono, di o trisustituidos independientemente con hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), alquil(C_1-C_4)-tio, amino, nitro, ciano, oxo, carboxi, alquiloxi(C_1-C_6)-carbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_6)-amino, y dichos sustituyentes alquilo (C_1-C_6) o alquenilo (C_2-C_6) también están opcionalmente sustituidos con uno a nueve átomos de flúor;

R^4 es ciano, formilo, W^1Q^1, W^1V^1, alquilen(C_1-C_4)-V^1 o V^2;

en los que W^1 es carbonilo, tiocarbonilo, SO o SO_2,

en los que Q^1 es una cadena de carbonos lineal o ramificada, de uno a seis miembros, totalmente saturada, parcialmente insaturada o totalmente insaturada, en la que los carbonos se pueden sustituir opcionalmente por un heteroátomo seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno, y dichos carbonos están opcionalmente mono, di o trisustituidos independientemente con halógeno, dichos carbonos están opcionalmente monosustituidos con hidroxi, dichos carbonos están opcionalmente monosustituidos con oxo, dicho azufre está opcionalmente mono o disustituido con oxo, dicho nitrógeno está opcionalmente mono o disustituido con oxo, y dicha cadena de carbonos está opcionalmente monosustituida con V^1;

en los que V^1 es un anillo de tres a seis miembros, parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado que tiene opcionalmente de uno a dos heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno,

azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico que consta de dos anillos condensados de tres a seis miembros, parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, considerados independientemente, que opcionalmente tienen de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno;

en los que dicho sustituyente V^1 está opcionalmente mono, di, tri o tetrasustituido independientemente con halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), hidroxi, oxo, amino, nitro, ciano, alquiloxi(C_1-C_6)-carbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_6)-amino, en los que dicho sustituyente alquilo (C_1-C_6) está opcionalmente monosustituido con oxo, y dicho sustituyente alquilo (C_1-C_6) está también opcionalmente sustituido con uno a nueve átomos de flúor;

en los que V^2 es un anillo de cinco a siete miembros, parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, que contiene de uno a cuatro heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno;

en los que dicho sustituyente V^2 está opcionalmente mono, di o trisustituido independientemente con halógeno, alquilo (C_1-C_2), alcoxi (C_1-C_2), hidroxi, u oxo, en el que dicho alquilo (C_1-C_2) tiene opcionalmente de uno a cinco átomos de flúor; y

en la que R^3 debe contener V, o R^4 debe contener V^1;

R^5, R^6, R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno, un enlace, nitro o halógeno, en los que dicho enlace está sustituido con T, o una cadena de carbonos lineal o ramificada (C_1-C_{12}), parcialmente saturada, totalmente saturada o totalmente insaturada, en la que los carbonos se pueden sustituir opcionalmente por uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, en la que dichos átomos de carbono están opcionalmente mono, di o trisustituidos independientemente con halógeno, dichos carbonos están opcionalmente monosustituidos con hidroxi, dichos carbonos están opcionalmente monosustituidos con oxo, dicho azufre está opcionalmente mono o disustituido con oxo, dicho nitrógeno está opcionalmente mono o disustituido con oxo, y dicha cadena de carbonos está opcionalmente monosustituida con T;

en los que T es un anillo de tres a doce miembros, parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, que tiene opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico que

consta de dos anillos condensados de tres a seis miembros, parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, considerados independientemente, que opcionalmente tienen de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno;

en los que dicho sustituyente T está opcionalmente mono, di o trisustituido independientemente con halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), alquil(C_1-C_4)-tio, amino, nitro, ciano, oxo, carboxi, alquiloxo(C_1-C_6)-carbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_6)-amino, en los que dicho sustituyente alquilo (C_1-C_6) está opcionalmente mono, di o trisustituido independientemente con hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), alquil(C_1-C_4)-tio, amino, nitro, ciano, oxo, carboxi, alquiloxi(C_1-C_6)-carbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_6)-amino, y dicho sustituyente alquilo (C_1-C_6) tiene también opcionalmente de uno a *nueve átomos de flúor*;

en la que R^5 y R^6, o R^6 y R^7, y/o R^7 y R^8 también se pueden considerar juntos y pueden formar al menos un anillo, que es un anillo de cuatro o ocho miembros, parcialmente saturado o totalmente insaturado, que opcionalmente tiene de uno a tres heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno;

en la que dichos anillos formados por R^5 y R^6, o R^6 y R^7, y/o R^7 y R^8 están opcionalmente mono, di o trisustituidos independientemente con halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquil(C_1-C_4)-sulfonilo, alquenilo (C_2-C_6), hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), alquil(C_1-C_4)-tio, amino, nitro, ciano, oxo, carboxi, alquiloxi(C_1-C_6)-carbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_6)-amino, en los que dicho sustituyente alquilo (C_1-C_6) está opcionalmente mono, di o trisustituido independientemente con hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), alquil(C_1-C_4)-tio, amino, nitro, ciano, oxo, carboxi, alquiloxi(C_1-C_6)-carbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_6)-amino, y dicho sustituyente alquilo (C_1-C_6) tiene también opcionalmente de uno a nueve átomos de flúor;

y un agente hipertensivo o una de sus sales farmacéuticamente aceptable; opcionalmente combinado con *un inhibidor* de la HMG-CoA-reductasa o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en cantidades que hacen a los agentes activos eficaces en el tratamiento de dicho trastorno o estado.

La expresión "enfermedad cerebrovascular", tal como se usa aquí, se selecciona, pero no se limita, del grupo que consta de ataques isquémicos (por ejemplo, transitorio), apoplejía isquémica (transitoria), apoplejía aguda,

apoplejía cerebral, apoplejía hemorrágica, déficit neurológico después de apoplejía, primera apoplejía, apoplejía recurrente, reducción del tiempo de recuperación después de apoplejía, y administración de terapia trombolítica para la apoplejía. Preferiblemente la población de pacientes incluye pacientes con o sin apoplejía o enfermedad coronaria preexistente.

La expresión "enfermedad arterial coronaria", tal como se usa aquí, se selecciona, pero no se limita, del grupo que consta de placa ateroesclerótica (por ejemplo, prevención, regresión, estabilización), placa vulnerable (por ejemplo, prevención, regresión, estabilización), zona de placa vulnerable (reducción), calcificación arterial (por ejemplo, estenosis aórtica por calcificación), aumento del valor de calcio de la arteria coronaria, reactividad vascular disfuncional, trastornos de vasodilatación, espasmo arterial coronario, primer infarto de miocardio, reinfarto de miocardio, cardiomiopatía isquémica, reestenosis del stent, reestenosis de ACTP, reestenosis arterial, reestenosis de injerto de bypass coronario, reestenosis de bypass vascular, disminución del tiempo de ejercicio en el tapiz rodante, angina de pecho/dolor de pecho, angina de pecho inestable, disnea de esfuerzo, disminución de la capacidad de ejercicio, isquemia (menor tiempo para), isquemia silenciosa (menor tiempo para), aumento de la gravedad y frecuencia de los síntomas isquémicos, reperfusión después de terapia trombolítica para el infarto de miocardio agudo.

El término "hipertensión", tal como se usa aquí, se selecciona, pero no se limita, del grupo que consta de trastornos de lípidos con hipertensión, hipertensión sistólica e hipertensión diastólica.

La expresión "disfunción ventricular", tal como se usa aquí, se selecciona, pero no se limita, del grupo que consta de disfunción sistólica, disfunción diastólica, insuficiencia cardiaca, insuficiencia cardiaca congestiva, cardiomiopatía dilatada, cardiomiopatía dilatada idiopática, y cardiomiopatía no dilatada.

La expresión "arritmia cardiaca", tal como se usa aquí, se selecciona, pero no se limita, del grupo que consta de arritmias auriculares, arritmias supraventriculares, arritmias ventriculares y síndrome de muerte súbita.

La expresión "enfermedad vascular pulmonar", tal como se usa aquí, se selecciona, pero no se limita, del grupo que consta de hipertensión pulmonar, bloqueo arterial periférico y embolia pulmonar.

La expresión "enfermedad vascular periférica", tal como se usa aquí, se selecciona, pero no se limita, del grupo que consta de enfermedad vascular periférica y claudicación.

La expresión "enfermedad renovascular/renal", tal como se usa aquí, se selecciona, pero no se limita, del grupo que consta de enfermedad vascular renal, hipertensión renal y estenosis arterial renal.

La expresión "enfermedad vascular esplácnica", tal como se usa aquí, se selecciona, pero no se limita, del grupo que consta de enfermedad intestinal isquémica.

La expresión "enfermedad vascular hemostática", tal como se usa aquí, se selecciona, pero no se limita, del grupo que consta de trombosis venosa profunda, complicaciones vasooclusivas de la anemia de células falciformes, venas varicosas, embolia pulmonar, ataques isquémicos transitorios, sucesos embólicos, incluyendo apoplejía, en pacientes con válvulas cardiacas mecánicas, sucesos embólicos, incluyendo apoplejía, en pacientes con dispositivos de asistencia ventricular derecha o izquierda, sucesos embólicos, incluyendo apoplejía, en pacientes con apoyo de bomba de balón intraaórtico, sucesos embólicos, incluyendo apoplejía, en pacientes con corazones artificiales, sucesos embólicos, incluyendo apoplejía, en pacientes con cardiomiopatía, sucesos embólicos, incluyendo apoplejía, en pacientes con fibrilación atrial o flúter auricular.

El término "diabetes", tal como se usa aquí, se refiere a cualquiera de una serie de estados diabetogénicos que incluyen diabetes de tipo I, diabetes de tipo II, Síndrome X, Síndrome metabólico, trastornos de lípidos asociados con resistencia a insulina, tolerancia a la glucosa dañada, diabetes no dependiente de insulina, complicaciones diabéticas microvasculares, reducción de la velocidad de conducción del nervio, reducción o pérdida de visión, retinopatía diabética, aumento del riesgo de amputación, disminución de la función renal, insuficiencia renal, síndrome de resistencia a insulina, síndrome plurimetabólico, adiposidad central (visceral, parte superior del cuerpo), dislipidemia diabética, disminución de la sensibilización a insulina, retinopatía diabética/neuropatía, nefropatía diabética/micro y macro angiopatía, y micro/macro albuminuria, dislipidemia, cardiomiopatía diabética, gastroparesia diabética, obesidad, aumento de la glicosilación de hemoglobina (incluyendo HbA1C), mejor control de la glucosa, función renal (diálisis, etapa final) y hepática (suave, moderada, grave) dañada.

Las expresiones "enfermedad inflamatoria, trastornos autoinmunes y otras enfermedades sistémicas", tal como se usan aquí, se seleccionan, pero no se limitan, del grupo que consta de esclerosis múltiple, artritis reumatoide, osteoartritis, síndrome del intestino irritable, enfermedad del intestino irritable, enfermedad de Crohn, colitis, vasculitis, lupus eritematoso, sarcoidosis, amiloidosis, apoptosis, y trastornos de los sistemas complementarios.

La expresión "enfermedad de la función inmunitaria", tal como se usa aquí, se selecciona, pero no se limita, del grupo que consta de vasculopatía de trasplante, rechazo de trasplante de órgano sólido, rechazo de trasplante, secuestro/eliminación de toxinas dañada, niveles elevados de quimioquinas CXC, interleuquinas incluyendo interleuquina-1, 6 y 8, proteína activadora de neutrófilos-2 (NAP-2), proteína de actividad estimuladora del crecimiento de melanoma (MGSA), niveles elevados de quimioquinas CC, RANTES, MIP-1 alfa y beta, MCP-1, -2, -3, -4, -5 y Eotaxina-1, -2, -3, proteína C reactiva incluyendo proteína C reactiva altamente sensible y TNFalfa.

La expresión "enfermedad pulmonar", tal como se usa aquí, se selecciona, pero no se limita, del grupo que consta de fibrosis pulmonar, enfisema, enfermedad pulmonar obstructiva, enfermedad pulmonar hipóxica crónica, deficiencias antioxidantes, trastornos hiperoxidantes y asma.

La expresión "enfermedad antioxidante", tal como se usa aquí, se selecciona, pero no se limita, del grupo que consta de envejecimiento, mortalidad, apoptosis, y mayor tensión oxidativa.

La expresión "disfunción sexual", tal como se usa aquí, se selecciona, pero no se limita, del grupo que consta de disfunción sexual masculina, disfunción eréctil, disfunción sexual femenina, y disfunción de la excitación sexual femenina.

La expresión "disfunción cognitiva", tal como se usa aquí, se selecciona, pero no se limita, del grupo que consta de demencia secundaria a la aterosclerosis, neurodegeneración, deficiencia neuronal, y aparición retardada o avance de la enfermedad de Alzheimer.

Adicionalmente, los compuestos de PTEC y las combinaciones incluidas aquí con éstos también son útiles para enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Parkinson, de Huntington, deposición amiloide y esclerosis lateral amilotrófica.

El término "cáncer", tal como se usa aquí, se define, pero no se limita, como resistencia a la quimioterapia, crecimiento celular no regulado,

hiperplasia (por ejemplo, hiperplasia prostática benigna) y cualquiera de una serie de multiplicación o aumento anormal del número de células normales en una disposición normal en un tejido. Los compuestos y las combinaciones incluidas aquí también son útiles para prevenir el cáncer.

Los inhibidores de la PTEC y sus combinaciones incluidas aquí, son útiles para reducir el riesgo cardiovascular global y la valoración de riesgo global.

Los inhibidores de PTEC también son útiles para modular los lípidos o lipoproteínas en el plasma y/o suero o tejidos, tales como subtipos de HDL (por ejemplo, aumentar las partículas incluyendo pre-beta HDL, HDL-1, -2 y 3) medido por precipitación o por el contenido, tamaño, densidad, perfil de RMN, FPLC y carga y número de partículas de apo-proteína y sus constituyentes; y subtipos de LDL (incluyendo subtipos de LDL, por ejemplo, que disminuyen LDL pequeñas y densas, LDL oxidadas, VLDL, apo(a) y Lp(a)) medido por precipitación, o por el contenido, tamaño, densidad, perfil de RMN, FPLC y carga de la apo-proteína; IDL y restos (disminución); fosfolípidos (por ejemplo, aumentar fosfolípidos HDL); apoliporpoteínas (aumentar de A-I, A-II, A-IV, disminución total y de LDL B-100, disminuir B-48; modular C-II, C-III, E, J); paraoxonasa (aumento, efectos antioxidantes, efectos antiinflamatorios); disminuir (hiper)lipidemia post-prandial; disminuir triglicéridos, disminuir no-HDL; elevar las HDL en sujetos con HDL bajo debido a la mayor masa o actividad de PTEC y optimizar y aumentar las relaciones de HDL a LDL (por ejemplo, mayor que 0,25).

Los inhibidores de PTEC también son útiles para aumentar el derrame de esteroles/producción de ácidos biliares tales como el transporte inverso del colesterol; aumentar el derrame de lesiones; aumentar el transporte de colesterol al hígado, aumentar la producción de ácidos biliares; aumentar la excreción de ácidos biliares/esteroles; aumentar el flujo de ácidos biliares - reducir colistasis de goto, piedras en la bilis, pancreatitis.

Los inhibidores de PTEC también son útiles para indicaciones cardiovasculares tales como focos escleróticos arteriales; reducción de la mortalidad debido a sucesos cardiovasculares, reducción de la morbilidad debido a sucesos cardiovasculares incluyendo, hospitalización, ir a la sala de urgencias, rehospitalización; mejora de la calidad de vida en pacientes con enfermedad cardiovascular.

Los compuestos inhibidores de la PTEC mejoran la capacidad de ejercicio en pacientes con insuficiencia cardiaca, mejoran el consumo de oxígeno en pacientes con insuficiencia cardiaca, mejora la distancia que se anda (por ejemplo, 6 minutos) en pacientes con insuficiencia cardiaca, y aumentan el tiempo de ejercicio en tapiz rodante.

Los compuestos inhibidores de la PTEC también reducen los niveles de proteína C reactiva en el suero humano, los niveles de moléculas de adhesión celular inducible (ICAM), niveles de moléculas de adhesión celular vascular (VCAM), niveles de selección E, proteína C reactiva, fibrógeno, quimioquinas y modulan el metabolismo de prostaglandinas (incluyendo prostaciclina PGI).

Los compuestos inhibidores de PTEC también tienen acción anticoagulantes y actividad antitrombótica, y los compuestos inhibidores de la PTEC también reducen la agregación de plaquetas, reducen los niveles de fibrógeno y reducen los niveles de PAI-1.

Entre los compuestos específicos preferidos de la presente invención se incluyen los siguientes:

éster isopropílico del ácido [2S,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-isopropil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido [2S,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-6-cloro-2-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido [2S,4S] 2-ciclopropil-4-[(3,5-dicloro-bencil)-metoxicarbonil-amino]-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico;

éster terc-butílico del ácido [2S,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-ciclopropil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido [2S,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-ciclopropil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido [2S,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-ciclobutil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido [2S,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-metoximetil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico;

éster 2-hidroxietílico del ácido [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico;

éster etílico del ácido [2S,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-ciclopropil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico;

éster etílico del ácido [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico;

éster propílico del ácido [2S,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-ciclopropil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico;

éster propílico del ácido [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido [2S,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-formil-amino]-2-ciclopropil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico;

éster propílico del ácido [2S,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-formil-amino]-2-ciclopropil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico;

éster terc-butílico del ácido [2S,4S] 4-[acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-2-ciclopropil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido [2R,4S] 4-[acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico; o

éster etílico del ácido [2R,4S] 4-[acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-2-metil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido [2S,4S] 4-[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-ureido]-2-ciclopropil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico;

éster etílico del ácido [2R,4S] 4-[acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido [2S,4S] 4-[acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-2-metoximetil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico;

éster propílico del ácido [2S,4S] 4-[acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-2-ciclopropil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico;

éster etílico del ácido [2S,4S] 4-[acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-2-ciclopropil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-formil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico;

éster etílico del ácido [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-formil-amino]-2-metil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido [2S,4S] 4-[acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-2-ciclopropil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico;

éster etílico del ácido [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-formil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico;

éster etílico del ácido [2S,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-formil-amino]-2-ciclopropil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-formil-amino]-2-metil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido [2R,4S] 4-[acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-2-metil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico,

o una sal farmacéuticamente aceptable de dichos compuestos.

La expresión "inhibidor de la HMG-CoA-reductasa" se selecciona, pero no se limita, del grupo que consta de lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, glenvastatina, dalvastatina, carvastatina, crilvastatina, bervastatina, cerivastatina, rosuvastatina, pitavastatina, mevastatina, o rivastatina.

La expresión "agente hipertensivo" que se puede usar de acuerdo con esta invención es cualquier agente hipertensivo que sea eficaz, incluyendo, por ejemplo, un bloqueador del canal de calcio, un inhibidor de la ECA, un antagonista de A-II, un diurético, un bloqueador del receptor beta-adrenérgico o un bloqueador del receptor alfa-adrenérgico.

La presente invención se refiere además a la hemisal de calcio de la atorvastatina.

La expresión "agente antihipertensivo" se selecciona además, pero no se limita, de un bloqueador del canal de calcio, siendo dicho bloqueador del canal de calcio verapamilo, diltiazem, mibefradil, isradipina, lacidipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, avanidpina, amlodipina, manidipina, cilinidipina, lercanidipina o felodipina, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho bloqueador del canal de calcio.

La presente invención se refiere además al bloqueador del canal de calcio que se selecciona de felodipina, nifedipina o amlodipina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

La presente invención se refiere además al agente hipertensivo que se selecciona de un antagonista de A-II, siendo dicho antagonista de A-II losartán, irbesartán, telmisartán, o valsartán, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho antagonista de A-II.

La presente invención se refiere además al agente hipertensivo que se selecciona de un diurético, siendo dicho diurético amilorida, bendroflumetiazida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

La presente invención se refiere además al agente hipertensivo que se selecciona de un bloqueador del receptor beta-adrenérgico, siendo dicho bloqueador del receptor beta-adrenérgico carvedilol, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

La presente invención se refiere además al agente hipertensivo que se selecciona de un inhibidor de la ECA, siendo dicho inhibidor de la ECA benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, perindopril, quinapril, trandolapril, ramipril, zestril, zofenopril, cilaapril, temocapril, spirapril, moexipril, delapril, imidapril, ramipril, terazosina, uradipina, indoramina, amolusalol, alfuzosina o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

La presente invención se refiere además a un agente antihipertensivo que se selecciona de un bloqueador del receptor alfa-adrenérgico, siendo dicho bloqueador del receptor alfa-adrenérgico, doxazosina, prazosina, trimazosina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende:

(a) un inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres de colesterilo (PTEC) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable;

(b) un agente antihipertensivo o una de sus sales farmacéuticamente aceptable; y

(c) un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende:

(a) un inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres de colesterilo (PTEC) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable;

(b) un inhibidor de la HMG-CoA-reductasa o una de sus sales farmacéuticamente aceptable;

(c) un agente antihipertensivo o una de sus sales farmacéuticamente aceptable; y

(d) un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Tal como se usa aquí, el término mamífero se entiende que se refiere a todos los mamíferos que contienen la PTEC en su plasma, por ejemplo, conejos y primates tales como monos y seres humanos. Algunos otros mamíferos, por ejemplo, perros, gatos, ganado, cabras, ovejas y caballos, no contienen la PTEC en su plasma, y por lo tanto no están incluidos aquí.

Las expresiones "que trata", "tratar" o "tratamiento", tal como se usan aquí incluyen tratamiento preventivo (por ejemplo, profiláctico) y paliativo.

Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende que el vehículo, diluyente, excipientes y/o sales, deben ser compatibles con otros ingredientes de la formulación y no ser perjudiciales para su receptor.

La expresión "profármaco" se refiere a compuestos que son precursores de fármacos que después de la administración, liberan el fármaco in vivo por algún proceso químico o fisiológico (por ejemplo, un profármaco cuando se lleva al pH fisiológico o por acción de enzimas, se convierte en la forma de fármaco deseada).

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales aniónicas no tóxicas que contienen aniones tales como (pero no limitados) cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, bisulfato, fosfato, acetato, maleato, fumarato, oxalato, lactato, tartrato, citrato, gluconato, metanosulfonato y 4-toluensulfonato. La expresión también se refiere a sales catiónicas no tóxicas tales como (pero no limitado) sales de sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio o benzatina protonada (N,N'-dibenciletilendiamina), colina, etanolamina, dietanolamina, etilendiamina, meglamina (N-metil-glucamina), benetamina (N-bencilfenetilamina), piperazina o trometamina (2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol).

Tal como se usan aquí, las expresiones "disolvente inerte para la reacción" y "disolvente inerte" se refiere a un disolvente o a una mezcla de ellos, que no interacciona con las materias primas, reactivos, productos intermedios o productos en una forma que afecte perjudicialmente al rendimiento del producto deseado.

El término "cis" se refiere a la orientación de dos sustituyentes con referencia a la relación entre ellos y el plano del anillo (ambos "hacia arriba" o ambos "hacia abajo"). Análogamente, el término "trans" se refiere a la orientación de dos sustituyentes con referencia a la relación entre ellos y el plano del anillo (estando los sustituyentes en lados opuestos del anillo).

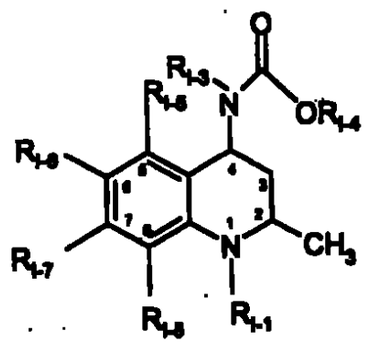
Alfa y beta se refiere a la orientación de un sustituyente con referencia al plano del anillo (es decir, de la página). Beta es por encima del plano del anillo (es decir, de la página) y alfa es por debajo del plano del anillo (es decir, de la página).

El químico experto en la técnica reconocerá que ciertos compuestos de esta invención contendrán uno o más átomos que pueden estar en una configuración estereoquímica o geométrica particular, dando lugar a estereoisómeros e isómeros configuracionales. Todos dichos isómeros y sus mezclas están incluidos en esta invención. También se incluyen hidratos y solvatos de los compuestos de esta invención.

Descripción detallada de la invención

La invención no se limita a ninguna estructura o grupo particular de inhibidores de la PTEC. Si no que la invención tiene aplicación general para inhibidores de PTEC como una clase. Se pueden encontrar compuestos que pueden ser objeto de la invención en una serie de patentes y solicitudes publicadas, que incluyen DE 19741400 A1; DE 19741399 A1; WO 9914215 A1; WO 9914174; DE 19709125 A1; DE 19704244 A1; DE 19704243 A1; EP 818448 A1; WO 9804528 A2; DE 19627431 A1; DE 19627430 A1; DE 19627419 A1; EP 796846 A1; DE 19832159; DE 818197; DE 19741051; WO 9941237 A1; WO 9914204 A1; WO 9835937 A1; JP 11049743; WO 200018721; WO 200018723; WO 200018724; WO 200017164; WO 200017165; WO 200017166; EP 992496; y EP 987251, todas las cuales se incorporan aquí como referencia en su totalidad para todos los propósitos.

Una clase de inhibidores de PTEC que tiene utilidad en la presente invención consta de 4-carboxiamino-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas sustituidas que tienen la Fórmula I



Fórmula I

y sales, enantiómeros o estereoisómeros de dichos compuestos farmacéuticamente aceptables;

en la que R_{1-1} es Y_1, W_1-X_1 o W_1-Y_1;

en el que W_1 es carbonilo, tiocarbonilo, sulfinilo o sulfonilo;

X_1 es -O-Y_1, -S-Y_1, -N(H)-Y_1 o -N-$(Y_1)_2$;

en los que Y_1 en cada caso es independientemente Z_1 o una cadena de carbonos lineal o ramificada, de uno a diez miembros, totalmente saturada, parcialmente insaturada o totalmente insaturada, en la que los carbonos, distintos del carbono conector, se pueden sustituir opcionalmente por uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y dichos carbonos están opcionalmente mono, di o trisustituidos independientemente con halógeno, dichos carbonos están opcionalmente monosustituidos con hidroxi, dichos carbonos están opcionalmente monosustituido con oxo, dicho azufre está opcionalmente mono o disustituido con oxo, dicho nitrógeno está opcionalmente mono o disustituido con oxo, y dicha cadena de carbonos está opcionalmente monosustituida con Z_1;

en los que Z_1 es un anillo de tres a ocho miembros, parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, que opcionalmente tiene de uno a cuatro heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico que consta de dos anillos condensados de tres a seis miembros, parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, considerados independientemente, que opcionalmente tienen de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno;

en los que dicho sustituyente Z_1 está opcionalmente mono, di o trisustituido independientemente con halógeno, alquenilo (C_2-C_6), alquilo (C_1-C_6), hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), alquil(C_1-C_4)-tio, amino, nitro, ciano, oxo, carboxilo,

alquiloxi(C_1-C_6)-carbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_6)amino, en los que dicho sustituyente alquilo (C_1-C_6) está opcionalmente mono, di o trisustituido independientemente con halógeno, hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), alquil(C_1-C_4)-tio, amino, nitro, ciano, oxo, carboxilo, alquiloxi(C_1-C_6)-carbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_6)-amino, y dicho sustituyente alquilo (C_1-C_6) también está opcionalmente sustituido con uno a nueve átomos de flúor;

R_{1-3} es hidrógeno o Q_1;

en el que Q_1 es una cadena de carbonos lineal o ramificada, de uno a seis miembros, totalmente saturada, parcialmente insaturada o totalmente insaturada, en la que los carbonos, distintos del carbono conector, se pueden sustituir opcionalmente por un heteroátomo seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno, y dichos carbonos están opcionalmente mono, di o trisustituidos independientemente con halógeno, dichos carbonos están opcionalmente monosustituidos con hidroxi, dichos carbonos están opcionalmente monosustituidos con oxo, dicho azufre está opcionalmente mono o disustituido con oxo, dicho nitrógeno está opcionalmente mono o disustituido con oxo, y dicha cadena de carbonos está opcionalmente monosustituida con V_1;

en la que V_1 es un anillo de tres a ocho miembros, parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado que tiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico que consta de dos anillos condensados de tres a seis miembros, parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, considerados independientemente, que opcionalmente tienen de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno;

en la que dicho sustituyente V_1 está opcionalmente mono, di, tri o tetrasustituido independientemente con halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), alquil(C_1-C_4)-tio, amino, nitro ciano, oxo, carbamoilo, mono-N o di-N,N-alquil(C_1-C_6)alquilcarboxamoilo, carboxilo, alquiloxi(C_1-C_6)-carbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_6)-amino, en los que dichos sustituyentes alquilo (C_1-C_6) o alquenilo (C_2-C_6) están opcionalmente mono, di o trisustituidos independientemente con hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), alquil(C_1-C_4)-tio, amino, nitro, ciano, oxo, carboxilo, alquiloxi(C_1-C_6)-carbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_6)-amino, y dichos sustituyentes alquilo (C_1-C_6) o alquenilo (C_2-C_6) también están opcionalmente sustituidos con uno a nueve átomos de flúor;

R_{I-4} es Q_{I-1} o V_{I-1}

en el que Q_{I-1} es una cadena de carbonos lineal o ramificada, de uno a seis miembros, totalmente saturada, parcialmente insaturada o totalmente insaturada, en la que los carbonos, distintos del carbono conector, se pueden sustituir opcionalmente por un heteroátomo seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno, y dichos carbonos están opcionalmente mono, di o trisustituidos independientemente con halógeno, dichos carbonos están opcionalmente monosustituidos con hidroxi, dichos carbonos están opcionalmente monosustituidos con oxo, dicho azufre está opcionalmente mono o disustituido con oxo, dicho nitrógeno está opcionalmente mono o disustituido con oxo, y dicha cadena de carbonos está opcionalmente monosustituida con V_{I-1};

en la que V_{I-1} es un anillo de tres a seis miembros, parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, que tiene opcionalmente de uno a dos heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno;

en la que dicho sustituyente V_{I-1} está opcionalmente mono, di, tri o tetrasustituido independientemente con halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), amino, nitro, ciano, alquiloxi(C_1-C_6)-carbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_6)-amino, en los que dicho sustituyente alquilo (C_1-C_6) está opcionalmente monosustituido con oxo, y dicho sustituyente alquilo (C_1-C_6) está también opcionalmente sustituido con uno a nueve átomos de flúor;

en la que R_{I-3} debe contener V_I, o R_{I-4} debe contener V_{I-1}; y R_{I-5}, R_{I-6}, R_{I-7} y R_{I-8} son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxi u oxi, en los que dicho oxi está sustituido con T_I o una cadena de carbonos lineal o ramificada, de uno a doce miembros, parcialmente saturada, totalmente saturada o totalmente insaturada, en la que los carbonos, distintos del carbono conector, se pueden sustituir opcionalmente con uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y dichos carbonos están opcionalmente mono, di o trisustituidos independientemente con halógeno, dichos carbonos están opcionalmente monosustituidos con hidroxi, dichos carbonos están opcionalmente monosustituidos con oxo, dicho azufre está opcionalmente mono o disustituido con oxo, dicho nitrógeno está opcionalmente mono o disustituido con oxo, y dicha cadena de carbonos está opcionalmente monosustituida con T_I;

en los que T_I es un anillo de tres a ocho miembros, parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, que tiene

opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo biciclico que consta de dos anillos condensados de tres a seis miembros, parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, considerados independientemente, que opcionalmente tienen de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno;

en los que dicho sustituyente T_1 está opcionalmente mono, di o trisustituido independientemente con halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), alquil(C_1-C_4)-tio, amino, nitro, ciano, oxo, carboxi, alquiloxi(C_1-C_6)-carbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_6)-amino, en los que dicho sustituyente alquilo (C_1-C_6) está opcionalmente mono, di o trisustituido independientemente con hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), alquil(C_1-C_4)-tio, amino, nitro, ciano, oxo, carboxi, alquiloxi(C_1-C_6)-carbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_6)-amino, y dicho sustituyente alquilo (C_1-C_6) también está opcionalmente sustituido con uno a nueve átomos de flúor.

Se describen compuestos de Fórmula I y sus métodos de preparación en la patente de Estados Unidos cedida con carácter general, nº 6.140.342, patente de Estados Unidos nº 6.362.198, y publicación de patente Europea 987251, todas las cuales se incorporan aquí como referencia en su totalidad para todos los propósitos.

En una realización preferida, el inhibidor de PTEC se selecciona de uno de los siguientes compuestos de Fórmula I:

éster etílico del ácido [2R,4S] 4-[(3,5-dicloro-bencil)-metoxicarbonil-amino]-6,7-dimetoxi-2-metil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico;

éster etílico del ácido [2R,4S] 4-[(3,5-dinitro-bencil)-metoxicarbonil-amino]-6,7-dimetoxi-2-metil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico;

éster etílico del ácido [2R,4S] 4-[(2,6-dicloro-piridin-4-ilmetil)-metoxicarbonil-amino]-6,7-dimetoxi-2-metil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico;

éster etílico del ácido [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-6,7-dimetoxi-2-metil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico;

éster etílico del ácido [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-6-metoxi-2-metil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico;

éster etílico del ácido [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-7-metoxi-2-metil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-6,7-dimetoxi-2-metil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico;

éster etílico del ácido [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-etoxicarbonil-amino]-6,7-dimetoxi-2-metil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico;

éster 2,2,2-trifluoroetílico del ácido [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-6,7-dimetoxi-2-metil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico;

éster propílico del ácido [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-6,7-dimetoxi-2-metil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico;

éster terc-butílico del ácido [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-6,7-dimetoxi-2-metil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico;

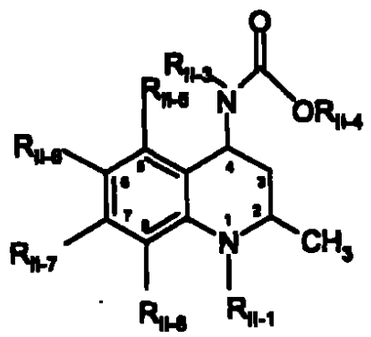
éster etílico del ácido [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-metil-6-trifluorometoxi-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico;

éster metílico del ácido [2R,4S] (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(1-butiril-6,7-dimetoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-4-il)-carbámico;

éster metílico del ácido [2R,4S] (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(1-butil-6,7-dimetoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-4-il)-carbámico; e

hidrocloruro del éster metílico del ácido [2R,4S] (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[1-(2-etil-butil)-6,7-dimetoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-4-il]-carbámico.

Otra clase de inhibidores de PTEC que tiene utilidad en la presente invención consta de 4-carboxiamino-2-metil-1,2,3,4,-tetrahidroquinolinas, que tienen la fórmula II



Fórmula II

y sales, enantiómeros o estereoisómeros de dichos compuestos farmacéuticamente aceptables;

en la que R_{II-1} es hidrógeno, Y_{II}, W_{II}-X_{II} o W_{II}-Y_{II};

en los que W_{II} es un carbonilo, tiocarbonilo, sulfinilo o sulfonilo;

X_{II} es -O-Y_{II}, -S-Y_{II}, -N(H)-Y_{II} o -N-$(Y_{II})_2$;

en los que Y_{II} en cada caso es independientemente Z_{II} o una cadena de carbonos lineal o ramificada, de uno a diez miembros, totalmente saturada, parcialmente insaturada o totalmente insaturada, en la que los carbonos, distintos del carbono conector, se pueden sustituir opcionalmente por uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y dichos carbonos están opcionalmente mono, di o trisustituidos independientemente con halógeno, dichos carbonos están opcionalmente monosustituidos con hidroxi, dichos carbonos están opcionalmente monosustituidos con oxo, dicho azufre está opcionalmente mono o disustituido con oxo, dicho nitrógeno está opcionalmente mono o disustituido con oxo, y dicha cadena de carbonos está opcionalmente monosustituida con Z_{II};

Z_{II} es un anillo de tres a doce miembros, parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, que opcionalmente tiene de uno a cuatro heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico que consta de dos anillos condensados de tres a seis miembros, parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, considerados independientemente, que opcionalmente tienen de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno;

en los que dicho sustituyente Z_{II} está opcionalmente mono, di o trisustituido independientemente con halógeno, alquenilo (C_2-C_8), alquilo (C_1-C_8), hidroxi, alcoxi (C_1-C_8), alquil(C_1-C_4)-tio, amino, nitro, ciano, oxo, carboxi, alquiloxi(C_1-C_8)-carbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_8)amino, en los que dicho sustituyente alquilo (C_1-C_8) está opcionalmente mono, di o trisustituido independientemente con halógeno, hidroxi, alcoxi (C_1-C_8), alquil(C_1-C_4)-tio, amino, nitro, ciano, oxo, carboxi, alquiloxi(C_1-C_8)-carbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_8)-amino, y dicho sustituyente alquilo (C_1-C_8) también está opcionalmente sustituido con uno a nueve átomos de flúor;

R_{II-3} es hidrógeno o Q_{II};

en el que Q_{II} es una cadena de carbonos lineal o ramificada, de uno a seis miembros, totalmente saturada, parcialmente insaturada o totalmente insaturada, en la que los carbonos, distintos del carbono conector, se pueden sustituir opcionalmente con un heteroátomo seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno, y dichos carbonos están opcionalmente mono, di o trisustituidos independientemente con halógeno, dichos carbonos están opcionalmente monosustituidos con hidroxi, dichos carbonos están opcionalmente monosustituidos con oxo, dicho azufre está opcionalmente mono o disustituido con oxo, dicho nitrógeno está opcionalmente mono o disustituido con oxo, y dicha cadena de carbonos está opcionalmente monosustituida con V_{II};

en la que V_{II} es un anillo de tres a doce miembros, parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, que tiene opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico que consta de dos anillos condensados de tres a seis miembros, parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, considerados independientemente, que opcionalmente tienen de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno;

en el que dicho sustituyente V_{II} está opcionalmente mono, di, tri o tetrasustituido independientemente con halógeno, alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), hidroxi, alcoxi (C_1-C_8), alquil(C_1-C_4)-tio, amino, nitro ciano, oxo, carbamoilo, mono-N o di-N,N-alquil(C_1-C_8)-carboxamoilo, carboxi, alquiloxi(C_1-C_8)-carbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_8)-amino, en los que dichos sustituyentes alquilo (C_1-C_8) o alquenilo (C_2-C_8) están opcionalmente mono, di o trisustituidos independientemente con hidroxi, alcoxi (C_1-C_8), alquil(C_1-C_4)-tio, amino, nitro, ciano, oxo, carboxi, alquiloxi(C_1-C_8)-carbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_8)-amino, o dichos sustituyentes alquilo (C_1-C_8) o alquenilo (C_2-C_8) están opcionalmente sustituidos con uno a nueve átomos de flúor;

R_{II-4} es Q_{II-1} o V_{II-1}

en los que Q_{II-1} es una cadena de carbonos lineal o ramificada, de uno a seis miembros, totalmente saturada, parcialmente insaturada o totalmente insaturada, en la que los carbonos, distintos del carbono conector, se pueden sustituir opcionalmente por un heteroátomo seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno, y dichos carbonos están opcionalmente mono, di o trisustituidos independientemente con halógeno, dichos carbonos están opcionalmente monosustituidos con hidroxi, dichos carbonos están opcionalmente

monosustituidos con oxo, dicho azufre está opcionalmente mono o disustituido con oxo, dicho nitrógeno está opcionalmente mono o disustituido con oxo, y dicha cadena de carbonos está opcionalmente monosustituida con V_{II-1};

en la que V_{II-1} es un anillo de tres a seis miembros, parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado que tiene de uno a dos heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno;

en el que dicho sustituyente V_{II-1} está opcionalmente mono, di, tri o tetrasustituido independientemente con halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), amino, nitro, ciano, alquiloxi(C_1-C_6)-carbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_6)-amino, en los que dicho sustituyente alquilo (C_1-C_6) está opcionalmente monosustituido con oxo, y dicho sustituyente alquilo (C_1-C_6) está también opcionalmente sustituido con uno a nueve átomos de flúor;

en la que R_{II-3} debe contener V_{II}, o R_{II-4} debe contener V_{II-1}; y R_{II-5}, R_{II-6}, R_{II-7} y R_{II-8} son cada uno independientemente hidrógeno, un enlace, nitro o halógeno, en los que dicho enlace está sustituido con T_{II}, o una cadena de carbonos lineal o ramificada (C_1-C_{12}), parcialmente saturada, totalmente saturada o totalmente insaturada, en la que los carbonos se pueden sustituir opcionalmente con uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, en la que dichos átomos de carbono están opcionalmente mono, di o trisustituidos independientemente con halógeno, dichos carbonos están opcionalmente monosustituidos con hidroxi, dichos carbonos están opcionalmente monosustituidos con oxo, dicho azufre está opcionalmente mono o disustituido con oxo, dicho nitrógeno está opcionalmente mono o disustituido con oxo, y dichos carbonos están opcionalmente monosustituidos con T_{II};

en los que T_{II} es un anillo de tres a doce miembros, parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, que tiene opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico que consta de dos anillos condensados, de tres a seis miembros, parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, considerados independientemente, que opcionalmente tienen de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno;

en los que dicho sustituyente T_{II} está opcionalmente mono, di o trisustituido independientemente con halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-

C_8), hidroxi, alcoxi (C_1-C_8), alquil(C_1-C_4)-tio, amino, nitro, ciano, oxo, carboxi, alquiloxi(C_1-C_8)-carbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_8)-amino, en los que dicho sustituyente alquilo (C_1-C_8) está opcionalmente mono, di o trisustituido independientemente con hidroxi, alcoxi (C_1-C_8), alquil(C_1-C_4)-tio, amino, nitro, ciano, oxo, carboxi, alquiloxi(C_1-C_8)-carbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_8)-amino, y dicho sustituyente alquilo (C_1-C_8) también está opcionalmente sustituido con uno a nueve átomos de flúor;

con la condición de que al menos uno de los sustituyentes R_{II-5}, R_{II-6}, R_{II-7} y R_{II-8} no sea hidrógeno y no esté unido al resto de quinolina por oxi.

Se describen compuestos de Fórmula II y sus métodos de preparación en la patente de Estados Unidos cedida con carácter general nº 6.147.090, solicitud de patente de Estados Unidos 09/671.400 presentada el 27 de Septiembre, 2000, y publicación PCT nº WO00/17166, todas las cuales se incorporan aquí como referencia en su totalidad para todos los propósitos.

En una realización preferida, el inhibidor de PTEC se selecciona de uno de los siguientes compuestos de Fórmula II:

éster etílico del ácido [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-metil-7-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico;

éster etílico del ácido [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-7-cloro-2-metil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico;

éster etílico del ácido [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-6-cloro-2-metil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico;

éster etílico del ácido [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2,6,7-trimetil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico;

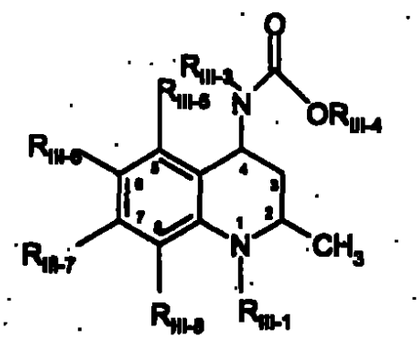
éster etílico del ácido [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-6,7-dietil-2-metil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico;

éster etílico del ácido [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-6-etil-2-metil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico;

éster etílico del ácido [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-metil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico; y

éster isopropílico del ácido [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-metil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico.

Otra clase de inhibidores de la PTEC que tiene utilidad en la presente invención consta de 4-carboxiamino-2-metil-1,2,3,4,-tetrahidroquinolinas aneladas, que tienen la Fórmula III



Fórmula III

y sales, enantiómeros o estereoisómeros de dichos compuestos farmacéuticamente aceptables;

en la que R_{III-1} es hidrógeno, Y_{III}, W_{III}-X_{III} o W_{III}-Y_{III};

en los que W_{III} es un carbonilo, tiocarbonilo, sulfinilo o sulfonilo;

X_{III} es -O-Y_{III}, -S-Y_{III}, -N(H)-Y_{III} o -N-(Y_{III})$_2$;

Y_{III} en cada caso es independientemente Z_{III} o una cadena de carbonos lineal o ramificada, de uno a diez miembros, totalmente saturada, parcialmente insaturada o totalmente insaturada, en la que los carbonos, distintos del carbono conector, se pueden sustituir opcionalmente por uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y dichos carbonos están opcionalmente mono, di o trisustituidos independientemente con halógeno, dichos carbonos están opcionalmente monosustituidos con hidroxi, dichos carbonos están opcionalmente monosustituidos con oxo, dicho azufre está opcionalmente mono o disustituido con oxo, dicho nitrógeno está opcionalmente mono o disustituido con oxo, y dicha cadena de carbonos está opcionalmente monosustituida con Z_{III};

en los que Z_{III} es un anillo de tres a doce miembros, parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, que opcionalmente tiene de uno a cuatro heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico que consta de dos anillos condensados de tres a seis miembros, parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, considerados independientemente, que opcionalmente tienen de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno;

en los que dicho sustituyente Z_{III} está opcionalmente mono, di o trisustituido independientemente con halógeno, alquenilo (C_2-C_6), alquilo (C_1-C_6), hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), alquil(C_1-C_4)-tio, amino, nitro, ciano, oxo, carboxi, alquiloxi(C_1-C_6)-carbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_6)amino, en los que dicho sustituyente alquilo (C_1-C_6) está opcionalmente mono, di o trisustituido independientemente con halógeno, hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), alquil(C_1-C_4)-tio, amino, nitro, ciano, oxo, carboxi, alquiloxi(C_1-C_6)-carbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_6)-amino, y dicho sustituyente alquilo (C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con uno a nueve átomos de flúor;

R_{III-3} es hidrógeno o Q_{III};

en el que Q_{III} es una cadena de carbonos lineal o ramificada, de uno a seis miembros, totalmente saturada, parcialmente insaturada o totalmente insaturada, en la que los carbonos, distintos del carbono conector, se pueden sustituir opcionalmente por un heteroátomo seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno, y dichos carbonos están opcionalmente mono, di o trisustituidos independientemente con halógeno, dichos carbonos están opcionalmente monosustituidos con hidroxi, dichos carbonos están opcionalmente monosustituidos con oxo, dicho azufre está opcionalmente mono o disustituido con oxo, dicho nitrógeno está opcionalmente mono o disustituido con oxo, y dicha cadena de carbonos está opcionalmente monosustituida con V_{III};

en la que V_{III} es un anillo de tres a doce miembros, parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado que tiene opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico que consta de dos anillos condensados de tres a seis miembros, parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, considerados independientemente, que opcionalmente tienen de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno;

en el que dicho sustituyente V_{III} está opcionalmente mono, di, tri o tetrasustituido independientemente con halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), alquil(C_1-C_4)-tio, amino, nitro ciano, oxo, carbamoilo, mono-N o di-N,N-alquil(C_1-C_6)-carboxamoilo, carboxi, alquiloxi(C_1-C_6)-carbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_6)-amino, en los que dichos sustituyentes alquilo (C_1-C_6) o alquenilo (C_2-C_6) están opcionalmente mono, di o trisustituidos independientemente con hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), alquil(C_1-C_4)-tio, amino, nitro, ciano, oxo, carboxi, alquiloxi(C_1-C_6)-carbonilo, mono-N- o di-N,N-

alquil(C_1-C_6)-amino, y dichos alquilo (C_1-C_6) o alquenilo (C_2-C_6) están opcionalmente sustituidos con uno a nueve átomos de flúor;

R_{III-4} es Q_{III-1} o V_{III-1}

en los que Q_{III-1} es una cadena de carbonos lineal o ramificada, de uno a seis miembros, totalmente saturada, parcialmente insaturada o totalmente insaturada, en la que los carbonos, distintos del carbono conector, se pueden sustituir opcionalmente por un heteroátomo seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno, y dichos carbonos están opcionalmente mono, di o trisustituidos independientemente con halógeno, dichos carbonos están opcionalmente monosustituidos con hidroxi, dichos carbonos están opcionalmente monosustituidos con oxo, dicho azufre está opcionalmente mono o disustituido con oxo, dicho nitrógeno está opcionalmente mono o disustituido con oxo, y dicha cadena de carbonos está opcionalmente monosustituida con V_{III-1};

en la que V_{III-1} es un anillo de tres a seis miembros, parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado que tiene opcionalmente de uno a dos heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno;

en el que dicho sustituyente V_{III-1} está opcionalmente mono, di, tri o tetrasustituido independientemente con halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), amino, nitro, ciano, alquiloxi(C_1-C_6)-carbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_6)-amino, en los que dicho sustituyente alquilo (C_1-C_6) está opcionalmente monosustituido con oxo, y dicho sustituyente alquilo (C_1-C_6) tiene opcionalmente de uno a nueve átomos de flúor;

en la que R_{III-3} debe contener V_{III}, o R_{III-4} debe contener V_{III-1}; y

R_{III-5} y R_{III-6}, o R_{III-6} y R_{III-7}, y/o R_{III-7} y R_{III-8} se consideran juntos y forman al menos un anillo de cuatro a ocho miembros que está parcialmente saturado o totalmente insaturado y que opcionalmente tiene de uno a tres heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno;

en la que dicho anillo o anillos formados por R_{III-5} y R_{III-6}, o R_{III-6} y R_{III-7}, y/o R_{III-7} y R_{III-8} están opcionalmente mono, di o trisustituidos independientemente con halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquil(C_1-C_4)-sulfonilo, alquenilo (C_2-C_6), hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), alquil(C_1-C_4)-tio, amino, nitro, ciano, oxo, carboxi, alquiloxi(C_1-C_6)-carbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_6)-amino, en los que dicho sustituyente alquilo (C_1-C_6) está opcionalmente mono, di o trisustituido independientemente con hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), alquil(C_1-C_4)-tio, amino, nitro, ciano, oxo, carboxi, alquiloxi(C_1-C_6)-carbonilo, mono-N- o di-N,N-

alquil(C_1-C_8)-amino, y dicho sustituyente alquilo (C_1-C_8) opcionalmente tiene de uno a nueve átomos de flúor;

con la condición de que los R_{III-5}, R_{III-6}, R_{III-7} y R_{III-8}, cuando pueda darse, que no forman al menos un anillo, sean cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alcoxi (C_1-C_8) o alquilo (C_1-C_8), y dicho alquilo (C_1-C_8) tenga opcionalmente de uno a nueve átomos de flúor.

Se describen compuestos de Fórmula III y sus métodos de preparación en la patente de Estados Unidos cedida con carácter general nº 6.147.089, patente de Estados Unidos nº 6.310.075, y solicitud de patente Europea nº 99307240.4 presentada el 14 de Septiembre, 1999, todas las cuales se incorporan aquí como referencia en su totalidad para todos los propósitos.

En una realización preferida, el inhibidor de PTEC se selecciona de uno de los siguientes compuestos de Fórmula III:

éster etílico del ácido [6R,8S] 8-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-metil-2,3,4,6,7,8-hexahidro-ciclopenta[g]quinolina-1-carboxílico;

éster etílico del ácido [6R,8S] 8-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-6-metil-3,6,7,8-tetrahidro-1H-2-tia-5-aza-cicopenta[b]-naftaleno-5-carboxílico;

éster etílico del ácido [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-6-metil-3,6,7,8-tetrahidro-2H-furo[2,3-g]quinolina-5-carboxílico;

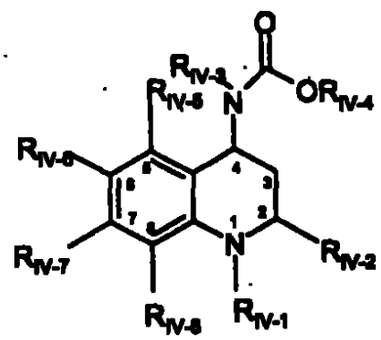
éster etílico del ácido [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-metil-3,4,6,8-tetrahidro-2H-furo[3,4-g]quinolina-1-carboxílico;

éster propílico del ácido [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-benzo[g]qunolina-1-carboxílico;

éster etílico del ácido [7R,9S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-7-metil-1,2,3,7,8,9-hexahidro-6-aza-ciclopenta[a]naftaleno-6-carboxílico; y

éster etílico del ácido [6R,8S] 6-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-8-metil-1,2,3,6,7,8-hexahidro-9-aza-ciclopenta[a]naftaleno-9-carboxílico.

Otra clase de inhibidores de PTEC que tienen utilidad en la presente invención consta de 4-carboxiamino-2-sustituido-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas, que tienen la Fórmula IV



Fórmula IV

y sales, enantiómeros o estereoisómeros de dichos compuestos farmacéuticamente aceptables;

en la que R_{IV-1} es hidrógeno, Y_{IV}, W_{IV}-X_{IV} o W_{IV}-Y_{IV};

en los que W_{IV} es un carbonilo, tiocarbonilo, sulfinilo o sulfonilo;

X_{IV} es -O-Y_{IV}, -S-Y_{IV}, -N(H)-Y_{IV} o -N-(Y_{IV})$_2$;

en los que Y_{IV} en cada caso es independientemente Z_{IV} o una cadena de carbonos lineal o ramificada, de uno a diez miembros, totalmente saturada, parcialmente insaturada o totalmente insaturada, en la que los carbonos, distintos del carbono conector, se pueden sustituir opcionalmente por uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y dichos carbonos están opcionalmente mono, di o trisustituidos independientemente con halógeno, dichos carbonos están opcionalmente monosustituidos con hidroxi, dichos carbonos están opcionalmente monosustituidos con oxo, dicho azufre está opcionalmente mono o disustituido con oxo, dicho nitrógeno está opcionalmente mono o disustituido con oxo, y dicha cadena de carbonos está opcionalmente monosustituida con Z_{IV};

en los que Z_{IV} es un anillo de tres a ocho miembros, parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, que opcionalmente tiene de uno a cuatro heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico que consta de dos anillos condensados de tres a seis miembros, parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, considerados independientemente, que opcionalmente tienen de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno;

en los que dicho sustituyente Z_{IV} está opcionalmente mono, di o trisustituido independientemente con halógeno, alquenilo (C_2-C_8), alquilo (C_1-C_8), hidroxi, alcoxi (C_1-C_8), alquil(C_1-C_4)-tio, amino, nitro, ciano, oxo, carboxi, alquiloxi(C_1-C_8)-carbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_8)-amino, en los que dicho sustituyente alquilo (C_1-C_8) está opcionalmente mono, di o trisustituido independientemente con halógeno, hidroxi, alcoxi (C_1-C_8), alquil(C_1-C_4)-tio, amino, nitro, ciano, oxo, carboxi, alquiloxi(C_1-C_8)-carbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_8)-amino, y dicho sustituyente alquilo (C_1-C_8) también está opcionalmente sustituido con uno a nueve átomos de flúor;

R_{IV-2} es una cadena de carbonos lineal o ramificada, de uno a seis miembros, parcialmente saturada, totalmente saturada o totalmente insaturada, en la que los carbonos, distintos del carbono conector, se pueden sustituir opcionalmente por uno o dos heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, en la que dichos átomos de carbono están mono, di o trisustituidos independientemente con halógeno, dichos carbonos están opcionalmente monosustituidos con oxo, dichos carbonos están opcionalmente monosustituidos con hidroxi, dicho azufre está opcionalmente mono o disustituido con oxo, dicho nitrógeno está opcionalmente mono o disustituido con oxo; o dicho R_{IV-2} es un anillo de tres a siete miembros, parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, que tiene opcionalmente de uno a dos heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, en la que dicho anillo R_{IV-2} está opcionalmente unido por alquilo (C_1-C_4);

en la que dicho anillo R_{IV-2} está opcionalmente mono, di o trisustituido independientemente con halógeno, alquenilo (C_2-C_8), alquilo (C_1-C_8), hidroxi, alcoxi (C_1-C_8), alquil(C_1-C_4)-tio, amino, nitro, ciano, oxo, carboxi, alquiloxi(C_1-C_8)-carbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_8)-amino, en los que dicho sustituyente alquilo (C_1-C_8) está opcionalmente mono, di o trisustituido independientemente con halógeno, hidroxi, alcoxi (C_1-C_8), alquil(C_1-C_4)-tio, oxo o alquiloxi(C_1-C_8)-carbonilo;

con la condición de que R_{IV-2} no sea metilo;

R_{IV-3} es hidrógeno o Q_{IV};

en el que Q_{IV} es una cadena de carbonos lineal o ramificada, de uno a seis miembros, totalmente saturada, parcialmente insaturada o totalmente insaturada, en la que los carbonos, distintos del carbono conector, se pueden sustituir opcionalmente por un heteroátomo seleccionado de oxígeno, azufre y

nitrógeno, y dichos carbonos están opcionalmente mono, di o trisustituidos independientemente con halógeno, dichos carbonos están opcionalmente monosustituidos con hidroxi, dichos carbonos están opcionalmente monosustituidos con oxo, dicho azufre está opcionalmente mono o disustituido con oxo, dicho nitrógeno está opcionalmente mono o disustituido con oxo, y dicha cadena de carbonos está opcionalmente monosustituida con V_{IV};

en la que V_{IV} es un anillo de tres a ocho miembros, parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado que tiene opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico que consta de dos anillos condensados de tres a seis miembros, parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, considerados independientemente, que opcionalmente tienen de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno;

en el que dicho sustituyente V_{IV} está opcionalmente mono, di, tri o tetrasustituido independientemente con halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), alquil(C_1-C_4)-tio, amino, nitro ciano, oxo, carboxamollo, mono-N o di-N,N-alquil(C_1-C_6)alquilcarboxamollo, carboxi, alquiloxi(C_1-C_6)-carbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_6)-amino, en los que dichos sustituyentes alquilo (C_1-C_6) o alquenilo (C_2-C_6) están opcionalmente mono, di o trisustituidos independientemente con hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), alquil(C_1-C_4)-tio, amino, nitro, ciano, oxo, carboxi, alquiloxi(C_1-C_6)-carbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_6)-amino, y dichos sustituyentes alquilo (C_1-C_6) o alquenilo (C_2-C_6) también están opcionalmente sustituidos con uno a nueve átomos de flúor;

R_{IV-4} es Q_{IV-1} o V_{IV-1}

en los que Q_{IV-1} es una cadena de carbonos lineal o ramificada, de uno a seis miembros, totalmente saturada, parcialmente insaturada o totalmente insaturada, en la que los carbonos, distintos del carbono conector, se pueden sustituir opcionalmente por un heteroátomo seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno, y dichos carbonos están opcionalmente mono, di o trisustituidos independientemente con halógeno, dichos carbonos están opcionalmente monosustituidos con hidroxi, dichos carbonos están opcionalmente monosustituidos con oxo, dicho azufre está opcionalmente mono o disustituido con oxo, dicho nitrógeno está opcionalmente mono o disustituido con oxo, y dicha cadena de carbonos está opcionalmente monosustituida con V_{IV-1};

en la que V_{IV-1} es un anillo de tres a seis miembros, parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, que tiene opcionalmente de uno a dos heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno;

en la que dicho sustituyente V_{IV-1} está opcionalmente mono, di, tri o tetrasustituido independientemente con halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), amino, nitro, ciano, alquiloxi(C_1-C_6)-carbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_6)-amino, en los que dicho sustituyente alquilo (C_1-C_6) está opcionalmente monosustituido con oxo, y dicho sustituyente alquilo (C_1-C_6) está también opcionalmente sustituido con uno a nueve átomos de flúor;

en la que R_{IV-3} debe contener V_{IV}, o R_{IV-4} debe contener V_{IV-1}; y

R_{IV-5}, R_{IV-6}, R_{IV-7} y R_{IV-8} son cada uno independientemente hidrógeno, un enlace, nitro o halógeno, en los que dicho enlace está sustituido con T_{IV}, o una cadena de carbonos lineal o ramificada (C_1-C_{12}), parcialmente saturada, totalmente saturada o totalmente insaturada, en la que los carbonos se pueden sustituir opcionalmente por uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, en la que dichos átomos de carbono están opcionalmente mono, di o trisustituidos independientemente con halógeno, dichos carbonos están opcionalmente monosustituidos con hidroxi, dichos carbonos están opcionalmente monosustituidos con oxo, dicho azufre está opcionalmente mono o disustituido con oxo, dicho nitrógeno está opcionalmente mono o disustituido con oxo, y dichos carbonos están opcionalmente monosustituidos con T_{IV};

en los que T_{IV} es un anillo de tres a ocho miembros, parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, que tiene opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico que consta de dos anillos condensados de tres a seis miembros, parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, considerados independientemente, que opcionalmente tienen de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno;

en los que dicho sustituyente T_{IV} está opcionalmente mono, di o trisustituido independientemente con halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), alquil(C_1-C_4)-tio, amino, nitro, ciano, oxo, carboxi, alquiloxi(C_1-C_6)-carbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_6)-amino, en los que dicho sustituyente alquilo (C_1-C_6) está opcionalmente mono, di o trisustituido

independientemente con hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), alquil(C_1-C_4)-tio, amino, nitro, ciano, oxo, carboxi, alquiloxi(C_1-C_6)-carbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_6)-amino, y dicho sustituyente alquilo (C_1-C_6) está también opcionalmente sustituido con uno a nueve átomos de flúor;

en la que R_{IV-6} y R_{IV-8}, o R_{IV-6} y R_{IV-7}, y/o R_{IV-7} y R_{IV-8} también se pueden considerar juntos y pueden formar al menos un anillo de cuatro a ocho miembros que está parcialmente saturado o totalmente insaturado, y que opcionalmente tiene de uno a tres heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno;

en la que dicho anillo o anillos formados por R_{IV-5} y R_{IV-8}, o R_{IV-6} y R_{IV-7}, y/o R_{IV-7} y R_{IV-8} están opcionalmente mono, di o trisustituidos independientemente con halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquil(C_1-C_4)-sulfonilo, alquenilo (C_2-C_6), hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), alquil(C_1-C_4)-tio, amino, nitro, ciano, oxo, carboxi, alquiloxi(C_1-C_6)-carbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_6)-amino, en los que dicho sustituyente alquilo (C_1-C_6) está opcionalmente mono, di o trisustituido independientemente con hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), alquil(C_1-C_4)-tio, amino, nitro, ciano, oxo, carboxi, alquiloxi(C_1-C_6)-carbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_6)-amino, y dicho sustituyente alquilo (C_1-C_6) también está opcionalmente sustituido con uno a nueve átomos de flúor;

con la condición de que cuando R_{IV-2} es carboxilo o alquil(C_1-C_4)-carboxilo, entonces R_{IV-1} no sea hidrógeno.

Se describen compuestos de Fórmula IV y sus métodos de preparación en la patente de Estados Unidos cedida con carácter general, nº 6.197.786, solicitud de patente de Estados Unidos en serie nº 09/685.300 presentada el 10/10/00, y publicación PCT nº WO 00/17164, todas las cuales se incorporan aquí como referencia en su totalidad para todos los propósitos.

En una realización preferida, el inhibidor de PTEC se selecciona de uno de los siguientes compuestos de Fórmula IV:

éster isopropílico del ácido [2S,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-isopropil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido [2S,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-6-cloro-2-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido [2S,4S] 2-ciclopropil-4-[(3,5-dicloro-bencil)-metoxicarbonil-amino]-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico;

éster terc-butílico del ácido [2S,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-ciclopropil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido [2R,4R] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-ciclopropil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido [2S,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-ciclopropil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido [2S,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-ciclobutil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido [2S,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-metoximetil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico;

éster 2-hidroxi-etílico del ácido [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico;

éster etílico del ácido [2S,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-ciclopropil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico;

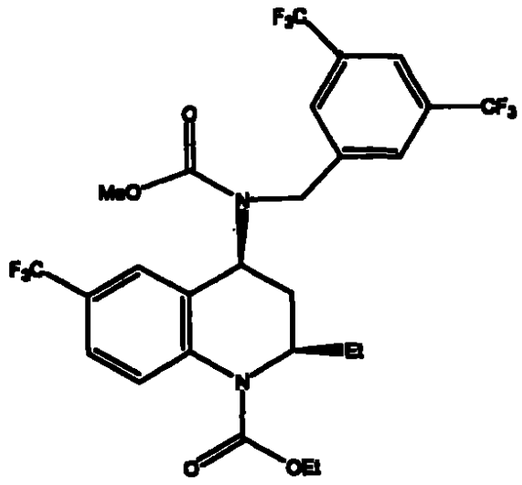
éster etílico del ácido [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico;

éster propílico del ácido [2S,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-ciclopropil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico; y

éster propílico del ácido [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico.

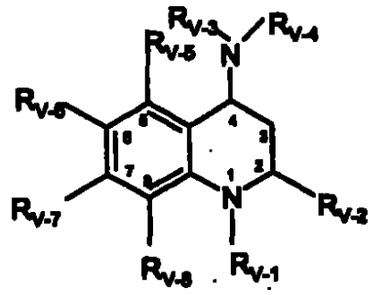
En una realización preferida, el inhibidor de la PTEC es el éster etílico del ácido [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-

6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico, conocido como torcetrapib. El torcetrapib se muestra en la siguiente Fórmula



Los inhibidores de la PTEC, en particular el torcetrapib, y los métodos para preparar dichos compuestos se describen en detalle en las patentes de EE.UU. nº 6.197.786 y 6.313.142, en las solicitudes PCT nº WO 01/40190A1, WO 02/088085A2, y WO 02/088069A2, cuyas descripciones se incorporan aquí como referencia. El torcetrapib tienen una solubilidad inusualmente baja en entornos acuosos tales como el líquido del lúmen del tracto GI humano. La solubilidad acuosa del torcetrapib es menor que aproximadamente 0,04 µg/ml. El torcetrapib debe estar presente en el tracto GI en una forma con la solubilidad potenciada con el fin de lograr una suficiente concentración de fármaco en el tracto GI con el fin de lograr suficiente absorción en la sangre para provocar el efecto terapéutico deseado.

Otra clase de inhibidores de PTEC que tiene utilidad en la presente invención consta de 4-(amino sustituido)-2-sustituido-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas, que tienen la Fórmula V



Fórmula V

y sales, enantiómeros o estereoisómeros de dichos compuestos farmacéuticamente aceptables;

en la que R_{V-1} es Y_V, W_V-X_V o W_V-Y_V;

en los que W_V es un carbonilo, tiocarbonilo, sulfinilo o sulfonilo;

X_V es -O-Y_V, -S-Y_V, -N(H)-Y_V o -N-$(Y_V)_2$;

en los que Y_V en cada caso es independientemente Z_V o una cadena de carbonos lineal o ramificada, de uno a diez miembros, totalmente saturada, parcialmente insaturada o totalmente insaturada, en la que los carbonos, distintos del carbono conector, se pueden sustituir opcionalmente por uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y dichos carbonos están opcionalmente mono, di o trisustituidos independientemente con halógeno, dichos carbonos están opcionalmente monosustituidos con hidroxi, dichos carbonos están opcionalmente monosustituidos con oxo, dicho azufre está opcionalmente mono o disustituido con oxo, dicho nitrógeno está opcionalmente mono o disustituido con oxo, y dicha cadena de carbonos está opcionalmente monosustituida con Z_V;

en los que Z_V es un anillo de tres a ocho miembros, parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, que opcionalmente tiene de uno a cuatro heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico que consta de dos anillos condensados de tres a seis miembros, parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, considerados independientemente, que opcionalmente tienen de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno;

en los que dicho sustituyente Z_V está opcionalmente mono, di o trisustituido independientemente con halógeno, alquenilo (C_2-C_6), alquilo (C_1-C_6), hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), alquil(C_1-C_4)-tio, amino, nitro, ciano, oxo, carboxi, alquiloxi(C_1-C_6)-carbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_6)-amino, en los que dicho sustituyente alquilo (C_1-C_6) está opcionalmente mono, di o trisustituido independientemente con halógeno, hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), alquil(C_1-C_4)-tio, amino, nitro, ciano, oxo, carboxi, alquiloxi(C_1-C_6)-carbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_6)-amino, y dicho sustituyente alquilo (C_1-C_6) también está opcionalmente sustituido con uno a nueve átomos de flúor;

R_{V-2} es una cadena de carbonos lineal o ramificada, de uno a seis miembros, parcialmente saturada, totalmente saturada o totalmente insaturada, en la que los carbonos, distintos del carbono conector, se pueden sustituir

opcionalmente por uno o dos heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, en la que dichos átomos de carbono están opcionalmente mono, di o trisustituidos independientemente con halógeno, dichos carbonos están opcionalmente monosustituidos con oxo, dichos carbonos están opcionalmente monosustituidos con hidroxi, dicho azufre está opcionalmente mono o disustituido con oxo, dicho nitrógeno está opcionalmente mono o disustituido con oxo; o dicho R_{V-2} es un anillo de tres a siete miembros, parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, que opcionalmente tiene de uno a dos heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, en la que dicho anillo R_{V-2} está opcionalmente unido por alquilo (C_1-C_4);

en la que dicho anillo R_{V-2} está opcionalmente mono, di o trisustituido independientemente con halógeno, alquenilo (C_2-C_6), alquilo (C_1-C_6), hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), alquil(C_1-C_4)-tio, amino, nitro, ciano, oxo, carboxi, alquiloxi(C_1-C_6)-carbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_6)-amino, en los que dicho sustituyente alquilo (C_1-C_6) está opcionalmente mono, di o trisustituido independientemente con halógeno, hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), alquil(C_1-C_4)-tio, oxo o alquiloxi(C_1-C_6)-carbonilo;

R_{V-3} es hidrógeno o Q_V;

en el que Q_V es una cadena de carbonos lineal o ramificada, de uno a seis miembros, totalmente saturada, parcialmente insaturada o totalmente insaturada, en la que los carbonos, distintos del carbono conector, se pueden sustituir opcionalmente por un heteroátomo seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno, y dichos carbonos están opcionalmente mono, di o trisustituidos independientemente con halógeno, dichos carbonos están opcionalmente monosustituidos con hidroxi, dichos carbonos están opcionalmente monosustituidos con oxo, dicho azufre está opcionalmente mono o disustituido con oxo, dicho nitrógeno está opcionalmente mono o disustituido con oxo, y dicha cadena de carbonos está opcionalmente monosustituida con V_V;

en la que V_V es un anillo de tres a ocho miembros, parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, que opcionalmente tiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico que consta de dos anillos condensados de tres a seis miembros, parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, considerados independientemente, que

opcionalmente tienen de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno;

en la que dicho sustituyente V_V está opcionalmente mono, di, tri o tetrasustituido independientemente con halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), alquil(C_1-C_4)-tio, amino, nitro ciano, oxo, carboxamoilo, mono-N o di-N,N-alquil(C_1-C_6)-carboxamoilo, carboxi, alquiloxi(C_1-C_6)-carbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_6)-amino, en los que dichos sustituyentes alquilo (C_1-C_6) o alquenilo (C_2-C_6) están opcionalmente mono, di o trisustituidos independientemente con hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), alquil(C_1-C_4)-tio, amino, nitro, ciano, oxo, carboxi, alquiloxi(C_1-C_6)-carbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_6)-amino, y dichos sustituyentes alquilo (C_1-C_6) o alquenilo (C_2-C_6) también están opcionalmente sustituidos con uno a nueve átomos de flúor;

R_{V-4} es ciano, formilo $W_{V-1}Q_{V-1}$, $W_{V-1}V_{V-1}$, alquilen(C_1-C_4)-V_{V-1} o V_{V-2};

en los que W_{V-1} es carbonilo, tiocarbonilo, SO o SO_2,

en los que Q_{V-1} es una cadena de carbonos lineal o ramificada, de uno a seis miembros, totalmente saturada, parcialmente insaturada o totalmente insaturada, en la que los carbonos se pueden sustituir opcionalmente por un heteroátomo seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno, y dichos carbonos están opcionalmente mono, di o trisustituidos independientemente con halógeno, dichos carbonos están opcionalmente monosustituidos con hidroxi, dichos carbonos están opcionalmente monosustituidos con oxo, dicho azufre está opcionalmente mono o disustituido con oxo, dicho nitrógeno está opcionalmente mono o disustituido con oxo, y dicha cadena de carbonos está opcionalmente monosustituida con V_{V-1};

en la que V_{V-1} es un anillo de tres a seis miembros, parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, que opcionalmente tiene de uno a dos heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico que consta de dos anillos condensados de tres a seis miembros, parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, considerados independientemente, que opcionalmente tienen de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno;

en la que dicho sustituyente V_{V-1} está opcionalmente mono, di, tri o tetrasustituido independientemente con halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), hidroxi, oxo, amino, nitro, ciano, alquiloxi(C_1-C_6)-carbonilo, mono-N- o di-

N,N-alquil(C_1-C_6)-amino, en los que dicho sustituyente alquilo (C_1-C_6) está opcionalmente monosustituido con oxo, y dicho sustituyente alquilo (C_1-C_6) está también opcionalmente sustituido con uno a nueve átomos de flúor;

en el que dicho sustituyente V_{V-2} es un anillo de cinco a siete miembros parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno;

en el que dicho sustituyente V_{V-2} está opcionalmente mono, di o trisustituido con halógeno, alquilo (C_1-C_2), alcoxi (C_1-C_2), hidroxi, u oxo, en el que dicho alquilo (C_1-C_2) tiene opcionalmente de uno a cinco átomos de flúor; y

en la que R_{V-4} no incluye oxicarbonilo directamente unido al nitrógeno de C^4;

en la que R_{V-3} debe contener V_V, o R_{V-4} debe contener V_{V-1};

R_{V-5}, R_{V-6}, R_{V-7} y R_{V-8} son independientemente hidrógeno, un enlace, nitro o halógeno, en los que dicho enlace está sustituido con T_V, o una cadena de carbonos lineal o ramificada (C_1-C_{12}), parcialmente saturada, totalmente saturada o totalmente insaturada, en la que los carbonos se pueden sustituir opcionalmente por uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, en la que dichos átomos de carbono están opcionalmente mono, di o trisustituidos independientemente con halógeno, dichos carbonos están opcionalmente monosustituidos con hidroxi, dichos carbonos están opcionalmente monosustituidos con oxo, dicho azufre está opcionalmente mono o disustituido con oxo, dicho nitrógeno está opcionalmente mono o disustituido con oxo, y dicha cadena de carbonos está opcionalmente monosustituida con T_V;

en los que T_V es un anillo de tres a doce miembros, parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, que tiene opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico que consta de dos anillos condensados de tres a seis miembros, parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, considerados independientemente, que opcionalmente tienen de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno;

en los que dicho sustituyente T_V está opcionalmente mono, di o trisustituido independientemente con halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), alquil(C_1-C_4)-tio, amino, nitro, ciano, oxo, carboxi,

alquiloxi(C_1-C_6)-carbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_6)-amino, en los que dicho sustituyente alquilo (C_1-C_6) está opcionalmente mono, di o trisustituido independientemente con hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), alquil(C_1-C_4)-tio, amino, nitro, ciano, oxo, carboxi, alquiloxi(C_1-C_6)-carbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_6)-amino, y dicho sustituyente alquilo (C_1-C_6) tiene también opcionalmente de uno a nueve átomos de flúor;

en la que R_{V-5} y R_{V-6}, o R_{V-6} y R_{V-7}, y/o R_{V-7} y R_{V-8} también se pueden considerar juntos y pueden formar al menos un anillo que es un anillo de cuatro a ocho miembros parcialmente saturado o totalmente insaturado, y que opcionalmente tiene de uno a tres heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno;

en la que dicho anillo o anillos formados por R_{V-5} y R_{V-6}, o R_{V-6} y R_{V-7}, y/o R_{V-7} y R_{V-8} están opcionalmente mono, di o trisustituidos independientemente con halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquil(C_1-C_4)-sulfonilo, alquenilo (C_2-C_6), hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), alquil(C_1-C_4)-tio, amino, nitro, ciano, oxo, carboxi, alquiloxi(C_1-C_6)-carbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_6)-amino, en los que dicho sustituyente alquilo (C_1-C_6) está opcionalmente mono, di o trisustituido independientemente con hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), alquil(C_1-C_4)-tio, amino, nitro, ciano, oxo, carboxi, alquiloxi(C_1-C_6)-carbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_6)-amino, y dicho sustituyente alquilo (C_1-C_6) tiene también opcionalmente de uno a nueve átomos de flúor.

Se describen compuestos de Fórmula V y sus métodos de preparación en la patente de Estados Unidos cedida con carácter general nº 6.140.343, solicitud de patente de Estados Unidos en serie nº 09/671.221 presentada el 27 de Septiembre, 2000, y publicación PCT nº WO 00/17165, todas las cuales se incorporan aquí como referencia en su totalidad para todos los propósitos.

En una realización preferida, el inhibidor de PTEC se selecciona de uno de los siguientes compuestos de Fórmula V:

éster isopropílico del ácido [2S,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-formil-amino]-2-ciclopropil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico;

éster propílico del ácido [2S,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-formil-amino]-2-ciclopropil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico;

éster terc-butílico del ácido [2S,4S] 4-[acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-2-ciclopropil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido [2R,4S] 4-[acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico;

éster etílico del ácido [2R,4S] 4-[acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-2-metil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido [2S,4S] 4-[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-ureido]-2-ciclopropil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico;

éster etílico del ácido [2R,4S] 4-[acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido [2S,4S] 4-[acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-2-metoximetil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico;

éster propílico del ácido [2S,4S] 4-[acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-2-ciclopropil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico;

éster etílico del ácido [2S,4S] 4-[acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-2-ciclopropil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-formil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico;

éster etílico del ácido [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-formil-amino]-2-metil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido [2S,4S] 4-[acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-2-ciclopropil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico;

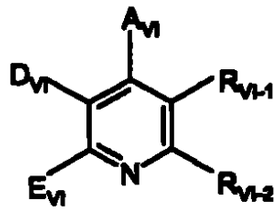
éster etílico del ácido [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-formil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico;

éster etílico del ácido [2S,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-formil-amino]-2-ciclopropil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-formil-amino]-2-metil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico; y

éster isopropílico del ácido [2R,4S] 4-[acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-2-metil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico.

Otra clase de inhibidores de PTEC que tiene utilidad en la presente invención consta de cicloalcano-piridinas que tienen la Fórmula VI



Fórmula VI

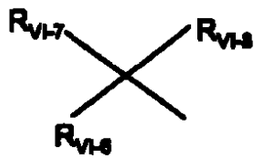
y sales, enantiómeros, o estereoisómeros de dichos compuestos farmacéuticamente aceptables;

en la que

A_{VI} indica un arilo que contiene de 6 a 10 átomos de carbono, que está opcionalmente sustituido con hasta cinco sustituyentes iguales o diferentes en forma de un halógeno, nitro, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, o un alquilo, acilo, hidroxialquilo o alcoxi de cadena lineal o ramificada que contienen hasta 7 átomos de carbono cada uno, o en forma de un grupo de acuerdo con la fórmula $-BNR_{VI-3}R_{VI-4}$, en la que

R_{VI-3} y R_{VI-4} son iguales o diferentes e indican un hidrógeno, fenilo, o un alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene hasta 6 átomos de carbono,

D_{VI} indica un arilo que contiene de 6 a 10 átomos de carbono, que está opcionalmente sustituido con un fenilo, nitro, halógeno, trifluorometilo o trifluorometoxi, o un radical de acuerdo con la fórmula R_{VI-5}-L_{VI}-,



o R_{VI-8}-T_{VI}-V_{VI}-X_{VI}, en las que

R_{VI-5}, R_{VI-8} y R_{VI-9} indican, independientemente entre ellos, un cicloalquilo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono, o un arilo que contiene de 6 a 10 átomos de carbono, o un heterociclo mono, bi o tricíclico, de 5 a 7 miembros, opcionalmente condensado con benzo, saturado o insaturado, que contiene hasta 4 heteroátomos de la serie de S, N y/o O, en la que los anillos están opcionalmente sustituidos, en el caso de los anillos que contienen nitrógeno también por la función N, con hasta cinco sustituyentes iguales o diferentes en forma de un halógeno, trifluorometilo, nitro, hidroxilo, ciano, carboxilo, trifluorometoxi, un acilo, alquilo, alquiltio, alquilalcoxi o alcoxicarbonilo de cadena lineal o ramificada que contienen hasta 6 átomos de carbono cada uno, un arilo o arilo sustituido con trifluorometilo que contienen de 6 a 10

átomos de carbono cada uno, o un heterociclo aromático de 5 a 7 miembros opcionalmente condensado con benzo, que contiene hasta 3 heteroátomos de la serie de S, N y/o O, y/o en forma de un grupo de acuerdo con la fórmula BOR_{VI-10}, $-SR_{VI-11}$, $-SO_2R_{VI-12}$ o $BNR_{VI-13}R_{VI-14}$, en las que

R_{VI-10}, R_{VI-11} y R_{VI-12} indican, independientemente entre ellos, un arilo que contiene de 6 a 10 átomos de carbono, que a su vez está sustituido con hasta dos sustituyentes iguales o diferentes en forma de un fenilo, halógeno o alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene hasta 6 átomos de carbono,

R_{VI-13} y R_{VI-14} son iguales o diferentes y tienen el significado de R_{VI-3} y R_{VI-4} dado antes, o

R_{VI-5} y/o R_{VI-6} indican un radical de acuerdo con la fórmula



R_{VI-7} indica un hidrógeno o halógeno, y

R_{VI-8} indica un hidrógeno, halógeno, azido, trifluorometilo, hidroxilo, trifluorometoxi, un alcoxi o alquilo de cadena lineal o ramificada que contienen hasta 6 átomos de carbono cada uno, o un radical de acuerdo con la fórmula

$$-NR_{VI-15}R_{VI-16},$$

en la que

R_{VI-15} y R_{VI-16} son iguales o diferentes, y tienen el significado de R_{VI-3} y R_{VI-4} dado antes, o

R_{VI-7} y R_{VI-8} forman entre sí un radical de acuerdo con la fórmula =O o $=NR_{VI-17}$,

en la que

R_{VI-17} indica un hidrógeno, o un alquilo, alcoxi o acilo de cadena lineal o ramificada que contienen hasta 6 átomos de carbono cada uno,

L_{VI} indica una cadena de alquileno o alquenileno de cadena lineal o ramificada que contienen hasta 8 átomos de carbono cada una, que opcionalmente están sustituidas con hasta dos grupos hidroxilo,

T_{VI} y X_{VI} son iguales o diferentes, e indican una cadena de alquileno de cadena lineal o ramificada que contiene hasta 8 átomos de carbono, o

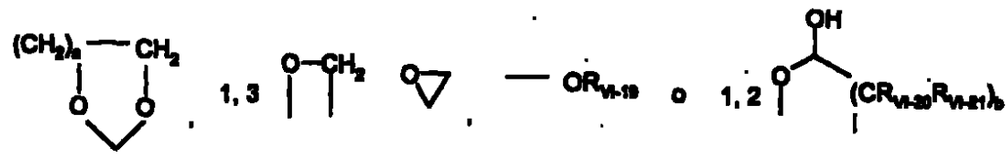
T_{VI} o X_{VI} indica un enlace,

V_{VI} indica un átomo de oxígeno o azufre o un grupo BNR_{VI-18}, en el que

R_{VI-18} indica un hidrógeno o un alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene hasta 6 átomos de carbono o un fenilo,

E_{VI} indica un cicloalquilo que contiene de 3 a 8 átomos de carbono, o un alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene hasta 8 átomos de carbono, que está opcionalmente sustituido con un cicloalquilo que contiene de 3 a 8 átomos de carbono o un hidroxilo, o un fenilo que está opcionalmente sustituido con un halógeno o trifluorometilo,

R_{VI-1} y R_{VI-2} forman entre sí una cadena de alquileno de cadena lineal o ramificada que contiene hasta 7 átomos de carbono, que debe estar sustituida con un grupo carbonilo, y/o un radical de acuerdo con la fórmula



en las que

a y b son iguales o diferentes, e indican un número igual a 1, 2 ó 3,

R_{VI-19} indica un átomo de hidrógeno, un cicloalquilo que contiene de 3 a 7 átomos de carbono, un sililalquilo de cadena lineal o ramificada que contiene hasta 8 átomos de carbono, o un alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene hasta 8 átomos de carbono, que está opcionalmente sustituido con un hidroxilo, un alcoxi de cadena lineal o ramificada que contiene hasta 6 átomos de carbono, o un fenilo que a su vez puede estar sustituido con un halógeno, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi o fenilo o fenilo sustituido con tetrazol, y un alquilo que está opcionalmente sustituido con un grupo de acuerdo con la fórmula BOR_{VI-22}, en la que

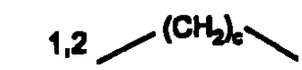
R_{VI-22} indica un acilo de cadena lineal o ramificada que contiene hasta 4 átomos de carbono o bencilo, o

R_{VI-19} indica un acilo de cadena lineal o ramificada que contiene hasta 20 átomos de carbono o benzoilo, que está opcionalmente sustituido con un halógeno, trifluorometilo, nitro o trifluorometoxi, o un fluoroacilo de cadena lineal o ramificada que contiene hasta 8 átomos de carbono,

R_{VI-20} y R_{VI-21} son iguales o diferentes, e indican un hidrógeno, fenilo, o un alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene hasta 6 átomos de carbono, o

R_{VI-20} y R_{VI-21} forman entre sí un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros, y los anillos carbocíclicos formados están opcionalmente sustituidos, opcionalmente también de forma geminal, con hasta seis sustituyentes iguales o diferentes en forma de trifluorometilo, hidroxilo, nitrilo, halógeno, carboxilo,

nitro, azido, ciano, cicloalquilo o cicloalquiloxi que contienen de 3 a 7 átomos de carbono cada uno, un alcoxicarbonilo, alcoxi o alquiltio de cadena lineal o ramificada que contienen cada uno hasta 6 átomos de carbono, o un alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene hasta 6 átomos de carbono, que a su vez está sustituido con hasta dos sustituyentes iguales o diferentes en forma de un hidroxilo, benciloxi, trifluorometilo, benzoilo, un alcoxi, oxiacilo o carboxilo de cadena lineal o ramificada que contienen hasta 4 átomos de carbono cada uno, y/o un fenilo, que a su vez puede estar sustituido con un halógeno, trifluorometilo o trifluorometoxi, y/o los anillos carbocíclicos formados están opcionalmente sustituidos, también de forma geminal, con hasta cinco sustituyentes iguales o diferentes en forma de un fenilo, benzoilo, tiofenilo o sulfonibencilo, que a su vez pueden estar opcionalmente sustituidos con un halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi o nitro, y/o opcionalmente en forma de un radical de acuerdo con la fórmula



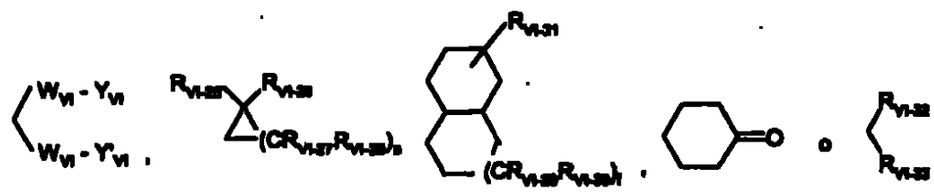
$-SO_2-C_6H_5$, $-(CO)_dNR_{VI-23}R_{VI-24}$ o =O,

en la que

c es un número igual a 1, 2, 3 ó 4,

d es un número igual a 0 ó 1,

R_{VI-23} y R_{VI-24} son iguales o diferentes, e indican un hidrógeno, cicloalquilo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono, un alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene hasta 6 átomos de carbono, bencilo o fenilo, que están opcionalmente sustituidos con hasta dos sustituyentes iguales o diferentes en forma de halógeno, trifluorometilo, ciano, fenilo o nitro, y/o los anillos carbocíclicos formados están opcionalmente sustituidos con un radical de enlace espiro de acuerdo con la fórmula



en las que

W_{VI} indica un átomo de oxígeno o un átomo de azufre,

Y_{VI} e $Y=_{VI}$ forman entre sí una cadena de alquileno de 2 a 6 miembros de cadena lineal o ramificada,

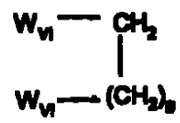
e es un número igual a 1, 2, 3, 4, 5, 6, ó 7,

f es un número igual a 1 ó 2,

R_{VI-25}, R_{VI-26}, R_{VI-27}, R_{VI-28}, R_{VI-29}, R_{VI-30} y R_{VI-31} son iguales o diferentes, e indican un hidrógeno, trifluorometilo, fenilo, halógeno, o un alquilo o alcoxi de cadena lineal o ramificada que contienen hasta 6 átomos de carbono cada uno, o

R_{VI-25} y R_{VI-26} o R_{VI-27} y R_{VI-28} entre sí indican una cadena de alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene hasta 6 átomos de carbono, o

R_{VI-25} y R_{VI-26} o R_{VI-27} y R_{VI-28} entre sí forman un radical de acuerdo con la fórmula



en la que

W_{VI} tiene el mismo significado dado antes,

g es un número igual a 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7,

R_{VI-32} y R_{VI-33} forman entre sí un heterociclo de 3 a 7 miembros, que contiene un átomo de oxígeno o azufre, o un grupo de acuerdo con la fórmula SO, SO_2 o BNR_{VI-34}, en la que

R_{VI-34} indica un átomo de hidrógeno, un fenilo, bencilo, o un alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene hasta 4 átomos de carbono, y sus sales y N-óxidos, con la excepción de 5(6H)-quinolonas, 3-benzoil-7,8-dihidro-2,7,7-trimetil-4-fenilo.

Se describen compuestos de Fórmula VI y sus métodos de preparación en la solicitud de patente Europea nº EP 818448 A1, patente de Estados Unidos nº 6.207.671 y patente de Estados Unidos nº 6.069.148, todas las cuales se incorporan aquí como referencia en su totalidad para todos los propósitos.

En una realización preferida, el inhibidor de PTEC se selecciona de uno de los siguientes compuestos de Fórmula VI:

2-ciclopentil-4-(4-fluorofenil)-7,7-dimetil-3-(4-trifluorometilbenzoil)-4,6,7,8-tetrahidro-1 H-quinolin-5-ona;

2-ciclopentil-4-(4-fluorofenil)-7,7-dimetil-3-(4-trifluorometilbenzoil)-7,8-dihidro-6H-quinolin-5-ona;

[2-ciclopentil-4-(4-fluorofenil)-5-hidroxi-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-3-il]-(4-trifluorometilfenil)-metanona;

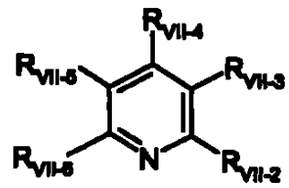
[5-(t-butildimetilsilaniloxi)-2-ciclopentil-4-(4-fluorofenil)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-il]-(4-trifluorometilfenil)-metanona;

[5-(t-butildimetilsilaniloxi)-2-ciclopentil-4-(4-fluorofenil)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-il]-(4-trifluorometilfenil)-metanol;

5-(t-butildimetilsilaniloxi)-2-ciclopentil-4-(4-fluorofenil)-3-[fluoro-(4-trifluorometilfenil)-metil]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina; y

2-ciclopentil-4-(4-fluorofenil)-3-[fluoro-(4-trifluorometilfenil)-metil]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol.

Otra clase de inhibidores de PTEC que tienen utilidad en la presente Invención consta de piridinas sustituidas que tienen la Fórmula VII



Fórmula VII

o una de sus sales o tautómeros farmacéuticamente aceptable,

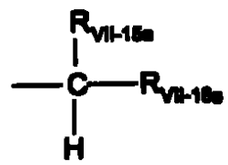
en la que

R_{VII-2} y R_{VII-6} se seleccionan independientemente del grupo que consta de hidrógeno, hidroxi, alquilo, alquilo fluorado, aralquilo fluorado, alquilo clorofluorado, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, alcoxialquilo, y alcoxicarbonilo; con la condición de que al menos uno de R_{VII-2} y R_{VII-6} sea alquilo fluorado, alquilo clorofluorado o alcoxialquilo;

R_{VII-3} se selecciona del grupo que consta de hidroxi, amido, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, hidroximetilo

-CHO,

$-CO_2R_{VII-7}$, en el que R_{VII-7} se selecciona del grupo que consta de hidrógeno, alquilo y cianoalquilo; y



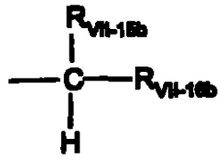
en el que $R_{VII-15a}$ se selecciona del grupo que consta de hidroxi, hidrógeno, halógeno, alquiltio, alqueniltio, alquiniltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, alcoxi, alquenoxi, alquinoxi, ariloxi, heteroariloxi y heterociclíloxi, y

$R_{VII-16a}$ se selecciona del grupo que consta de alquilo, halógenoalquilo, alquenilo, halógenoalquenilo, alquinilo, halógenoalquinilo, arilo, heteroarilo, y heterociclilo, arilalcoxi, trialquilsililoxi;

R_{VII-4} se selecciona del grupo que consta de hidrógeno, hidroxi, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, halógenoalquilo, halógenoalquenilo, halógenoalquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, aralquilo, heteroarilalquilo, *heterociclilalquilo, cicloalquilalquenilo, cicloalquenilalquenilo, aralquenilo,* hetereoarilalquenilo, heterociclilalquenilo, alcoxi, alquenoxi, alquinoxi, ariloxi, heteroariloxi, heterociclíloxi, alcanoiloxi, alquenoiloxi, alquinoiloxi, arilоiloxi, heteroaroiloxi, heterociclíloiloxi, alcoxicarbonilo, alquenoxicarbonilo, alquinoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, heteroariloxicarbonilo, heterociclíloxicarbonilo, tio, alquiltio, alqueniltio, alquiniltio, ariltio, heteroariltio, heterociclíltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alquiltioalquilo, alqueniltioalquilo, alquiniltioalquilo, ariltioalquilo, heteroariltioalquilo, heterociclíltioalquilo, alquiltioalquenilo, alqueniltioalquenilo, alquiniltioalquenilo, ariltioalquenilo, heteroariltioalquenilo, heterociclíltioalquenilo, alquilamino, alquenilamino, alquinilamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclilamino, arildialquilamino, diarilamino, diheteroarilamino, alquilarilamino, alquilheteroarilamino, arilheteroarilamino, trialquilsililo, trialquenilsililo, triarilsililo, $-CO(O)N(R_{VII-8}R_{VII-8b})$, en el que R_{VII-8} y R_{VII-8b} se seleccionan independientemente del grupo que consta de alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo, $-SO_2R_{VII-8}$, en el que R_{VII-8} *se selecciona del grupo que consta de hidroxi,* alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo, $-OP(O)(OR_{VII-10a})(OR_{VII-10b})$, en el que $R_{VII-10a}$ y $R_{VII-10b}$ se seleccionan independientemente del grupo que consta de hidrógeno, hidroxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo, y $-OP(S)(OR_{VII-11a})(OR_{VII-11b})$, en el que $R_{VII-11a}$ y $R_{VII-11b}$ se seleccionan independientemente del grupo que consta de alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo;

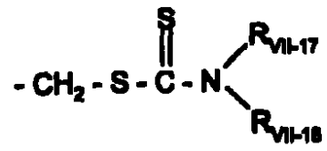
R_{VII-5} se selecciona del grupo que consta de hidrógeno, hidroxi, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, halógenoalquilo, halógenoalquenilo, halógenoalquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, alcoxi, alquenoxi, alquinoxi, ariloxi, heteroariloxi, heterociclíloxi, alquilcarboniloxialquilo, alquenilcarboniloxialquilo, alquinilcarboniloxialquilo, arilcarboniloxialquilo, heteroarilcarboniloxialquilo, heterociclílcarboniloxialquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, aralquilo, heteroarilalquilo,

heterocicliialquilo, cicloalquilalquenilo, cicloalquenilalquenilo, aralquenilo, heteroarilalquenilo, heterocicliialquenilo, alquiltioalquilo, cicloalquiltioalquilo, alqueniltioalquilo, alquiniltioalquilo, ariltioalquilo, heteroariltioalquilo, heterocicliltioalquilo, alquiltioalquenilo, alqueniltioalquenilo, alquiniltioalquenilo, ariltioalquenilo, heteroariltioalquenilo, heterocicliltioalquenilo, alcoxialquilo, alquenoxialquilo, alquinoxialquilo, ariloxialquilo, heteroariloxialquilo, heterocicliloxialquilo, alcoxialquenilo, alquenoxialquenilo, alquinoxialquenilo, ariloxialquenilo, heteroariloxialquenilo, heterocicliloxialquenilo, ciano, hidroximetilo, $-CO_2R_{VII-14}$, en el que R_{VII-14} se selecciona del grupo que consta de alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo;



en el que $R_{VII-15b}$ se selecciona del grupo que consta de hidroxi, hidrógeno, halógeno, alquiltio, alqueniltio, alquiniltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, alcoxi, alquenoxi, alquinoxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicliloxi, aroiloxi, y alquilsulfoniloxi, y

$R_{VII-16b}$ se selecciona del grupo que consta de alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, arilalcoxi, y trialquilsililoxi;



en el que R_{VII-17} y R_{VII-18} se seleccionan independientemente del grupo que consta de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo;



en el que R_{VII-19} se selecciona del grupo que consta de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-SR_{VII-20}$, $-OR_{VII-21}$, y $BR_{VII-22}CO_2R_{VII-23}$, en los que

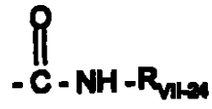
R_{VII-20} se selecciona del grupo que consta de alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aminoalquilo, aminoalquenilo, aminoalquinilo,

aminoarilo, aminoheteroarilo, aminoheterociclilo, alquilheteroarilamino, y arilheteroarilamino,

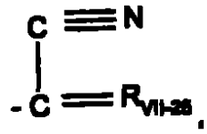
R_{VII-21} se selecciona del grupo que consta de alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo,

R_{VII-22} se selecciona del grupo que consta de alquileno o arileno, y

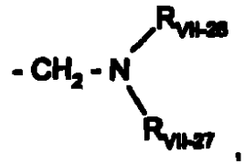
R_{VII-23} se selecciona del grupo que consta de alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo;



en el que R_{VII-24} se selecciona del grupo que consta de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo, aralquenilo y aralquinilo;



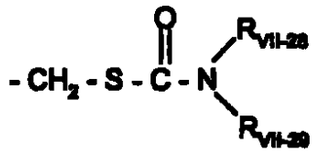
en el que R_{VII-25} es heterociclilidenilo;



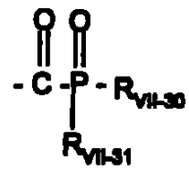
en el que R_{VII-26} y R_{VII-27} se seleccionan independientemente del grupo que consta de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, y heterociclilo;



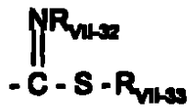




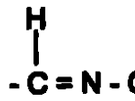
en el que R_{VII-28} y R_{VII-29} se seleccionan independientemente del grupo que consta de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo;

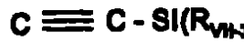


en el que R_{VII-30} y R_{VII-31} son independientemente alcoxi, alquenoxi, alquinoxi, ariloxi, heteroariloxi, y heterociclíloxi; y

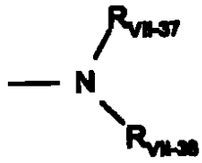


en el que R_{VII-32} y R_{VII-33} se seleccionan independientemente del grupo que consta de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, y heterociclilo;

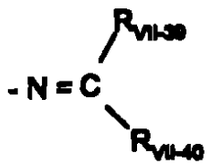




en el que R_{VII-34} se selecciona del grupo que consta de alquilo, alquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo;



en el que R_{VII-37} y R_{VII-38} se seleccionan independientemente del grupo que consta de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, y heterociclilo;



en el que R_{VII-39} se selecciona del grupo que consta de hidrógeno, alcoxi, alquenoxi, alquinoxi, ariloxi, heteroariloxi, heterociclíloxi, alquiltio, alqueniltio, alquiniltio, ariltio, heteroariltio y heterociclíltio, y

R_{VII-40} se selecciona del grupo que consta de halógenoalquilo, halógenoalquenilo, halógenoalquinilo, halógenoarilo, halógenoheteroarilo, halógenoheterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilalcoxi, heterociclilalquenoxi, heterociclilalquinoxi, alquiltio, alqueniltio, alquiniltio, ariltio, heteroariltio y heterociclitio;

$$-N=R_{VII-41},$$

en el que R_{VII-41} es heterociclilidenilo;

$$-NR_{VII-42}-C(=O)-R_{VII-43}$$

en el que R_{VII-42} se selecciona del grupo que consta de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo, y

R_{VII-43} se selecciona del grupo que consta de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, halógenoalquilo, halógenoalquenilo, halógenoalquinilo, halógenoarilo, halógenoheteroarilo y halógenoheterociclilo;

$$-NH-C(=O)-NH-R_{VII-44}$$

en el que R_{VII-44} se selecciona del grupo que consta de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo;

$$-N=S=O;$$

$$-N=C=S;$$

$$-N=C=O;$$

$$-N_3;$$

$$-SR_{VII-45}$$

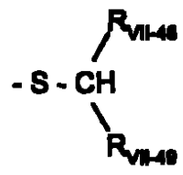
en el que R_{VII-45} se selecciona del grupo que consta de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, halógenoalquilo, halógenoalquenilo, halógenoalquinilo, halógenoarilo, halógenoheteroarilo, halógenoheterociclilo, heterociclilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, aralquilo, heteroarilalquilo, heterociclilalquilo, cicloalquilalquenilo, cicloalquenilalquenilo, aralquenilo, heteroarilalquenilo, heterociclilalquenilo, alquiltioalquilo, alqueniltioalquilo, alquiniltioalquilo, ariltioalquilo, heteroariltioalquilo, heterociclitioalquilo, alquiltioalquenilo, alqueniltioalquenilo, alquiniltioalquenilo, ariltioalquenilo, heteroariltioalquenilo, heterociclilitioalquenilo, aminocarbonilalquilo, aminocarbonilalquenilo,

aminocarbonilalquinilo, aminocarbonilarilo, aminocarbonilheteroarilo, y aminocarbonilheterociclilo,

$-SR_{VII-46}$, y $-CH_2R_{VII-47}$,

en el que R_{VII-46} se selecciona del grupo que consta de alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo, y

R_{VII-47} se selecciona del grupo que consta de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo; y

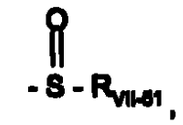


en el que R_{VII-48} se selecciona del grupo que consta de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo, y

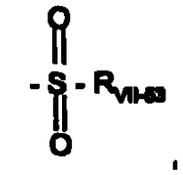
R_{VII-49} se selecciona del grupo que consta de alcoxi, alquenoxi, alquinoxi, ariloxi, heteroariloxi, heterociclilloxi, halógenoalquilo, halógenoalquenilo, halógenoalquinilo, halógenoarilo, halógenoheteroarilo y halógenoheterociclilo;



en el que R_{VII-50} se selecciona del grupo que consta de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, alcoxi, alquenoxi, alquinoxi, ariloxi, heteroarriloxi y heterocicliloxi;



en el que R_{VII-51} se selecciona del grupo que consta de alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, halógenoalquilo, halógenoalquenilo, halógenoalquinilo, halógenoarilo, halógenoheteroarilo y halógenoheterociclilo; y



en el que R_{VII-53} se selecciona del grupo que consta de alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo;

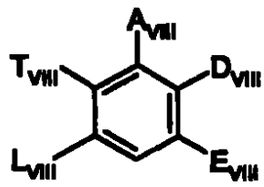
con la condición de que cuando R_{VII-6} se selecciona del grupo que consta de heterociclilalquilo y heterociclilalquenilo, el radical heterociclilo del correspondiente heterociclilalquilo o heterociclilalquenilo sea distinto de δ-lactona; y

con la condición de que cuando R_{VII-4} es arilo, heteroarilo o heterociclilo, y uno de R_{VII-2} y R_{VII-6} es trifluorometilo, entonces el otro de R_{VII-2} y R_{VII-6} sea difluorometilo.

Se describen compuestos de Fórmula VII y sus métodos de preparación en la publicación PCT nº WO 9941237-A1, que se incorpora aquí como referencia en su totalidad para todos los propósitos.

En una realización preferida, el inhibidor de PTEC de Fórmula VII es 5,5-ditiobis[2-difluorometil-4-(2-metilpropil)-6-(trifluorometil)-3-piridina-carboxilato] de dimetilo.

Otra clase de inhibidores de PTEC que tienen utilidad en la presente invención, consta de bifenilos sustituidos que tienen la Fórmula VIII



Fórmula VIII

o una de sus sales, enantiómeros o estereoisómeros farmacéuticamente aceptable, en la que

A_{VIII} significa arilo con 6 a 10 átomos de carbono, que está opcionalmente sustituido hasta 3 veces de forma igual o diferente con halógeno, hidroxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, o alquilo, acilo o alcoxi de cadena lineal o ramificada con hasta 7 átomos de carbono cada uno, o con un grupo de fórmula

$-NR_{VIII-1}R_{VIII-2}$, en la que

R_{VIII-1} y R_{VIII-2} son iguales o diferentes, e indican hidrógeno, fenilo, o alquilo de cadena lineal o ramificada con hasta 6 átomos de carbono,

D_{VIII} significa alquilo de cadena lineal o ramificada con hasta 8 átomos de carbono, que está sustituido con hidroxi,

E_{VIII} y L_{VIII} son iguales o diferentes, y significan alquilo de cadena lineal o ramificada con hasta 8 átomos de carbono, que está opcionalmente sustituido con cicloalquilo con 3 a 8 átomos de carbono, o significan cicloalquilo con 3 a 8 átomos de carbono, o

E_{VIII} tiene el significado mencionado, y

L_{VIII} en este caso significa arilo con 6 a 10 átomos de carbono, que está opcionalmente sustituido hasta 3 veces de forma igual o diferente con halógeno, hidroxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, o alquilo, acilo o alcoxi de cadena lineal o ramificada con hasta 7 átomos de carbono cada uno, o con un grupo de fórmula

$-NR_{VIII-3}R_{VIII-4}$, en la que

R_{VIII-3} y R_{VIII-4} son iguales o diferentes, y tienen el significado dado antes para R_{VIII-1} y R_{VIII-2}, o

E_{VIII} significa alquilo de cadena lineal o ramificada con hasta 8 átomos de carbono, o significa arilo con 6 a 10 átomos de carbono, que está opcionalmente sustituido hasta 3 veces de forma igual o diferente con halógeno, hidroxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, o alquilo, acilo o alcoxi de cadena lineal o ramificada con hasta 7 átomos de carbono cada uno, o con un grupo de fórmula

$-NR_{VIII-5}R_{VIII-6}$, en la que

R_{VIII-5} y R_{VIII-6} son iguales o diferentes y tienen el significado dado antes para R_{VIII-1} y R_{VIII-2}, y

L_{VIII} en este caso significa alcoxi de cadena lineal o ramificada con hasta 8 átomos de carbono, o cicloalquiloxi con 3 a 8 átomos de carbono,

T_{VIII} significa un radical de fórmula

$R_{VIII-7}-X_{VIII}-$ o  en las que

R_{VIII-7} y R_{VIII-8} son iguales o diferentes, e indican cicloalquilo con 3 a 8 átomos de carbono, o arilo con 6 a 10 átomos de carbono, o indican un compuesto heterocíclico aromático, opcionalmente condensado con benzo, de 5 a 7 miembros, con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O, que están opcionalmente sustituidos hasta 3 veces de forma igual o diferente con trifluorometilo, trifluorometoxi, halógeno, hidroxi, carboxilo, con alquilo, acilo, alcoxi o alcoxicarbonilo de cadena lineal o ramificada con hasta 6 átomos de carbono cada uno, o con fenilo, fenoxi, o tiofenilo, que a su vez pueden estar sustituidos con halógeno, trifluorometilo, o trifluorometoxi y/o los anillos están sustituidos con un grupo de fórmula

$-NR_{VIII-11}R_{VIII-12}$, en la que

$R_{VIII-11}$ y $R_{VIII-12}$ son iguales o diferentes, y tienen el significado dado antes para R_{VIII-1} y R_{VIII-2}.

X_{VIII} indica una cadena de alquilo o cadena de alquenilo lineal o ramificada con 2 a 10 átomo de carbono cada uno, que están opcionalmente sustituidas hasta 2 veces con hidroxi,

R_{VIII-9} indica hidrógeno, y

$R_{VIII-10}$ indica hidrógeno, halógeno, azido, trifluorometilo, hidroxi, mercapto, trifluorometoxi, alcoxi de cadena lineal o ramificada con hasta 5 átomos de carbono, o un radical de fórmula

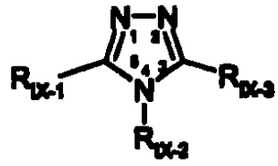
$-NR_{VIII-13}R_{VIII-14}$, *en la que*

$R_{VIII-13}$ y $R_{VIII-14}$ son iguales o diferentes, y tienen el significado dado antes para R_{VIII-1} y R_{VIII-2}, o

R_{VIII-9} y $R_{VIII-10}$ forman un grupo carbonilo junto con el átomo de carbono.

Se describen compuestos de Fórmula VIII en la publicación PCT nº WO 9804528, que se incorpora aquí como referencia en su totalidad para todos los propósitos.

Otra clase de inhibidores de PTEC que tienen utilidad en la presente invención, consta de 1,2,4-triazoles sustituidos que tienen la Fórmula IX



Fórmula IX

o una de sus sales o tautómeros farmacéuticamente aceptable;

en la que R_{IX-1} se selecciona de alquilo superior, alquenilo superior, alquinilo superior, arilo, aralquilo, ariloxialquilo, alcoxialquilo, alquiltioalquilo, ariltioalquilo, y cicloalquilalquilo;

en la que R_{IX-2} se selecciona de arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y cicloalquenilo,

en la que R_{IX-2} está opcionalmente sustituido en una posición sustituible con uno o más radicales independientemente seleccionados de alquilo, halógenoalquilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alcoxi, halógeno, ariloxi, aralquiloxi, arilo, aralquilo, aminosulfonilo, amino, monoalquilamino y dialquilamino; y

en la que R_{IX-3} se selecciona de hidruro, -SH y halógeno;

con la condición de que R_{IX-2} no pueda ser fenilo o 4-metilfenilo cuando R_{IX-1} es alquilo superior y cuando R_{IX} es BSH.

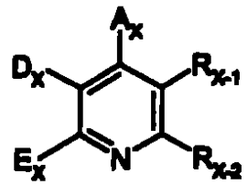
Se describen compuestos de Fórmula IX y sus métodos de preparación en la publicación PCT nº WO 9914204, que se incorpora aquí como referencia en su totalidad para todos los propósitos.

En una realización preferida, el inhibidor de PTEC se selecciona de los siguientes compuestos de Fórmula IX:

2,4-dihidro-4-(3-metoxifenil)-5-tridecil-3H-1,2,4-triazol-3-tiona;
2,4-dihidro-4-(2-fluorofenil)-5-tridecil-3H-1,2,4-triazol-3-tiona;
2,4-dihidro-4-(2-metilfenil)-5-tridecil-3H-1,2,4-triazol-3-tiona;
2,4-dihidro-4-(3-clorofenil)-5-tridecil-3H-1,2,4-triazol-3-tiona;
2,4-dihidro-4-(2-metoxifenil)-5-tridecil-3H-1,2,4-triazol-3-tiona;
2,4-dihidro-4-(3-metilfenil)-5-tridecil-3H-1,2,4-triazol-3-tiona;
4-ciclohexil-2,4-dihidro-5-tridecil-3H-1,2,4-triazol-3-tiona;
2,4-dihidro-4-(3-piridil)-5-tridecil-3H-1,2,4-triazol-3-tiona;
2,4-dihidro-4-(2-etoxifenil)-5-tridecil-3H-1,2,4-triazol-3-tiona;
2,4-dihidro-4-(2,6-dimetilfenil)-5-tridecil-3H-1,2,4-triazol-3-tiona;
2,4-dihidro-4-(4-fenoxifenil)-5-tridecil-3H-1,2,4-triazol-3-tiona;
4-(1,3-benzodioxol-5-il)-2,4-dihidro-5-tridecil-3H-1,2,4-triazol-3-tiona;
4-(2-clorofenil)-2,4-dihidro-5-tridecil-3H-1,2,4-triazol-3-tiona;
2,4-dihidro-4-(4-metoxifenil)-5-tridecil-3H-1,2,4-triazol-3-tiona;
2,4-dihidro-5-tridecil-4-(3-trifluorometilfenil)-3H-1,2,4-triazol-3-tiona;
2,4-dihidro-5-tridecil-4-(3-fluorofenil)-3H-1,2,4-triazol-3-tiona;
4-(3-cloro-4-metilfenil)-2,4-dihidro-5-tridecil-3H-1,2,4-triazol-3-tiona;
2,4-dihidro-4-(2-metiltiofenil)-5-tridecil-3H-1,2,4-triazol-3-tiona;
4-(4-benciloxifenil)-2,4-dihidro-5-tridecil-3H-1,2,4-triazol-3-tiona;
2,4-dihidro-4-(2-naftil)-5-tridecil-3H-1,2,4-triazol-3-tiona;
2,4-dihidro-5-tridecil-4-(4-trifluorometilfenil)-3H-1,2,4-triazol-3-tiona;
2,4-dihidro-4-(1-naftil)-5-tridecil-3H-1,2,4-triazol-3-tiona;
2,4-dihidro-4-(3-metiltiofenil)-5-tridecil-3H-1,2,4-triazol-3-tiona;
2,4-dihidro-4-(4-metiltiofenil)-5-tridecil-3H-1,2,4-triazol-3-tiona;
2,4-dihidro-4-(3,4-dimetoxifenil)-5-tridecil-3H-1,2,4-triazol-3-tiona;
2,4-dihidro-4-(2,5-dimetoxifenil)-5-tridecil-3H-1,2,4-triazol-3-tiona;
2,4-dihidro-4-(2-metoxi-5-clorofenil)-5-tridecil-3H-1,2,4-triazol-3-tiona;
4-(4-aminosulfonilfenil)-2,4-dihidro-5-tridecil-3H-1,2,4-triazol-3-tiona;
2,4-dihidro-5-dodecil-4-(3-metoxifenil)-3H-1,2,4-triazol-3-tiona;
2,4-dihidro-4-(3-metoxifenil)-5-tetradecil-3H-1,2,4-triazol-3-tiona,
2,4-dihidro-4-(3-metoxifenil)-5-undecil-3H-1,2,4-triazol-3-tiona; y

2,4-dihidro-(4-metoxifenil)-5-pentadecil-3H-1,2,4-triazol-3-tiona.

Otra clase de inhibidores de PTEC que tienen utilidad en la presente invención, consta de hetero-tetrahidroquinolinas que tienen la Fórmula X



Fórmula X

y sales, enantiómeros o estereoisómeros, o N-óxidos de dichos compuestos farmacéuticamente aceptables;

en la que

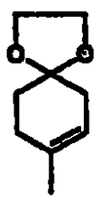
A_X representa cicloalquilo con 3 a 8 átomos de carbono o un anillo heterocíclico opcionalmente condensado con benzo, de 5 a 7 miembros, saturado, parcialmente saturado o insaturado, que contiene hasta 3 heteroátomos de la serie que consta de S, N y/o O, que en el caso de un anillo heterocíclico saturado está unido a una función nitrógeno, opcionalmente formando puente sobre éste, y en el que los sistemas aromáticos mencionados están opcionalmente sustituidos hasta 5 veces con sustituyentes iguales o diferentes en forma de halógeno, nitro, hidroxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, o con un alquilo, acilo, hidroxialquilo o alcoxi de cadena lineal o ramificada que tienen hasta 7 átomos de carbono cada uno, o con un grupo de fórmula

$BNR_{X-3}R_{X-4}$,

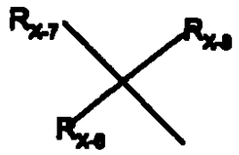
en la que

R_{X-3} y R_{X-4} son iguales o diferentes, e indican hidrógeno, fenilo, o alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene hasta 6 átomos de carbono, o

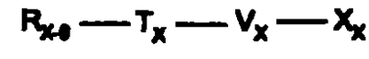
A_X *representa un radical de fórmula*



D_X representa un arilo que tiene de 6 a 10 átomos de carbono, que está opcionalmente sustituido con fenilo, nitro, halógeno, trifluorometilo o trifluorometoxi, o *representa un radical de fórmula*



R_{X-5} — L_X — ,



o

en las que

R_{X-5}, R_{X-6} y R_{X-8} independientemente entre ellos, indican cicloalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, o un arilo que tiene de 6 a 10 átomos de carbono, o un anillo heterocíclico mono, bi o tricíclico aromático de 5 a 7 miembros, opcionalmente condensado con benzo, saturado o insaturado, con hasta 4 heteroátomos de la serie que consta de S, N y/o O, en los que los anillos están opcionalmente sustituidos, en el caso de los anillos aromáticos que contienen nitrógeno por la función N, con hasta 5 sustituyentes iguales o diferentes en forma de halógeno, trifluorometilo, nitro, hidroxi, ciano, carbonilo, trifluorometoxi, acilo, alquilo, alquiltio, alquilalcoxi, alcoxi o alcoxicarbonilo de cadena lineal o ramificada que tienen cada uno hasta 6 átomos de carbono, con arilo o arilo sustituido con trifluorometilo que tienen cada uno de 6 a 10 átomos de carbono, o con un anillo heterocíclico aromático de 5 a 7 miembros, opcionalmente condensado con benzo, que tiene hasta 3 heteroátomos de la serie que consta de S, N, y/o O, y/o sustituido con un grupo de fórmula BOR_{X-10}, $-SR_{X-11}$, SO_2R_{X-12} o $BNR_{X-13}R_{X-14}$,

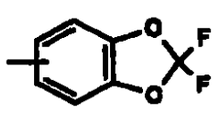
en las que

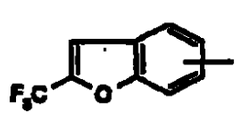
R_{X-10}, R_{X-11} y R_{X-12} independientemente entre ellos, indican arilo que tiene de 6 a 10 átomos de carbono, que a su vez está sustituido con hasta 2 sustituyentes iguales o diferentes en forma de fenilo, halógeno, o un alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene hasta 6 átomos de carbono,

R_{X-13} y R_{X-14} son iguales o diferentes y tienen el significado de R_{X-3} y R_{X-4} antes indicado,

o

R_{X-6} y/o R_{X-8} indican un radical de fórmula





o

R_{X-7} indica hidrógeno o halógeno, y

R_{X-6} indica hidrógeno, halógeno, azido, trifluorometilo, hidroxi, trifluorometoxi, alcoxi o alquilo de cadena lineal o ramificada que tienen hasta 6 átomos de carbono, o un radical de fórmula

$BNR_{X-15}R_{X16}$,

en la que

R_{X-15} y R_{X-16} son iguales o diferentes y tienen el significado de R_{X-3} y R_{X-4} antes indicado, o

R_{X-7} y R_{X-8} forman entre sí un radical de fórmula =O o $=NR_{X-17}$,

en la que

R_{X-17} indica hidrógeno o alquilo, alcoxi o acilo de cadena lineal o ramificada que tienen hasta 6 átomos de carbono,

L_X indica una cadena de alquileno o alquenileno de cadena lineal o ramificada que tienen hasta 8 átomos de carbono, que están opcionalmente sustituidas con hasta 2 grupos hidroxi,

T_X y X_X son iguales o diferentes, e indican una cadena de alquileno de cadena lineal o ramificada con hasta 8 átomos de carbono, o

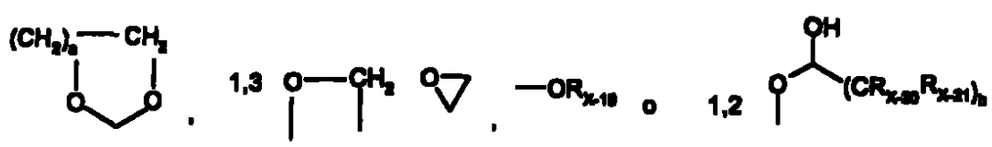
T_X o X_X indican un enlace,

V_X representa un átomo de oxígeno o azufre o un grupo BNR_{X-18}, en el que

R_{X-18} indica hidrógeno o alquilo de cadena lineal o ramificada con hasta 6 átomos de carbono, o fenilo,

E_X representa cicloalquilo con 3 a 8 átomos de carbono, o alquilo de cadena lineal o ramificada con hasta 8 átomos de carbono, que está opcionalmente sustituido con cicloalquilo con 3 a 8 átomos de carbono o hidroxi, o representa un fenilo, que está opcionalmente sustituido con halógeno o trifluorometilo,

R_{X-1} y R_{X-2} forman entre sí una cadena de alquileno de cadena lineal o ramificada con hasta 7 átomos de carbono, que debe estar sustituida con un grupo carbonilo y/o un radical con la fórmula



en las que a y b son iguales o diferentes e indican un número igual a 1, 2 ó 3,

R_{X-19} indica hidrógeno, cicloalquilo con 3 hasta 7 átomos de carbono, sililalquilo de cadena lineal o ramificada con hasta 8 átomos de carbono, o

alquilo de cadena lineal o ramificada con hasta 8 átomos de carbono, que están opcionalmente sustituidos con hidroxilo, alcoxi de cadena lineal o ramificada con hasta 6 átomos de carbono, o con fenilo, que a su vez puede estar sustituido con halógeno, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, o con fenilo o con fenilo sustituido con tetrazol, y alquilo, opcionalmente sustituido con un grupo con la fórmula BOR_{X-22},

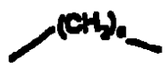
en la que

R_{X-22} indica acilo de cadena lineal o ramificada con hasta 4 átomos de carbono, o bencilo, o

R_{X-19} indica acilo de cadena lineal o ramificada con hasta 20 átomos de carbono o benzoilo que está opcionalmente sustituido con halógeno, trifluorometilo, nitro o trifluorometoxi, o indica fluoroacilo de cadena lineal o ramificada con hasta 8 átomos de carbono y 9 átomos de flúor,

R_{X-20} y R_{X-21} son iguales o diferentes, e indican hidrógeno, fenilo o alquilo de cadena lineal o ramificada con hasta 6 átomos de carbono, o

R_{X-20} y R_{X-21} forman entre sí un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros, y los anillos carbocíclicos formados están opcionalmente sustituidos, también opcionalmente de forma geminal, con hasta seis sustituyentes iguales o diferentes en forma de trifluorometilo, hidroxi, nitrilo, halógeno, carboxilo, nitro, azido, ciano, cicloalquilo o cicloalquiloxi con 3 a 7 átomos de carbono cada uno, con alcoxicarbonilo, alcoxi o alquiltio de cadena lineal o ramificada con hasta 6 átomos de carbono cada uno, o con alquilo de cadena lineal o ramificada con hasta 6 átomos de carbono, que a su vez está sustituido de forma igual o diferente con hasta 2 de hidroxilo, benciloxi, trifluorometilo, benzoilo, alcoxi, oxiacilo o carbonilo de cadena lineal o ramificada con hasta 4 átomos de carbono cada uno y/o fenilo, que a su vez puede estar sustituido con un halógeno, trifluorometilo o trilfuorometoxi, y/o los anillos de carbociclo formados están opcionalmente sustituidos, también de forma geminal, con hasta 5 sustituyentes iguales o diferentes en forma de fenilo, benzoilo, tiofenilo o sulfonilbencilo, que a su vez están opcionalmente sustituidos con halógeno, trifluormetilo, trifluorometoxi o nitro, y/o están opcionalmente sustituidos con un radical de fórmula



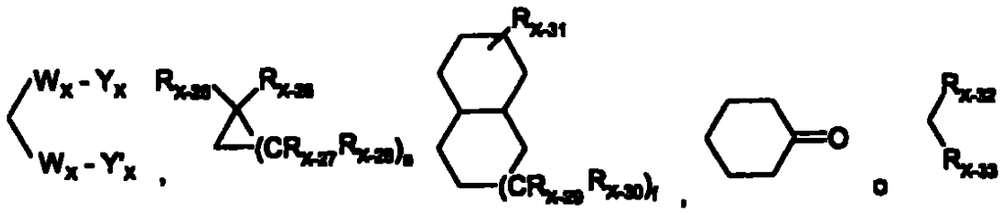
$-SO_2-C_6H_5$, $-(CO)_sNR_{X-23}R_{X-24}$ o =O,

en la que

c indica un número igual a 1, 2, 3, ó 4,

d indica un número igual a 0 ó 1

R_{X-23} y R_{X-24} son iguales o diferentes, e indican hidrógeno, cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono, alquilo de cadena lineal o ramificada con hasta 6 átomos de carbono, bencilo o fenilo, que están opcionalmente sustituidos de forma igual o diferente con hasta 2 de halógeno, trifluorometilo, ciano, fenilo o nitro, y/o los anillos carbocíclicos formados están opcionalmente sustituidos con un radical con enlace espiro con la fórmula



en las que

W_X indica un átomo de oxígeno o azufre

Y_X y Y'_X forman entre sí una cadena de alquileno de 2 a 6 miembros de cadena lineal o ramificada,

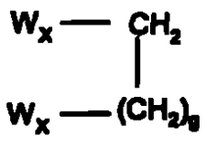
e indica un número igual a 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7,

f indica un número igual a 1 ó 2,

R_{X-25}, R_{X-26}, R_{X-27}, R_{X-28}, R_{X-29}, R_{X-30} y R_{X-31} son iguales o diferentes, e indican hidrógeno, trifluorometilo, fenilo, halógeno, o alquilo o alcoxi de cadena lineal o ramificada con hasta 6 átomos de carbono cada uno, o

R_{X-25} y R_{X-26} o R_{X-27} y R_{X-28} respectivamente forman entre sí una cadena de alquilo de cadena lineal o ramificada con hasta 6 átomos de carbono, o

R_{X-25} y R_{X-26} o R_{X-27} y R_{X-28} forman entre sí un radical con la fórmula



en la que

W_X tiene el significado dado antes,

g indica un número igual a 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7,

R_{X-32} y R_{X-33} forman entre sí un heterociclo de 3 a 7 miembros, que contiene un átomo de oxígeno o azufre, o un grupo con la fórmula SO, SO_2 o $-NR_{X-34}$,

en la que

R_{X-34} indica hidrógeno, fenilo, bencilo o alquilo lineal o ramificado con hasta 4 átomos de carbono.

Se describen compuestos de Fórmula X y sus métodos de preparación en la publicación PCT nº WO 9914215, que se incorpora aquí como referencia en su totalidad para todos los propósitos.

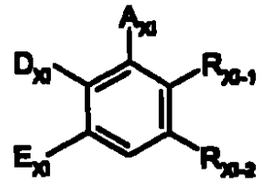
En una realización preferida, el inhibidor de PTEC se selecciona de los siguientes compuestos de Fórmula X:

2-ciclopentil-5-hidroxi-7,7-dimetil-4-(3-tienil)-3-(4-trifluorometilbenzoil)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;

2-ciclopentil-3-[fluoro-(4-trifluorometilfenil)metil]-5-hidroxi-7,7-dimetil-4-(3-tienil)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina; y

2-ciclopentil-5-hidroxi-7,7-dimetil-4-(3-tienil)-3-(trifluorometilbencil)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina.

Otra clase de inhibidores de PTEC que tienen utilidad en la presente invención, consta de tetrahidro-naftilinas sustituidas y compuestos análogos que tienen la Fórmula XI



Fórmula XI

y estereoisómeros, mezclas de estereoisómeros, y sus sales, en la que

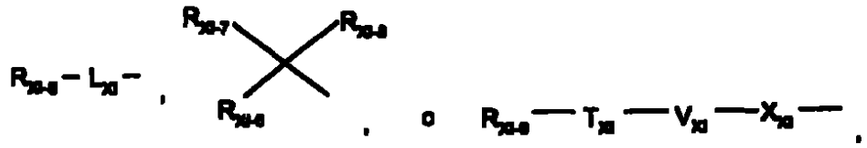
A_{XI} significa cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o significa arilo con 6 a 10 átomos de carbono, o significa un heterociclo de 5 a 7 miembros, saturado, parcialmente insaturado o insaturado, que puede estar condensado con benzo, con hasta 4 heteroátomos de la serie S, N y/o O, donde los sistemas de arilo y de anillo heterocíclico mencionados están sustituidos hasta 5 veces, de forma igual o diferente, con ciano, halógeno, nitro, carboxilo, hidroxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, o con alquilo, acilo, hidroxialquilo, alquiltio, alcoxicarbonilo, oxialcoxicarbonilo o alcoxi de cadena lineal o ramificada, cada uno con hasta 7 átomos de carbono, o con un grupo de fórmula

$-NR_{XI-3}R_{XI-4}$,

en la que

R_{XI-3} y R_{XI-4} son iguales o diferentes, e indican hidrógeno, fenilo o alquilo de cadena lineal o ramificada, con hasta 6 átomos de carbono

D_{XI} significa un radical de fórmula



en la que

R_{XI-5}, R_{XI-6} y R_{XI-8}, independientemente entre ellos, indican cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono, o indican arilo con 6 a 10 átomos de carbono, o indican un heterociclo mono, bi o tricíclico de 5 a 7 miembros, que puede estar condensado con benzo, saturado o insaturado, con hasta 4 heteroátomos de la serie S, N y/o O, donde los ciclos pueden estar sustituidos, en el caso de los anillos que contienen nitrógeno también por la función N, hasta 5 veces, de forma igual o diferente, con halógeno, trifluorometilo, nitro, hidroxi, ciano, carboxilo, trifluorometoxi, acilo, alquilo, alquiltio, alquilalcoxi, alcoxi o alcoxicarbonilo de cadena lineal o ramificada con hasta 6 átomos de carbono cada uno, con arilo o arilo sustituido con trifluorometilo con 6 a 10 átomos de carbono cada uno, o con un heterociclo de 5 a 7 miembros, aromático, que puede estar condensado con benzo, con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O, y/o están sustituidos con un grupo de fórmula

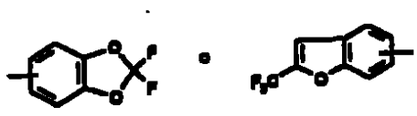
$-OR_{XI-10}$, $-SR_{XI-11}$, $-SO_2R_{XI-12}$ o $-NR_{XI-13}R_{XI-14}$,

en la que

R_{XI-10}, R_{XI-11} y R_{XI-12}, independientemente entre ellos, indican arilo con 6 a 10 átomos de carbono, que están sustituidos hasta 2 veces, de forma igual o diferente, con fenilo, halógeno, o alquilo de cadena lineal o ramificada con hasta 6 átomos de carbono,

R_{XI-13} y R_{XI-14} son iguales o diferentes, y tienen el significado dado antes para R_{XI-3} y R_{XI-4}, o

R_{XI-5} y/o R_{XI-6} indican un radical de fórmula



R_{XI-7} indica hidrógeno, halógeno, o metilo, y

R_{XI-8} indica hidrógeno, halógeno, azido, trifluorometilo, hidroxi, trifluorometoxi, alcoxi o alquilo de cadena lineal o ramificada con hasta 6 átomos de carbono cada uno, o un radical de fórmula $-NR_{XI-15}R_{XI-16}$,

en la que

R_{XI-15} y R_{XI-16} son iguales o diferentes, y tienen el significado dado antes para R_{XI-3} y R_{XI-4}, o

R_{XI-7} y R_{XI-8} forman entre sí un radical de fórmula =O o $=NR_{XI-17}$, en la que

R_{XI-17} indica hidrógeno, o alquilo, alcoxi o acilo de cadena lineal o ramificada con hasta 6 átomos de carbono cada uno,

L_{XI} indica una cadena de alquileno o alquenileno de cadena lineal o ramificada con hasta 8 átomos de carbono cada una, que puede estar sustituida hasta 2 veces con hidroxi,

T_{XI} y X_{XI} son iguales o diferentes, e indican una cadena de alquileno de cadena lineal o ramificada con hasta 8 átomos de carbono, o

T_{XI} y X_{XI} indican un enlace,

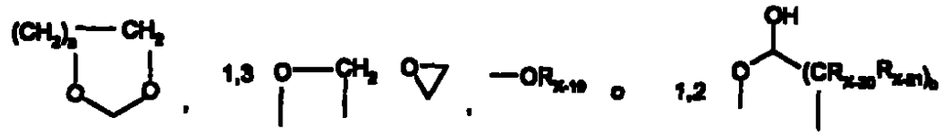
V_{XI} significa un átomo de oxígeno o azufre, o un grupo $-NR_{XI-18}$,

en el que

R_{XI-18} indica hidrógeno, o alquilo de cadena lineal o ramificada con hasta 6 átomos de carbono, o fenilo,

E_{XI} significa cicloalquilo con 3 a 8 átomos de carbono, o significa alquilo de cadena lineal o ramificada con hasta 8 átomos de carbono, que puede estar sustituido con cicloalquilo con 3 a 8 átomos de carbono o hidroxi, o significa fenilo, que puede estar sustituido con halógeno o trifluorometilo,

R_{XI-1} y R_{XI-2} forman entre sí una cadena de alquileno de cadena lineal o ramificada con hasta 7 átomos de carbono, que debe estar sustituida con un grupo carbonilo y/o un radical de fórmula



en las que

a y b son iguales o diferentes, e indican un número 1, 2 ó 3,

R_{XI-19} indica hidrógeno, cicloalquilo con 3 a 7 átomos de carbono, sililalquilo de cadena lineal o ramificada con hasta 8 átomos de carbono, o alquilo de cadena lineal o ramificada con hasta 8 átomos de carbono, que puede estar sustituido con hidroxi, alcoxi de cadena lineal o ramificada con hasta 6 átomos de carbono, o con fenilo, el cual puede estar sustituido con halógeno, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, o con fenilo sustituido con fenilo

o tetrazol, y el alquilo puede estar sustituido con un grupo de fórmula -OR_{XI-22}

en la que

R_{XI-22} indica acilo de cadena lineal o ramificada con hasta 4 átomos de carbono, o bencilo, o

R_{XI-19} indica acilo de cadena lineal o ramificada con hasta 20 átomos de carbono o benzoilo, que puede estar sustituido con halógeno, trifluorometilo, nitro o trifluorometoxi, o indica fluoroacilo de cadena lineal o ramificada con hasta 8 átomos de carbono y 9 átomos de flúor,

R_{XI-20} y R_{XI-21} son iguales o diferentes, indicando hidrógeno, fenilo o alquilo de cadena lineal o ramificada con hasta 6 átomos de carbono, o

R_{XI-20} y R_{XI-21} forman entre sí un carbociclo de 3 a 6 miembros, y la cadena de alquileno formada por R_{XI-1} y R_{XI-2}, puede estar, también de forma geminal, sustituida hasta 6 veces, de forma igual o diferente, con trifluorometilo, hidroxi, nitrilo, halógeno, carboxilo, nitro, azido, ciano, cicloalquilo o cicloalquiloxi con 3 a 7 átomos de carbono cada uno, con alcoxicarbonilo, alcoxi o alcoxitio de cadena lineal o ramificada con hasta 6 átomos de carbono cada uno, o con alquilo de cadena lineal o ramificada con hasta 6 átomos de carbono, el cual está sustituido hasta 2 veces, de forma igual o diferente, con hidroxilo, benciloxi, trifluorometilo, benzoilo, alcoxi, oxiacilo o carboxilo de cadena lineal o ramificada con hasta 4 átomos de carbono cada uno, y/o fenilo el cual mismo puede estar sustituido con halógeno, trifluorometilo o trifluorometoxi, y/o la cadena de alquileno formada por R_{XI-1} y R_{XI-2} puede estar sustituida, también de forma geminal, hasta 5 veces, de forma igual o diferente, con fenilo, benzoilo, tiofenilo o sulfobencilo, los cuales pueden estar sustituidos con halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi o nitro, y/o la cadena de alquileno formada por R_{XI-1} y R_{XI-2} puede estar sustituida con un radical de fórmula



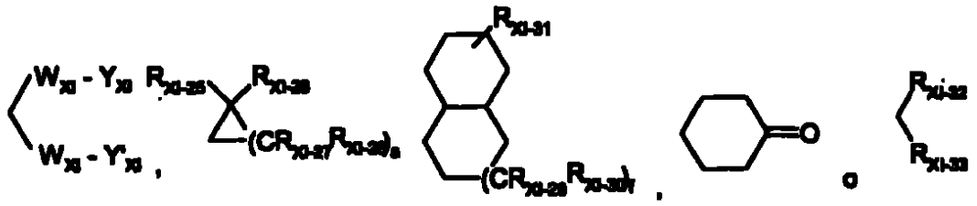
$-SO_2-C_6H_5$, $-(CO)_dNR_{XI-23}R_{XI-24}$ o $=O$,

en la que

c indica un número 1, 2, 3 ó 4,

d indica un número 0 ó 1,

R_{XI-23} y R_{XI-24} son iguales o diferentes, e indican hidrógeno, cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono, alquilo de cadena lineal o ramificada con hasta 6 átomos de carbono, bencilo o fenilo, que pueden estar sustituidos hasta 2 veces, de forma igual o diferente, con halógeno, trifluorometilo, ciano, fenilo o nitro, y/o la cadena de alquileno formada por R_{XI-1} y R_{XI-2} puede estar sustituida con un radical unido por espiro de fórmula



en las que

W_{XI} indica un átomo de oxígeno o azufre,

Y_{XI} e Y'_{XI} forman entre sí una cadena de alquileno de 2 a 6 miembros de cadena lineal o ramificada,

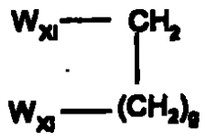
e es un número 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7,

f indica un número 1 ó 2,

R_{XI-25}, R_{XI-26}, R_{XI-27}, R_{XI-28}, R_{XI-29}, R_{XI-30} y R_{XI-31} son iguales o diferentes, e indican hidrógeno, trifluorometilo, fenilo, halógeno, o alquilo o alcoxi de cadena lineal o ramificada con hasta 6 átomos de carbono cada uno, o

R_{XI-25} y R_{XI-26} o R_{XI-27} y R_{XI-28} forman entre sí una cadena de alquilo de cadena lineal o ramificada con hasta 6 átomos de carbono, o

R_{XI-25} y R_{XI-26} o R_{XI-27} y R_{XI-28} forman entre sí un radical de fórmula



en la que

W_{XI} tienen el significado dado antes

g es un número 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7,

R_{XI-32} y R_{XI-33} forman entre sí un heterociclo de 3 a 7 miembros que contiene un átomo de oxígeno o azufre, o un grupo de fórmula SO, SO_2 o $-NR_{XI-34}$,

en la que

R_{XI-34} indica hidrógeno, fenilo, bencilo, o alquilo de cadena lineal o ramificada con hasta 4 átomos de carbono.

Se describen compuestos de Fórmula XI y sus métodos de preparación en la publicación PCT nº WO 9914174, que se incorpora aquí como referencia en su totalidad para todos los propósitos.

Otra clase de inhibidores de PTEC que tienen utilidad en la presente invención, consta de 2-aril-sustituido-piridinas que tienen la Fórmula (XII)



Fórmula XII

o sales, enantiómeros, o estereoisómeros de dichos compuestos, farmacéuticamente aceptables,

en la que

A_{XII} y E_{XII} son iguales o diferentes, y significan arilo con 6 a 10 átomos de carbono que puede estar sustituido hasta 5 veces, de forma igual o diferente, con halógeno, hidroxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, o alquilo, acilo, hidroxialquilo o alcoxi de cadena lineal o ramificada con hasta 7 átomos de carbono cada uno, o con un grupo de fórmula $-NR_{XII-1}R_{XII-2}$,

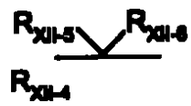
donde

R_{XII-1} y R_{XII-2} son iguales o diferentes, y significan hidrógeno, fenilo o alquilo de cadena lineal o ramificada, con hasta 6 átomos de carbono,

D_{XII} significa alquilo de cadena lineal o ramificada, con hasta 8 átomos de carbono, que está sustituido con hidroxi,

L_{XII} significa cicloalquilo con 3 a 8 átomos de carbono, o alquilo de cadena lineal o ramificada, con hasta 8 átomos de carbono, que puede estar sustituido con cicloalquilo con 3 a 8 átomos de carbono, o con hidroxi,

T_{XII} significa un radical de fórmula R_{XII-3}-X_{XII}- o



,

donde

R_{XII-3} y R_{XII-4} son iguales o diferentes, y significa que son cicloalquilo con 3 a 8 átomos de carbono, o arilo con 6 a 10 átomos de carbono, o un heterociclo aromático de 5 a 7 miembros, que puede estar condensado con benzo, con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O, que pueden estar

sustituidos hasta 3 veces, de forma idéntica o diferente, con trifluorometilo, trifluorometoxi, halógeno, hidroxi, carboxilo, nitro, con alquilo, acilo, alcoxi o alcoxicarbonilo de cadena lineal o ramificada, con hasta 6 átomos de carbono cada uno, o con fenilo, fenoxi o feniltio que a su vez pueden estar sustituidos con halógeno, trifluorometilo o trifluorometoxi, y/o donde los ciclos pueden estar sustituidos con un grupo de fórmula $-NR_{XII-7}R_{XII-8}$,

donde

R_{XII-7} y R_{XII-8} son iguales o diferentes, y tienen el significado de R_{XII-1} y R_{XII-2} dado antes,

X_{XII} es un alquilo o alquenilo de cadena lineal o ramificada, con 2 a 10 átomos de carbono cada uno, que pueden estar sustituidos hasta 2 veces con hidroxi o halógeno,

R_{XII-9} significa hidrógeno, y

R_{XII-8} significa que es hidrógeno, halógeno, mercapto, azido, trifluorometilo, hidroxi, trifluorometoxi, alcoxi de cadena lineal o ramificada con hasta 5 átomos de carbono, o un radical de fórmula $BNR_{XII-9}R_{XII-10}$,

donde

R_{XII-9} y R_{XII-10} son iguales o diferentes, y tienen el significado de R_{XII-1} y R_{XII-2} dado antes, o

R_{XII-8} y R_{XII-9}, junto con el átomo de carbono forman un grupo carbonilo.

Se describen compuestos de Fórmula XII y sus métodos de preparación en el documento EP 796846-A1, patente de Estados Unidos nº 6.127.383 y patente de Estados Unidos nº 5.925.645, todos los cuales se incorporan aquí como referencia en su totalidad para todos los propósitos.

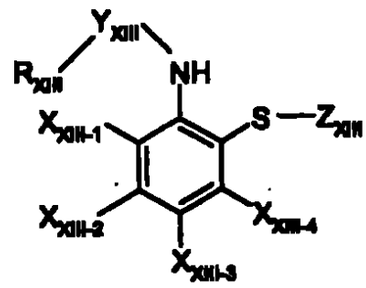
En una realización preferida, el inhibidor de PTEC se selecciona de los siguientes compuestos de Fórmula XII:

4,6-bis-(p-fluorofenil)-2-isopropil-3-[(p-trifluorometilfenil)-(fluoro)-metil]-5-(1-hidroxietil)piridina;

2,4-bis-(4-fluorofenil)-6-isopropil-5-[(4-trifluorometilfenil)-fluorometil]-3-hidroximetil-piridina; y

2,4-bis-(4-fluorofenil)-6-isopropil-5-[2-(3-trifluorometilfenil)-vinil]-3-hidroximetil-piridina.

Otra clase de inhibidores de PTEC que tienen utilidad en la presente invención, consta de compuestos que tienen la Fórmula (XIII)



Fórmula XIII

o sales, enantiómeros, estereoisómeros, hidratos o solvatos de dichos compuestos, farmacéuticamente aceptables, en la que

R_{XIII} es un alquilo C_{1-10} de cadena lineal o ramificada; alquenilo C_{2-10} de cadena lineal o ramificada; alquilo inferior C_{1-4} halogenado; cicloalquilo C_{3-10} que puede estar sustituido; cicloalquenilo C_{5-8} que puede estar sustituido; cicloalquil(C_{3-10})-alquilo(C_{1-10}) que puede estar sustituido; arilo que puede estar sustituido; aralquilo que puede estar sustituido; o un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene de 1 a 3 átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno o átomos de azufre, que puede estar sustituido,

X_{XIII-1}, X_{XIII-2}, X_{XIII-3}, X_{XIII-4} pueden ser iguales o diferentes, y son un átomo de hidrógeno; átomo de halógeno; alquilo inferior C_{1-4}; alquilo inferior C_{1-4} halogenado; alcoxi inferior C_{1-4}; grupo ciano; grupo nitro; acilo; o arilo, respectivamente;

Y_{XIII} es -CO-; o BSO_2-; y

Z_{XIII} es un átomo de hidrógeno; o un grupo protector de mercapto.

Se describen compuestos de Fórmula XIII y sus métodos de preparación en la publicación PCT nº WO 98/35937, que se incorpora aquí como referencia en su totalidad para todos los propósitos.

En una realización preferida, el inhibidor de PTEC se selecciona de los siguientes compuestos de Fórmula XIII:

N,N'-(ditiodi-2,1-fenilen)bis[2,2-dimetil-propanamida];

N,N'-(ditiodi-2,1-fenilen)bis[1-metil-ciclohexanocarboxamida];

N,N'-(ditiodi-2,1-fenilen)bis[1-(3-metilbutil)-ciclopentanocarboxamida];

N,N'-(ditiodi-2,1-fenilen)bis[1-(3-metilbutil)-ciclohexanocarboxamida];

N,N'-(ditiodi-2,1-fenilen)bis[1-(2-etilbutil)-ciclohexanocarboxamida];

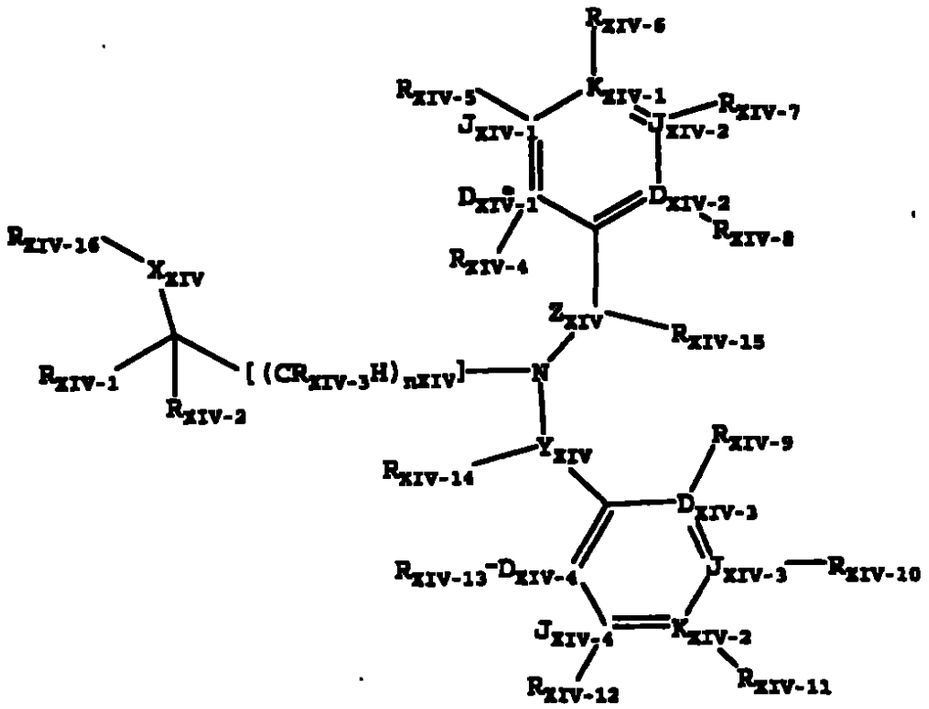
N,N'-(ditiodi-2,1-fenilen)bis-triciclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decano-1-carboxamida;

éster de ácido propanotioico y 2-metil-S-[2[[[1-(2-etilbutil)ciclohexil]-carbonil]amino]fenilo];

éster de ácido propanotioico y 2,2-dimetil-S-[2[[[1-(2-etilbutil)ciclohexil]-carbonil]amino]fenilo]; y

éster de ácido etanotioico y S-[2[[[1-(2-etilbutil)ciclohexil]carbonil]-amino]fenilo].

Otra clase de inhibidores de PTEC que tienen utilidad en la presente invención, consta de heteroalquilaminas terciarias de arilo y heteroarilo policíclicas que tienen la Fórmula XIV



Fórmula XIV

y sus formas farmacéuticamente aceptables, en la que:

n_{XIV} es un número entero seleccionado de 0 a 5;

R_{XIV-1} se selecciona del grupo que consta de halógenolaquilo, halógenoalquenilo, halógeno-alcoxialquilo y halógeno-alqueniloxialquilo;

X_{XIV} se selecciona del grupo que consta de O, H, F, S, S(O), NH, N(OH), N(alquilo), y N(alcoxi);

R_{XIV-16} se selecciona del grupo que consta de hidruro, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, arilоxialquilo, alcoxialquilo, alqueniloxialquilo, alquiltioalquilo, ariltioalquilo, aralcoxialquilo, heteroaralcoxialquilo, alquilsulfinilalquilo, alquilsulfonilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquenilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, halógenoalquilo,

halógenoalquenilo, halógenocicloalquilo, halógenocicloalquenilo, halógenoalcoxialquilo, halógenoalqueniloxialquilo, halógenocicloalcoxialquilo, halógenocicloalqueniloxialquilo, perhalógenoarilo, perhalógenoaralquilo, perhalógenoariloxialquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, monocarboalcoxialquilo, monocarboalcoxi, dicarboalcoxialquilo, monocarboxamido, monocianoalquilo, dicianoalquilo, carboalcoxicianoalquilo, acilo, aroilo, heteroaroilo, heteroariloxialquilo, dialcoxifosfonoalquilo, trialquilsililo, y un espaciador seleccionado del grupo que consta de un enlace sencillo covalente y un resto de espaciador lineal que tiene de 1 a 4 átomos contiguos unido al punto de enlace de un sustituyente aromático seleccionado del grupo que consta de R_{XIV-4}, R_{XIV-8}, R_{XIV-9}, y R_{XIV-13}, para formar un anillo heterocíclico que tiene de 5 a 10 miembros contiguos, con las condiciones de que dicho resto de espaciador sea distinto de un enlace sencillo covalente cuando R_{XIV-2} es alquilo y no haya R_{XIV-18} cuando X es H o F;

D_{XIV-1}, D_{XIV-2}, J_{XIV-1}, J_{XIV-2} y K_{XIV-1} se seleccionan independientemente del grupo que consta de C, N, O, S y un enlace covalente, con las condiciones de que no más de uno de D_{XIV-1}, D_{XIV-2}, J_{XIV-1}, J_{XIV-2} y K_{XIV-1} sea un enlace covalente, no más de uno de D_{XIV-1}, D_{XIV-2}, J_{XIV-1}, J_{XIV-2} y K_{XIV-1} sea O, no más de uno de D_{XIV-1}, D_{XIV-2}, J_{XIV-1}, J_{XIV-2} y K_{XIV-1} sea S, uno de D_{XIV-1}, D_{XIV-2}, J_{XIV-1}, J_{XIV-2} y K_{XIV-1} debe ser un enlace covalente cuando dos de D_{XIV-1}, D_{XIV-2}, J_{XIV-1}, J_{XIV-2} y K_{XIV-1} son O y S, y no más de cuatro de D_{XIV-1}, D_{XIV-2}, J_{XIV-1}, J_{XIV-2} y K_{XIV-1} sean N;

D_{XIV-3}, D_{XIV-4}, J_{XIV-3}, J_{XIV-4} y K_{XIV-2} se seleccionan independientemente del grupo que consta de C, N, O, S y un enlace covalente, con las condiciones de que no más de uno de D_{XIV-3}, D_{XIV-4}, J_{XIV-3}, J_{XIV-4} y K_{XIV-2} sea un enlace covalente, no más de uno de D_{XIV-3}, D_{XIV-4}, J_{XIV-3}, J_{XIV-4} y K_{XIV-2} sea O, no más de uno de D_{XIV-3}, D_{XIV-4}, J_{XIV-3}, J_{XIV-4} y K_{XIV-2} sea S, uno de D_{XIV-3}, D_{XIV-4}, J_{XIV-3}, J_{XIV-4} y K_{XIV-2} debe ser un enlace covalente cuando dos de D_{XIV-3}, D_{XIV-4}, J_{XIV-3}, J_{XIV-4} y K_{XIV-2} son O y S, y no más de cuatro de D_{XIV-3}, D_{XIV-4}, J_{XIV-3}, J_{XIV-4} y K_{XIV-2} sean N;

R_{XIV-2} se selecciona independientemente del grupo que consta de hidruro, hidroxi, hidroxialquilo, amino, aminoalquilo, alquilamino, dialquilamino, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, aralcoxialquilo, ariloxialquilo, alcoxialquilo, heteroariloxialquilo, alqueniloxialquilo, alquiltioalquilo, aralquiltioalquilo, ariltioalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquenilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, halógenoalquilo, halógenoalquenilo, halógenocicloalquilo, halógenocicloalquenilo, halógenoalcoxi, halógenoalcoxialquilo, halógenoalqueniloxialquilo,

halógenocicloalcoxi, halógenocicloalcoxialquilo, halógenocicloalqueniloxialquilo, perhalógenoarilo, perhalógenoaralquilo, perhalógenoariloxialquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroariltioalquilo, heteroaralquiltioalquilo, monocarboalcoxialquilo, dicarboalcoxialquilo, monocianoalquilo, dicianoalquilo, carboalcoxicianoalquilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilsulfinilalquilo, alquilsulfonilalquilo, halógenoalquilsulfinilo, halógenoalquilsulfonilo, arilsulfinilo, arilsulfinilalquilo, arilsulfonilo, arilsulfonilalquilo, aralquilsulfinilo, aralquilsulfonilo, cicloalquilsulfinilo, cicloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfinilalquilo, cicloalquilsulfonilalquilo, heteroarilsulfonilalquilo, heteroarilsulfinilo, heteroarilsulfonilo, heteroarilsulfinilalquilo, aralquilsulfinilalquilo, aralquilsulfonilalquilo, carboxi, carboxialquilo, carboalcoxi, carboxamida, carboxamidoalquilo, carboaralcoxi, dialcoxifosfono, diaralcoxifosfono, dialcoxifosfonoalquilo, y diaralcoxifosfonoalquilo;

R_{XIV-2} y R_{XIV-3} se consideran juntos para formar un resto de espaciador lineal seleccionado del grupo que consta de un enlace sencillo covalente y un resto que tiene de 1 a 6 átomos contiguos, para formar un anillo seleccionado del grupo que consta de un cicloalquilo que tiene de 3 a 8 miembros contiguos, un cicloalquenilo que tiene de 5 a 8 miembros contiguos, y un heterociclilo que tiene de 4 a 8 miembros contiguos;

R_{XIV-3} se selecciona del grupo que consta de hidruro, hidroxi, halógeno, ciano, ariloxi, hidroxialquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, acilo, sulfhidrilo, acilamido, alcoxi, alquiltio, ariltio, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, ariloxialquilo, alcoxialquilo, heteroariltio, aralquiltio, aralcoxialquilo, alquilsulfinilalquilo, alquilsulfonilalquilo, aroilo, heteroaroilo, aralquiltioalquilo, heteroaralquiltioalquilo, heteroariloxialquilo, alqueniloxialquilo, alquiltioalquilo, ariltioalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquenilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, halógenoalquilo, halógenoalquenilo, halógenocicloalquilo, halógenocicloalquenilo, halógenoalcoxi, halógenoalcoxialquilo, halógenoalqueniloxialquilo, halógenocicloalcoxi, halógenocicloalcoxialquilo, halógenocicloalqueniloxialquilo, perhalógenoarilo, perhalógenoaralquilo, perhalógenoariloxialquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroariltioalquilo, monocarboalcoxialquilo, dicarboalcoxialquilo, monocianoalquilo, dicianoalquilo, carboalcoxicianoalquilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, halógenoalquilsulfinilo, halógenoalquilsulfonilo, arilsulfinilo, arilsulfinilalquilo, arilsulfonilo, arilsulfonilalquilo, aralquilsulfinilo, aralquilsulfonilo, cicloalquilsulfinilo,

cicloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfinilalquilo, cicloalquilsufonilalquilo, heteroarilsulfonilalquilo, heteroarilsulfinilo, heteroarilsulfonilo, heteroarilsulfinilalquilo, aralquilsulfinilalquilo, aralquilsulfonilalquilo, carboxi, carboxialquilo, carboalcoxi, carboxamida, carboxamidoalquilo, carboaralcoxi, dialcoxifosfono, diaralcoxifosfono, dialcoxifosfonoalquilo, y diaralcoxifosfonoalquilo;

Y_{XIV} se selecciona de un grupo que consta de un enlace sencillo covalente, $(C(R_{XIV-14})_2)_{qXIV}$ en el que $_{qXIV}$ es un número entero seleccionado de 1 y 2, y $(CH(R_{XIV-14}))_{gXIV}$-W_{XIV}-$(CH(R_{XIV-14}))_{pXIV}$ en el que $_{gXIV}$ y $_{pXIV}$ son números enteros independientemente seleccionados de 0 y 1;

R_{XIV-14} se selecciona independientemente del grupo que consta de hidruro, hidroxi, halógeno, ciano, ariloxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, acilo, aroilo, heteroaroilo, heteroariloxialquilo, sulfhidrilo, acilamido, alcoxi, alquiltio, ariltio, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, arilоxialquilo, aralcoxialquilalcoxi, alquilsulfinilalquilo, alquilsulfonilalquilo, aralquiltioalquilo, heteroaralcoxitioalquilo, alcoxialquilo, heteroariloxialquilo, alqueniloxialquilo, alquiltioalquilo, ariltioalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquenilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, halógenoalquilo, halógenoalquenilo, halógenocicloalquilo, halógenocicloalquenilo, halógenoalcoxi, halógenoalcoxialquilo, halógenoalqueniloxialquilo, halógenocicloalcoxi, halógenocicloalcoxialquilo, halógenocicloalqueniloxialquilo, perhalógenoarilo, perhalógenoaralquilo, perhalógenoariloxialquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroariltioalquilo, heteroaralquiltioalquilo, monocarboalcoxialquilo, dicarboalcoxialquilo, monocianoalquilo, dicianoalquilo, carboalcoxicianoalquilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, halógenoalquilsulfinilo, halógenoalquilsulfonilo, arilsulfinilo, arilsulfinilalquilo, arilsulfonilo, arilsulfonilalquilo, aralquilsulfinilo, aralquilsulfonilo, cicloalquilsulfinilo, cicloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfinilalquilo, cicloalquilsulfonilalquilo, heteroarilsulfonilalquilo, heteroarilsulfinilo, heteroarilsulfonilo, heteroarilsulfinilalquilo, aralquilsulfinilalquilo, aralquilsulfonilalquilo, carboxi, carboxialquilo, carboalcoxi, carboxamida, carboxamidoalquilo, carboaralcoxi, dialcoxifosfono, diaralcoxifosfono, dialcoxifosfonoalquilo, diaralcoxifosfonoalquilo, un espaciador seleccionado de un resto que tiene una longitud de cadena de 3 a 6 átomos conectado en el punto de enlace seleccionado del grupo que consta de R_{XIV-6} y R_{XIV-13}, para formar un anillo seleccionado del grupo que consta de un anillo de

cicloalquenilo que tiene de 5 a 8 miembros contiguos y un anillo de heterociclilo que tiene de 5 a 8 miembros contiguos y un espaciador seleccionado de un resto que tiene una longitud de cadena de 2 a 5 átomos conectado en el punto de enlace seleccionado del grupo que consta de R_{XIV-4} y R_{XIV-8}, para formar un heterociclilo que tiene de 5 a 8 miembros contiguos, con la condición de que cuando Y_{XIV} es un enlace covalente, no haya un sustituyente R_{XIV-14} unido a Y_{XIV};

R_{XIV-14} y R_{XIV-14}, cuando están unidos a diferentes átomos, se consideran juntos para formar un grupo seleccionado del grupo que consta de un enlace covalente, alquileno, halógenoalquileno, un espaciador seleccionado del grupo que consta de un resto que tiene una longitud de cadena de 2 a 5 átomos conectado para formar un anillo seleccionado del grupo de un cicloalquilo saturado que tiene de 5 a 8 miembros contiguos, un cicloalquenilo que tiene de 5 a 8 miembros contiguos, y un heterociclilo que tiene de 5 a 8 miembros contiguos;

R_{XIV-14} y R_{XIV-14} cuando están unidos al mismo átomo se consideran juntos para formar un grupo seleccionado del grupo que consta de oxo, tiono, alquileno, halógenoalquileno, y un espaciador seleccionado del grupo que consta de un resto que tiene una longitud de cadena de 3 a 7 átomos conectado para formar un anillo seleccionado del grupo que consta de un cicloalquilo que tiene de 4 a 8 miembros contiguos, un cicloalquenilo que tiene de 4 a 8 miembros contiguos, y un heterociclilo que tiene de 4 a 8 miembros contiguos;

W_{XIV} se selecciona del grupo que consta de O, C(O), C(S), C(O)N(R_{XIV-14}), C(S)N(R_{XIV-14}), (R_{XIV-14})NC(O), (R_{XIV-14})NC(S), S, S(O), $S(O)_2$, $S(O)_2N(R_{XIV-14})$, (R_{XIV-14})$NS(O)_2$, y N(R_{XIV-14}), con la condición de que R_{XIV-14} se seleccione de otro distinto de halógeno y ciano;

Z_{XIV} se selecciona independientemente de un grupo que consta de un enlace sencillo covalente, $(C(R_{XIV-15})_2)_{qXIV-2}$, en el que $_{qXIV-2}$ es un número entero seleccionado de 1 y 2, $(CH(R_{XIV-15}))_{pXIV}$-W-$(CH(R_{XIV-15}))_{tXIV}$, en el que $_{pXIV}$ y $_{tXIV}$ son número enteros seleccionados independientemente de 0 y 1, con la condición de que cuando Z_{XIV} es un enlace sencillo covalente, no haya un sustituyente R_{XIV-15} unido a Z_{XIV};

R_{XIV-15} se selecciona independientemente, cuando Z_{XIV} es $(C(R_{XIV-15})_2)_{qXIV-2}$, en el que $_{qXIV-2}$ es un número entero seleccionado de 1 y 2, del grupo que consta de hidruro, hidroxi, halógeno, ciano, ariloxi, amino, alquilamino,

dialquilamino, hidroxialquilo, acilo, aroilo, heteroaroilo, heteroariloxialquilo, sulfhidrilo, acilamido, alcoxi, alquiltio, ariltio, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, ariloxialquilo, aralcoxialquilo, alquilsulfinilalquilo, alquilsulfonilalquilo, aralquiltioalquilo, heteroaralquiltioalquilo, alcoxialquilo, heteroariloxialquilo, alqueniloxialquilo, alquiltioalquilo, ariltioalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquenilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, halógenoalquilo, halógenoalquenilo, halógenocicloalquilo, halógenocicloalquenilo, halógenoalcoxi, halógenoalcoxialquilo, halógenoalqueniloxialquilo, halógenocicloalcoxi, halógenocicloalcoxialquilo, halógenocicloalqueniloxialquilo, perhalógenoarilo, perhalógenoaralquilo, perhalógenoariloxialquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroariltioalquilo, heteroaralquiltioalquilo, monocarboalcoxialquilo, dicarboalcoxialquilo, monocianoalquilo, dicianoalquilo, carboalcoxicianoalquilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, halógenoalquilsulfinilo, halógenoalquilsulfonilo, arilsulfinilo, arilsulfinilalquilo, arilsulfonilo, arilsulfonilalquilo, aralquilsulfinilo, aralquilsulfonilo, cicloalquilsulfinilo, cicloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfinilalquilo, cicloalquilsulfonilalquilo, heteroarilsulfonilalquilo, heteroarilsulfinilo, heteroarilsulfonilo, heteroarilsulfinilalquilo, aralquilsulfinilalquilo, aralquilsulfonilalquilo, carboxi, carboxialquilo, carboalcoxi, carboxamida, carboxamidoalquilo, carboaralcoxi, dialcoxifosfono, diaralcoxifosfono, dialcoxifosfonoalquilo, diaralcoxifosfonoalquilo, un espaciador seleccionado de un resto que tiene una longitud de cadena de 3 a 6 átomos de carbono conectado en el punto de enlace seleccionado del grupo que consta de R_{XIV-4} y R_{XIV-8} para formar un anillo seleccionado del grupo que consta de un anillo de cicloalquenilo que tiene de 5 a 8 miembros contiguos, y un anillo de heterociclilo que tiene de 5 a 8 miembros contiguos, y un espaciador seleccionado de un resto que tiene una longitud de cadena de 2 a 5 átomos conectado en el punto de enlace, seleccionado del grupo que consta de R_{XIV-8} y R_{XIV-13} para formar un heterociclilo que tiene de 5 a 8 miembros contiguos;

R_{XIV-15} y R_{XIV-16} cuando están unidos a diferentes átomos, se consideran juntos para formar un grupo seleccionado del grupo que consta de un enlace covalente, alquileno, halógenoalquileno, un espaciador seleccionado del grupo que consta de un resto que tiene una longitud de cadena de 2 a 5 átomos conectado para formar un anillo seleccionado del grupo de un cicloalquilo saturado que tiene de 5 a 8 miembros contiguos, un cicloalquenilo que tiene de

5 a 8 miembros contiguos, y un heterociclilo que tiene de 5 a 8 miembros contiguos;

R_{XIV-15} y R_{XIV-15}, cuando están unidos al mismo átomo se consideran juntos para formar un grupo seleccionado del grupo que consta de oxo, tiono, alquileno, halógenoalquileno, y un espaciador seleccionado del grupo que consta de un resto que tiene una longitud de cadena de 3 a 7 átomos conectado para formar un anillo seleccionado del grupo que consta de un cicloalquilo que tiene de 4 a 8 miembros contiguos, un cicloalquenilo que tiene de 4 a 8 miembros contiguos, y un heterociclilo que tiene de 4 a 8 miembros contiguos;

R_{XIV-15} se selecciona independientemente, cuando Z_{XIV} es $(CH(R_{XIV-15}))_{pXIV}$-W-$(CH(R_{XIV-15}))_{qXIV}$, en el que $_{pXIV}$ y $_{qXIV}$ son números enteros seleccionados independientemente de 0 y 1, del grupo que consta de hidruro, halógeno, ciano, ariloxi, carboxilo, acilo, aroilo, heteroaroilo, hidroxialquilo, heteroariloxialquilo, acilamido, alcoxi, alquiltio, ariltio, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, ariloxialquilo, alcoxialquilo, heteroariloxialquilo, aralcoxialquilo, heteroaralcoxialquilo, alquilsulfonilalquilo, alquilsulfinilalquilo, alqueniloxialquilo, alquiltioalquilo, ariltioalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquenilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, halógenoalquilo, halógenoalquenilo, halógenocicloalquilo, halógenocicloalquenilo, halógenoalcoxi, halógenoalcoxialquilo, halógenoalqueniloxialquilo, halógenocicloalcoxi, halógenocicloalcoxialquilo, halógenocicloalqueniloxialquilo, perhalógenoarilo, perhalógenoaralquilo, perhalógenoariloxialquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroariltioalquilo, heteroaralquiltioalquilo, monocarboalcoxialquilo, dicarboalcoxialquilo, monocianoalquilo, dicianoalquilo, carboalcoxicianoalquilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, halógenoalquilsulfinilo, halógenoalquilsulfonilo, arilsulfinilo, arilsulfinilalquilo, arilsulfonilo, arilsulfonilalquilo, aralquilsulfinilo, aralquilsulfonilo, cicloalquilsulfinilo, cicloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfinilalquilo, cicloalquilsufonilalquilo, heteroarilsulfonilalquilo, heteroarilsulfinilo, heteroarilsulfonilo, heteroarilsulfinilalquilo, aralquilsulfinilalquilo, aralquilsulfonilalquilo, carboxialquilo, carboalcoxi, carboxamida, carboxamidoalquilo, carboaralcoxi, dialcoxifosfonoalquilo, diaralcoxifosfonoalquilo, un espaciador seleccionado de un resto lineal que tiene una longitud de cadena de 3 a 6 átomos de carbono conectado en el punto de enlace seleccionado del grupo que consta de R_{XIV-4} y R_{XIV-8} para

formar un anillo seleccionado del grupo que consta de un anillo de cicloalquenilo que tiene de 5 a 8 miembros contiguos, y un anillo de heterociclilo que tiene de 5 a 8 miembros contiguos, y un espaciador seleccionado de un resto lineal que tiene una longitud de cadena de 2 a 5 átomos conectado en el punto de enlace, seleccionado del grupo que consta de R_{XIV-9} y R_{XIV-13}, para formar un anillo de heterociclilo que tiene de 5 a 8 miembros contiguos;

R_{XIV-4}, R_{XIV-5}, R_{XIV-6}, R_{XIV-7}, R_{XIV-8}, R_{XIV-9}, R_{XIV-10}, R_{XIV-11}, R_{XIV-12} y R_{XIV-13} se seleccionan independientemente del grupo que consta de perhalógenoariloxi, alcanoilalquilo, alcanoilalcoxi, alcanoiloxi, N-aril-N-alquilamino, heterociclilalcoxi, heterociclitio, hidroxialcoxi, carboxamidoalcoxi, alcoxicarbonilalcoxi, alcoxicarbonilalqueniloxi, aralcanoilalcoxi, aralquenoilo, N-alquilcarboxamido, N-halógenoalquilcarboxamido, N-cicloalquilcarboxamido, N-arilcarboxamidoalcoxi, cicloalquilcarbonilo, cianoalcoxi, heterociclilcarbonilo, hidruro, carboxi, heteroaralquiltio, heteroaralcoxi, cicloalquilamino, acilalquilo, acilalcoxi, aroilalcoxi, heterocicliloxi, aralquilarilo, aralquilo, aralquenilo, aralquinilo, heterociclilo, perhalógenoaralquilo, aralquilsulfonilo, aralquilsulfonilalquilo, aralquilsulfinilo, aralquilsulfinilalquilo, halógenocicloalquilo, halógenocicloalquenilo, cicloalquilsulfinilo, cicloalquilsulfinilalquilo, cicloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilalquilo, heteroarilamino, N-heteroarilamino-N-alquilamino, heteroarilaminoalquilo, halógenoalquiltio, alcanoiloxi, alcoxi, alcoxialquilo, halógenoalcoxilalquilo, heteroaralcoxi, cicloalcoxi, cicloalqueniloxi, cicloalcoxialquilo, cicloalquilalcoxi, cicloalqueniloxialquilo, cicloalquilendioxi, halógenocicloalcoxi, halógeno-cicloalcoxialquilo, halógenocicloalqueniloxi, halógenocicloalqueniloxialquilo, hidroxi, amino, tio, nitro, alquilamino inferior, alquiltio, alquiltioalquilo, arilamino, aralquilamino, ariltio, ariltioalquilo, heteroaralcoxialquilo, alquilsulfinilo, alquilsulfinilalquilo, arilsulfinilalquilo, arilsulfonilalquilo, heteroarilsulfinilalquilo, heteroarilsulfonilalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, halógenoalquilsulfinilalquilo, halógenoalquilsulfonilalquilo, alquilsulfonamido, alquilaminosulfonilo, amidosulfonilo, monoalquilamidosulfonilo, dialquilamidosulfonilo, monoarilamidosulfonilo, arilsulfonamido, diarilamidosulfonilo, monoalquil-monoaril-amidosulfonilo, arilsulfinilo, arilsulfonilo, heteroariltio, heteroarilsulfinilo, heteroarilsulfonilo, heterociclilsulfonilo, heterocicliltio, alcanoilo, alquenoilo, aroilo, heteroaroilo, aralcanoilo, heteroaralcanoilo, halógenoalcanoilo, alquilo, alquenilo, alquinilo,

alqueniloxi, alqueniloxialquilo, alquilendioxi, halógenoalquilendioxi, cicloalquilo, cicloalquilalcanoilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo inferior, cicloalquenilalquilo inferior, halógeno, halógenoalquilo; halógenoalquenilo, halógenoalcoxi, hidroxihalógenoalquilo, hidroxiaralquilo, hidroxialquilo, hidroxiheteroaralquilo, halógenoalcoxialquilo, arilo, heteroaralquinilo, ariloxi, aralcoxi, ariloxialquilo, heterociclilo saturado, heterociclilo parcialmente saturado, heteroarilo, heteroariloxi, heteroariloxialquilo, arilalquenilo, heteroarilalquenilo, carboxialquilo, carboalcoxi, alcoxicarboxamido, alquilamidocarbonilamido, arilamidocarbonilamido, carboalcoxialquilo, carboalcoxialquenilo, carboaralcoxi, carboxamido, carboxamidoalquilo, ciano, carbohalógenoalcoxi, fosfono, fosfonoalquilo, diaralcoxifosfono, y diaralcoxifosfonoalquilo, con las condiciones de que haya de uno a cinco sustituyentes de anillo R_{XIV-4}, R_{XIV-5}, R_{XIV-6}, R_{XIV-7} y R_{XIV-8} no hidruro, que haya de uno a cinco sustituyentes de anillo R_{XIV-9}, R_{XIV-10}, R_{XIV-11}, R_{XIV-12}, y R_{XIV-13} no hidruro, y que R_{XIV-4}, R_{XIV-5}, R_{XIV-6}, R_{XIV-7}, R_{XIV-8}, R_{XIV-9}, R_{XIV-10}, R_{XIV-11}, R_{XIV-12} y R_{XIV-13} se seleccionen cada uno independientemente para mantener la naturaleza tetravalente del carbono, naturaleza trivalente del nitrógeno, la naturaleza divalente del azufre, y la naturaleza divalente del oxígeno;

R_{XIV-4} y R_{XIV-5}, R_{XIV-5} y R_{XIV-6}, R_{XIV-6} y R_{XIV-7}, R_{XIV-7} y R_{XIV-8}, R_{XIV-8} y R_{XIV-9}, R_{XIV-9} y R_{XIV-10}, R_{XIV-10} y R_{XIV-11}, R_{XIV-11} y R_{XIV-12}, y R_{XIV-12} y R_{XIV-13} se seleccionan independientemente de pares de espaciadores en los que se considera juntos un par de espaciadores para formar un resto lineal que tiene de 3 a 6 átomos contiguos que conectan los puntos de enlace de dichos miembros del par de espaciadores para formar un anillo seleccionado del grupo que consta de cicloalquenilo que tiene de 5 a 8 miembros contiguos, un anillo de heterociclilo parcialmente saturado que tiene de 5 a 8 miembros contiguos, un anillo de heteroarilo que tiene de 5 a 6 miembros contiguos, y un arilo, con las condiciones de que no se usen al mismo tiempo más de uno del grupo que consta de los pares de espaciadores R_{XIV-4} y R_{XIV-5}, R_{XIV-5} y R_{XIV-6}, R_{XIV-6} y R_{XIV-7}, y R_{XIV-7} y R_{XIV-8}, y que no se usen al mismo tiempo más de uno del grupo que consta de los pares de espaciadores R_{XIV-9} y R_{XIV-10}, R_{XIV-10} y R_{XIV-11}, R_{XIV-11} y R_{XIV-12}, y R_{XIV-12} y R_{XIV-13};

R_{XIV-4} y R_{XIV-9}, R_{XIV-4} y R_{XIV-13}, R_{XIV-8} y R_{XIV-9}, y R_{XIV-8} y R_{XIV-13} se seleccionan independientemente para formar un par de espaciadores en el que se considera juntos dicho par de espaciadores para formar un resto lineal en el que dicho resto lineal forma un anillo seleccionado del grupo que consta de un

anillo de heterociclilo parcialmente saturado que tiene de 5 a 8 miembros contiguos y un anillo de heteroarilo que tiene de 5 a 6 miembros contiguos, con la condición de que no se use al mismo tiempo más de uno del grupo que consta de los pares de espaciadores R_{XIV-4} y R_{XIV-8}, R_{XIV-4} y R_{XIV-13}, R_{XIV-8} y R_{XIV-8}, y R_{XIV-8} y R_{XIV-13}.

Se describen compuestos de Fórmula XIV y sus métodos de preparación en la publicación PCT nº WO 00/18721, que se incorpora aquí como referencia en su totalidad para todos los propósitos.

En una realización preferida, el inhibidor de PTEC se selecciona de los siguientes compuestos de Fórmula XIV:

3-[[3-(3-trifluorometoxifenoxi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-isopropilfenoxi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-ciclopropilfenoxi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-(2-furil)fenoxi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(2,3-diclorofenoxi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(4-fluorofenoxi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(4-metilfenoxi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(2-fluoro-5-bromofenoxi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]-metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(4-cloro-3-etilfenoxi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenoxi]fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-[3-(pentafluoroetil)fenoxi]fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]-metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3,5-dimetilfenoxi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-etilfenoxi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-t-butilfenoxi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-metilfenoxi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftoxi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(fenoxi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-[3-(N,N-dimetilamino)fenoxi]fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]-metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil][3-[[3-(trifluorometoxi)fenil]-metoxi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil][3-[[3-(trifluorometil)fenil]metoxi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil][3-[[3,5-dimetilfenil]metoxi]fenil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil][3-[[3-(trifuorometiltio)fenil]-metoxi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil][3-[[3,5-difluorofenil]metoxi]-fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil][3-[ciclohexilmetoxi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(2-difluorometoxi-4-piridiloxi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(2-trifluorometil-4-piridiloxi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-difluorometoxifenoxi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]-metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[3-(3-trifluorometiltio)fenoxi]fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenoxi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-fenil]metil]amino]-1,1,1,-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-trifluorometoxifenoxi)fenil][[3-(pentafluoroetilmetil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-isopropilfenoxi)fenil][[3-(pentafluoroetil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-ciclopropilfenoxi)fenil][[3-(pentafluoroetil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-(2-furil)fenoxi)fenil][[3-(pentafluoroetil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(2,3-diclorofenoxi)fenil][[3-(pentafluoroetil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(4-fluorofenoxi)fenil][[3-(pentafluoroetil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(4-metilfenoxi)fenil][[3-(pentafluoroetil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(2-fluoro-5-bromofenoxi)fenil][[3-(pentafluoroetil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(4-cloro-3-etilfenoxi)fenil][[3-(pentafluoroetil)fenil)metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenoxi]fenil][[3-(pentafluoroetil)fenil]-metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-[3-(pentafluoroetil)fenoxi]fenil][[3-(pentafluoroetil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3,5-dimetilfenoxi)fenil][[3-(pentafluoroetil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-etilfenoxi)fenil][[3-(pentafluoroetil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-t-butilfenoxi)fenil][[3-(pentafluoroetil)fenil)metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-metilfenoxi)fenil][[3-(pentafluoroetil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftoxi)fenil][[3-(pentafluoroetil)fenil]-metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(fenoxi)fenil][[3-(pentafluoroetil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-[3-(N,N-dimetilamino)fenoxi]fenil][[3-(pentafluoroetil)fenil]metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[3-(pentafluoroetil)fenil]metil][3-[[3-(trifluorometoxi)fenil]metoxi]fenil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[3-(pentafluoroetil)fenil]metil][3-[[3-(trifluorometil)fenil]metoxi]fenil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[3-(pentafluoroetil)fenil]metil][3-[[3,5-dimetilfenil]metoxi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[3-(pentafluoroetil)fenil]metil][3-[[3-(trifluorometiltio)fenil]metoxi]-fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[3-(pentafluoroetil)fenil]metil][3-[[3,5-difluorofenil]metoxi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[3-(pentafluoroetil)fenil]metil][3-[ciclohexilmetoxi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(2-difluorometoxi-4-piridiloxi)fenil][[3-(pentafluoroetil)fenil]-metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(2-trifluorometil-4-piridiloxil)fenil][[3-(pentafluoroetil)fenil]metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-difluorometoxifenoxi)fenil][[3-(pentafluoroetil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[3-(3-trifluorometiltio)fenoxi]fenil][[3-(pentafluoroetil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenoxi)fenil][[3-(pentafluoroetil)fenil]metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-trifluorometoxifenoxi)fenil][[3-(heptafluoropropil)fenil]metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-isopropilfenoxi)fenil][[3-(heptafluoropropil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-ciclopropilfenoxi)fenil][[3-(heptafluoropropil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-(2-furil)fenoxi)fenil][[3-(heptafluoropropil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(2,3-diclorofenoxi)fenil][[3-(heptafluoropropil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(4-fluorofenoxi)fenil][[3-(heptafluoropropil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(4-metilfenoxi)fenil][[3-(heptafluoropropil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(2-fluoro-5-bromofenoxi)fenil][[3-(heptafluoropropil)fenil]-metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(4-cloro-3-etilfenoxi)fenil][[3-(heptafluoropropil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenoxi]fenil][[3-(heptafluoropropil)-fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-[3-(pentafluoroetil)fenoxi]fenil][[3-(heptafluoropropil)fenil]metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3,5-dimetilfenoxi)fenil][[3-(heptafluoropropil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-etilfenoxi)fenil][[3-(heptafluoropropil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-t-butilfenoxi)fenil][[3-(heptafluoropropil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-metilfenoxi)fenil][[3-(heptafluoropropil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftoxi)fenil][[3-(heptafluoropropil)fenil]metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(fenoxi)fenil][[3-(heptafluoropropil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-[3-(N,N-dimetilamino)fenoxi]fenil][[3-(heptafluoropropil)fenil]metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[3-(heptafluoropropil)fenil]metil][3-[[3-(trifluorometoxi)fenil]metoxi]-fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[3-(heptafluoropropil)fenil]metil][3-[[3-(trifluorometil)fenil]metoxi]-fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[3-(heptafluoropropil)fenil]metil][3-[[3,5-dimetilfenil]metoxi]fenil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[3-(heptafluoropropil)fenil]metil][3-[[3-(trifluorometiltio)fenil]metoxi]-fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[3-(heptafluoropropil)fenil]metil][3-[[3,5-difluorofenil]metoxi]fenil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[3-(heptafluoropropil)fenil]metil][3-[ciclohexilmetoxi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(2-difluorometoxi-4-piridiloxi)fenil][[3-(heptafluoropropil)fenil]-metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(2-trifluorometil-4-piridiloxi)fenil][[3-(heptafluoropropil)fenil]metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-difluorometoxifenoxi)fenil][[3-(heptafluoropropil)fenil]metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[3-(3-trifluorometiltio)fenoxi]fenil][[3-(heptafluoropropil)fenil]metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenoxi)fenil][[3-(heptafluoropropil)fenil]metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-trifluorometoxifenoxi)fenil][[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-isopropilfenoxi)fenil][[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-ciclopropilfenoxi)fenil][[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-(2-furil)fenoxi)fenil][[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(2,3-diclorofenoxi)fenil][[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(4-fluorofenoxi)fenil][[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(4-metilfenoxi)fenil][[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(2-fluoro-5-bromofenoxi)fenil][[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(4-cloro-3-etilfenoxi)fenil][[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenoxi]fenil][[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-[3-(pentafluoroetil)fenoxi]fenil][[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3,5-dimetilfenoxi)fenil][[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-etilfenoxi)fenil][[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-t-butilfenoxi)fenil][[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-metilfenoxi)fenil][[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftoxi)fenil][[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(fenoxi)fenil][[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-[3-(N,N-dimetilamino)fenoxi]fenil][[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil][3-[[3-(trifluorometoxi)fenil]-metoxi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil][3-[[3-(trifluorometil)fenil]metoxi]-fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil][3-[[3,5-dimetilfenil]metoxi]fenil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil][3-[[3-(trifluorometiltio)fenil]-metoxi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil][3-[[3,5-difluorofenil]metoxi]fenil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil][3-[ciclohexilmetoxi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(2-difluorometoxi-4-piridiloxi)fenil][[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(2-trifluorometil-4-piridiloxi)fenil][[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-difluorometoxifenoxi)fenil][[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[3-(3-trifluorometiltio)fenoxi]fenil][[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenoxi)fenil][[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-trifluorometoxifenoxi)fenil][[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-isopropilfenoxi)fenil][[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-ciclopropilfenoxi)fenil][[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-(2-furil)fenoxi)fenil][[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(2,3-diclorofenoxi)fenil][[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(4-fluorofenoxi)fenil][[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(4-metilfenoxi)fenil][[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(2-fluoro-5-bromofenoxi)fenil][[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(4-cloro-3-etilfenoxi)fenil][[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenoxi]fenil][[2-fluoro-4-(trifluorometil)-fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-[3-(pentafluoroetil)fenoxi]fenil][[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3,5-dimetilfenoxi)fenil][[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-etilfenoxi)fenil][[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-t-butilfenoxi)fenil][[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-metilfenoxi)fenil][[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftoxi)fenil][[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(fenoxi)fenil][[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-[3-(N,N-dimetilamino)fenoxi]fenil][[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil][3-[[3-(trifluorometoxi)fenil]metoxi]-fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil][3-[[3-(trifluorometil)fenil]metoxi]-fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil][3-[[3,5-dimetilfenil]metoxi]fenil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil][3-[[3-(trifluorometiltio)fenil]-metoxi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil][3-[[3,5-difluorofenil]metoxi]-fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil][3-[ciclohexilmetoxi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(2-difluorometoxi-4-piridiloxi)fenil][[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

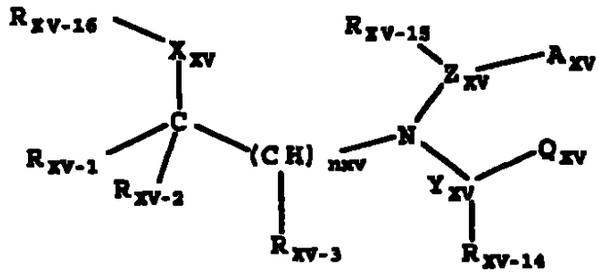
3-[[3-(2-trifluorometil-4-piridiloxi)fenil][[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-difluorometoxifenoxi)fenil][[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[3-(3-trifluorometiltio)fenoxi]fenil][[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol; y .

3-[[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenoxi)fenil][[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol.

Otra clase de inhibidores de PTEC que tienen utilidad en la presente invención, consta de N-alifático-N-aromático-heteroalquilaminas(terciarias) sustituidas que tienen la Fórmula XV



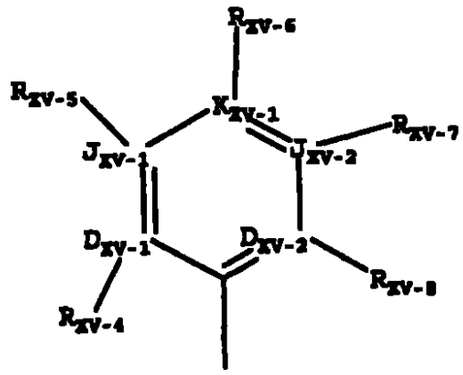
Fórmula XV

y sus formas farmacéuticamente aceptables, en la que:

n_{XV} es un número entero seleccionado de 1 a 2;

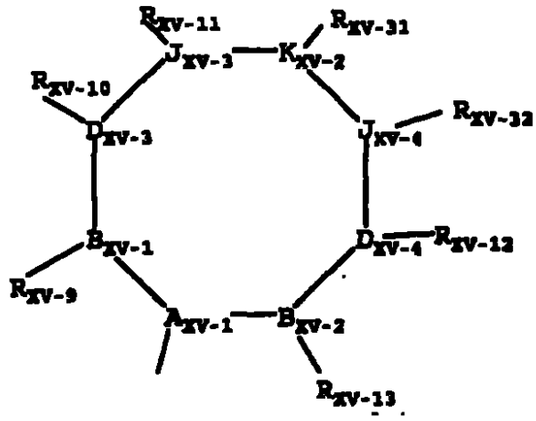
A_{XV} y Q_{XV} se seleccionan independientemente del grupo que consta de $-CH_2(CR_{XV-37}R_{XV-38})_{vXV}-(CR_{XV-33}R_{XV-34})_{uXV}-T_{XV}-(CR_{XV-35}R_{XV-36})_{wXV}-H$,

AQ-1



y

AQ-2



con las condiciones de que uno de A_{XV} y Q_{XV} debe ser AQ-1 y que uno de A_{XV} y Q_{XV} se debe seleccionar del grupo que consta de AQ-2 y $-CH_2(CR_{XV-37}R_{XV-38})_{vXV}-(C\ R_{XV-33}R_{XV-34})_{uXV}-T_{XV}-(CR_{XV-35}R_{XV-36})_{wXV}-H$;

T_{XV} se selecciona del grupo que consta de un enlace sencillo covalente, O, S, S(O), $S(O)_2$, $C(R_{XV-33})=C(R_{XV-35})$, y C≡C;

$_{vXV}$ es un número entero seleccionado de 0 a 1 con la condición de que $_{xXV}$ sea 1 cuando uno cualquiera de R_{XV-33}, R_{XV-34}, R_{XV-35}, y R_{XV-36} es arilo o heteroarilo;

$_{uXV}$ y $_{wXV}$ son números enteros independientemente seleccionados de 0 a 6;

A_{XV-1} es $C(R_{XV-30})$;

D_{XV-1}, D_{XV-2}, J_{XV-1}, J_{XV-2} y K_{XV-1} se seleccionan independientemente del grupo que consta de C, N, O, S y un enlace covalente, con las condiciones de que no más de uno de D_{XV-1}, D_{XV-2}, J_{XV-1}, J_{XV-2} y K_{XV-1} sea un enlace covalente, no más de uno de D_{XV-1}, D_{XV-2}, J_{XV-1}, J_{XV-2} y K_{XV-1} sea O, no más de uno de D_{XV-1}, D_{XV-2}, J_{XV-1}, J_{XV-2} y K_{XV-1} sea S, uno de D_{XV-1}, D_{XV-2}, J_{XV-1}, J_{XV-2} y K_{XV-1} debe ser un enlace covalente cuando dos de D_{XV-1}, D_{XV-2}, J_{XV-1}, J_{XV-2} y K_{XV-1} son O y S, y no más de cuatro de D_{XV-1}, D_{XV-2}, J_{XV-1}, J_{XV-2} y K_{XV-1} sean N;

B_{XV-1}, B_{XV-2}, D_{XV-3}, D_{XV-4}, J_{XV-3}, J_{XV-4} y K_{XV-2} se seleccionan independientemente del grupo que consta de C, $C(R_{XV-30})$, N, O, S y un enlace covalente, con las condiciones de que no más de 5 de B_{XV-1}, B_{XV-2}, D_{XV-3}, D_{XV-4}, J_{XV-3}, J_{XV-4} y K_{XV-2} sean un enlace covalente, no más de dos de B_{XV-1}, B_{XV-2}, D_{XV-3}, D_{XV-4}, J_{XV-3}, J_{XV-4} y K_{XV-2} sean O, no más de dos de B_{XV-1}, B_{XV-2}, D_{XV-3}, D_{XV-4}, J_{XV-3}, J_{XV-4} y K_{XV-2} sean S, no más de dos de B_{XV-1}, B_{XV-2}, D_{XV-3}, D_{XV-4}, J_{XV-3}, J_{XV-4} y K_{XV-2} sean simultáneamente O y S y no más de dos de B_{XV-1}, B_{XV-2}, D_{XV-3}, D_{XV-4}, J_{XV-3}, J_{XV-4} y K_{XV-2} sean N;

B_{XV-1} y D_{XV-3}, D_{XV-3} y J_{XV-3}, J_{XV-3} y K_{XV-2}, K_{XV-2} y J_{XV-4}, J_{XV-4} y D_{XV-4}, y D_{XV-4} y B_{XV-2} se seleccionan independientemente para formar un par de espaciadores intraanulares, en el que dicho par de espaciadores se selecciona del grupo que consta de $C(R_{XV-33})=C(R_{XV-36})$ y N=N, con las condiciones de que AQ-2 deben ser un anillo de al menos cinco miembros contiguos, que no más de dos del grupo de dichos pares de espaciadores sean simultáneamente $C(R_{XV-33})=C(R_{XV-35})$, y que no más de uno del grupo de dichos pares de espaciadores pueda ser N=N salvo que los otros pares de espaciadores sean distintos de $C(R_{XV-33})=C(R_{XV-35})$, O, N y S;

R_{XV-1} se selecciona del grupo que consta de halógenoalquilo y halógenoalcoximetilo;

R_{XV-2} se selecciona del grupo que consta de hidruro, arilo, alquilo alquenilo, halógenoalquilo, halógenoalcoxi, halógenoalcoxialquilo, perhalógenoarilo, perhalógenoaralquilo, perhalógenoariloxialquilo y heteroarilo;

R_{XV-3} se selecciona del grupo que consta de hidruro, arilo, alquilo, alquenilo, halógenoalquilo, y halógenoalcoxialquilo;

Y_{XV} se selecciona del grupo que consta de un enlace sencillo covalente, $(CH_2)_q$ en el que q es un número entero seleccionado de 1 a 2, y $(CH_2)_j$-O-$(CH_2)_k$ en el que j y k son números enteros independientemente seleccionados de 0 a 1;

Z_{XV} se selecciona del grupo que consta de un enlace sencillo covalente, $(CH_2)_q$, en el que q es un número entero seleccionado de 1 a 2, y $(CH_2)_j$-O-$(CH_2)_k$, en el que j y k son números enteros independientemente seleccionados de 0 a 1;

R_{XV-4}, R_{XV-5}, R_{XV-9} y R_{XV-13} se seleccionan independientemente del grupo que consta de hidruro, halógeno, halógenoalquilo y alquilo;

R_{XV-30} se selecciona del grupo que consta de hidruro, alcoxi, alcoxialquilo, halógeno, halógenoalquilo, alquilamino, alquiltio, alquiltioalquilo, alquilo, alquenilo, halógenoalcoxi, y halógenoalcoxialquilo, con la condición de que R_{XV-30} se seleccione para mantener la naturaleza tetravalente del carbono, naturaleza trivalente del nitrógeno, la naturaleza divalente del azufre y la naturaleza divalente del oxígeno;

R_{XV-30}, cuando está unido a A_{XV}, se consideran juntos para formar un espaciador lineal intraanular que conecta el carbono de A_{XV-1} en el punto de unión de R_{XV-30} al punto de enlace de un grupo seleccionado del grupo que consta de R_{XV-10}, R_{XV-11}, R_{XV-12}, R_{XV-31}, y R_{XV-32}, en el que dicho espaciador lineal intraanular se selecciona del grupo que consta de un enlace sencillo covalente y un resto de espaciador que tiene de 1 a 6 átomos contiguos para formar un anillo seleccionado del grupo que consta de un cicloalquilo que tiene de 3 a 10 miembros contiguos, un cicloalquenilo que tiene de 5 a 10 miembros contiguos, y un heterociclilo que tiene de 5 a 10 miembros contiguos;

R_{XV-30}, cuando está unido a A_{XV-1}, se consideran juntos para formar un espaciador ramificado intraanular que conecta el carbono de A_{XV-1} en el punto de unión de R_{XV-30} a los puntos de enlace de cada miembro de uno cualquiera de los pares de sustituyentes seleccionados del grupo que consta de los pares de sustituyentes R_{XV-10} y R_{XV-11}, R_{XV-10} y R_{XV-31}, R_{XV-10} y R_{XV-32}, R_{XV-10} y R_{XV-12}, R_{XV-11} y R_{XV-31}, R_{XV-11} y R_{XV-32}, R_{XV-11} y R_{XV-12}, R_{XV-31} y R_{XV-32}, R_{XV-31} y R_{XV-12}, y R_{XV-32} y R_{XV-12}, y en el que dicho espaciador ramificado intraanular se selecciona para formar dos anillos seleccionados del grupo que consta de cicloalquilo que tiene de 3 a 10 miembros contiguos, cicloalquenilo que tiene de 5 a 10 miembros contiguos, y heterociclilo que tiene de 5 a 10 miembros contiguos;

R_{XV-4}, R_{XV-5}, R_{XV-6}, R_{XV-7}, R_{XV-8}, R_{XV-9}, R_{XV-10}, R_{XV-11}, R_{XV-12}, R_{XV-13}, R_{XV-31}, R_{XV-32}, R_{XV-33}, R_{XV-34}, R_{XV-35}, y R_{XV-36} se seleccionan independientemente del grupo que consta de hidruro, carboxi, heteroaralquiltio, heteroaralcoxi, cicloalquilamino, acilalquilo, acilalcoxi, aroilalcoxi, heterocicliloxi, aralquilarilo, aralquilo, aralquenilo, aralquinilo, heterociclilo, perhalógenoaralquilo,

aralquilsulfonilo, aralquilsulfonilalquilo, aralquilsulfinilo, aralquilsulfinilalquilo, halógenocicloalquilo, halógenocicloalquenilo, cicloalquilsulfinilo, cicloalquilsulfinilalquilo, cicloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilalquilo, heteroarilamino, N-heteroarilamino-N-alquilamino, heteroarilaminoalquilo, halógenoalquiltio, alcanoiloxi, alcoxi, alcoxialquilo, halógenoalcoxilalquilo, heteroaralcoxi, cicloalcoxi, cicloalqueniloxi, cicloalcoxialquilo, cicloalquilalcoxi, cicloalqueniloxialquilo, cicloalquilenedioxi, halógenocicloalcoxi, halógenocicloalcoxialquilo, halógenocicloalqueniloxi, halógenocicloalquenil-oxialquilo, hidroxi, amino, tio, nitro, alquilamino inferior, alquiltio, alquiltioalquilo, arilamino, aralquilamino, ariltio, ariltioalquilo, heteroaralcoxialquilo, alquilsulfinilo, alquilsulfinilalquilo, arilsulfinilalquilo, arilsulfonilalquilo, heteroarilsulfinilalquilo, heteroarilsulfonilalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, halógenoalquilsulfinilalquilo, halógenoalquilsulfonilalquilo, alquilsulfonamido, alquilaminosulfonilo, amidosulfonilo, monoalquilamido-sulfonilo, dialquilamidosulfonilo, monoarilamidosulfonilo, arilsulfonamido, diarilamidosulfonilo, monoalquil-monoaril-amidosulfonilo, arilsulfinilo, arilsulfonilo, heteroariltio, heteroarilsulfinilo, heteroarilsulfonilo, heterociclilsulfonilo, heterociclitio, alcanoilo, alquenoilo, aroilo, heteroaroilo, aralcanoilo, heteroaralcanoilo, halógenoalcanoilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alqueniloxi, alqueniloxialquilo, alquilendioxi, halógenoalquilendioxi, cicloalquilo, cicloalquilalcanoilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo inferior, cicloalquenilalquilo inferior, halógeno, halógenoalquilo, halógenoalquenilo, halógenoalcoxi, hidroxihalógenoalquilo, hidroxiaralquilo, hidroxialquilo, hidroxiheteroaralquilo, halógenoalcoxialquilo, arilo, heteroaralquinilo, ariloxi, aralcoxi, ariloxialquilo, heterociclilo saturado, heterociclilo parcialmente saturado, heteroarilo, heteroariloxi, heteroariloxialquilo, arilalquenilo, heteroarilalquenilo, carboxialquilo, carboalcoxi, alcoxicarboxamido, alquilamidocarbonilamido, alquilamidocarbonilamido, carboalcoxialquilo, carboalcoxialquenilo, carboaralcoxi, carboxamido, carboxamidoalquilo, ciano, carbohalógenoalcoxi, fosfono, fosfonoalquilo, diaralcoxifosfono, y diaralcoxifosfonoalquilo, con las condiciones de que R_{XV-4}, R_{XV-5}, R_{XV-6}, R_{XV-7}, R_{XV-8}, R_{XV-9}, R_{XV-10}, R_{XV-11}, R_{XV-12}, R_{XV-13}, R_{XV-31}, R_{XV-32}, R_{XV-33}, R_{XV-34}, R_{XV-35}, y R_{XV-36} se seleccionen independientemente cada uno para mantener la naturaleza tetravalente del carbono, naturaleza trivalente del nitrógeno, naturaleza divalente del azufre, y la naturaleza divalente del oxígeno, que no más de tres de los sustituyentes de

R_{XV-33} y R_{XV-34} se seleccionen simultáneamente de otro grupo que no sea el grupo que consta de hidruro y halógeno, y que no más de tres de los sustituyentes de R_{XV-35} y R_{XV-36} se seleccionen simultáneamente de otro grupo que no sea el grupo que consta de hidruro y halógeno;

R_{XV-9}, R_{XV-10}, R_{XV-11}, R_{XV-12}, R_{XV-13}, R_{XV-31} y R_{XV-32} se seleccionan independientemente para ser oxo, con las condiciones de que B_{XV-1}, B_{XV-2}, D_{XV-3}, D_{XV-4}, J_{XV-3}, J_{XV-4} y K_{XV-2} se seleccionen independientemente del grupo que consta de C y S, no más de dos de R_{XV-9}, R_{XV-10}, R_{XV-11}, R_{XV-12}, R_{XV-13}, R_{XV-31} y R_{XV-32} sean simultáneamente oxo, y que R_{XV-9}, R_{XV-10}, R_{XV-11}, R_{XV-12}, R_{XV-13}, R_{XV-31} y R_{XV-32} se seleccionen cada uno independientemente para mantener la naturaleza tetravalente del carbono, naturaleza trivalente del nitrógeno, la naturaleza divalente del azufre, y la naturaleza divalente del oxígeno;

R_{XV-4} y R_{XV-5}, R_{XV-5} y R_{XV-6}, R_{XV-6} y R_{XV-7}, R_{XV-7} y R_{XV-8}, R_{XV-8} y R_{XV-10}, R_{XV-10} y R_{XV-11}, R_{XV-11} y R_{XV-31}, R_{XV-31} y R_{XV-32}, R_{XV-32} y R_{XV-12}, y R_{XV-12} y R_{XV-13} se seleccionan independientemente para formar pares de espaciadores en los que se considera juntos un par de espaciadores para formar un resto lineal que tiene de 3 a 6 átomos contiguos que conectan los puntos de enlace de dichos miembros del par de espaciadores para formar un anillo seleccionado del grupo que consta de un anillo de cicloalquenilo que tiene de 5 a 8 miembros contiguos, un anillo de heterociclilo parcialmente saturado que tiene de 5 a 8 miembros contiguos, un anillo de heteroarilo que tiene de 5 a 6 miembros contiguos, y un arilo, con las condiciones de que no se use al mismo tiempo más de uno del grupo que consta de los pares de espaciadores R_{XV-4} y R_{XV-5}, R_{XV-5} y R_{XV-6}, R_{XV-6} y R_{XV-7}, y R_{XV-7} y R_{XV-8}, y que no se use al mismo tiempo más de uno del grupo que consta de los pares de espaciadores R_{XV-9} y R_{XV-10}, R_{XV-10} y R_{XV-11}, R_{XV-11} y R_{XV-31}, R_{XV-31} y R_{XV-32}, R_{XV-32} y R_{XV-12}, y R_{XV-12} y R_{XV-13};

R_{XV-9} y R_{XV-11}, R_{XV-9} y R_{XV-12}, R_{XV-9} y R_{XV-13}, R_{XV-9} y R_{XV-31}, R_{XV-9} y R_{XV-32}, R_{XV-10} y R_{XV-12}, R_{XV-10} y R_{XV-13}, R_{XV-10} y R_{XV-31}, R_{XV-10} y R_{XV-32}, R_{XV-11} y R_{XV-12}, R_{XV-11} y R_{XV-13}, R_{XV-11} y R_{XV-32}, R_{XV-12} y R_{XV-31}, R_{XV-13} y R_{XV-31}, y R_{XV-13} y R_{XV-32} se seleccionan independientemente para formar un par de espaciadores, en el que se considera juntos dicho par de espaciadores para formar un resto de espaciador lineal seleccionado del grupo que consta de un enlace sencillo covalente y un resto que tiene de 1 a 3 átomos contiguos para formar un anillo seleccionado del grupo que consta de cicloalquilo que tiene de 3 a 8 miembros contiguos, un cicloalquenilo que tiene de 5 a 8 miembros contiguos, un

heterociclilo saturado que tiene de 5 a 8 miembros contiguos y un heterociclilo parcialmente saturado que tiene de 5 a 8 miembros contiguos, con la condición de que no se use al mismo tiempo más de uno de dicho grupo de pares de espaciadores;

R_{XV-37} y R_{XV-38} se seleccionan independientemente del grupo que consta de hidruro, alcoxi, alcoxialquilo, hidroxi, amino, tio, halógeno, halógenoalquilo, alquilamino, alquiltio, alquiltioalquilo, ciano, alquilo, alquenilo, halógenoalcoxi, y halógenoalcoxialquilo.

Se describen compuestos de Fórmula XV y sus métodos de preparación en la publicación PCT nº WO 00/18723, que se incorpora aquí como referencia en su totalidad para todos los propósitos.

En una realización preferida, los inhibidores de PTEC se seleccionan de los siguientes compuestos de Fórmula XV:

3-[[3-(4-cloro-3-etilfenoxi)fenil](ciclohexilmetil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(4-cloro-3-etilfenoxi)fenil](ciclopentilmetil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(4-cloro-3-etilfenoxi)fenil](ciclopropilmetil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(4-cloro-3-etilfenoxi)fenil][(3-trifluorometil)ciclohexilmetil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(4-cloro-3-etilfenoxi)fenil][(3-pentafluoroetil)ciclohexilmetil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(4-cloro-3-etilfenoxi)fenil][(3-trifluorometoxi)ciclohexilmetil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(4-cloro-3-etilfenoxi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)ciclohexilmetil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-trifluorometoxifenoxi)fenil](ciclohexilmetil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-trifluorometoxifenoxi)fenil](ciclopentilmetil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-trifluorometoxifenoxi)fenil](ciclopropilmetil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-trifluorometoxifenoxi)fenil][(3-trifluorometil)ciclohexilmetil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-trifluorometoxifenoxi)fenil]](3-pentafluoroetil)ciclohexilmetil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-trifluorometoxifenoxi)fenil][(3-trifluorometoxi)ciclohexilmetil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-trifluorometoxifenoxi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)ciclohexil-metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-isopropilfenoxi)fenil](ciclohexilmetil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-isopropilfenoxi)fenil](ciclopentilmetil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-isopropilfenoxi)fenil](ciclopropilmetil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-isopropilfenoxi)fenil][(3-trifluorometil)ciclohexilmetil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-isopropilfenoxi)fenil][(3-pentafluoroetil)ciclohexilmetil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-isopropilfenoxi)fenil][(3-trifluorometoxi)ciclohexilmetil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-isopropilfenoxi)fenil][3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)ciclohexilmetil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(2,3-diclorofenoxi)fenil](ciclohexilmetil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(2,3-diclorofenoxi)fenil](ciclopentilmetil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(2,3-diclorofenoxi)fenil](ciclopropilmetil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(2,3-diclorofenoxi)fenil][(3-trifluorometil)ciclohexilmetil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(2,3-diclorofenoxi)fenil][(3-pentafluoroetil)ciclohexilmetil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(2,3-diclorofenoxi)fenil][(3-trifluorometoxi)ciclohexilmetil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(2,3-diclorofenoxi)fenil][3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)ciclohexilmetil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(4-fluorofenoxi)fenil](ciclohexilmetil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(4-fluorofenoxi)fenil](ciclopentilmetil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(4-fluorofenoxi)fenil](ciclopropilmetil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(4-fluorofenoxi)fenil][(3-trifluorometil)ciclohexilmetil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(4-fluorofenoxi)fenil][(3-pentafluoroetil)ciclohexilmetil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(4-fluorofenoxi)fenil][(3-trifluorometoxi)ciclohexilmetil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(4-fluorofenoxi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)ciclohexilmetil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-trifluorometoxibenciloxi)fenil](ciclohexilmetil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-trifluorometoxibenciloxi)fenil](ciclopentilmetil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-trifluorometoxibenciloxi)fenil](ciclopropilmetil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-trifluorometoxibenciloxi)fenil][(3-trifluorometil)ciclohexilmetil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-trifluorometoxibenciloxi)fenil][(3-pentafluoroetil)ciclohexilmetil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-trifluorometoxibenciloxi)fenil][(3-trifluorometoxi)ciclohexilmetil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-trifluorometoxibenciloxi)fenil][3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-ciclohexilmetil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-trifluorometilbenciloxi)fenil](ciclohexilmetil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-trifluorometilbenciloxi)fenil](ciclopentilmetil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-trifluorometilbenciloxi)fenil](ciclopropilmetil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-trifluorometilbenciloxi)fenil][(3-trifluorometil)ciclohexilmetil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-trifluorometilbenciloxi)fenil][(3-pentafluoroetil)ciclohexilmetil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-trifluorometilbenciloxi)fenil][(3-trifluorometoxi)ciclohexilmetil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-trifluorometilbenciloxi)fenil][3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)ciclohexil-metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[(3-trifluorometil)fenil]metil](ciclohexil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[(3-pentafluoroetil)fenil]metil](ciclohexil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[(3-trifluorometoxi)fenil]metil](ciclohexil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil](ciclohexil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[(3-trifluorometil)fenil]metil](4-metilciclohexil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[(3-pentafluoroetil)fenil]metil](4-metilciclohexil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[(3-trifluorometoxi)fenil]metil](4-metilciclohexil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil](4-metilciclohexil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[(3-trifluorometil)fenil]metil](3-trifluorometilciclohexil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[(3-pentafluoroetil)fenil]metil](3-trifluorometilciclohexil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[(3-trifluorometoxi)fenil]metil](3-trifluorometilciclohexil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil](3-trifluorometilciclohexil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[(3-trifluorometil)fenil]metil][3-(4-cloro-3-etilfenoxi)ciclohexil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[(3-pentafluoroetil)fenil]metil][3-(4-cloro-3-etilfenoxi)ciclohexil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[(3-trifluorometoxi)fenil]metil][3-(4-cloro-3-metilfenoxi)ciclohexil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil][3-(4-cloro-3-etilfenoxi)-ciclohexil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[(3-trifluorometil)fenil]metil](3-fenoxiciclohexil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[(3-pentafluoroetil)fenil]metil](3-fenoxiciclohexil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[(3-trifluorometoxi)fenil]metil](3-fenoxiciclohexil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil](3-fenoxiciclohexil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[(3-trifluorometil)fenil]metil](3-isopropoxiciclohexil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[(3-pentafluoroetil)fenil]metil](3-isopropoxiciclohexil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[(3-trifluorometoxi)fenil]metil](3-isopropoxiciclohexil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil](3-isopropoxiciclohexil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[(3-trifluorometil)fenil]metil](3-ciclopentiloxiciclohexil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[(3-pentafluoroetil)fenil]metil](3-ciclopentiloxiciclohexil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[(3-trifluorometoxi)fenil]metil](3-ciclopentiloxiciclohexil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil](3-ciclopentiloxiciclohexil)-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[(2-trifluorometil)pirid-6-il]metil](3-isopropoxiciclohexil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[(2-trifluorometil)pirid-6-il]metil](3-ciclopentiloxiciclohexil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[(2-trifluorometil)pirid-6-il]metil](3-fenoxiciclohexil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[(2-trifluorometil)pirid-6-il]metil](3-trifluorometilciclohexil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[(2-trifluorometil)pirid-6-il]metil][3-(4-cloro-3-etilfenoxi)ciclohexil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[(2-trifluorometil)pirid-6-il]metil][3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)ciclohexil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[(2-trifluorometil)pirid-6-il]metil](3-pentafluoroetilciclohexil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[(2-trifluorometil)pirid-6-il]metil](3-trifluorometoxiciclohexil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[(3-trifluorometil)fenil]metil][3-(4-cloro-3-etilfenoxi)propil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,

3-[[[(3-pentafluoroetil)fenil]metil][3-(4-cloro-3-etilfenoxi)propil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[(3-trifluorometoxi)fenil]metil][3-(4-cloro-3-etilfenoxi)propil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil][3-(4-cloro-3-etilfenoxi)propil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[(3-trifluorometil)fenil]metil][3-(4-cloro-3-etilfenoxi)-2,2,-difluoropropil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[(3-pentafluoroetil)fenil]metil][3-(4-cloro-3-etilfenoxi)-2,2-difluoro-propil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[(3-trifluorometoxi)fenil]metil][3-(4-cloro-3-etilfenoxi)-2,2-difluoro-propil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil][3-(4-cloro-3-etilfenoxi)-2,2-difluoropropil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[(3-trifluorometil)fenil]metil][3-(isopropoxi)propil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

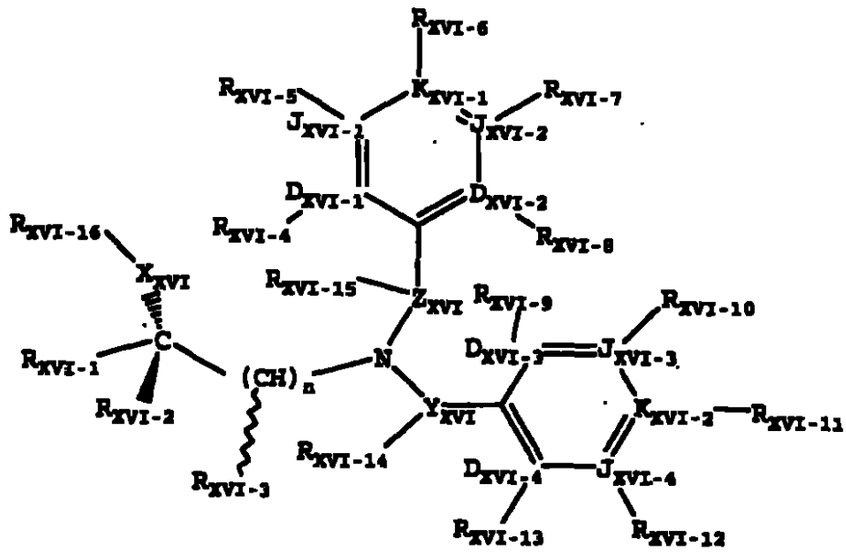
3-[[[(3-pentafluoroetil)fenil]metil][3-(isopropoxi)propil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[(3-trifluorometoxi)fenil]metil][3-(isopropoxi)propil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil][3-(isopropoxi)propil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol; y

3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil][3-(fenoxi)propil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol.

Otra clase de inhibidores de PTEC que tienen utilidad en la presente invención, consta de 1-sustituido-amino-(n+1)-alcanoles halogenados de quiralidad (R), que tienen la Fórmula XVI



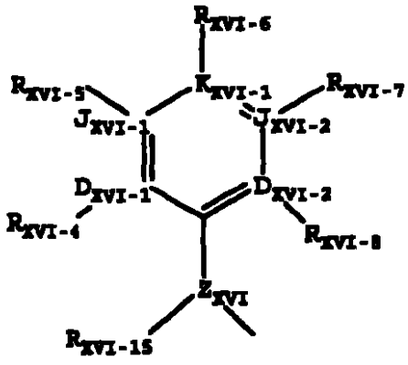
Fórmula XVI

y sus formas farmacéuticamente aceptables, en la que:

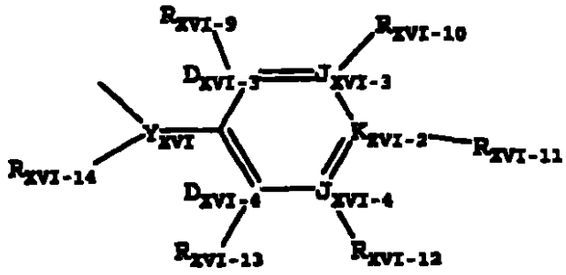
n_{XVI} es un número entero seleccionado de 1 a 4;

X_{XVI} es oxi;

R_{XVI-1} se selecciona del grupo que consta de halógenoalquilo, halógenoalquenilo, halógenoalcoximetilo, y halógenoalqueniloximetilo, con la condición de que R_{XVI-1} tenga una clasificación en el sistema de estereoquímica de Cahn-Ingold-Prelog mayor que R_{XVI-2} y que $(CHR_{XVI-3})_n$-$N(A_{XVI})Q_{XVI}$ en el que A_{XVI} es la Fórmula XVI-(II) y Q es la Fórmula XVI-(III);



XVI-II



XVI-III

R_{XVI-16} se selecciona del grupo que consta de hidruro, alquilo, acilo, aroilo, heteroarilo, trialquilsililo, y un espaciador seleccionado del grupo que consta de un enlace sencillo covalente y un resto de espaciador lineal que

tiene una longitud de cadena de 1 a 4 átomos unido en el punto de enlace de cualquier sustituyente aromático seleccionado del grupo que consta de R_{XVI-4}, R_{XVI-8}, R_{XVI-9}, y R_{XVI-13} para formar un anillo de heterociclilo que tiene de 5 a 10 miembros contiguos;

D_{XVI-1}, D_{XVI-2}, J_{XVI-1}, J_{XVI-2} y K_{XVI-1} se seleccionan independientemente del grupo que consta de C, N, O, S y un enlace covalente, con las condiciones de que no más de uno de D_{XVI-1}, D_{XVI-2}, J_{XVI-1}, J_{XVI-2} y K_{XVI-1} sea un enlace covalente, no más de uno de D_{XVI-1}, D_{XVI-2}, J_{XVI-1}, J_{XVI-2} y K_{XVI-1} sea O, no más de uno de D_{XVI-1}, D_{XVI-2}, J_{XVI-1}, J_{XVI-2} y K_{XVI-1} sea S, uno de D_{XVI-1}, D_{XVI-2}, J_{XVI-1}, J_{XVI-2} y K_{XVI-1} debe ser un enlace covalente cuando dos de D_{XVI-1}, D_{XVI-2}, J_{XVI-1}, J_{XVI-2} y K_{XVI-1} son O y S, y no más de cuatro de D_{XVI-1}, D_{XVI-2}, J_{XVI-1}, J_{XVI-2} y K_{XVI-1} sean N;

D_{XVI-3}, D_{XVI-4}, J_{XVI-3}, J_{XVI-4} y K_{XVI-2} se seleccionan independientemente del grupo que consta de C, N, O, S y un enlace covalente, con las condiciones de que no más de uno sea un enlace covalente, no más de uno de D_{XVI-3}, D_{XVI-4}, J_{XVI-3}, J_{XVI-4} y K_{XVI-2} sea O, no más de uno de D_{XVI-3}, D_{XVI-4}, J_{XVI-3}, J_{XVI-4} y K_{XVI-2} sea S, no más de dos de D_{XVI-3}, D_{XVI-4}, J_{XVI-3}, J_{XVI-4} y K_{XVI-2} sean O y S, uno de D_{XVI-3}, D_{XVI-4}, J_{XVI-3}, J_{XVI-4} y K_{XVI-2} debe ser un enlace covalente cuando dos de D_{XVI-3}, D_{XVI-4}, J_{XVI-3}, J_{XVI-4} y K_{XVI-2} son O y S, y no más de cuatro de D_{XVI-3}, D_{XVI-4}, J_{XVI-3}, J_{XVI-4} y K_{XVI-2} sean N;

R_{XVI-2} se selecciona del grupo que consta de hidruro, arilo, aralquilo, alquilo, alquenilo, alqueniloxialquilo, halógenoalquilo, halógenoalquenilo, halógenocicloalquilo, halógenoalcoxi, halógenoalcoxialquilo, halógenoalqueniloxialquilo, halógenocicloalcoxi, halógenocicloalcoxialquilo, perhalógenoarilo, perhalógenoaralquilo, perhalógenoariloxialquilo, heteroarilo, dicianoalquilo, y carboalcoxicianoalquilo, con la condición de que R_{XVI-2} tenga una clasificación en el sistema de Cahn-Ingold-Prelog menor que R_{XVI-1} y que $(CHR_{XVI-3})_n$-$N(A_{XVI})Q_{XVI}$;

R_{XVI-3} se selecciona del grupo que consta de hidruro, hidroxi, ciano, arilo, aralquilo, acilo, alcoxi, alquilo, alquenilo, alcoxialquilo, heteroarilo, alqueniloxialquilo, halógenoalquilo, halógenoalquenilo, halógenoalcoxi, halógenoalcoxialquilo, halógenoalqueniloxialquilo, monocianoalquilo, dicianoalquilo, carboxamida, y carboxamidoalquilo, con las condiciones de que $(CHR_{XVI-3})_n$-$N(A_{XVI})Q_{XVI}$ tenga una clasificación en el sistema de estereoquímica de Cahn-Ingold-Prelog menor que R_{XVI-1} y una clasificación en el sistema de estereoquímica de Cahn-Ingold-Prelog mayor que R_{XVI-2};

Y_{XVI} se selecciona de un grupo que consta de un enlace sencillo covalente, $(C(R_{XVI-14})_2)_q$ en el que q es un número entero seleccionado de 1 y 2, y $(CH(R_{XVI-14}))_g$-W_{XVI}-$(CH(R_{XVI-14}))_p$ en el que g y p son números enteros independientemente seleccionados de 0 y 1;

R_{XVI-14} se selecciona del grupo que consta de hidruro, hidroxi, ciano, hidroxialquilo, acilo, alcoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxialquilo, halógenoalquilo, halógenoalquenilo, halógenoalcoxi, halógenoalcoxialquilo, halógenoalqueniloxialquilo, monocarboalcoxialquilo, monocianoalquilo, dicianoalquilo, carboalcoxicianoalquilo, carboalcoxi, carboxamida, y carboxamidoalquilo;

Z_{XVI} se selecciona de un grupo que consta de un enlace sencillo covalente, $(C(R_{XVI-15})_2)_q$ en el que q es un número entero seleccionado de 1 y 2 y $(CH(R_{XVI-15}))_j$-W_{XVI}-$(CH(R_{XVI-15}))_k$ en el que j y k son números enteros independientemente seleccionados de 0 y 1;

W_{XVI} se selecciona del grupo que consta de O, C(O), C(S), C(O)N(R_{XVI-14}), C(S)N(R_{XVI-14}), (R_{XVI-14})NC(O), (R_{XVI-14})NC(S), S, S(O), $S(O)_2$, $S(O)_2N(R_{XVI-14})$, (R_{XVI-14})$NS(O)_2$, y N(R_{XVI-14}), con la condición de que R_{XVI-14} sea distinto de ciano;

R_{XVI-15} se selecciona del grupo que consta de hidruro, ciano, hidroxialquilo, acilo, alcoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxialquilo, halógenoalquilo, halógenoalquenilo, halógenoalcoxi, halógenoalcoxialquilo, halógenoalqueniloxialquilo, monocarboalcoxialquilo, monocianoalquilo, dicianoalquilo, carboalcoxicianoalquilo, carboalcoxi, carboxamida, y carboxamidoalquilo;

R_{XVI-4}, R_{XVI-5}, R_{XVI-6}, R_{XVI-7}, R_{XVI-8}, R_{XVI-9}, R_{XVI-10}, R_{XVI-11}, R_{XVI-12}, y R_{XVI-13} se seleccionan independientemente del grupo que consta de hidruro, carboxi, heteroaralquiltio, heteroaralcoxi, cicloalquilamino, acilalquilo, acilalcoxi, aroilalcoxi, heterocicliloxi, aralquilarilo, aralquilo, aralquenilo, aralquinilo, heterociclilo, perhalógenoaralquilo, aralquilsulfonilo, aralquilsulfonilalquilo, aralquilsulfinilo, aralquilsulfinilalquilo, halógenocicloalquilo, halógenocicloalquenilo, cicloalquilsulfinilo, cicloalquilsulfinilalquilo, cicloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilalquilo, heteroarilamino, N-heteroarilamino-N-alquilamino, heteroaralquilo, heteroarilaminoalquilo, halógenoalquiltio, alcanoiloxi, alcoxi, alcoxialquilo, halógenoalcoxilalquilo, heteroaralcoxi, cicloalcoxi, cicloalqueniloxi, cicloalcoxialquilo, cicloalquilalcoxi, cicloalqueniloxialquilo, cicloalquilenedioxi, halógenocicloalcoxi, halógenociclo-

alcoxialquilo, halógenocicloalqueniloxi, halógenocicloalqueniloxialquilo, hidroxi, amino, tio, nitro, alquilamino inferior, alquiltio, alquiltioalquilo, arilamino, aralquilamino, ariltio, ariltioalquilo, heteroaralcoxialquilo, alquilsulfinilo, alquilsulfinilalquilo, arilsulfinilalquilo, arilsulfonilalquilo, heteroarilsulfinilalquilo, heteroarilsulfonilalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, halógenoalquilsulfinilalquilo, halógenoalquilsulfonilalquilo, alquilsulfonamido, alquilaminosulfonilo, amidosulfonilo, monoalquil-amidosulfonilo, dialquil-amidosulfonilo, monoarilamidosulfonilo, arilsulfonamido, diarilamidosulfonilo, monoalquil-monoaril-amidosulfonilo, arilsulfinilo, arilsulfonilo, heteroariltio, heteroarilsulfinilo, heteroarilsulfonilo, heterociclilsulfonilo, heterocicliltio, alcanoilo, alquenoilo, aroilo, heteroaroilo, aralcanoilo, heteroaralcanoilo, halógenoalcanoilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alqueniloxi, alqueniloxialquilo, alquilendioxi, halógenoalquilendioxi, cicloalquilo, cicloalquilalcanoilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo inferior, cicloalquenilalquilo inferior, halógeno, halógenoalquilo, halógenoalquenilo, halógenoalcoxi, hidroxihalógenoalquilo, hidroxiaralquilo, hidroxialquilo, hidoxiheteroaralquilo, halógenoalcoxialquilo, arilo, heteroaralquinilo, ariloxi, aralcoxi, ariloxialquilo, heterociclilo saturado, heterociclilo parcialmente saturado, heteroarilo, heteroariloxi, heteroariloxialquilo, arilalquenilo, heteroarilalquenilo, carboxialquilo, carboalcoxi, alcoxicarboxamido, alquilamidocarbonilamido, arilamidocarbonil-amido, carboalcoxialquilo, carboalcoxialquenilo, carboaralcoxi, carboxamido, carboxamidoalquilo, ciano, carbohalógenoalcoxi, fosfono, fosfonoalquilo, diaralcoxifosfono, y diaralcoxifosfonoalquilo, con la condición de que R_{XVI-4}, R_{XVI-5}, R_{XVI-6}, R_{XVI-7}, R_{XVI-8}, R_{XVI-9}, R_{XVI-10}, R_{XVI-11}, R_{XVI-12}, y R_{XVI-13} se seleccionen cada uno independientemente para mantener la naturaleza tetravalente del carbono, naturaleza trivalente del nitrógeno, la naturaleza divalente del azufre y la naturaleza divalente del oxígeno;

R_{XVI-4} y R_{XVI-5}, R_{XVI-5} y R_{XVI-6}, R_{XVI-6} y R_{XVI-7}, R_{XVI-7} y R_{XVI-8}, R_{XVI-9} y R_{XVI-10}, R_{XVI-10} y R_{XVI-11}, R_{XVI-11} y R_{XVI-12}, y R_{XVI-12} y R_{XVI-13} se seleccionan independientemente para formar pares de espaciadores en los que se considera juntos un par de espaciadores para formar un resto lineal que tiene de 3 a 6 átomos contiguos que conectan los puntos de enlace de dichos miembros del par de espaciadores para formar un anillo seleccionado del grupo que consta de un anillo de cicloalquenilo que tiene de 5 a 8 miembros contiguos, un anillo de heterociclilo parcialmente saturado que tiene de 5 a 8 miembros contiguos, un anillo de heteroarilo que tiene de 5 a 6 miembros

contiguos, y un anillo, con las condiciones de que no se usen al mismo tiempo más de uno del grupo que consta de los pares de espaciadores R_{XVI-4} y R_{XVI-5}, R_{XVI-6} y R_{XVI-8}, R_{XVI-9} y R_{XV-7}, y R_{XVI-7} y R_{XVI-8}, y que no se usen al mismo tiempo más de uno del grupo que consta de los pares de espaciadores R_{XVI-9} y R_{XVI-10}, R_{XVI-10} y R_{XVI-11}, R_{XVI-11} y R_{XVI-12}, y R_{XVI-12} y R_{XVI-13};

R_{XVI-4} y R_{XVI-9}, R_{XVI-4} y R_{XVI-13}, R_{XVI-9} y R_{XV-9}, y R_{XVI-9} y R_{XVI-13} se seleccionan independientemente para formar un par de espaciadores, en los que se considera juntos dicho par de espaciadores para formar un resto lineal, en el que dicho resto lineal forma un anillo seleccionado del grupo que consta de un anillo de heterociclilo parcialmente saturado que tiene de 5 a 8 miembros contiguos y un anillo de heterociclilo que tiene de 5 a 6 miembros contiguos, con la condición de que no se use al mismo tiempo más de uno del grupo que consta de los pares de espaciadores R_{XVI-4} y R_{XVI-9}, R_{XVI-4} y R_{XVI-13}, R_{XVI-9} y R_{XV-9}, y R_{XVI-9} y R_{XVI-13}.

Se describen compuestos de Fórmula XVI y sus métodos de preparación en la publicación PCT nº WO 00/18724, que se incorpora aquí como referencia en su totalidad para todos los propósitos.

En una realización preferida, el inhibidor de PTEC se selecciona de los siguientes compuestos de Fórmula XVI:

(2R)-3-[[3-(3-trifluorometoxifenoxi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]-metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-isopropilfenoxi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-ciclopropilfenoxi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-(2-furil)fenoxi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(2,3-diclorofenoxi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(4-fluorofenoxi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(4-metilfenoxi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(2-fluoro-5-bromofenoxi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]-metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(4-cloro-3-etilfenoxi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]-metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenoxi]fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-[3-(pentafluoroetil)fenoxi]fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3,5-dimetilfenoxi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]-metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-etilfenoxi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-t-butilfenoxi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol:

(2R)-3-[[3-(3-metilfenoxi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftoxi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(fenoxi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-[3-(N,N-dimetilamino)fenoxi]fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[3-(1,1,2,2,-tetrafluoroetoxi)fenil]metil][3-[[3-(trifluorometoxi)-fenil]metoxi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil][3-[[3-(trifluorometil)fenil]-metoxi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil][3-[[3,5-dimetilfenil]metoxi]-fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil][3-[[3-(trifluorometiltio)fenil]-metoxi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil][3-[[3,5-difluorofenil]-metoxi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil][3-[ciclohexilmetoxi]fenil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(2-difluorometoxi-4-piridiloxi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(2-trifluorometil-4-piridiloxi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-difluorometoxifenoxi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[3-(3-trifuorometiltio)fenoxi]fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenoxi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-trifluorometoxifenoxi)fenil][[3-(pentafluoroetil)fenil]metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-isopropilfenoxi)fenil][[3-(pentafluoroetil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-ciclopropilfenoxi)fenil][[3-(pentafluoroetil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-(2-furil)fenoxi)fenil][[3-(pentafluoroetil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(2,3-diclorofenoxi)fenil][[3-(pentafluoroetil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(4-fluorofenoxi)fenil][[3-(pentafluoroetil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(4-metilfenoxi)fenil][[3-(pentafluoroetil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(2-fluoro-5-bromofenoxi)fenil][[3-(pentafluoroetil)fenil]metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(4-cloro-3-etilfenoxi)fenil][[3-(pentafluoroetil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenoxi]fenil][[3-(pentafluoroetil)-fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-[3-(pentafluoroetil)fenoxi]fenil][[3-(pentafluoroetil)fenil]metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3,5-dimetilfenoxi)fenil][[3-(pentafluoroetil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-etilfenoxi)fenil][[3-(pentafluoroetil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-t-butilfenoxi)fenil][[3-(pentafluoroetil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-metilfenoxi)fenil][[3-(pentafluoroetil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftoxi)fenil][[3-(pentafluoroetil)fenil]-metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(fenoxi)fenil][[3-(pentafluoroetil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-[3-(N,N-dimetilamino)fenoxi]fenil][[3-(pentafluoroetil)fenil]-metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[3-(pentafluoroetil)fenil]metil][3-[[3-(trifluorometoxi)fenil]metoxi]-fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[3-(pentafluoroetil)fenil]metil][3-[[3-(trifluorometil)fenil]metoxi]-fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[3-(pentafluoroetil)fenil]metil][3-[[3,5-dimetilfenil]metoxi]fenil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[3-(pentafluoroetil)fenil]metil][3-[[3-(trifluorometiltio)fenil]metoxi]-fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[3-(pentafluoroetil)fenil]metil][3-[[3,5-difluorofenil]metoxi]fenil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[3-(pentafluoroetil)fenil]metil][3-[ciclohexilmetoxi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(2-difluorometoxi-4-piridiloxi)fenil][[3-(pentafluoroetil)fenil]-metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(2-trifluorometil-4-piridiloxi)fenil][[3-(pentafluoroetil)fenil]metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-difluorometoxifenoxi)fenil][[3-(pentafluoroetil)fenil]metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[3-(3-trifluorometiltio)fenoxi]fenil][[3-(pentafluoroetil)fenil]metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenoxi)fenil][[3-(pentafluoroetil)fenil]-metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-trifluorometoxifenoxi)fenil][[3-(heptafluoropropil)fenil]-metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-isopropilfenoxi)fenil][[3-(heptafluoropropil)fenil]metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-ciclopropilfenoxi)fenil][[3-(heptafluoropropil)fenil]metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-(2-furil)fenoxi)fenil][[3-(heptafluoropropil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(2,3-diclorofenoxi)fenil][[3-(heptafluoropropil)fenil]metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(4-fluorofenoxi)fenil][[3-(heptafluoropropil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(4-metilfenoxi)fenil][[3-(heptafluoropropil)fenil]metil]amino]-1,1,1,-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(2-fluoro-5-bromofenoxi)fenil][[3-(heptafluoropropil)fenil]metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(4-cloro-3-etilfenoxi)fenil][[3-(heptafluoropropil)fenil]metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenoxi]fenil][[3-(heptafluoropropil)-fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-[3-(pentafluoroetil)fenoxi]fenil][[3-(heptafluoropropil)fenil]metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3,5-dimetilfenoxi)fenil][[3-(heptafluoropropil)fenil]metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-etilfenoxi)fenil][[3-(heptafluoropropil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-t-butilfenoxi)fenil][[3-(heptafluoropropil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-metilfenoxi)fenil][[3-(heptafluoropropil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftoxi)fenil][[3-(heptafluoropropil)fenil]-metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(fenoxi)fenil][[3-(heptafluoropropil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-[3-(N,N-dimetilamino)fenoxi]fenil][[3-(heptafluoropropil)fenil]-metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[3-(heptafluoropropil)fenil]metil][3-[[3-(trifluorometoxi)fenil]-metoxi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[3-(heptafluoropropil)fenil]metil][3-[[3-(trifluorometil)fenil]metoxi]-fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[3-(heptafluoropropil)fenil]metil][3-[[3,5-dimetilfenil]metoxi]fenil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[3-(heptafluoropropil)fenil]metil][3-[[3-(trifluorometiltio)fenil]-metoxi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[3-(heptafluoropropil)fenil]metil][3-[[3,5-difluorofenil]metoxi]-fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[3-(heptafluoropropil)fenil]metil][3-[ciclohexilmetoxi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(2-difluorometoxi-4-piridiloxi)fenil][[3-(heptafluoropropil)fenil]-metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(2-trifluorometil-4-piridiloxi)fenil][[3-(heptafluoropropil)fenil]-metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,

(2R)-3-[[3-(3-difluorometoxifenoxi)fenil][[3-(heptafluoropropil)fenil]metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[3-(3-trifluorometiltio)fenoxi]fenil][[3-(heptafluoropropil)fenil]-metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenoxi)fenil][[3-(heptafluoropropil)-fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-trifluorometoxifenoxi)fenil][[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-isopropilfenoxi)fenil][[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-ciclopropilfenoxi)fenil][[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-(2-furil)fenoxi)fenil][[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(2,3-diclorofenoxi)fenil][[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(4-fluorofenoxi)fenil][[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-3-propanol;

(2R)-3-[[3-(4-metilfenoxi)fenil][[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(2-fluoro-5-bromofenoxi)fenil][[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(4-cloro-3-etilfenoxi)fenil][[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenoxi]fenil][[2-fluoro-5-(trifluoro-metil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-[3-(pentafluoroetil)fenoxi]fenil][[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3,5-dimetilfenoxi)fenil][[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-etilfenoxi)fenil][[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-t-butilfenoxi)fenil][[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-metilfenoxi)fenil][[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftoxi)fenil][[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(fenoxi)fenil][[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-[3-(N,N-dimetilamino)fenoxi]fenil][[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil][3-[[3-(trifluorometoxi)fenil]-metoxi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-3-propanol;

(2R)-3-[[[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil][3-[[3-(trifluorometil)fenil]-metoxi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil][3-[[3,5-dimetilfenil]metoxi]-fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil][3-[[3-(trifluorometiltio)fenil]-metoxi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil][3-[[3,5-difluorofenil]metoxi]-fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil][3-[ciclohexilmetoxi]fenil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(2-difluorometoxi-4-piridiloxi)fenil][[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(2-trifluorometil-4-piridiloxi)fenil][[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-difluorometoxifenoxi)fenil][[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[3-(3-trifluorometiltio)fenoxi]fenil][[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenoxi)fenil][[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-trifluorometoxifenoxi)fenil][[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-isopropilfenoxi)fenil][[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-ciclopropilfenoxi)fenil][[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-(2-furil)fenoxi)fenil][[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(2,3-diclorofenoxi)fenil][[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(4-fluorofenoxi)fenil][[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(4-metilfenoxi)fenil][[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(2-fluoro-5-bromofenoxi)fenil][[2-fluoro-4-(trifluorometil)-fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(4-cloro-3-etilfenoxi)fenil][[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenoxi]fenil][[2-fluoro-4-(trifluoro-metil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-[3-(pentafluoroetil)fenoxi]fenil][[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3,5-dimetilfenoxi)fenil][[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-etilfenoxi)fenil][[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-t-butilfenoxi)fenil][[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-metilfenoxi)fenil][[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftoxi)fenil][[2-fluoro-4-(trifluorometil)-fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(fenoxi)fenil][[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-[3-(N,N-dimetilamino)fenoxi]fenil][[2-fluoro-4-(trifluorometil)-fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil][3-[[3-(trifluorometoxi)-fenil]metoxi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,

(3R)-3-[[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil][3-[[3-(trifluorometil)fenil]-metoxi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil][3-[[3,5-dimetilfenil]metoxi]-fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil][3-[[3-(trifluorometiltio)-fenil]metoxi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil][3-[[3,5-difluorofenil]metoxi]-fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil][3-[ciclohexilmetoxi]fenil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(2-difluorometoxi-4-piridiloxi)fenil][[2-fluoro-4-(trifluorometil)-fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

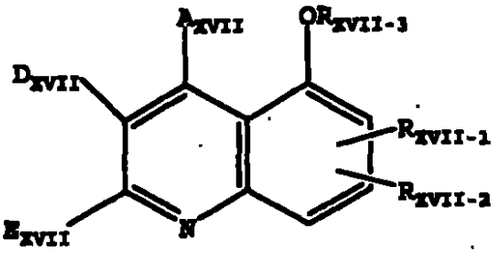
(2R)-3-[[3-(2-trifluorometil-4-piridiloxi)fenil][[2-fluoro-4-(trifluorometil)-fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-difluorometoxifenoxi)fenil][[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[3-(3-trifluorometiltio)fenoxi]fenil][[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol; y

(2R)-3-[[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenoxi)fenil][[2-fluoro-4-(trifluorometil)-fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol.

Otra clase de inhibidores de PTEC que tienen utilidad en la presente invención, consta de quinolinas de Fórmula XVII



Fórmula XVII

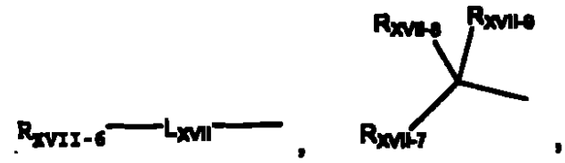
y sus formas farmacéuticamente aceptables, en la que:

A_{XVII} indica un arilo que contiene de 6 a 10 átomos de carbono, que está opcionalmente sustituido con hasta cinco sustituyentes iguales o diferentes en forma de un halógeno, nitro, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, o un alquilo, acilo, hidroxialquilo o alcoxi de cadena lineal o ramificada que

contienen hasta 7 átomos de carbono cada uno, o en forma de un grupo de acuerdo con la fórmula $-NR_{XVII-4}R_{XVII-5}$, en la que

R_{XVII-4} y R_{XVII-5} son iguales o diferentes, e indican hidrógeno, fenilo, o un alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene hasta 6 átomos de carbono,

D_{XVII} indica un arilo que contiene de 6 a 10 átomos de carbono, que está opcionalmente sustituido con un fenilo, nitro, halógeno, trifluorometilo o trifluorometoxi, o un radical de acuerdo con la fórmula



o $R_{XVII10}—T_{XVII}—V_{XVII}—X_{XVII}—$

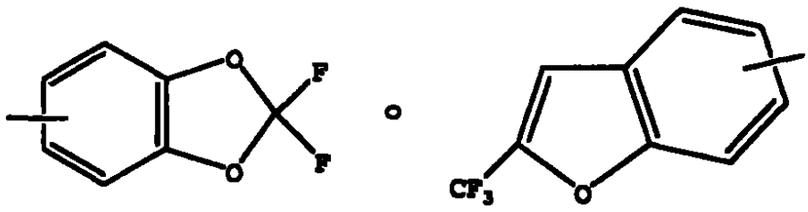
en las que

R_{XVII-6}, R_{XVII-7}, $R_{XVII-10}$ indican, independientemente entre ellos, un cicloalquilo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono, o un arilo que contiene de 6 a 10 átomos de carbono, o un heterociclo mono, bi o tricíclico de 5 a 7 miembros, opcionalmente condensado con benzo, saturado o insaturado, que contiene hasta 4 heteroátomos de la serie S, N y/o O, en las que los anillos están opcionalmente sustituidos, en el caso de los anillos que contienen nitrógeno también por la función N, con hasta cinco sustituyentes iguales o diferentes en forma de un halógeno, trifluorometilo, nitro, hidroxilo, ciano, carboxilo, trifluorometoxi, un acilo, alquilo, alquiltio, alquilalcoxi, alcoxi o alcoxicarbonilo de cadena lineal o ramificada que contienen hasta 6 átomos de carbono cada uno, un arilo o arilo sustituido con trifluorometilo que contienen de 6 a 10 átomos de carbono cada uno, o un heterociclo aromático de 5 a 7 miembros, opcionalmente condensado con benzo, que contiene hasta 3 heteroátomos de la serie de S, N y/o O, y/o en forma de un grupo de acuerdo con la fórmula $-OR_{XVII-11}$, $-SR_{XVII-12}$, $-SO_2R_{XVII-13}$, o $-NR_{XVII-14}R_{XVII-15}$;

$R_{XVII-11}$, $R_{XVII-12}$, y $R_{XVII-13}$ indican, independientemente entre ellos, un arilo que contiene de 6 a 10 átomos de carbono, que a su vez está sustituido con hasta dos sustituyentes iguales o diferentes en forma de un fenilo, halógeno, o un alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene hasta 6 átomos de carbono,

$R_{XVII-14}$ y $R_{XVII-15}$ son iguales o diferentes, y tienen el significado de R_{XVII-4} y R_{XVII-5} dado antes, o

R_{XVII-6} y/o R_{XVII-7} indican un radical de acuerdo con la fórmula



R_{XVII-8} indica un hidrógeno o halógeno, y

R_{XVII-9} indica un hidrógeno, halógeno, azido, trifluorometilo, hidroxilo, trifluorometoxi, un alcoxi o alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene hasta 6 átomos de carbono cada uno, o un radical de acuerdo con la fórmula $NR_{XVII-18}R_{XVII-17}$;

$R_{XVII-16}$ y $R_{XVII-17}$ son iguales o diferentes y tienen el significado de R_{XVII-4} y R_{XVII-5} anteriores; o

R_{XVII-8} y R_{XVII-9} *forman entre sí un radical de acuerdo con la fórmula* =O o $=NR_{XVII-18}$;

$R_{XVII-18}$ indica un hidrógeno o un alquilo, alcoxi o acilo de cadena lineal o ramificada que contienen hasta 6 átomos de carbono cada uno;

L_{XVII} indica una cadena de alquileno o alquenileno de cadena lineal o ramificada que contienen hasta 8 átomos de carbono cada una, que están opcionalmente sustituidas con hasta dos grupos hidroxilo;

T_{XVII} y X_{XVII} son iguales o diferentes e indican una cadena de alquileno de cadena lineal o ramificada que contienen hasta 8 átomos de carbono; o

T_{XVII} y X_{XVII} indican un enlace;

V_{XVII} indica un átomo de oxígeno o azufre o $-NR_{XVII-19}$;

$R_{XVII-19}$ indica un hidrógeno, o un alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene hasta 6 átomos de carbono, o un fenilo;

E_{XVII} indica un cicloalquilo que contiene de 3 a 8 átomos de carbono, o un alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene hasta 8 átomos de carbono, que está opcionalmente sustituido con un cicloalquilo que contiene de 3 a 8 átomos de carbono, o un hidroxilo, o un fenilo, que está opcionalmente sustituido con un halógeno o trifluorometilo;

R_{XVII-1} y R_{XVII-2} son iguales o diferentes, e indican un cicloalquilo que contiene de 3 a 8 átomos de carbono, hidrógeno, nitro, halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, carboxi, hidroxi, ciano, un acilo, alcoxicarbonilo o

alcoxi de cadena lineal o ramificada con hasta 6 átomos de carbono, o $NR_{XVII-20}R_{XVII-21}$;

$R_{XVII-20}$ y $R_{XVII-21}$ son iguales o diferentes, e indican hidrógeno, fenilo, o un alquilo de cadena lineal o ramificada con hasta 6 átomos de carbono; y/o

R_{XVII-1} y/o R_{XVII-2} son alquilo de cadena lineal o ramificada con hasta 6 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con halógeno, trifluorometoxi, hidroxi, o un alcoxi de cadena lineal o ramificada con hasta 4 átomos de carbono, arilo que contiene 6-10 átomos de carbono opcionalmente sustituido con hasta cinco sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de halógeno, ciano, hidroxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, y alquilo, acilo, hidroxialquilo y alcoxi de cadena lineal o ramificada con hasta 7 átomos de carbono y $NR_{XVII-22}R_{XVII-23}$;

$R_{XVII-22}$ y $R_{XVII-23}$ son iguales o diferentes, e indican hidrógeno, fenilo, o un alquilo de cadena lineal o ramificada con hasta 6 átomos de carbono; y/o

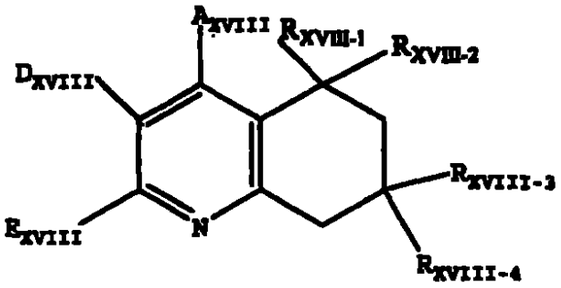
R_{XVII-1} y R_{XVII-2} considerados juntos forman un alqueno o alcano de cadena lineal o ramificada con hasta 6 átomos de carbono, opcionalmente sustituidos con halógeno, trifluorometilo, hidroxi, o alcoxi de cadena lineal o ramificada con hasta 5 átomos de carbono;

R_{XVII-3} indica hidrógeno, un acilo de cadena lineal o ramificada con hasta 20 átomos de carbono, un benzoilo opcionalmente sustituido con halógeno, trifluorometilo, nitro o trifluorometoxi, un fluoroacilo de cadena lineal o ramificada con hasta 8 átomos de carbono y 7 átomos de flúor, un cicloalquilo con 3 a 7 átomos de carbono, un alquilo de cadena lineal o ramificada con hasta 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con hidroxilo, un alcoxi de cadena lineal o ramificada con hasta 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido con fenilo que a su vez puede estar sustituido con halógeno, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, o fenilo, o un fenilo sustituido con tetrazol, y/o un alquilo que está opcionalmente sustituido con un grupo de acuerdo con la fórmula $-OR_{XVII-24}$;

$R_{XVII-24}$ es un acilo de cadena lineal o ramificada con hasta 4 átomos de carbono, o bencilo.

Se describen compuestos de Fórmula XVII y sus métodos de preparación en la publicación PCT nº WO 98/39299, que se incorpora aquí como referencia en su totalidad para todos los propósitos.

Otra clase de inhibidores de PTEC que tienen utilidad en la presente invención, consta de 4-feniltetrahidroquinolinas de Fórmula XVIII

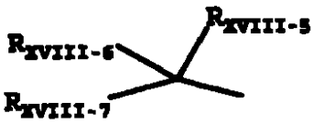


Fórmula XVIII

sus N-óxidos y sus formas farmacéuticamente aceptables, en la que:

A_{XVIII} indica un fenilo opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes iguales o diferentes en forma de halógeno, trifluorometilo, o un alquilo o alcoxi de cadena lineal o ramificada que contienen hasta tres átomos de carbono;

D_{XVIII} indica la fórmula



o $R_{XVIII-8}-CH_2-O-CH_2-$;

$R_{XVIII-5}$ y $R_{XVIII-6}$ se consideran juntos para formar =O; o

$R_{XVIII-5}$ indica hidrógeno y $R_{XVIII-6}$ indica halógeno o hidrógeno; o

$R_{XVIII-6}$ y $R_{XVIII-6}$ indica hidrógeno;

$R_{XVIII-7}$ y $R_{XVIII-8}$ son iguales o diferentes, e indican fenilo, naftilo, benzotiazolilo, quinolinilo, pirimidilo o piridilo con hasta cuatro sustituyentes iguales o diferentes en forma de halógeno, trifluorometilo, nitro, ciano, trifluorometoxi, $-SO_2-CH_3$ o $NR_{XVIII-9}R_{XVIII-10}$;

$R_{XVIII-9}$ y $R_{XVIII-10}$ son iguales o diferentes, e indican hidrógeno o un alquilo de cadena lineal o ramificada de hasta tres átomos de carbono;

E_{XVIII} indica un cicloalquilo de tres a seis átomos de carbono, o un alquilo de cadena lineal o ramificada de hasta ocho átomos de carbono;

$R_{XVIII-1}$ indica hidroxi;

$R_{XVIII-2}$ indica hidrógeno o metilo;

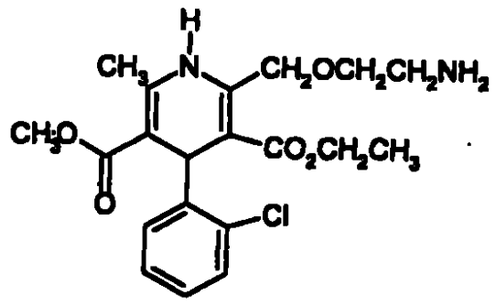
$R_{XVIII-3}$ y $R_{XVIII-4}$ son iguales o diferentes, e indican alquilo de cadena lineal o ramificada de hasta tres átomos de carbono; o

$R_{XVIII-3}$ y $R_{XVIII-4}$ considerados juntos forman un alquenileno compuesto de entre dos y cuatro átomos de carbono.

Se describen compuestos de Fórmula XVIII y sus métodos de preparación en la publicación PCT nº WO 99/15504 y patente de Estados Unidos nº 6.291.477, y ambas se incorporan aquí como referencia en su totalidad para todos los propósitos.

Los siguientes párrafos describen agentes antihipertensivos de ejemplo.

La amlodipina y compuestos de dihidropiridina relacionados se describen en la Patente de EE.UU. nº 4.572.909, que se incorpora aquí como referencia, como potentes agentes antiisquémicos y antihipertensivos. La Patente de EE.UU. nº 4.879.303, que se incorpora aquí como referencia, describe la sal de bencenosulfonato de amlodipina (también denominada besilato de amlodipina). La amlodipina y el besilato de amlodipina son bloqueadores de los canales de calcio potentes y de larga duración. Como tal, la amlodipina, besilato de amlodipina, maleato de amlodipina y otras sales de adición de ácido de la amlodipina farmacéuticamente aceptables, son útiles como agentes antihipertensivos y como agentes antiisquémicos. También se describe en la Patente de EE.UU. nº 5.155.120 que la amlodipina y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables son útiles en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva. El besilato de amlodipina se vende actualmente como Norvasc®. La amlodipina tiene la fórmula



Entre los bloqueadores de canales de calcio que están dentro del alcance de esta invención se incluyen, pero no se limita: belpridil, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 3.962.238 o reedición de EE.UU. nº 30.577; clentiazem, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 4.567.175; diltiazem, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 3.562. fendilina, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 3.262.977; galopamilo, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 3.261.859; mibefradil, que se puede preparar como se describe en la

Patente de EE.UU. nº 4.808.605; prenilamina, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 3.152.173; semotiadil, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 4.786.635; terodilina, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 3.371.014; verapamilo, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 3.261.859; aranipina, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 4.572.909; bamidipina, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 4.220.649; benidipina, que se puede preparar como se describe en la publicación de solicitud de Patente Europea nº 106.275; cilnidipina, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 4.672.068; efonidipina, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 4.885.284; elgodipina, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 4.952.592; felodipina, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 4.264.611; isradipina, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 4.466.972; lacidipina, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 4.801.599; lercanidipina, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 4.705.797; manidipina, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 4.892.875; nicardipina, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 3.985.758; nifedipina, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 3.485.847; nilvadipina, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 4.338.322; nimodipina, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 3.799.934; nisoldipina, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 4.154.839; nitrendipina, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 3.799.934; cinarizina, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 2.882.271; flunarizina, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 3.773.939; lidoflazina, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 3.267.104; lomerizina, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 4.663.325; benciclano, que se puede preparar como se describe en la patente Húngara nº 151.865; etafenona, que se puede preparar como se describe en la patente Alemana nº 1.265.758; y perhexilina, que se puede preparar como se describe en la patente Británica nº 1.025.578. Las

descripciones de todas dichas patentes de EE.UU. se incorporan aquí como referencia.

Entre los inhibidores de la enzima que convierte la angiotensina (inhibidores de la ECA) que están dentro del alcance de esta invención se incluyen, pero no se limita: alacepril, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 4.248.883; benazepril, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 4.410.520; captopril, que se puede preparar como se describe en las Patentes de EE.UU. nº 4.046.889 y 4.105.776; ceronapril, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 4.452.790; delapril, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 4.385.051; enalapril, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 4.374.829; fosinopril, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 4.337.201; imadapril, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 4.508.727; lisinopril, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 4.555.502; moveltopril, que se puede preparar como se describe en la Patente Belga nº 893.553; perindopril, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 4.508.729; quinapril, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 4.344.949; ramipril, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 4.587.258; espirapril, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 4.470.972; temocapril. que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 4.699.905; y trandolapril, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 4.933.361. Las descripciones de todas dichas patentes de EE.UU. se incorporan aquí como referencia.

Entre los antagonistas del receptor de angiotensina-II (antagonistas de A-II) que están dentro del alcance de la invención se incluyen, pero no se limita: candesartán, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 5.196.444; eprosartán, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 5.185.351; irbesartán, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 5.270.317; losartán, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 5.138.069; y valsartán. que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 5.399.578. Las descripciones de todas dichas patentes de EE.UU. se incorporan aquí como referencia.

Entre los bloqueadores del receptor beta-adrenérgico (beta- o β-bloqueadores) que están dentro del alcance de esta invención se incluyen, pero no se limita: acebutolol, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 3.857.952; alprenolol, que se puede preparar como se describe en la solicitud de Patente Holandesa nº 6.605.692; amosulalol, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 4.217.305; arotinolol, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 3.932.400; atenolol, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 3.663.607 o 3.836.671; befunolol, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 3.853.923; betaxolol, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 4.252.984; bevantolol, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 3.857.981; bisoprolol, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 4.171.370; bopindolol, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 4.340.541; bucumolol, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 3.663.570; bufetolol, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 3.723.476; bufuralol, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 3.929.836; bunitrolol, que se puede preparar como se describe en las Patentes de EE.UU. nº 3.940.489 y 3.961.071; buprandolol, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 3.309.406; hidrocloruro de butiridina, que se puede preparar como se describe en la Patente Francesa nº 1.390.056; butofilolol, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 4.252.825; carazolol, que se puede preparar como se describe en la Patente Alemana nº 2.240.599; carteolol, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 3.910.924; carvedilol, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 4.503.067; celiprolol, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 4.034.009; cetamolol, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 4.059.622; cloranolol, que se puede preparar como se describe en la Patente Alemana nº 2.213.044; dilevalol, que se puede preparar como describen en *Journal of Medicinal Chemistry,* 1982, 25, 670, Clifton et al.; epanolol, que se puede preparar como se describe en la solicitud de publicación de Patente Europea nº 41.491; indenolol, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 4.045.482; labetalol, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 4.012.444;

levolbunolol, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 4.463.176; mepindolol, que se puede preparar como describen en *Helv. Chim. Acta,* 1971, 54, 241, Seeman et al.; metipranolol, que se puede preparar como se describe en la solicitud de Patente Checoslovaca nº 128.471; metoprolol, que se puede preparar como se describe en la patente de EE.UU. nº 3.873.600; moprolol, que se puede preparar como se describe en la patente de EE.UU. nº 3.501.769l; nadolol, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 3.935.267; nadoxolol, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 3.819.702; nebivalol, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 4.654.362; nipradilol, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 4.394.382; oxprenolol, que se puede preparar como se describe en la patente Británica nº 1.077.603; perbutolol, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 3.551.493; pindolol, que se puede preparar como se describe en las Patentes Suizas nº 469.002 y 472.404; practolol, que se puede preparar como se describe en la patente de EE.UU. nº 3.408.387; pronetalol, que se puede preparar como se describe en la Patente Británica nº 909.357; propranolol, que se puede preparar como se describe en las patentes de EE.UU. nº 3.337.628 y 3.520.919; sotalol, que se puede preparar como describen en *Journal of Medicinal Chemistry*, 1966, 2, 88, Uloth et al.; sufinalol, que se puede preparar como se describe en la Patente Alemana nº. 2.728.641; talindol, que se puede preparar como se describe en las Patentes de EE.UU. nº. 3.935.259 y 4.038.313; tertatolol, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 3.960.891; tilisolol, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 4.129.565; timolol, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 3.655.663; toliprolol, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 3.432.545; y xibenolol, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 4.018.824. Las descripciones de todas dichas patentes de EE.UU. se incorporan aquí como referencia.

Entre los bloqueadores del receptor alfa-adrenérgico (alfa o α-bloqueadores) que están dentro del alcance de esta invención se incluyen, pero no se limita: amosulalol, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 4.217.307; arotinolol, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 3.932.400; dapiprazol, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 4.252.721; doxazosina,

que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 4.188.390; fenspirida, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 3.399.192; indoramina, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 3.527.761; labetolol, que se puede preparar como se ha descrito antes; naftopidil, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 3.997.666; nicergolina, que se puede preparar como se describe en la patente de EE.UU. nº 3.228.943; prazosina, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 3.511.836; tamsulosina, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 4.703.063; tolazolina, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 2.161.938; trimazosina, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 3.669.968; y yohimbina, que se puede aislar de fuentes naturales de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la técnica. Las descripciones de todas dichas patentes de EE.UU. se incorporan aquí como referencia.

El término "vasodilatador", cuando se usa aquí, se entiende que incluye vasodilatadores cerebrales, vasodilatadores coronarios y vasodilatadores periféricos. Entre los vasodilatadores cerebrales dentro del alcance de esta invención se incluyen, pero no se limita: benciclano, que se puede preparar como se ha descrito antes; cinarizina, que se puede preparar como se ha descrito antes; citicolina, que se puede aislar de fuentes naturales como describen en *Journal of the American Chemical Society*, 1955, 77, 250, Kennedy et al., o sintetizar como describen en *Journal of Biological Chemistry*, 1956, 222, 185 de Kennedy; ciclandelato, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 3.663.597; ciclonicato, que se puede preparar como se describe en la Patente Alemana nº 1.910.481; dicloroacetato de diisopropilamina, que se puede preparar como se describe en la Patente Británica nº 862.248; ebumamonina, que se puede preparar como describen en *Journal of the American Chemical Society*, 1979, 101, 1540, Hermann et al.; fasudil, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 4.678.783; fenoxedil, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 3.818.021; flunarizina, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 3.773.939; ibudilast, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 3.850.941; ifenprodil, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 3.509.164; lomerizina, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº

4.663.325; nafronil, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 3.334.096; nicametato, que se puede preparar como describen en *Journal of the American Chemical Society*, 1942, 64, 1722, Blicke et al.; nicergolina, que se puede preparar como se ha descrito antes; nimodipina, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 3.799.934; papaverina, que se puede preparar como revisa en *Chem. Prod. Chem. News*, 1954, 17, 3711, Goldberg.; pentifilina, que se puede preparar como se describe en la Patente Alemana nº 860.217; tinofedrina, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 3.563.997; vincamina, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 3.770.724; vinpocetina, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 4.035.750; y viquidil, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 2.500.444. Las descripciones de todas dichas patentes de EE.UU. se incorporan aquí como referencia.

Entre los vasodilatadores coronarios dentro del alcance de esta invención se incluyen, pero no se limita: amotrifeno, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 3.010.965; bendazol, que se puede preparar como se describe en *J. Chem. Soc.* 1958, 2426; hemisuccinato de benfurodil, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 3.355.463; benziodarona, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 3.012.042; cloracizina, que se puede preparar como se describe en la Patente Británica nº 740.932; cromonar, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 3.282.938; clobenfural, que se puede preparar como se describe en la Patente Británica nº 1.160.925; clonitrato, que se puede preparar a partir de propanodiol de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, véase *Annalen*, 1870, 155, 165; cloricromeno, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 4.452.811, dilazep, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 3.532.685; dipiridamol, que se puede preparar como se describe en la Patente Británica nº 807.826; droprenilamina, que se puede preparar como se describe en la Patente Alemana nº 2.521.113; efloxato, que se puede preparar como se describe en las Patentes Británicas nº 803.372 y 824.547; tetranitrato de eritritilo, que se puede preparar por nitración del eritritol de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la técnica; etafenona, que se puede preparar como se describe en la Patente Alemana nº 1.265.758; fendilina, que se puede preparar como se describe en

la Patente de EE.UU. nº 3.262.977; floredil, que se puede preparar como se describe en la Patente Alemana nº 2.020.464; ganglefeno, que se puede preparar como se describe en la Patente de la Unión Soviética nº 115.905; hexestrol, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 2.357.985; hexobendina, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 3.267.103; tosilato de itramina, que se puede preparar como se describe en la Patente Sueca nº 168.308; kelina, que se puede preparar como describen en *Journal of the Chemical Society*, 1949, S 30, Baxter et al.; lidoflazina, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 3.267.104; hexanitrato de manitol, que se puede preparar por nitración del manitol de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la técnica; medibazina, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 3.119.826; nitroglicerina; tetranitrato de pentaeritritol, que se puede preparar por nitración del pentaeritritol de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la técnica; pentrinitrol, que se puede preparar como se describe en la Patente Alemana nº 638.422-3; perhexilina, que se puede preparar como ha descrito antes; pimefilina, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 3.350.400; prenilamina, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 3.152.173; nitrato de propatilo, que se puede preparar como se describe en la Patente Francesa nº 1.103.113; trapidil, que se puede preparar como se describe en la Patente de Alemania del Este nº 55.956; tricromil, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 2.769.015; trimetazidina, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 3.262.852; fosfato de trolnitrato, que se puede preparar por nitración de la trietanolamina seguido de precipitación con ácido fosfórico de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la técnica; visnadina, que se puede preparar como se describe en las patentes de EE.UU. nº 2.816.118 y 2.980.699. Las descripciones de todas dichas patentes de EE.UU. se incorporan aquí como referencia.

Entre los vasodilatadores periféricos dentro del alcance de esta invención, se incluyen, pero no se limita: nicotinato de aluminio, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 2.970.082; bametán, que se puede preparar como describe en *Journal of the American Chemical Society*, 1945, 67, 1894, Corrigan et al.; benciclano, que se puede preparar como se ha descrito antes; betahistina, que se puede preparar como describen

en *Journal of the American Chemical Society*, 1941, 63, 2771, Walter et al.; bradiquinina, que se puede preparar como describen *en Arch. Biochem. Biophys*, 1958, 76, 252, Hamburg et al.; brovincamina, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 4.146.643; bufeniodo, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 3.542.870; buflomedil, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 3.895.030; butalamina, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 3.338.899; cetiedil, que se puede preparar como se describe en la Patente Francesa nº 1.460.571; ciclonicato, que se puede preparar como se describe en la Patente Alemana nº 1.910.481; cinepazida, que se puede preparar como se describe en la Patente Belga nº 730.345; cinarizina, que se puede preparar como se ha descrito antes; ciclandelato, que se puede preparar como se ha descrito antes; dicloroacetato de diisopropilamina, que se puede preparar como se ha descrito antes; eledoisina, que se puede preparar como se describe en la Patente Británica nº 984.810; fenoxedil, que se puede preparar como se ha descrito antes; flunarizina, que se puede preparar como se ha descrito antes; hepronicato, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 3.384.642; ifenprodil, que se puede preparar como se ha descrito antes; iloprost, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 4.692.464; niacinato de inositol, que se puede preparar como describen en *Journal of the American Chemical Society*, 1947, 69, 2907, Badgett et al.; isoxsuprina, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 3.056.836; kalidina, que se puede preparar como se describe en *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1961, 6, 210; calicreina, que se puede preparar como se describe en la Patente Alemana nº 1.102.973; moxisilito, que se puede preparar como se describe en la patente Alemana nº 905.738; nafronil, que se puede preparar como se ha descrito antes; nicametato, que se puede preparar como se ha descrito antes; nicergolina, que se puede preparar como se ha descrito antes; nicofuranosa, que se puede preparar como se describe en la Patente Suiza nº 366.523; nilidrina, que se puede preparar como se describe en las Patentes de EE.UU. nº 2.661.372 y 2.661.373; pentifilina, que se puede preparar como se ha descrito antes; pentoxifilina, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 3.422.107; piribedil, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 3.299.067; prostaglandina E_1, que se puede preparar por cualquiera de los métodos a los

que se hace referencia en Merck Index, Twelfth Edition, Budaverl, Ed., New Jersey, 1996, p. 1353; suloctidil, que se puede preparar como se describe en la Patente Alemana nº 2.334.404; tolazolina, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 2.161.938; y nlacinato de xantinol, que se puede preparar como se describe en la Patente Alemana nº 1.102.750 o en *Acta. Pharm. Hung*, 1968, 38, 98, Korbonits et al. Las descripciones de todas dichas patentes de EE.UU. se incorporan aquí como referencia.

El término "diurético", dentro del alcance de esta invención, se entiende que incluye derivados de benzotiadiazina diuréticos, organomercuriales diuréticos, purinas diuréticas, esteroides diuréticos, derivados de sulfonamida diuréticos, uracilos diuréticos y otros diuréticos tales como amanozina, que se puede preparar como se describe en la Patente Austriaca nº 168.063; amilorida, que se puede preparar como se describe en la Patente Belga nº 639.386; arbutina, que se puede preparar como describe en *Annalen*, 1930. 479, 303, Tschitschibabin; clorazanil, que se puede preparar como se describe en la Patente Austriaca nº 168.063; ácido etacrínico, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 3.255.241; etozolina, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 3.072.653; hidrocarbazina, que se puede preparar como se describe en la Patente Británica nº 856.409; isosorbida, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 3.160.641; manitol; metochalcona, que se puede preparar como describen en *Ber*, 1957, 90, 957, Freudenberg et al.; muzolimina, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 4.018.890; perhexilina, que se puede preparar como se ha descrito antes; ticrinafén, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 3.758.506; triametereno, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 3.081.230; y urea. Las descripciones de todas dichas patentes de EE.UU. se incorporan aquí como referencia.

Entre los derivados de benzotiadiazina diuréticos dentro del alcance de esta invención se incluyen, pero no se limita: altiazida, que se puede preparar como se describe en la Patente Británica nº 902.658; bendroflumetiazida, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 3.265.573; benztiazida, McManus et al., 136th Am. Soc. Meeting (Atlantic City. September 1959), Abstract of papers. pp 13-0; bencilihidroclorotiazida, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 3.108.097; butiazida, que se puede preparar como se describe en las Patentes Británicas nº 861.367

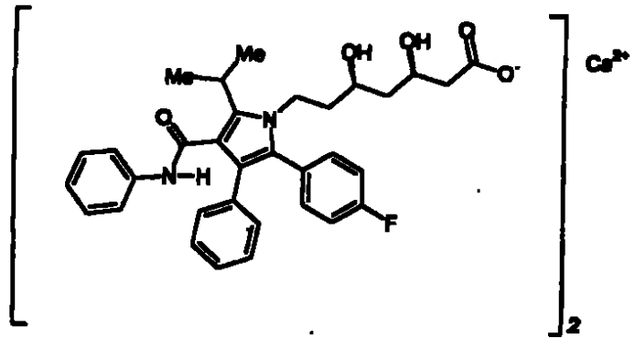
y 885.078; clorotiazida, que se puede preparar como se describe en las patentes de EE.UU. nº 2.809.194 y 2.937.169; clortalidona, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 3.055.904; ciclopentiazida, que se puede preparar como se describe en la Patente Belga nº 587.225; ciclotiazida, que se puede preparar como describen en Journal of *Organic Chemistry*, 1961, 26, 2814, Whitehead et al.; epitiazida, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 3.009.911; etiazida, que se puede preparar como se describe en la Patente Británica nº 861.367; fenquizona, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 3.870.720; indapamida, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 3.565.911; hidroclorotiazida, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 3.164.588; hidroflumetiazida. que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 3.254.076; meticlotiazida, que se puede preparar como describen en *Journal of the American Chemical Society*, 1960, 82, 1132, Close et al.; meticrán, que se puede preparar como se describe en las patentes Francesas nº M2790 y 1.365.504; metolazona, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 3.360.518; paraflutizida, que se puede preparar como se describe en la Patente Belga nº 620.829; politiazida, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 3.009.9111; quinetazona, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 2.976.289; teclotiazida, que se puede preparar como describen en *Journal of the American Chemical Society*, 1960, 82, 1132, Close et al.; y triclormetiazida, que se puede preparar como describen en *Experientia*, 1960, 16, 113, deStevens et al. Las descripciones de todas dichas patentes de EE.UU. se incorporan aquí como referencia.

Entre los derivados de sulfonamida diuréticos dentro del alcance de esta invención se incluyen, pero no se limita: acetazolamida, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 2.980.679; ambusida, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 3.188.329; azosemida, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 3.665.002; bumetanida, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 3.634.583; butazolamida, que se puede preparar como se describe en la Patente Británica nº 769.757; cloraminofenamida, que se puede preparar como se describe en las patentes de EE.UU. nº 2.809.194, 2.965.655 y 2.965.656; clofenamida, que se puede preparar como describe en

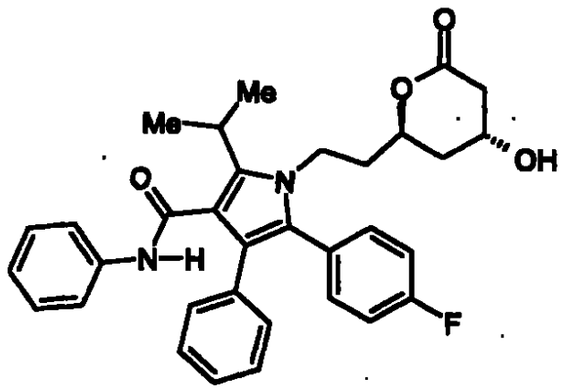
Rec. Trav. Chim., 1918, 37, 307, Olivier; clopamida, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 3.459.756; clorexolona, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 3.183.243; disulfamida, que se puede preparar como se describe en la Patente Británica nº 851.287; etoxolamida, que se puede preparar como se describe en la Patente Británica nº 795.174; furosemida, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 3.058.882; mefrusida, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 3.356.692; metazolamida, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 2.783.241; piretanida, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 4.010.273; torasemida, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 4.018.929; tripamida, que se puede preparar como se describe en la patente Japonesa nº. 73 05.585; y xipamida, que se puede preparar como se describe en la Patente de EE.UU. nº 3.567.777. Las descripciones de todas dichas patentes de EE.UU. se incorporan aquí como referencia.

La conversión de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) en mevalonato es una etapa temprana y limitante de la velocidad en la ruta biosintética del colesterol. La etapa es catalizada por la enzima HMG-CoA-reductasa. Las estatinas inhiben a la HMG-CoA-reductasa que cataliza esta conversión. Los siguientes párrafos describen estatinas de ejemplos.

La atorvastatina cálcica (es decir la hemisal de calcio de atorvastatina), descrita en la patente de EE.UU. nº 5.273.995, que se incorpora aquí como referencia, se vende actualmente como Lipitor® y tiene la fórmula



La atorvastatina cálcica es un inhibidor selectivo y competitivo de la HMG-CoA. Como tal, la atorvastatina cálcica es un potente compuesto que disminuye los lípidos. La forma de ácido carboxílico libre de la atorvastatina existe predominantemente como la lactona de fórmula



y se describe en la patente de EE.UU. nº 4.681.893, que se incorpora aquí como referencia.

Entre las estatinas se incluyen compuestos tales como rosuvastatina descrita en el documento de EE.UU. RE37.314 E, pitivastatina descrita en los documentos EP 304063 B1 y US 5.011.930, simvastatina, descrita en el documento de EE.UU. 4.444.784, que se incorpora aquí como referencia; pravastatina, descrita en el documento de EE.UU. 4.346.227 que se incorpora aquí como referencia; cerivastatina, descrita en el documento de EE.UU. 5.502.199, que se incorpora aquí como referencia; mevastatina, descrita en el documento de EE.UU. 3.983.140, que se incorpora aquí como referencia; velostatina, descrita en los documentos de EE.UU. 4.448.784 y de EE.UU. 4.450.171, y ambos se incorporan aquí como referencia; fluvastatina, descrita en el documento de EE.UU. 4,739.073, que se incorpora aquí como referencia; compactina, descrita en el documento de EE.UU. 4.804.770, que se incorpora aquí como referencia; lovastatina, descrita en el documento de EE.UU. 4.231.938, que se incorpora aquí como referencia; dalvastatina, descrita en la publicación de solicitud de Patente Europea nº 738510 A2; fluindostatina, descrita en la publicación de solicitud de Patente Europea nº 363934 A1; atorvastatina, descrita en la Patente de EE.UU. nº 4.681.893, que se incorpora aquí como referencia; atorvastatina cálcica (que es la hemisal de calcio de la atorvastatina), descrita en la Patente de EE.UU. nº 5.273.995, que se incorpora aquí como referencia; y dihidrocompactina, descrita en el documento de EE.UU. 4.450.171, que se incorpora aquí como referencia.

Dada la correlación positiva entre la modulación de lípidos y la modulación de la fracción lipídica en la sangre con el desarrollo de diferentes enfermedades/estados tales como enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares y vasculares periféricas, los compuestos/combinaciones de

esta invención y las sales de dichos compuestos, en virtud de su acción farmacológica, son útiles para prevenir, parar y/o tratar estados patológicos/estados como se ha descrito antes. Entre estos se incluyen trastornos cardiovasculares (por ejemplo, angina, isquemia cardiaca e infarto de miocardio) y complicaciones debidas a enfermedad cardiovascular. En particular, dada la correlación entre la modulación de las HDL y las enfermedades/estados descritos antes, los compuestos inhibidores de la PTEC descritos aquí y sus combinaciones en virtud de su acción farmacológica moduladora de las HDL (por ejemplo, elevación de las HDL) son útiles para prevenir, parar y/o tratar los estados patológicos/estados como se ha descrito antes.

La utilidad de los compuestos/combinaciones de la invención y las sales de dichos compuestos como agentes médicos en el tratamiento de las enfermedades/estados antes descritos en mamíferos (por ejemplo, seres humanos, hombre o mujer), se demuestra por la actividad de los compuestos de esta invención en ensayos convencionales (por ejemplo, ensayos in vivo, ensayos in vitro) conocidos por los expertos en la técnica, incluidos los descritos aquí. En particular, el ENSAYO DE LÍPIDOS EN EL PLASMA descrito a continuación se puede usar para determinar el nivel de modulación de las HDL para un compuesto/combinación dada, y por lo tanto su impacto terapéutico para las enfermedades/estados antes descritos. Dichos ensayos también proporcionan un medio por el cual se pueden comparar entre sí las actividades de los compuestos/combinaciones de esta invención y las sales de dichos compuestos (o los otros agentes descritos aquí) y con las actividades de otros compuestos conocidos. Los resultados de estas comparaciones son útiles para determinar niveles de dosificación en mamíferos, incluyendo seres humanos, para tratar dichas enfermedades. Por ejemplo, la caracterización del impacto de los compuestos/combinaciones de esta invención y las sales de dichos compuestos (u otros agentes aquí descritos) en diferentes fracciones de lípidos, se puede determinar por métodos conocidos en la técnica, como se describen en Methods in Enzymology, Vol. 129: Plasma Lipoproteins, Pt. B: Characterization, Cell Biology and Metabolism. Albers, John J.; Segrest, Jere P.; Editors. USA (1986), (Academic Press, Orlando, Fla), y Methods in Enzymology, Vol. 129: Plasma Lipoproteins, Pt. A: Preparation, Structure and Molecular Biology. Segrest, Jere P.; Albers, John J.; Editors. USA (1986), 992 pp. (Academic Press, Orlando, Fla.). En particular, el ENSAYO DE LÍPIDOS

EN EL PLASMA descrito a continuación se puede usar para determinar el nivel de modulación de las HDL para un compuesto/combinación dada, y por lo tanto su impacto terapéutico para las enfermedades/estados antes descritos.

Los siguientes son ensayos de ejemplo.

ENSAYO DE PTEC IN VITRO

A continuación se da una breve descripción del ensayo de transferencia de ésteres de colesterilo en plasma humano (in vitro) y en plasma animal (ex vivo): se ensaya la actividad de la PTEC en presencia o ausencia de fármaco determinando la transferencia de oleato de colesterilo (OC) marcado con ^{3}H de HDL trazadores exógenos a la fracción de lipoproteínas no HDL en el plasma humano, o de LDL marcadas con ^{3}H a la fracción de HDL en plasma de ratón transgénico. Los sustratos de lipoproteína humana marcados se preparan de forma similar al método descrito por Morton, en el que se usa la actividad de la PTEC endógena en el plasma para transferir el ^{3}H-OC desde liposomas de fosfolípidos a todas las fracciones de lipoproteínas en el plasma. Las LDL y HDL marcadas con ^{3}H posteriormente se aíslan por ultracentrifugación secuencial con cortes de exclusión de densidad de 1,019-1,063 y 1,10-1,21 g/ml, respectivamente. Para el ensayo de actividad, se añade al plasma lipoproteína marcada con ^{3}H, 10-25 nmoles de OC/ml, y las muestras se incuban a 37ºC durante 2,5-3 h. Después las lipoproteínas que no son HDL se hacen precipitar por adición de un volumen igual de polietilenglicol 8000 (Dias) al 20% (peso/vol). Las muestras se centrifugan 750 g x 20 minutos, y se determina la radiactividad contenida en el líquido sobrenadante que contiene HDL por centelleo líquido. La introducción de diferentes cantidades de los compuestos de esta invención como una solución en dimetilsulfóxido en el plasma humano, antes de añadir el oleato de colesterilo radiomarcado, y la comparación de las cantidades relativas de radiomarca transferida, permiten determinar las actividad inhibidoras de transferencia de ésteres de colesterilo.

ENSAYO DE PTEC IN VIVO

La actividad de estos compuestos in vivo se puede determinar por la cantidad de agente que es necesario administrar, con relación al testigo, para inhibir 50% de la actividad de transferencia de ésteres de colesterilo en diferentes tiempos ex vivo, o para elevar el colesterol HDL a un porcentaje dado en especies animales que contienen PTEC. Para ensayar los compuestos in vivo se pueden usar ratones transgénicos que expresan tanto la PTEC humana como la apolipoteína AI humana (Charles River, Boston, MA).

Los compuestos que se van a examinar se administran por alimentación por sonda por vía oral en un vehículo en emulsión que contiene aceite de oliva y taurocolato sódico. Se coge sangre de ratones por vía retroorbital antes de la dosificación. A diferentes tiempos después de la dosificación, en el intervalo de 4 h a 24 h, los animales se sacrifican, se obtiene la sangre por punción cardiaca, y se miden los parámetros de lípidos, incluyendo el colesterol total, colesterol HDL y LDL, y triglicéridos. La actividad de la PTEC se determina por un método similar al descrito antes, excepto que el oleato de ^{3}H-colesterilo que contiene LDL se usa como la fuente donadora en oposición a las HDL. Se comparan los valores obtenidos para los lípidos y la actividad de transferencia con los obtenidos antes de la dosificación y/o con los de ratones que recibieron sólo vehículo.

ENSAYO DE LÍPIDOS EN EL PLASMA

La actividad de estos compuestos también se puede demostrar determinando la cantidad de agente necesario para alterar los niveles de lípidos en el plasma, por ejemplo, los niveles de colesterol HDL, niveles de colesterol LDL, niveles de colesterol VLDL o triglicéridos, en el plasma de ciertos mamíferos, por ejemplos titís que tienen actividad de la PTEC y un perfil de lipoproteínas en el plasma similar al de los humanos (Crook et al. *Arterioscierosis* 10, 625, 1990). Se asignan titís adultos a grupos de tratamiento, de forma que cada grupo tiene una concentración media ± desviación típica similar para el colesterol total, HDL y/o LDL en el plasma. Después de la asignación de grupos, se dosifica compuesto diariamente a los titís como una mezcla alimenticia o por intubación intragástrica desde uno a ocho días. Los titís testigo reciben sólo el vehículo de dosificación. Los valores de colesterol total, LDL, VLDL y HDL en el plasma se pueden determinar en cualquier momento durante el estudio obteniendo sangre de una vena antecubital y separando las lipoproteínas del plasma en sus subclases individuales por centrifugación por gradiente de densidad, y midiendo la concentración de colesterol como se ha descrito previamente (Crook et al. *Arterioscierosis* 10, 625, 1990).

Los expertos en la técnica conocen diseños y métodos clínicos convencionales para modificar estos protocolos clínicos para facilitar el ensayo de los compuestos/combinaciones de esta invención y de las sales de dichos compuestos (u otros agentes aquí descritos) para las diferentes enfermedades/estados antes descritos.

Por ejemplo, en dichos estudios clínicos los niveles de placa aterosclerótica se pueden medir por diferentes técnicas de imágenes, por ejemplo, ultrasonidos intracardiacos (ICE), angiografía coronaria cuantitativa, ultrasonidos intravasculares (IVUS) incluyendo ultrasonidos intravasculares coronarios, medición del grosor de las capas íntima y media de la carótida (CIMT), imágenes por resonancia magnética (MRI), angiografía coronaria por resonancia magnética, dilatación mediada por flujo, tomografía por emisión de positrones, tomografía computerizada multicorte, tomografía computerizada con haz de electrones (EBT), TC espiral de multicorte mecánica (MSCT), ecocardiografía, angiografía coronaria, radiografía e imágenes de radionucleótidos.

Estas técnicas de imágenes y su interpretación son conocidas y se describen con más detalle por ejemplo en "Measurement of Subclinical Atherosclerosis: beyond risk factor assessment", *Current Opnion in Lipidology* 13, 595-603 (2002); "A Comparison of Intravascular, Ultrasound With Coronary Angiography for Evaluation of Transplant Coronary Disease in Pediatric Heart Transplant Recipients", *Journal of Heart & Lung Transplantation* 22, 44-49 (2003); y "Assessment of Calcium Scoring Performance in Cardiac Computed Tomography", *European Radiology* 13, 484-97 (2003).

Los compuestos de la presente invención se administran generalmente en forma de una composición farmacéutica que comprende al menos uno de los compuestos de esta invención junto con un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable. Por lo tanto, los compuestos de esta invención se pueden administrar individualmente o juntos en una forma de dosificación oral, parenteral o transdérmica convencional.

Para administración por vía oral una composición farmacéutica puede tener forma de soluciones, suspensiones, comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, y similares. Los comprimidos que contienen diferentes excipientes tales como citrato sódico, carbonato cálcico y fosfato cálcico se usan junto con diferentes disgregantes tales como almidón y preferiblemente almidón de patata o tapioca y ciertos silicatos complejos, junto con agentes aglutinantes tales como polivinilpirrolidona, sacarosa, gelatina y acacia. Adicionalmente, a menudo son muy útiles agentes lubricantes tales como estearato magnésico, lauril-sulfato sódico y talco con propósitos de formación de comprimidos. También se usan composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina blanda y dura; los materiales preferidos en relación con

estos también incluyen lactosa o azúcar de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones acuosas y/o elixires para administración por vía oral, los compuestos de esta invención se pueden combinar con diferentes agentes edulcorantes, agentes de sabor, agentes colorantes, agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión, así como diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y diferentes combinaciones de éstos.

Las combinaciones de esta invención también se pueden administrar en una formulación de liberación controlada tal como una formulación de liberación lenta o de liberación rápida. Dichas formulaciones de liberación controlada de la combinación de esta invención se pueden preparar usando métodos conocidos por los expertos en la técnica. El médico que atiende u otra persona experta en la técnica determinará el método de administración después de una evaluación del estado y requisitos del sujeto. La formulación de amlodipina generalmente preferida es Norvasc®.

Muchos de los inhibidores de la PTEC de esta invención son poco solubles y una forma de dosificación que aumente la solubilidad facilita la administración de dichos compuestos. Una de dichas formas de dosificación es una forma de dosificación que comprende (1) una dispersión amorfa sólida que comprende un inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres de colesterilo (PTEC) y un polímero que potencia la concentración ácida; y (2) un inhibidor de la HMG-CoA-reductasa sensible a ácido. Esta forma de dosificación se describe con más detalle en la solicitud provisional de EE.UU. en serie nº 60/435345 presentada el 20 de Diciembre, 2002, y titulada "Dosage Forms Comprising a CETP Inhibitor and an HMG-CoA Reductasa Inhibitor", cuya memoria descriptiva se incorpora aquí como referencia.

Los compuestos de esta invención solos o combinados entre sí o con otros compuestos, generalmente se administrarán en una formulación conveniente. Los siguientes ejemplos de formulación son sólo ilustrativos y no se pretende que limiten el alcance de la presente invención.

Se prepararon comprimidos de combinación de besilato de amlodipina, torcetrapib, y hemisal de calcio de atorvastatina, en una escala de ~1 kg, de acuerdo con el procedimiento inmediatamente después de la Tabla. Las dosis preparadas y la composición de los comprimidos se detallan en la siguiente Tabla.

TABLA

Concentración		30/5/2,5		90/40/10		120/80/10	
Componente	Individual p/p	mg/comp.	p/p	mg/comp.	p/p	mg/comp.	p/p
1. CP-529-515 25% SDD	60,00%	120,000	35,37%	360,000	27,40%	480,000	26,26%
2. Celulosa microcristalina	14,75%	29,500	8,70%	88,500	6,74%	118,000	6,46%
3. Crospovidona	10,00%	20,000	5,90%	60,000	4,57%	80,000	4,38%
4. Estearato magnésico	0,25%	0,500	0,15%	1,500	0,11%	2,000	0,11%
5. Fosfato cálcico, dibásico, anhidro	14,75%	29,500	8,70%	88,500	6,74%	118,000	6,46%
6. Estearato magnésico	0,250%	0,500	0,15%	1,500	0,11%	2,000	0,11%
Subtotal	100,00%	200,000	58,96%	600,000	45,67%	800,000	43,77%
7. Atorvastatina cálcica	13,836%	5,427	1,60%	43,415	3,30%	86,829	4,75%
8. Carbonato cálcico	42,253%	16,573	4,89%	132,583	10,09%	265,163	14,51%
9. Croscarmelosa sódica	3,819%	1,498	0,44%	11,983	0,91%	23,967	1,31%
10. Celulosa microcristalina	17,656%	6,925	2,04%	55,402	4,22%	110,802	6,06%
11. Polisorbato 80	0,510%	0,200	0,06%	1,600	0,12%	3,201	0,18%
12. Hidroxipropil-celulosa	2,555%	1,002	0,30%	8,017	0,61%	16,034	0,88%
13. Almidón, pregelatinizado, maíz 1500	19,121%	7,500	2,21%	59,999	4,57%	119,996	6,57%
14. Estearato magnésico	0,250%	0,098	0,03%	0,784	0,06%	1,569	0,09%
Subtotal'	100,000%	39,223	11,56%	313,784	23,88%	627,560	34,34%
15. Besilato de amlodipina	3,47%	3,470	1,02%	13,880	1,06%	13,880	0,76%
16. Celulosa microcristalina	62,03%	62,030	18,29%	248,120	18,89%	248,120	13,58%
17. Almidón-glicolato sódico	2,00%	2,000	0,59%	8,000	0,61%	8,000	0,44%
18. Fosfato cálcico, dibásico, anhidro	31,50%	31,500	9,29%	126,000	9,59%	126,000	6,89%
19. Estearato magnésico	1,00%	1,000	0,29%	4,000	0,30%	4,000	0,22%
Subtotal	100,00%	100,000	29,48%	400,000	30,45%	400,000	21,89%
TOTAL		339,223	100,00%	1313,784	100,00%	1827,560	100,00%

Se preparó inicialmente una granulación o mezcla separada de cada componente activo, y estas tres mezclas en polvo se combinaron en diferentes proporciones para proporcionar las combinaciones de dosis deseadas.

La granulación de la hemisal de calcio de atorvastatina se preparó haciendo una solución de hidroxipropil-celulosa y polisorbato 80 en agua. Después se cargaron el resto de los componentes (excepto el estearato magnésico) en un granulador de lecho fluido y se granularon en húmedo con la solución aglutinante, fluidizándolos en una corriente de aire caliente (30-60ºC) mientras se pulverizaba la solución aglutinante sobre los polvos en el granulador. Después de haber pulverizado toda la solución aglutinante, los gránulos se secaron en el lecho fluidizado, y se trituraron para eliminar cualquier aglomerado grande (>1 mm). Los gránulos se lubricaron mezclándolos con estearato magnésico.

Se preparó una dispersión de torcetrapib en el polímero acetato-succinato de hipromelosa (hidroxipropilmetil-celulosa), disolviendo ambos componentes en acetona y secando por atomización (véase la solicitud provisional de EE.UU. en serie nº 60/435.345) la solución resultante en un equipo de secado por atomización convencional. La granulación de torcetrapib se hizo mezclando la dispersión resultante secada por atomización, celulosa microcristalina, crospovidona, y estearato magnésico entre sí, y granulando en seco la mezcla en polvo por compactación con rodillo. Se usó equipo de compactación con rodillo farmacéutico y condiciones de trabajo patrón. Las cintas compactadas resultantes se trituraron para producir gránulos adecuados para el posterior tratamiento. Se añadieron el fosfato cálcico y estearato magnésico y se mezclaron con los gránulos para crear la mezcla de torcetrapib lubricada final.

El besilato de amlodipina se mezcló simplemente con sus excipientes para producir una mezcla en polvo de amlodipina lubricada.

Las tres granulaciones/mezclas activas se mezclaron entre sí en las proporciones deseadas usando un mezclador de doble pala de baja cizalladura, y se formaron comprimidos usando una prensa para comprimidos excéntrica de un solo troquel.

La administración de los compuestos de esta invención puede ser por cualquier método que libere un compuesto de esta invención sistémicamente y/o localmente. Entre estos métodos se incluyen vías oral, parenteral, vía intraduodenal, etc. En general, los compuestos de esta invención se

administran por vía oral, pero se puede usar la administración parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular, subcutánea o intramedular), por ejemplo cuando la administración oral no es adecuada para el objetivo o cuando el paciente no puede ingerir el fármaco.

Estos métodos y combinaciones son útiles dependiendo de la indicación/estado que se va a tratar en un mamífero, incluyendo seres humanos. Además, son útiles para tratar ventajosamente y/o selectivamente una variedad de subgrupos de pacientes incluyendo hombres, mujeres, ancianos (>60), niños (<2), pacientes pediátricos, diabéticos (Tipo I y/o II) sin una historia de sucesos coronarios (es decir prevención primaria), pacientes que han tenido al menos un suceso coronario (es decir, prevención secundaria), pacientes que han tenido un suceso cerebrovascular (por ejemplo, apoplejía o suceso isquémico transitorio), pacientes con colesterol total por encima de 250, pacientes con colesterol total por encima de 200, pacientes con colesterol total por debajo de 200, paciente con HDL <30/40/50/60, pacientes con nivel alto de HDL, subpoblaciones étnicas diferentes (africanos, turcos, hispanos, asiáticos), mujeres ± TSH (pre/postmenopáusicas), fumadores, pacientes con nivel bajo de HDL debido a la dieta, pacientes con reducciones secundarias de las HDL debido a otras medicaciones (por ejemplo agonistas de andrógenos), pacientes con enfermedad vascular periférica, pacientes con C-HDL normal, por ejemplo entre 40 y 60 mg/dl, pacientes con apoplejía sin una historia de enfermedad coronaria (con o sin niveles de colesterol anormales), pacientes con síndrome metabólico, pacientes con el alelo apo-E4, pacientes con BMI mayor que 30, y pacientes obesos.

En general, se usa una cantidad de un compuesto(s)/combinación(es) de esta invención que es suficiente para lograr el efecto terapéutico deseado (por ejemplo, elevación de las HDL). Por supuesto, la cantidad dependerá del sujeto que se va a tratar, de la gravedad de la afección, de la forma de administración y del criterio del médico que prescribe.

En general, una dosificación eficaz de los inhibidores de la PTEC de esta invención, sus profármacos y las sales de dichos compuestos y profármacos, está en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg/día, preferiblemente aproximadamente de 0,1 a aproximadamente 5 mg/kg/día.

Una dosificación especialmente preferida del éster etílico del ácido [2R,4S]-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico (torcetrapib) es de aproximadamente 15 mg por día a aproximadamente 240 mg por día, preferiblemente de aproximadamente 30 mg por día a aproximadamente 120 mg/día. La dosificación se puede administrar en una sola dosis o en múltiples dosis (por ejemplo, dos veces al día).

Se usa una dosificación de la combinación de agentes farmacéuticos (por ejemplo, agentes antihipertensivos, estatinas) que se va a usar junto con inhibidores de la PTEC, que es eficaz para la indicación que se va a tratar.

Por ejemplo, típicamente una dosificación eficaz para los inhibidores de la HMG-CoA-reductasa está en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg/día.

Por ejemplo, típicamente una dosificación eficaz para la atorvastatina cálcica (conocida como hemisal de calcio de la atorvastatina o LIPITOR), u otras sales de atorvastatina es aproximadamente de 10 mg a aproximadamente 80 mg diarios (por ejemplo, 10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg).

Por ejemplo, típicamente una dosificación eficaz para antihipertensivos está en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg/día.

Por ejemplo, típicamente una dosificación eficaz de amlodipina o una de sus sales farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, besilato de amlodipina, mesilato de amlodipina) está en el intervalo de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 10 mg diarios.

Una dosificación de ejemplo para la triple combinación de amlodipina y una de sus sales farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, besilato de amlodipina)/atorvastatina y una de sus sales farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, hemisal de calcio de atorvastatina)/ y éster etílico del ácido [2R,4S]-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico (torcetrapib), está en el intervalo de 5-10 mg por día/10-80 mg por día/30-120 mg por día.

Para propósitos de administración parenteral, se pueden usar soluciones en aceite de sésamo o de cacahuete o en propilenglicol acuoso, así como soluciones acuosas estériles de las correspondientes sales solubles en agua. Dichas soluciones acuosas pueden estar adecuadamente tamponadas, si es necesario, y el diluyente líquido se puede hacer primero isotónico con

suficiente solución salina o glucosa. Las soluciones acuosas son especialmente adecuadas para propósitos de inyección intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. En relación con esto, los medios acuosos estériles usados se pueden obtener todos fácilmente por técnicas patrón conocidas en la técnica.

Se conocen métodos para preparar diferentes composiciones farmacéuticas con una cierta cantidad del ingrediente activo, o serán evidentes a la luz de esta descripción, para los expertos en la técnica. Por ejemplo, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easter, Pa., 15th Edition (1975).

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden contener 0,1%-95% de los compuestos(s) de esta invención, preferiblemente 1%-70%. En cualquier caso, la composición o formulación que se va a administrar contendrá una cantidad de un(os) compuesto(s) de acuerdo con la invención en una cantidad eficaz para tratar el estado o enfermedad del sujeto que se trata.

Puesto que la presente invención se refiere al tratamiento de enfermedades y estados con una combinación de ingredientes activos que se pueden administrar por separado, la invención también se refiere a la combinación de composiciones farmacéuticas separadas en forma de un *kit*. El *kit* incluye dos composiciones farmacéuticas separadas: amlodipina o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, y una estatina o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, asociadas. El *kit* puede incluir un recipiente de ejemplo para contener las composiciones separadas tal como una botella dividida, o un envase dividido con láminas, sin embargo, las composiciones separadas también pueden estar contenidas en un solo recipiente sin dividir. Típicamente el *kit* incluye instrucciones para administrar los componentes separados. La forma del *kit* es particularmente ventajosa cuando los componentes separados se administran preferiblemente en diferentes formas de dosificación (por ejemplo, oral y parenteral), se administran con diferentes intervalos de dosificación, o cuando el médico que prescribe desea la trituración de los componentes individuales de la combinación.

Un ejemplo de dicho *kit* se llama envase blister. Los envases blister son conocidos en la industria del envasado y se usan ampliamente para el envasado de formas de dosificación unitarias farmacéuticas (comprimidos,

cápsulas y similares). Los envases blister generalmente constan de una hoja de material relativamente rígido cubierta con una lámina de un material plástico preferiblemente transparente. Durante el procedimiento de envasado se forman huecos en la lámina de plástico. Los huecos tienen el tamaño y la forma de los comprimidos o cápsulas que se van a envasar. Después, los comprimidos o cápsulas se ponen en los huecos y la hoja de material relativamente rígido se sella contra la lámina de plástico de forma que la lámina está opuesta a la dirección en la que se formaron los huecos. Como resultado, los comprimidos o cápsulas están sellados en los huecos entre la lámina de plástico y la hoja. Preferiblemente la resistencia de la hoja es tal que los comprimidos o cápsulas se pueden sacar del envase blister aplicando presión manualmente en los huecos, de manera que se forma una abertura en la hoja en el sitio del hueco. El comprimido o cápsula se puede sacar por dicha abertura.

Puede ser conveniente proporcionar una ayuda para la memoria en el *kit*, por ejemplo, en forma de números al lado de los comprimidos o cápsulas de forma que los números se correspondan con los días del régimen en los que los comprimidos o cápsulas así especificados deben ingerirse. Otro ejemplo de dicha ayuda para la memoria es un calendario impreso en la cartulina, por ejemplo, como sigue: "Primera semana, Lunes, Martes, ...etc...Segunda semana, Lunes, Martes...." etc. Otras variaciones de las ayudas para la memoria serán evidentes. Una "dosificación diaria" puede ser un solo comprimido o cápsula o varias píldoras o cápsulas que deben tomarse un día dado. También, una dosis diaria de un compuesto de Fórmula I puede constar de un comprimido o cápsula, mientras que una dosis diaria del segundo compuesto puede constar de varios comprimidos o cápsulas y viceversa. La ayuda para la memoria debe reflejar esto.

En otra realización específica de la invención, se proporciona un dispensador diseñado para dispensar una dosis diaria cada vez, con el fin de proporcionar su uso pretendido. Preferiblemente, el dispensador está equipado con una ayuda para la memoria para facilitar más la conformidad con el régimen. Un ejemplo de dicha ayuda para la memoria es un contador mecánico que indica el número de dosis diarias que se han dispensado. Otro ejemplo de dicha ayuda para la memoria es una memoria de microchip que funciona con pila acoplado con un lector de cristal líquido, o una señal de recuerdo audible,

por ejemplo, que lee en alto la fecha en que se ha tomado la última dosis diaria y/o recuerda cuando hay que tomarse la siguiente dosis.

Hay que entender que la invención no se limita a las realizaciones particulares aquí descritas, si no que se pueden hacer diferentes cambios y modificaciones sin salirse del espíritu y alcance de este nuevo concepto como se define en las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un método para tratar un trastorno o estado seleccionado de enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial coronaria, disfunción ventricular, arritmia cardiaca, enfermedad vascular pulmonar, enfermedad renovascular, enfermedad renal, enfermedad vascular esplácnica, enfermedad hemostática vascular, diabetes, enfermedad inflamatoria, trastornos autoinmunes y otras indicaciones de enfermedad sistémica, modulación de la función inmunitaria, enfermedad pulmonar, enfermedad antioxidante, disfunción sexual, disfunción cognitiva, esquistosomiasis y cáncer en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres de colesterilo (PTEC) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable; opcionalmente combinado con un inhibidor de la HMG-CoA-reductasa o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en cantidades que hacen a los agentes activos eficaces en el tratamiento de dicho trastorno o estado.

2. Un método para tratar un estado o trastorno seleccionado de enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial coronaria, disfunción ventricular, arritmia cardiaca, enfermedad vascular pulmonar, enfermedad renovascular, enfermedad renal, enfermedad vascular esplácnica, enfermedad hemostática vascular, diabetes, enfermedad inflamatoria, trastornos autoinmunes y otras indicaciones de enfermedad sistémica, modulación de la función inmunitaria, enfermedad pulmonar, enfermedad antioxidante, disfunción sexual, disfunción cognitiva, esquistosomiasis y cáncer en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero un inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres de colesterilo (PTEC) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable; y un agente antihipertensivo o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, opcionalmente combinados con un inhibidor de la HMG-CoA-reductasa o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en cantidades que hacen a los agentes activos eficaces en el tratamiento de dicho trastorno o estado.

3. Un método de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que la enfermedad cerebrovascular se selecciona del grupo que consta de ataques

isquémicos, apoplejía isquémica, apoplejía aguda, apoplejía hemorrágica, déficit neurológico después de apoplejía, o en el que el tratamiento reducirá el tiempo de recuperación después de apoplejía, y proporcionará terapia trombolítica para la apoplejía.

4. Un método de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que la enfermedad arterial coronaria se selecciona del grupo que consta de placa ateroesclerótica, placa vulnerable, zona de placa vulnerable, calcificación arterial, aumento del valor de calcio de la arteria coronaria, reactividad vascular disfuncional, trastornos de vasodilatación, espasmo arterial coronario, primer infarto de miocardio, reinfarto de miocardio, cardiomiopatía isquémica, reestenosis del stent, reestenosis de ACTP, reestenosis arterial, reestenosis de injerto de bypass coronario, reestenosis de bypass vascular, disminución del tiempo de ejercicio en el tapiz rodante, disnea de esfuerzo, disminución de la capacidad de ejercicio, isquemia silenciosa, aumento de la gravedad y frecuencia de los síntomas isquémicos, reperfusión después de terapia trombolítica para el infarto de miocardio agudo.

5. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la enfermedad de la función inmunitaria se selecciona del grupo que consta de vasculopatía de trasplante, rechazo de trasplante de órgano sólido, rechazo de trasplante, secuestro/eliminación de toxinas dañada, niveles elevados de quimioquinas CXC, interleuquinas incluyendo interleuquina-1, 6 y 8, proteína activadora de neutrófilos-2 (NAP-2), proteína de actividad estimuladora del crecimiento de melanoma (MGSA), niveles elevados de quimioquinas CC, RANTES, MIP-1 alfa y beta, MCP-1, -2, -3, -4, -5, Eotaxina-1, -2, -3, proteína C reactiva incluyendo proteína C reactiva altamente sensible y TNF-alfa.

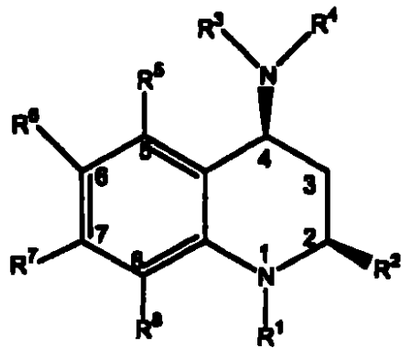
6. Un método de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que se reducen las LDL densas y pequeñas, LDL oxidadas, VLDL, apo(a) o Lp(a), o aumentan las partículas de pre-beta HDL, HDL-1, -2 y 3 en el plasma.

7. Un método de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que la diabetes se selecciona del grupo que consta de diabetes de tipo II, Síndrome X, síndrome metabólico, trastornos de lípidos asociados con resistencia a insulina, diabetes no dependiente de insulina, complicaciones diabéticas

microvasculares, reducción de la velocidad de conducción del nervio, reducción o pérdida de visión, retinopatía diabética, aumento del riesgo de amputación, disminución de la función renal, insuficiencia renal, síndrome de resistencia a insulina, síndrome plurimetabólico, adiposidad central (visceral, parte superior del cuerpo), dislipidemia diabética, disminución de la sensibilización a insulina, retinopatía diabética/neuropatía, nefropatía diabética/micro y macro angiopatía, y micro/macro albuminuria, cardiomiopatía diabética, gastroparesia diabética, aumento de la glicosilación de hemoglobina, función renal y hepática dañada.

8. Un método de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que la disfunción cognitiva se selecciona del grupo que consta de demencia secundaria a la aterosclerosis, ataques isquémicos cerebrales transitorios, neurodegeneración, deficiencia neuronal, y aparición retardada o avance de la enfermedad de Alzheimer.

9. Un método de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que el inhibidor de la PTEC es un compuesto de Fórmula I



Fórmula I

uno de sus profármacos, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco;

en la que R^1 es Y, W-X o W-Y;

en los que W es carbonilo;

X es -O-Y;

en los que Y en cada caso es independientemente Z o una cadena de carbonos lineal o ramificada, de uno a diez miembros, totalmente saturada, parcialmente insaturada o totalmente insaturada, en la que los carbonos, distintos del carbono conector, se pueden sustituir opcionalmente por uno o

dos heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y dichos carbonos están opcionalmente mono, di o trisustituidos independientemente con halógeno, dichos carbonos están opcionalmente monosustituidos con hidroxi, dichos carbonos están opcionalmente monosustituidos con oxo, dicho azufre está opcionalmente mono o disustituido con oxo, dicho nitrógeno está opcionalmente mono o disustituido con oxo;

R^2 es una cadena de carbonos lineal o ramificada, de uno a seis miembros, parcialmente saturada, totalmente saturada o totalmente insaturada, en la que los carbonos, distintos del carbono conector, se pueden sustituir opcionalmente por un heteroátomo independientemente seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno, en la que dichos átomos de carbono están opcionalmente mono, di o trisustituidos independientemente con halógeno, dichos carbonos están opcionalmente monosustituidos con oxo, dichos carbonos están opcionalmente monosustituidos con hidroxi, dicho azufre está opcionalmente mono o disustituido con oxo; o dicho R^2 es un anillo de tres a seis miembros, parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, que opcionalmente tiene de uno a dos heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno;

R^3 es una cadena de carbonos lineal o ramificada, de uno o dos miembros, totalmente saturada, en la que dichos carbonos están opcionalmente monosustituidos con oxo, y dicha cadena de carbonos está monosustituida con V;

en la que V es un anillo de cinco a seis miembros, parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, que opcionalmente tiene de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno;

en la que dicho sustituyente V está opcionalmente mono, di, o trisustituido independientemente con halógeno, alquilo (C_1-C_2), y dichos sustituyentes alquilo (C_1-C_2) también están opcionalmente sustituidos con uno a cinco átomos de flúor;

R^4 es acetilo, formilo, o alcoxi (C_1-C_6);

R^5 y R^6 son hidrógeno;

R^6 y R^7 son independientemente hidrógeno, halógeno, alcoxi (C_1-C_2), o una cadena de alquilo (C_1-C_2) saturada, en la que dicha cadena de alquilo (C_1-C_2) está opcionalmente mono, di o trisustituida independientemente con átomos de flúor.

10. Un método de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que el inhibidor de la PTEC es el éster etílico del ácido [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

11. Una composición farmacéutica que comprende:

(a) un inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres de colesterilo (PTEC) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable;

(d) un agente antihipertensivo o una de sus sales farmacéuticamente aceptable; y

(e) un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

12. Una composición farmacéutica que comprende:

(a) un inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres de colesterilo (PTEC) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable;

(e) un inhibidor de la HMG-CoA-reductasa o una de sus sales farmacéuticamente aceptable;

(f) un agente antihipertensivo o una de sus sales farmacéuticamente aceptable; y

(g) un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

13. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, en la que el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa se selecciona del grupo que consta de lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, glenvastatina, dalvastatina, carvastatina, crilvastatina, bervastatina, cerivastatina, rosuvastatina, pitavastatina, mevastatina, o rivastatina, y en la que dicho agente antihipertensivo es un bloqueador del canal de calcio, un inhibidor de la ECA, un antagonista de A-II, un diurético, un bloqueador del receptor beta-adrenérgico o un bloqueador del receptor alfa-adrenérgico.

14. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12 ó 13, que comprende ruvastatina y la hemisal de calcio de atorvastatina.

15. Un método de acuerdo con la reivindicación 11, 12 ó 14, en el que dicho bloqueador del canal de calcio es amlodipina o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

MÉTODOS DE TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE LA PTEC Y AGENTES ANTIHIPERTENSIVOS

RESUMEN

Esta invención se refiere a inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colesterilo (PTEC), a composiciones farmacéuticas que contienen dichos inhibidores, y al uso de dichos inhibidores para tratar ciertas enfermedades/estados, opcionalmente combinados con ciertos agentes terapéuticos, por ejemplo, agentes hipertensivos.

PATENT COOPERATION TREATY

RECEIVED
OCT 13 2004
PFIZER INC - PATENT DEPT.
FOREIGN FILING - GROTON

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

RECEIVED
OCT 07 2004
MOPS PATENT DEPT

LUMB, J., Trevor
Pfizer Inc.
201 Tabor Road
Morris Plains, NJ 07950
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Rule 71.1)

Date of mailing *(day/month/year)*	04.10.2004
Applicant's or agent's file reference: PC23086A	IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/IB 03/02792	18.06.2003	02.07.2002

Applicant
PFIZER PRODUCTS INC. et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.

2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.

3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. **REMINDER**

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:	Authorized Officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Polenzani, S Tel. +49 89 2399-7812

Form PCT/IPEA/416 (January 2004)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PC23086A	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
International application No. PCT/IB 03/02792	International filing date *(day/month/year)* 18.06.2003	Priority date *(day/month/year)* 02.07.2002
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A61K45/06		
Applicant PFIZER PRODUCTS INC. et al.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.

   ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

   These annexes consist of a total of sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

   - I ☒ Basis of the opinion
   - II ☐ Priority
   - III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
   - IV ☐ Lack of unity of invention
   - V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
   - VI ☐ Certain documents cited
   - VII ☐ Certain defects in the international application
   - VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand	Date of completion of this report
31.07.2003	04.10.2004
Name and mailing address of the international preliminary examining authority: European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Herrera, S Telephone No. +49 89 2399-8464

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/IB 03/02792

I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17))*:

Description, Pages

1-148 as originally filed

Claims, Numbers

1-15 as originally filed

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

   ☐ the entire international application,

   ☒ claims Nos. 1-15

   because:

   ☒ the said international application, or the said claims Nos. 1-10,15 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

   see separate sheet

   ☒ the description, claims or drawings *(indicate particular elements below)* or said claims Nos. 1-15 (partly) are so unclear that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

   see separate sheet

   ☒ the claims, or said claims Nos. 1-15 (partly) are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

   ☒ no international search report has been established for the said claims Nos. 1-15 (partly)

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

   ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.

   ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	2,11-15
	No:	Claims	1,3-10
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	
	No:	Claims	1-15
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	11-14
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Section III

Claims 1-10 and 15 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

Additionally the claims could not be searched completely, Since the subject-matter they relate to is so broad and the support in the description is not complete. The examination of the claims can only be carried out as far as the search has been made. It is further considered that the present claims fails to fulfil the requirements of Article 5 and 6 PCT because of the same reason as set out in the International search report. The only combination disclosed is comprising amlodipine besylate, torcetrapib and atorvastatin.

Section V

1. Reference is made to the following documents:
   D1: WO 02 13797 A (PFIZER PROD INC ;SHEAR CHARLES LESTER (US)) 21 February 2002 (2002-02-21)
   D2: WO 01 96347 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO ;CHEN BANG CHI (US); ROBL JEFFREY A (US);) 20 December 2001 (2001-12-20)

2. Combinations of CETP inhibitors and HMG CoA reductase inhibitors are already well known in the treatment of cardiovascular diseases (cf. D2) the subject-matter of claims 1 and 3-10 therefore lacks the necessary novelty over the prior art (Art 33 (2) PCT).

3. It is further well know to use all three groups of active ingredients (CETP inhibitors, hypertensive agents and HMG CoA) alone or indifferent combinations for the same treatments (cf. D1 and D2).
   To use the combination CETP inhibitors and antihypertensive agents or the triple combination cannot be considered inventive, especially since no special or surprising effect has been shown. Even though a combination comprising amlodipine besylate, torcetrapib and atorvastatin has been disclosed, not tests have been carried out showing any improvement over the use of the three components alone.

4. For the assessment of the present claims 1-10 and 15 on the question whether

they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte nal Application No
PCT/IB 03/02792

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K45/06 A61P9/10 A61P3/10 A61P3/04 A61P9/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02 13797 A (PFIZER PROD INC ;SHEAR CHARLES LESTER (US)) 21 February 2002 (2002-02-21) page 1, line 2-17	1-15
P,X	WO 02 087556 A (SUNDELL CYNTHIA L ;SAXENA UDAY (US); ATHEROGENICS INC (US); LUCHOO) 7 November 2002 (2002-11-07) page 26, line 6-15; claims 50,66,67,71	1-15

-/—

[X] Further documents are listed in the continuation of box C. [X] Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
20 October 2003	29/10/2003

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Herrera, S

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/IB 03/02792

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01 96347 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO ;CHEN BANG CHI (US); ROBL JEFFREY A (US);) 20 December 2001 (2001-12-20) page 33, line 7-19 page 47, line 5-15 page 38, line 34-3 page 37, line 25-30 abstract claims 1-16	1-15

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB 03/02792

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

2. [X] Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.1

Although claims 1-10 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

Continuation of Box I.1

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

---

Continuation of Box I.2

Present claims1-15 relate to an extremely large number of possible combination products and methods using combination products as well as medical indications. In fact, the claims contain so many possible permutations
that a lack of clarity (and/or conciseness) within the meaning of Article 6 PCT arises to such an extent as to render a meaningful search of the claims impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the application which do appear to be clear (and/or concise), namely the general idea underlying the invention as well as the only explicitly suggested combination. It is especially pointed out that the application does not contain any specific real example.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

...ormation on patent family members

Ir ...nal Application No
PCT/IB 03/02792

960

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0213797 A	21-02-2002	AU 7093701 A	25-02-2002
		BR 0113200 A	16-09-2003
		CA 2419406 A1	21-02-2002
		EP 1309329 A2	14-05-2003
		HR 20030104 A1	30-04-2003
		WO 0213797 A2	21-02-2002
		US 2002035125 A1	21-03-2002
WO 02087556 A	07-11-2002	WO 02087556 A2	07-11-2002
		US 2003064967 A1	03-04-2003
WO 0196347 A	20-12-2001	AU 6685801 A	24-12-2001
		CA 2412632 A1	20-12-2001
		CN 1436192 T	13-08-2003
		CZ 20023930 A3	12-03-2003
		EP 1294728 A1	26-03-2003
		NO 20026012 A	03-02-2003
		US 2002094977 A1	18-07-2002
		WO 0196347 A1	20-12-2001
		US 2002013334 A1	31-01-2002

261

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion 04123703 00000000 Folios: 268
Fecha (AMD): 2004-12-10 09 46 31
Tramite 811 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUAR	RADICAR
PATENTE DE INVENCIÓN ✓ MODELO DE UTILIDAD	( )	(✓)
Indicacion de que se solicita la concesión de una patente	( )	(✓)
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud	( )	(✓)
Descripcion de la invención	( )	(✓)
Dibujos de ser estos pertinentes. X	( )	(✓)
Comprobante de Pago de las tasas establecidas		
COMPLETA ( ) INCOMPLETA	( )	( )
DISEÑO INDUSTRIAL ( )		
Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	( )	( )
Datos de identificacion del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	( )	( )
Representación grafica o fotografica del Diseno Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas	( )	( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA	( )	( )
ESQUEMA DE TRAZADO ( )		
Indicacion de que solicita el registro de un Esquema de trazado	( )	( )
Datos de identificacion del solicitante o de la persona que presenta La solicitud	( )	( )
Representación grafica del esquema de trazado	( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas	( )	( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA	( )	( )

Firma Responsable Claudia M Neva

Fecha

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

262

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
CARLOS OLARTE
Apoderado(a)
PFIZER PRODUCTS INC.

REFERENCIA:	Radicación N°	**04-123703**
	Solicitud internacional	**PCT/IB03/002792**
	Fecha limite inicio fase nacional	**2005-02-02**
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio N°	**1834**
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486, de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la Decisión 486.

Cúmplase
Dado en Bogotá D C 13 ENE. 2005

DORIS ELENA POLO CORDOBA
Jefe División de Nuevas Creaciones (E).