Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 05-59491

54. **TÍTULO** formas de dosificación que comprenden un inhibidor de PTPC y un inhibidor de la HMG-CoA-Reductasa

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** A61K 31/40 47/38 9/16 31/4706

71. **SOLICITANTE** Pfizer products inc

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

74. **APODERADO** Carlos R. Olarte

22. **BOGOTÁ, D. C.,** Junio 17-2005

(FORMA P-10)

OLARTERAISBECK

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL 20-07-05

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	

(5) **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/IB2003/006087 Fecha Diciembre 12, 2003

Publicación Internacional No. WO 2004/056359 Fecha Julio 8, 2004

(6) **Título (54)** FORMAS DE DOSIFICACION QUE COMPRENDEN UN INHIBIDOR DE LA PTEC Y UN INHIBIDOR DE LA HMG-CoA-REDUCTASA.

Clasificación Internacional (51) A61K 31/40, 47/38, 9/16, 31/4706

Prioridad SI [X] NO [ ]	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	US	Diciembre 20, 2002	60/435,345

(9) **Comprobante de pago No.** 1,735 **Fecha** Junio 15, 2005

(10) **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. Ver expediente No. **05-048.657** (adjunto copia simple)
- [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).
- [x] 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

(11) **FIGURA CARACTERÍSTICA:**

(12) 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.

LISTA DE INVENTORES PCT/IB2003/006087

DWAYNE THOMAS FRIESEN
64550 Research Road,
Bend, Oregon 97701
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

DOUGLAS ALAN LORENZ
64550 Research Road,
Bend, Oregon 97701
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

DAVID KEITH LYON
64550 Research Road,
Bend, Oregon 97701
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

BRUNO CASPAR HANCOCK
Eastern Point Road, Groton,
Conneticut 06340
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Canadiense

TIMOTHY JOSEPH McDERMOTT
Eastern Point Road, Groton,
Conneticut 06340
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

RAVI MYSORE SHANKER
Eastern Point Road, Groton,
Conneticut 06340
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : [illegible]

Fecha (AAAA-MM-DD HH:MM:SS): 2005-06-17 17:23:32

Trámite : 811 [illegible]

Dependencia: 2020 DIVISION DE [illegible]

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 44.735
FECHA : JUNIO 15 DE 2005

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	36227742	15/06/2005	3,987,000.00

C O N C E P T O

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL : $	443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

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

Sello 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

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

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
HOUNE ENGALL AND FREEMAN

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: R. Bawden

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.

PC25108/700109
CO-1

CESION

Por contraprestación valiosa pagada a nosotros por **BEND RESEARCH, INC.**, sociedad constituida en virtud de las leyes del **Estado de Oregon, Estados Unidos de América** cuya dirección postal completa es **64550 Research Road, Bend, Oregon 97701, Estados Unidos de América,** por el presente vendemos y traspasamos a la citada **BEND RESEARCH, INC.**, todo nuestro derecho, titulo e interés en y sobre nuestro invento de una nueva y útil mejora en **FORMAS DE DOSIFICACION QUE COMPRENDE UN INHIBIDOR DE LA PTEC Y UN INHIBIDOR DE LA HMG-COA REDUCTASA,** 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 **BEND RESEARCH, INC.**, de conformidad con esta Cesión.

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

(Fdo). Dwayne Thomas FRIESEN Bend, Oregon 10 de mayo de 2005
Lugar, fecha y firma · Dwayne Thomas FRIESEN

(Fdo). Douglas Alan LORENZ Bend, Oregon 09 de mayo de 2005
Lugar, fecha y firma · Douglas Alan LORENZ

(Fdo). David Keith LYON Bend, Oregon 12 de mayo de 2005
Lugar, fecha y firma · David Keith LYON

El suscrito KENNETH GREENWOOD, Notario Público de Town de Egham en Surrey, debidamente autorizado bajo juramento por el presente certifico que las firmas del documento precedente son auténticas.

EN FE DE LO CUAL firmo y de mi puño y letra y estampo mi Sello oficial en Town of Egham el 03 de junio de 2005.

Notario Público
Mi comisión es permanente.

(Sello Oficial)

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de Octubre de 1961)

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. **País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte**

   El presente documento público

2. **Fue firmado por: Kenneth Greenwood**

3. **Que actuó en su calidad de Notario Público**

4. **Lleva el sello del mencionado Notario Público**

   Se certifico

5. **En Londres** 6. **El 06 de junio de 2005**

7. **Por parte del Principal Secretario de Estado de su Majestad para Asuntos Extranjeros y de la Mancomunidad.**

8. **Bajo el Número G719250**

9. **Lleva el Sello de la Oficina de Asuntos Extranjeros y de la Mancomunidad de Londres.**

10. **Firmado por J. Cooper**

    Secretario de Estado.

I, KENNETH GREENWOOD, Notary Public of the Town of Egham in Surrey, duly admitted and sworn, practising in the said Town,

DO HEREBY CERTIFY AND ATTEST:

THAT the signatures set and subscribed at the foot of the hereunto annexed document is a true copy of the original.

IN TESTIMONY WHEREOF I have hereunto set my hand and affixed my Seal of Office in the Town of Egham aforesaid, this 3rd day of Jan Two Thousand and Five

HORNE ENGALL AND FREEMAN
NOTARY PUBLIC
MY COMMISSION IS PERMANENT

R

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 — Kenneth 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

5. at London/à Londres

Certified/Attesté
6. the/le 06 June 2005

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 **G719250**

9. Stamp:
   timbre:

10. Signature: J. Cooper

FOREIGN AND COMMONWEALTH OFFICE
LONDON

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. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

12
13

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by **BEND RESEARCH, INC.** a corporation organized under the laws of the State of Oregon, United States of America whose full post office address is 64550 Research Road, Bend, Oregon 97701, United States of America, I (we) do hereby sell and assign to the said **BEND RESEARCH, INC.**, all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in **DOSAGE FORMS COMPRISING A CETP INHIBITOR AND AN HMG-COA REDUCTASE INHIBITOR** 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 **BEND RESEARCH, INC.** in accordance with this assignment.

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

Bend, OR USA MAY 10 2005

Place, date and signature - Dwayne Thomas Friesen

Bend, OR USA MAY 9 2005

Place, date and signature - Douglas Alan Lorenz

Bend, OR USA MAY 12 2005

Place, date and signature - David Keith Lyon

L3
L4

PC25108/700109
CO-1X

CESION

Por contraprestación valiosa pagada a nosotros por **PFIZER INC**, sociedad constituida en virtud de las leyes del **Estado de Delaware, Estados Unidos de América**, cuya dirección postal completa es **235 East 42nd Street, New York, New York 10017, Estados Unidos de América**, por el presente vendemos y traspasamos a la citada **PFIZER INC**, todo nuestro derecho, titulo e interés en y sobre nuestro invento de una nueva y útil mejora en **FORMAS DE DOSIFICACION QUE COMPRENDE UN INHIBIDOR DE LA PTEC Y UN INHIBIDOR DE LA HMG-CoA-REDUCTASA**, 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 INC.**, de conformidad con esta Cesión.

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

BEND RESEARCH, INC

(Fdo). RODERICK J. RAY. Bend, Oregon, USA 13 de mayo de 2005
Lugar, fecha y firma - RODERICK J. RAY, PRESIDENTE

El suscrito KENNETH GREENWOOD, Notario Público de Town de Egham en Surrey, debidamente autorizado bajo juramento por el presente certifico que las firmas del documento precedente son auténticas.

EN FE DE LO CUAL firmo y de mi puño y letra y estampo mi Sello oficial en Town of Egham el 03 de junio de 2005.

Notario Público

Mi comisión es permanente.

(Sello Oficial)

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de Octubre de 1961)

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

   El presente documento público

2. Fue firmado por: Kenneth Greenwood

3. Que actuó en su calidad de Notario Público

4. Lleva el sello del mencionado Notario Público

   Se certifico

5. En Londres 6. El 06 de junio de 2005

7. Por parte del Principal Secretario de Estado de su Majestad para Asuntos Extranjeros y de la Mancomunidad.

8. Bajo el Número G719251

9. Lleva el Sello de la Oficina de Asuntos Extranjeros y de la Mancomunidad de Londres.

10. Firmado por J. Cooper

    Secretario de Estado.

5/2
16
17

I, KENNETH GREENWOOD, Notary Public of the Town of Egham in Surrey, duly admitted and sworn, practising in the said Town,

DO HEREBY CERTIFY AND ATTEST:

THAT the signatures set and subscribed at the foot of the hereunto annexed document is a true copy of the original.

IN TESTIMONY WHEREOF I have hereunto set my hand and affixed my Seal of Office in the Town of Egham aforesaid, this 3rd day of Jan Two Thousand and Five

HORNE ENGALL AND FREEMAN
NOTARY PUBLIC
MY COMMISSION IS PERMANENT

4453.

18.

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 / La présent acte public

2. Has been signed by — Kenneth 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 06 June 2005

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 — **G719251**

9. Stamp:
   timbre:

10. *Signature:* J. Cooper

FOREIGN AND COMMONWEALTH OFFICE LONDON

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. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

PC25108/700109

CO-IX

17

19

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by **PFIZER INC., a corporation organized under the laws of the State of Delaware, United States of America of 235 East 42nd Street, New York, New York 10017, United States of America**, I (we) do hereby sell and assign to the said **PFIZER INC.**, all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in

DOSAGE FORMS COMPRISING A CETP INHIBITOR AND AN HMG-COA REDUCTASE INHIBITOR

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 INC.** in accordance with this assignment.

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

BEND RESEARCH, INC.

Bend, OR USA MAY 13 2005

Place, date and signature - **RODERICK J. RAY, PRESIDENT**

PC25108/700109
CO-1X

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 06840, 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 **FORMAS DE DOSIFICACION QUE COMPRENDE UN INHIBIDOR DE LA PTEC Y UN INHIBIDOR DE LA HMG-CoA REDUCTASA,** 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 INC.**, de conformidad con esta Cesión.

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

PFIZER INC.

23 de mayo de 2005 (Fdo). Grover F. Fuller. JR. New York. NY. USA
Lugar, fecha y firma - GROVER F. FULLER. JR., Socio Abogado Consultor de Patentes

El suscrito KENNETH GREENWOOD, Notario Público de Town de Egham en Surrey, debidamente autorizado bajo juramento por el presente certifico que las firmas del documento precedente son auténticas.

EN FE DE LO CUAL firmo y de mi puño y letra y estampo mi Sello oficial en Town of Egham el 03 de junio de 2005.

Notario Público

Mi comisión es permanente.

(Sello Oficial)

20
22

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de Octubre de 1961)

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

   El presente documento público

2. Fue firmado por: Kenneth Greenwood

3. Que actuó en su calidad de Notario Público

4. Lleva el sello del mencionado Notario Público

   Se certifico

5. En Londres 6. El 06 de junio de 2005

7. Por parte del Principal Secretario de Estado de su Majestad para Asuntos Extranjeros y de la Mancomunidad.

8. Bajo el Número G719248

9. Lleva el Sello de la Oficina de Asuntos Extranjeros y de la Mancomunidad de Londres.

10. Firmado por J. Cooper

    Secretario de Estado.

I, KENNETH GREENWOOD, Notary Public of the Town of Egham in Surrey, duly admitted and sworn, practising in the said Town,

DO HEREBY CERTIFY AND ATTEST:

THAT the signatures set and subscribed at the foot of the hereunto annexed document is a true copy of the original.

IN TESTIMONY WHEREOF I have hereunto set my hand and affixed my Seal of Office in the Town of Egham aforesaid, this 31 day of June 2005 Two Thousand and Five

HORNE ENGALL AND FREEMAN
NOTARY PUBLIC
MY COMMISSION IS PERMANENT

24

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 — Kenneth 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 06 June 2005

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 **G719248**

9. Stamp:
   timbre:

10. Signature: J. Cooper

FOREIGN AND COMMONWEALTH OFFICE LONDON

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. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign &

PC25108/700109

CO-1X

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 of 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 **DOSAGE FORMS COMPRISING A CETP INHIBITOR AND AN HMG-COA REDUCTASE INHIBITOR**

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

PFIZER INC.

Grover F. Fuller Jr.

Place, date and signature - **GROVER F. FULLER, JR., SENIOR PATENT COUNSEL**

23 May 2005

New York, NY

PC25108/700109
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 **FORMAS DE DOSIFICACION QUE COMPRENDE UN INHIBIDOR DE LA PTEC Y UN INHIBIDOR DE LA HMG-CoA REDUCTASA,** 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). Bruno Caspar Hancock 06 de mayo de 2005 Groton, CT
Lugar, fecha y firma · Bruno Caspar Hancock

(Fdo). Timothy Joseph McDermott 09 de mayo de 2005 Groton, CT
Lugar, fecha y firma · Timothy Joseph McDermott

(Fdo). Ravi Mysore Shanker 09 de mayo de 2005 Groton, CT
Lugar, fecha y firma · Ravi Mysore Shanker

El suscrito KENNETH GREENWOOD, Notario Público de Town de Egham en Surrey, debidamente autorizado bajo juramento por el presente certifico que las firmas del documento precedente son auténticas.

EN FE DE LO CUAL firmo y de mi puño y letra y estampo mi Sello oficial en Town of Egham el 03 de junio de 2005.

Notario Público

Mi comisión es permanente.

(Sello Oficial)

25
28

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de Octubre de 1961)

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

   El presente documento público

2. Fue firmado por: Kenneth Greenwood

3. Que actuó en su calidad de Notario Público

4. Lleva el sello del mencionado Notario Público

   Se certifico

5. En Londres 6. El 06 de junio de 2005

7. Por parte del Principal Secretario de Estado de su Majestad para Asuntos Extranjeros y de la Mancomunidad.

8. Bajo el Número G719249

9. Lleva el Sello de la Oficina de Asuntos Extranjeros y de la Mancomunidad de Londres.

10. Firmado por J. Cooper

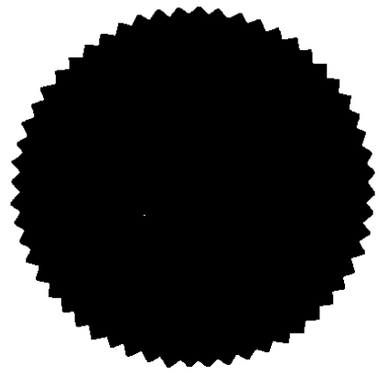
    Secretario de Estado.

I, KENNETH GREENWOOD, Notary Public of the Town of Egham in Surrey, duly admitted and sworn, practising in the said Town,

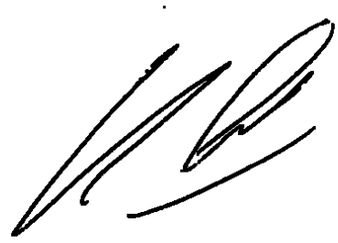
DO HEREBY CERTIFY AND ATTEST:

THAT the signatures set and subscribed at the foot of the hereunto annexed document is a true copy of the original.

IN TESTIMONY WHEREOF I have hereunto set my hand and affixed my Seal of Office in the Town of Egham aforesaid, this 31 **day of** July **Two Thousand and Five**



HORNE ENGALL AND FREEMAN
NOTARY PUBLIC
MY COMMISSION IS PERMANENT



30

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 — Kenneth 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 06 June 2005

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 **G719249**

9. Stamp:
   timbre:

10. Signature: J. Cooper

FOREIGN AND COMMONWEALTH OFFICE LONDON

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. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

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 **DOSAGE FORMS COMPRISING A CETP INHIBITOR AND AN HMG-COA REDUCTASE INHIBITOR** 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

GROTON, CT MY 6205 USA

Bruno Caspar Hancock

Place, date and signature - Bruno Caspar Hancock

GROTON, CT MY 9205 USA

Timothy Joseph McDermott

Place, date and signature - Timothy Joseph McDermott

GROTON, CT MY 9205 USA

Ravi Mysore Shanker

Place, date and signature - Ravi Mysore Shanker

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
8 July 2004 (08.07.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/056359 A1

(51) International Patent Classification[7]: A61K 31/40, 47/38, 9/16, 31/4706

(21) International Application Number: PCT/IB2003/006087

(22) International Filing Date: 12 December 2003 (12.12.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/435,345 20 December 2002 (20.12.2002) 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*): FRIESEN, Dwayne, Thomas [US/US]; Bend Research Inc., 64550 Research Road, Bend, OR 97701 (US). LORENZ, Douglas, Alan [US/US]; Bend Research Inc., 64550 Research Road, Bend, OR 97701 (US). LYON, David, Keith [US/US]; Bend Research Inc., 64550 Research Road, Bend, OR 97701 (US). HANCOCK, Bruno, Caspar [CA/US]; Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). MCDERMOTT, Timothy, Joseph [US/US]; Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). SHANKER, Ravi, Mysore [US/US]; Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).

(74) Agents: LUMB, J., Trevor et al.; c/o SIMPSON, Alison, Urquhart-Dykes & Lord, 30 Welbeck Street, London, W1G 8ER (GB).

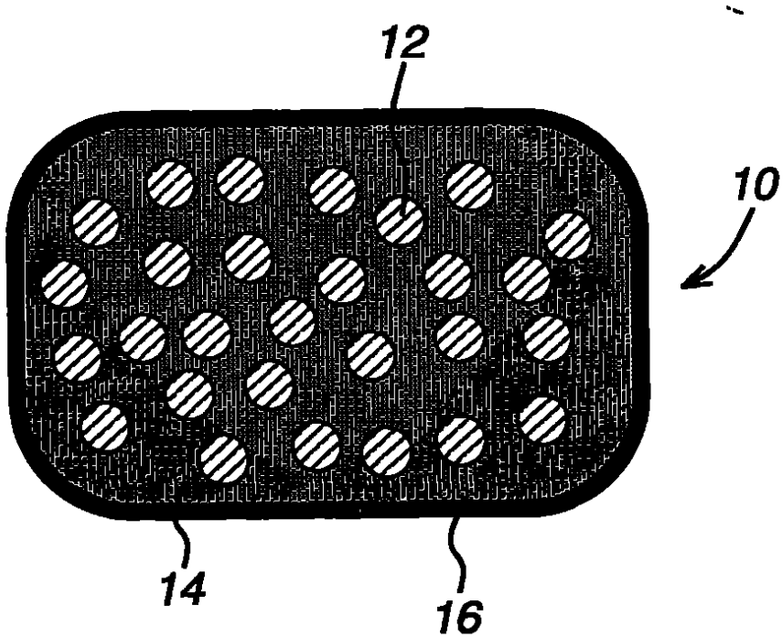
(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM,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

(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (BW, 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*

[Continued on next page]

(54) Title: DOSAGE FORMS COMPRISING A CETP INHIBITOR AND AN HMG-COA REDUCTASE INHIBITOR



(57) Abstract: A dosage form comprises (1) a solid amorphous dispersion comprising a cholesteryl ester transfer protein inhibitor and an acidic concentrationenhancing polymer and (2), an HMG-CoA reductase inhibitor. The solid amorphous dispersion and the HMG-CoA reductase inhibitor are combined in the dosage form so that the solid amorphous dispersion and the HMG-CoA reductase inhibitor are substantially separate from one another in the dosage form.

WO 2004/056359 A1

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.

DOSAGE FORMS COMPRISING A CETP INHIBITOR AND AN HMG-COA REDUCTASE INHIBITOR

Cross-reference to Related Application

This application claims the benefit of priority of provisional Patent Application Serial No. 60/435,345 filed December 20, 2002, which is incorporated herein by reference in its entirety for all purposes.

Background

The present invention relates to 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.

It is well known that inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase (HMG-CoA reductase), an important enzyme catalyzing the intracellular synthesis of cholesterol, will bring about reduced levels of blood cholesterol, especially in terms of the low density lipoprotein form of cholesterol. Therefore, HMG-CoA reductase enzyme inhibitors are considered potentially useful as hypocholesterolemic or hypolipidemic agents.

CETP inhibitors are another class of compounds that are capable of modulating levels of blood cholesterol such as, by raising high density lipoprotein (HDL) cholesterol and lowering LDL cholesterol. CETP inhibitors have extremely low aqueous solubility. Accordingly, CETP inhibitors must be formulated so as to be capable of providing good bioavailability. One method for increasing the bioavailability of a CETP inhibitor is to form a solid amorphous dispersion of the drug and a concentration-enhancing polymer. See, e.g., WO02/11710 A2. For many CETP inhibitors, an acidic concentration-enhancing polymer provides the highest level of enhancement.

It is well known that a combination therapy of a CETP inhibitor and an HMG-CoA reductase inhibitor may be used to treat elevated LDL cholesterol and low HDL cholesterol levels. For example, WO02/13797 A2 relates to pharmaceutical combinations of cholesteryl ester transfer protein inhibitors and atorvastatin. The application discloses that the compounds may be generally administered separately or together, with a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent. The

compounds may be administered individually or together in any conventional oral, parenteral or transdermal dosage form. For oral administration, the composition may take the form of solutions, suspensions, tablets, pills, capsules, powders and the like.

DeNinno et al., U.S. Patent 6,310,075 B1, relates to CETP inhibitors, pharmaceutical compositions containing such inhibitors and the use of such inhibitors. DeNinno et al. disclose a pharmaceutical combination composition comprising a CETP inhibitor and an HMG-CoA reductase inhibitor. DeNinno disclose that the compounds of the invention may be administered in the form of a pharmaceutical composition comprising at least one of the compounds, together with a pharmaceutically acceptable vehicle, diluent, or carrier. For oral administration a pharmaceutical composition can take the form of solutions, suspensions, tablets, pills, capsules, powders and the like. Similarly, DeNinno et al., U.S. Patent No. 6,197,786 B1, disclose pharmaceutical combinations comprising CETP inhibitors and HMG-CoA reductase inhibitors.

WO 00/38722 discloses combinations of CETP inhibitors and HMG-CoA reductase inhibitors for cardiovascular indications. The pharmaceutical compositions include those suitable for oral, rectal, topical, buccal, and parenteral administration. The application discloses solid dosage forms for oral administration including capsules, tablets, pills, powders, gel caps and granules.

Schmeck et al., U.S. Patent No. 5,932,587, disclose another class of CETP inhibitors. Schmeck et al. disclose that the CETP inhibitors may be used in combination with certain HMG-CoA reductase inhibitors such as statins, including atorvastatin.

However, while it is desired to combine the CETP inhibitor and an HMG-CoA reductase inhibitor into a single dosage form, combining a CETP inhibitor and an HMG-CoA reductase inhibitor into a single dosage form presents a number of potential problems. Some HMG-CoA reductase inhibitor compounds are unstable in that they are susceptible to heat, moisture, low pH environment, and light. Some HMG-CoA reductase inhibitors, such as atorvastatin, pravastatin, florastatin, rosuvastatin, and cerivastatin are in the form of hydroxy acids that will degrade to a lactone in an acidic environment. Other HMG-CoA-reductase inhibitors, such as lovastatin and simvastatin, contain substituents that readily degrade in an acidic environment. When packaged in the form of tablets, powders, granules, or within

capsules, the HMG-CoA reductase inhibitor may be further destabilized by contact with the molecular moieties of other components of the dosage form. Since pharmaceutical dosage form components such as binders, diluents, antiadherents, surfactants and the like may adversely interact with the active ingredient compound, a stabilizing means may be required for effective pharmaceutical dosages. For example, U.S. Patent No. 6,126,971 discloses the addition of a stabilizing agent such as calcium carbonate to stabilize the HMG-CoA reductase inhibitor atorvastatin calcium. Nevertheless, the means for stabilizing the HMG-CoA reductase inhibitor must also allow solubilization of the CETP inhibitor.

Accordingly, what is desired is a dosage form containing a CETP inhibitor and an HMG-CoA reductase inhibitor that stabilizes the HMG-CoA reductase inhibitor and that provides good bioavailability for the CETP inhibitor.

Summary of the Invention

The present invention overcomes the drawbacks of the prior art by providing a unitary dosage form comprising (1) a solid amorphous dispersion comprising a CETP inhibitor and an acidic concentration-enhancing polymer and (2) an HMG-CoA reductase inhibitor. The solid amorphous dispersion and HMG-CoA reductase inhibitor are combined in the dosage form so that the solid amorphous dispersion and the HMG-CoA reductase inhibitor are substantially separate from one another in the dosage form.

By "unitary dosage form" is meant a single dosage form containing both the CETP inhibitor and HMG-CoA reductase inhibitor so that, following administration of the unitary dosage form to a use environment, both the CETP inhibitor and HMG-CoA reductase inhibitor are delivered to the use environment. The term "unitary dosage form" includes a single tablet, caplet, pill, capsule, powder, and a kit comprising one or more tablets, caplets, pills, capsules, sachets, powders, or solutions intended to be taken together.

By "substantially separate from one another" is meant that a sufficient amount of the HMG-CoA reductase inhibitor is physically separated from the solid amorphous dispersion so that the acidic concentration-enhancing polymer does not cause an unacceptable level of chemical degradation of the HMG-CoA reductase inhibitor. The HMG-CoA reductase inhibitor thus has improved chemical stability relative to a blended mixture of (1) particles consisting essentially of the solid

amorphous dispersion of the CETP inhibitor and acidic concentration-enhancing polymer alone, and (2) particles consisting essentially of the HMG-CoA reductase inhibitor alone. This improved chemical stability of the HMG-CoA reductase inhibitor is believed to be related primarily to reducing the fraction of HMG-CoA reductase inhibitor molecules that are in contact with the solid amorphous dispersion of CETP inhibitor/acidic concentration-enhancing polymer. As will be described below, there are many ways in which to formulate a unitary dosage form in which the solid amorphous dispersion and the HMG-CoA reductase inhibitor are substantially separate from one anther; that is, the unitary dosage form limits the fraction of HMG-CoA reductase inhibitor molecules that are in contact with the solid amorphous dispersion of the CETP inhibitor and acidic concentration-enhancing polymer.

For some approaches, the separation is macroscopic in nature; that is, the HMG-CoA reductase inhibitor and the solid amorphous dispersion may be, for example, in separate layers of the dosage form so that only those HMG-CoA reductase inhibitor molecules present at the interface of the two layers may be in contact with the solid amorphous dispersion. Further separation between the HMG-CoA reductase inhibitor and the solid amorphous dispersion may be obtained by providing a third layer that separates the two compositions. Alternatively, the unitary dosage form may be in the form of a kit wherein the HMG-CoA reductase inhibitor and solid amorphous dispersion are within separate compartments in the dosage form.

For other approaches, the separation is microscopic in nature; that is, the separation may be due to only one or more intervening molecules. For example, the unitary dosage form may comprise the solid amorphous dispersion and a plurality of relatively large particles or granules comprising the HMG-CoA reductase inhibitor. The HMG-CoA reductase inhibitor molecules located in the interior of the particles or granules are separated from the solid amorphous dispersion by the molecules on the surface of the particles or granules. Alternatively, the solid amorphous dispersion may be in the form of relatively large particles or granules, with molecules of the acidic concentration-enhancing polymer in the solid amorphous dispersion on the interior of the particles or granules being separated from the HMG-CoA reductase inhibitor by the molecules on the surface of the particles or granules. Alternatively, particles or granules of the HMG-CoA reductase inhibitor, particles or granules of the solid amorphous dispersion, or both may be coated with a protective coating, thus

separating the HMG-CoA reductase inhibitor and the solid amorphous dispersion. In any case, the HMG-CoA reductase inhibitor and the solid amorphous dispersion are substantially separated from one another so that the acidic concentration-enhancing polymer does not cause an unacceptable level of chemical degradation of the HMG-CoA reductase inhibitor.

Reference to a "use environment" can either mean *in vivo* fluids, such as the GI tract, subdermal, intranasal, buccal, intrathecal, ocular, intraaural, subcutaneous spaces, vaginal tract, arterial and venous blood vessels, pulmonary tract or intramuscular tissue of an animal, such as a mammal and particularly a human, or the *in vitro* environment of a test solution, such as phosphate buffered saline (PBS) or a Model Fasted Duodenal (MFD) solution. An appropriate PBS solution is an aqueous solution comprising 20 mM sodium phosphate (Na_2HPO_4), 47 mM potassium phosphate (KH_2PO_4), 87 mM NaCl, and 0.2 mM KCl, adjusted to pH 6.5 with NaOH. An appropriate MFD solution is the same PBS solution wherein additionally is present 7.3 mM sodium taurocholic acid and 1.4 mM of 1-palmitoyl-2-oleyl-sn-glycero-3-phosphocholine.

"Administration" to a use environment means, where the *in vivo* use environment is the GI tract, delivery by ingestion or swallowing or other such means to deliver the drugs. One skilled in the art will understand that "administration" to other *in vivo* use environments means contacting the use environment with the composition of the invention using methods known in the art. See for example, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition (2000). Where the use environment is *in vitro*, "administration" refers to placement or delivery of the dosage form to the *in vitro* test medium. Where release of drug into the stomach is not desired but release of the drug in the duodenum or small intestine is desired, the use environment may also be the duodenum or small intestine. In such cases, "introduction" to a use environment is that point in time when the dosage form leaves the stomach and enters the duodenum.

The inventors have found that the bioavailability of CETP inhibitors may be substantially improved by forming a solid amorphous dispersion of the CETP inhibitor and an acidic concentration-enhancing polymer. The administration of the CETP inhibitor in the form of a solid amorphous dispersion containing a concentration-enhancing polymer substantially increases the concentration of dissolved CETP inhibitor in the use environment relative to administration of the

CETP inhibitor in crystalline form. In particular, the use of certain acidic concentration-enhancing polymers has yielded substantial improvements in bioavailability.

However, when an HMG-CoA reductase inhibitor is mixed directly with a solid amorphous dispersion of the CETP inhibitor and acidic concentration-enhancing polymer and then granulated in a tableting formulation, the inventors observe chemical degradation of the HMG-CoA reductase inhibitor that is greater than that observed for the HMC-CoA reductase inhibitor alone. The inventors solved the chemical degradation problem by substantially physically separating the solid amorphous dispersion from the HMG-CoA reductase inhibitor while keeping the dispersion and the HMG-CoA reductase inhibitor in a unitary dosage form. The inventors believe that the chemical degradation was caused by the acidic concentration-enhancing polymer or indirectly by migration of the acid to the surface of the HMG-CoA reductase inhibitor. Surprisingly, the inventors found that the chemical stability of the HMG-CoA reductase inhibitor in the unitary dosage form could be improved by granulating the CETP inhibitor solid amorphous dispersion separately from the HMG-CoA reductase inhibitor. Without wishing to be bound by a particular theory, the inventors believe that when the granules comprising the solid amorphous dispersion and granulation excipients are blended with the HMG-CoA reductase inhibitor and then compressed into a tablet, the solid amorphous dispersion is substantially separated from the HMG-CoA reductase inhibitor, thus stabilizing the HMG-CoA reductase inhibitor. Alternatively, other methods may be used to separate the solid amorphous dispersion from the HMG-CoA reductase inhibitor. In addition, the basic nature of the HMG-CoA reductase inhibitor itself, when, for example, it is a basic salt form, or the presence of one or more basic excipients may be used to shield the HMG-CoA reductase inhibitor from the acidic environment created by the solid amorphous dispersion.

The foregoing and other objectives, features, and advantages of the invention will be more readily understood upon consideration of the following detailed description of the invention, taken in conjunction with the accompanying drawings.

Brief Description of the Drawings

FIGS. 1-8 are schematic drawings of cross sections of exemplary embodiments of dosage forms of the present invention.

Detailed Description of the Present Invention

The present invention combines a CETP inhibitor and an HMG-CoA reductase inhibitor in a unitary dosage form. The CETP inhibitor is in the form of a solid amorphous dispersion comprising an acidic concentration-enhancing polymer. The solid amorphous dispersion is combined with the HMG-CoA reductase inhibitor so that the solid amorphous dispersion and the HMG-CoA reductase inhibitor are substantially separate from one another in the dosage form. Unitary dosage forms, solid amorphous dispersions, drugs, excipients, and methods for forming the dosage forms are discussed in more detail below.

UNITARY DOSAGE FORMS IN WHICH THE CETP INHIBITOR AND HMG-COA REDUCTASE INHIBITOR ARE SUBSTANTIALLY SEPARATE

The unitary dosage forms of the present invention comprise (1) a CETP inhibitor composition comprising a solid amorphous dispersion comprising a CETP inhibitor and an acidic concentration-enhancing polymer, and (2) an HMG-CoA reductase inhibitor composition comprising the HMG-CoA reductase inhibitor. The two compositions are combined such that the solid amorphous dispersion and the HMG-CoA reductase inhibitor are substantially separate from one another in the dosage form. The solid amorphous dispersion and the HMG-CoA reductase inhibitor should be substantially physically separated, so that the acidic concentration-enhancing polymer does not cause unacceptable levels of chemical degradation of the HMG-CoA reductase inhibitor. The resulting unitary dosage form has improved chemical stability when compared to a control dosage form where the solid amorphous dispersion and the HMG-CoA reductase inhibitor are not substantially separate from one another.

The HMG-CoA reductase inhibitor and the acidic concentration-enhancing dispersion polymer are substantially physically separated in the dosage form. This means that the fraction of HMG-CoA reductase inhibitor molecules in contact with the acidic concentration-enhancing polymer in the solid amorphous dispersion is sufficiently small so that the acidic environment generated by the acidic concentration-enhancing polymer does not lead to unacceptable levels of chemical degradation of the HMG-CoA reductase inhibitor. Separation of the HMG-CoA

reductase inhibitor and the acidic concentration-enhancing polymer results in improved chemical stability of the HMG-CoA reductase inhibitor in the dosage form.

Several different methods may be used to separate the solid amorphous dispersion and HMG-CoA reductase inhibitor. In one method, the solid amorphous dispersion is granulated with optional granulation excipients into a CETP inhibitor granulation and then mixed with an HMG-CoA reductase inhibitor composition. When the acidic concentration-enhancing polymer is present in a granule, the amount of acidic concentration-enhancing polymer on the surface of the granule, which can potentially be in contact with the HMG-CoA reductase inhibitor composition, is low due to the decrease in the surface to volume ratio resulting from the use of a large granule compared with a smaller solid amorphous dispersion particle. In addition, the optional granulation excipients reduce the amount of acidic concentration-enhancing polymer on the outside surface of the granule. As a result, when the granules are mixed with an HMG-CoA reductase inhibitor composition, the HMG-CoA reductase inhibitor and the acidic concentration-enhancing polymer are substantially separate, resulting in improved chemical stability of the HMG-CoA reductase inhibitor.

Thus, in one aspect, a unitary dosage form is provided in which the solid amorphous dispersion of the CETP inhibitor and acidic concentration-enhancing polymer is granulated and then mixed with the HMG-CoA reductase inhibitor, shown schematically as dosage form 10 in FIG. 1. Granules 12 comprising the solid amorphous dispersion of the CETP inhibitor and acidic concentration-enhancing polymer and optional granulation excipients are interspersed within the HMG-CoA reductase inhibitor composition 14. The solid amorphous dispersion within the granules are substantially separate from the HMG-CoA reductase inhibitor. Dosage form 10 may optionally be coated with a conventional coating 16.

Alternatively, the HMG-CoA reductase inhibitor may be granulated with optional granulation excipients and mixed with a CETP inhibitor composition. Thus, in another aspect, a unitary dosage form is provided in which the HMG-CoA reductase inhibitor is granulated and then mixed with the solid amorphous dispersion of the CETP inhibitor and acidic concentration-enhancing polymer, shown schematically as dosage form 20 in FIG. 2. Granules 24 comprising the HMG-CoA reductase inhibitor and optional granulation excipients are interspersed within the CETP inhibitor composition 22. The HMG-CoA reductase inhibitor particles in the

granules are substantially separate from the solid amorphous dispersion in the CETP inhibitor composition. Dosage form 20 may optionally be coated with a conventional coating 26.

In another method, the solid amorphous dispersion may be granulated with optional granulation excipients into a CETP inhibitor granulation and the HMG-CoA reductase inhibitor may be granulated with optional granulation excipients into an HMG-CoA reductase inhibitor granulation and the two granulations blended together. Thus, in another aspect, a unitary dosage form comprises a first granulation comprising the solid amorphous dispersion of the CETP inhibitor and the acidic concentration-enhancing polymer mixed with a second granulation comprising the HMG-CoA reductase inhibitor, shown schematically as dosage form 30 in FIG. 3. Here, the CETP inhibitor granulation 32 is mixed with the HMG-CoA reductase inhibitor granulation 34. Surprisingly, the inventors have found that the stability of the HMG-CoA reductase inhibitor may be maintained by mixing the two granulations together. In contrast, granulating the solid amorphous dispersion, HMG-CoA reductase inhibitor, and other excipients all together yields a composition in which the HMG-CoA reductase inhibitor chemically degrades. Dosage form 30 may optionally be coated with a conventional coating 36.

As yet another method, the CETP inhibitor composition comprises a solid amorphous dispersion coated with a material that is not acidic. This composition is mixed with an HMG-CoA reductase inhibitor composition, so as to prevent contact of the solid amorphous dispersion with the HMG-CoA reductase inhibitor. Alternatively, the HMG-CoA reductase inhibitor composition may be coated with a material that is not acidic and then mixed with the CETP inhibitor composition, so as to prevent contact of the solid amorphous dispersion with the HMG-CoA reductase inhibitor. In either case, the coating is sufficiently thick to ensure the HMG-CoA reductase inhibitor and the solid amorphous dispersion are substantially separate, resulting in improved chemical stability.

Thus, in one aspect, a unitary dosage form is provided in which the CETP inhibitor composition comprises a solid amorphous dispersion coated with a coating and blended with the HMG-CoA reductase inhibitor, shown schematically as dosage form 40 in FIG. 4. The solid amorphous dispersion 42 is coated with a coating 45. In one embodiment, the solid amorphous dispersion is coated with a protective coating that is not acidic. The coating substantially separates the solid

amorphous dispersion from the HMG-CoA reductase inhibitor. The coating may be any conventional coating that does not contain acidic groups, or other material that would adversely interact with either the solid amorphous dispersion or the HMG-CoA reductase inhibitor. The coated solid amorphous dispersion is then mixed with the HMG-CoA reductase inhibitor composition 44. Dosage form 40 may optionally be coated with a conventional coating 46.

In another aspect, a unitary dosage form is provided in which the HMG-CoA reductase inhibitor composition comprises an HMG-CoA reductase inhibitor coated with a non-acidic coating. The HMG-CoA reductase inhibitor composition is then blended with the solid amorphous dispersion, shown schematically as dosage form 50 in FIG. 5. The HMG-CoA reductase inhibitor 54 is coated with a coating 55. The coating substantially separates the solid amorphous dispersion from the HMG-CoA reductase inhibitor. The coating may be any conventional coating that does not contain acidic groups, or other material that would adversely interact with either the solid amorphous dispersion or the HMG-CoA reductase inhibitor. The coated HMG-CoA reductase inhibitor is then mixed with the solid amorphous dispersion 52. Dosage form 50 may optionally be coated with a conventional coating 56.

As yet another method, the CETP inhibitor composition and the HMG-CoA reductase inhibitor composition may be formed into separate regions or volumes of the dosage form, such as separate layers. Thus, in one aspect, a unitary dosage form is provided in which the CETP inhibitor composition and the HMG-CoA reductase inhibitor composition are in separate layers or volumes within the dosage form. In one embodiment, the dosage form is a bi-layer tablet, shown schematically as dosage form 60 in FIG. 6. The dosage form 60 has a first layer 62 consisting of the CETP inhibitor composition, and a second layer 64 consisting of the HMG-CoA reductase inhibitor composition. The dosage form 60 may optionally be coated with a conventional coating 66. The layers 62 and 64 may be formed by any conventional method, as described below. By separating the CETP inhibitor composition and the HMG-CoA reductase inhibitor composition into two separate layers, the solid amorphous dispersion and HMG-CoA reductase inhibitor are substantially separate from one another. This results in acceptably low rates of degradation of the HMG-CoA reductase inhibitor.

Another embodiment of a unitary dosage form is a trilayer dosage form having three layers. FIG. 7 shows schematically a trilayer dosage form 70 having layers 72, 74 and 78. One or more of layers 72, 74 and 78 may be the CETP inhibitor composition, and one or more of layers 72, 74, and 78 may be the HMG-CoA reductase inhibitor composition. Trilayer dosage forms may be formed by any conventional method, as described below. Again, by separating the CETP inhibitor composition and the HMG-CoA reductase inhibitor composition into separate layers, the solid amorphous dispersion and HMG-CoA reductase inhibitor are substantially separate from one another, resulting in acceptably low rates of degradation of the HMG-CoA reductase inhibitor. Dosage form 70 may optionally be coated with a conventional coating 76.

In a specific embodiment of the trilayer dosage form 70, layer 78 comprises a non-acidic barrier layer, separating the CETP inhibitor composition 72 from the HMG-CoA reductase inhibitor composition 74. The barrier layer ensures the solid amorphous dispersion and HMG-CoA reductase inhibitor are substantially separate from one another, resulting in acceptably low rates of degradation of the HMG-CoA reductase inhibitor.

In another embodiment (not shown), the unitary dosage form has more than three layers. At least one layer is the CETP inhibitor composition, and at least one layer is the HMG-CoA reductase inhibitor composition. Optionally, at least one of the layers is a non-acidic barrier layer. The layers are arranged so that the solid amorphous dispersion and HMG-CoA reductase inhibitor are substantially separate from one another.

Yet another embodiment of a unitary dosage form is a concentric core dosage form having a central core and an outer layer surrounding the core. FIG. 8 shows schematically a dosage form 80 having a central core 82 and a layer 84 surrounding the core 82. The CETP inhibitor composition may be in the central core 82 with the HMG-CoA reductase inhibitor composition in the surrounding layer 84, or the HMG-CoA reductase inhibitor composition may be in the central core 82 with the CETP inhibitor composition in the surrounding layer 84. By separating the CETP inhibitor composition and the HMG-CoA reductase inhibitor composition into separate volumes, the solid amorphous dispersion and HMG-CoA reductase inhibitor are substantially separate from one another, resulting in acceptably low rates of degradation of the HMG-CoA reductase inhibitor. The central core may optionally be

coated with a non-acidic protective coating to ensure the solid amorphous dispersion and HMG-CoA reductase inhibitor are substantially separate from one another. Dosage form 80 may optionally be coated with a conventional coating 86.

The unitary dosage form may be in the form of a tablet, caplet, pill, capsule, powder or other dosage form known in the art. In one embodiment, the CETP inhibitor composition and HMG-CoA reductase inhibitor composition are blended together and then compressed to form a tablet, caplet, pill, or other dosage forms formed by compression forces known in the art. Examples of suitable tablets are shown in FIGS. 1-8.

Yet another embodiment of the unitary dosage form is a capsule. The CETP inhibitor composition and the HMG-CoA reductase inhibitor composition are mixed and placed into a suitable capsule, such as a hard gelatin capsule or a soft gelatin capsule, well known in the art (see, for example, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, (18th ed. 1990)). The compositions are formed such that the solid amorphous dispersion and the HMG-CoA reductase inhibitor are substantially separate in the dosage form. In one embodiment, the CETP inhibitor composition is first granulated and then mixed with the HMG-CoA reductase inhibitor composition and the mixture placed into a capsule. In another embodiment, the HMG-CoA reductase inhibitor composition is first granulated and then mixed with the CETP inhibitor composition and the mixture placed into a capsule. In yet another embodiment, the CETP inhibitor composition is granulated and mixed with a granulation of the HMG-CoA reductase inhibitor composition. In still another embodiment, the CETP inhibitor composition comprises a solid amorphous dispersion that has been coated with a protective coating. The coated solid amorphous dispersion is then mixed with the HMG-CoA reductase inhibitor composition and the mixture placed into a capsule. In yet another embodiment, the HMG-CoA reductase inhibitor composition comprises coated HMG-CoA reductase inhibitor particles. The coated particles are mixed with the CETP inhibitor composition and the mixture placed into a capsule. In yet another embodiment, the HMG-CoA reductase inhibitor composition comprises a compressed tablet comprising the HMG-CoA reductase inhibitor and optional excipients. The HMG-CoA reductase inhibitor tablet is placed into a capsule with a CETP inhibitor composition. In yet another embodiment, the CETP inhibitor composition comprises a compressed tablet comprising the solid amorphous dispersion and optional excipients. The CETP

inhibitor tablet is placed into a capsule with an HMG-CoA reductase inhibitor composition.

Yet another embodiment of the unitary dosage form is a powder, often referred to in the art as a sachet or oral powder for constitution (OPC). The CETP inhibitor composition and the HMG-CoA reductase inhibitor composition are mixed and placed into a suitable container, such as a pouch, bottle, box, bag, or other container known in the art. The compositions are formed such that the solid amorphous dispersion and the HMG-CoA reductase inhibitor are substantially separate in the dosage form, as described above. The powder dosage form can then be taken dry or mixed with a liquid to form a paste, suspension or slurry prior to dosing.

Yet another embodiment of the unitary dosage form is a kit comprising two separate compositions: (1) one containing the solid amorphous dispersion comprising a CETP inhibitor and an acidic concentration-enhancing polymer, and (2) one containing the HMG-CoA reductase inhibitor. The kit is designed such that the HMG-CoA reductase inhibitor and the solid amorphous dispersion are substantially separate. The kit includes 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.

CHEMICAL STABILITY

Dosage forms in which the solid amorphous dispersion and HMG-CoA reductase inhibitor are substantially separate from one another exhibit acceptably low rates of degradation of the HMG-CoA reductase inhibitor in the dosage form. The compositions and dosage forms of the present invention provide improved chemical stability of the HMG-CoA reductase inhibitor relative to a control composition consisting of an equivalent quantity of the solid amorphous dispersion and HMG-CoA reductase inhibitor wherein the solid amorphous dispersion and the HMG-CoA reductase inhibitor is not substantially separate, as described in detail below.

In general, degradation of the HMG-CoA reductase inhibitor may be measured using any conventional method for measuring the potency or purity of drug in a pharmaceutical composition. For example, the amount of active HMG-CoA reductase inhibitor present in a composition may be initially measured using high-

performance liquid chromatography (HPLC) or other analytical techniques well known in the art. Alternatively, the amount of HMG-CoA reductase inhibitor initially present may be calculated from the amount of drug present in the composition. The potency of the composition is then measured after storage at controlled temperature and humidity conditions for an appropriate period of time. A decrease in potency indicates that a chemical reaction has occurred, leading to a decrease in the amount of active drug present in the composition, and is an indication of poor chemical stability.

An alternative method used to evaluate chemical stability is to analyze the rate of increase in the amount of drug degradant(s) in the composition, which would indicate reaction of the HMG-CoA reductase inhibitor. An HPLC or other analytical technique may be used to determine the concentration of drug degradant(s) in a composition. The amount of the degradant(s) is measured before and after storage under controlled storage conditions. The amount of increase in the drug degradant(s) may be used to determine the amount of decrease in "percent drug purity," defined as 100 times the total amount of drug present divided by the amount of drug initially present. Thus, percent drug purity may be calculated as follows:

$$percent\ drug\ purity = 100 \times \left(\frac{total\ drug\ present}{drug\ initially\ present} \right)$$

When the drug purity is calculated from the total amount of impurities, percent drug purity may be calculated by assuming that the drug initially present, given in wt%, is equal to 100 wt% minus the wt% of total initial impurities, and that total drug present is equal to 100 wt% minus the wt% of total impurities after storage, that is, at some later time. This method of calculating percent drug purity is by the formula:

$$percent\ drug\ purity = 100 \times \left[1 - \left(\frac{total\ impurities}{drug\ initially\ present} \right) \right]$$

The rate at which drug degradation occurs is generally dependent on the storage conditions. The HMG-CoA reductase inhibitor, when formulated in a

composition of the present invention, should be stable at ambient temperature and humidity conditions (*e.g.*, 20% to 60% relative humidity (RH)) for long periods of time, such as months or years. However, to expedite testing, the storage conditions may employ elevated temperature and/or humidity to simulate longer storage times at ambient conditions. The storage time may vary from a few days to weeks or months, depending on the reactivity of the drug and the storage conditions.

A "degree of degradation" of drug following storage may be determined by subtracting the final percent drug purity (determined either by measuring the decrease in drug present or the increase in drug impurities present) from the initial percent drug purity. For example, a sample of composition initially containing 100 mg HMG-CoA reductase inhibitor and having no measurable impurities would have an initial percent drug purity of 100 wt%. If, after storage, the amount of HMG-CoA reductase inhibitor in the sample decreases to 95 mg, the final percent drug purity would be 95 wt% and the degree of degradation would be 100 wt% less 95 wt%, or 5 wt%. Alternatively, if 100 mg of HMG-CoA reductase inhibitor were found to initially have 1 mg of impurities present, it would have an initial percent drug purity of 99 wt%. If, after storage, the total impurities present had increased to 6 wt%, the final percent drug purity would be 94 wt% and the degree of degradation would be 99 wt% less 94 wt%, or 5 wt%.

Alternatively, degree of degradation can be determined by subtracting the amount of one or more specific drug degradants initially present from the amount of that specific degradant present after storage. Such a measure is useful where there are several drug degradants, of which only one or a few is of concern. For example, if an HMG-CoA reductase inhibitor initially contained a specific degradant at a concentration of 1 wt% and after storage the concentration of that degradant was 6 wt%, the degree of degradation would be 6 wt% less 1 wt%, or 5 wt%.

A relative degree of improvement in chemical stability of the HMG-CoA reductase inhibitor in a test composition may be determined by taking the ratio of the degree of degradation of the HMG-CoA reductase inhibitor in a control composition and the degree of degradation of the HMG-CoA reductase inhibitor in a test composition under the same storage conditions for the same storage time period. The test composition is simply the composition of the solid amorphous dispersion of

the CETP inhibitor and acidic concentration-enhancing polymer, the HMG-CoA reductase inhibitor, and optional additional excipients, in which the unitary dosage form is prepared so that the solid amorphous dispersion and the HMG-CoA reductase inhibitor are substantially separate from one another. The control composition is simply the same amount of the solid amorphous dispersion of the CETP inhibitor and acidic concentration-enhancing polymer, the HMG-CoA reductase inhibitor, and optional additional excipients, in which the solid amorphous dispersion, HMG-CoA reductase inhibitor and optional additional excipients are blended together in a single step and then compressed to form a slug. The slug may be milled to a smaller granule to ease testing of the control composition. For example, where the degree of degradation of the HMG-CoA reductase inhibitor in a test composition is 1 wt%, and the degree of degradation of the HMG-CoA reductase inhibitor in a control composition is 5 wt%, the relative degree of improvement is 5 wt%/1 wt% equals 5.0. For compositions and dosage forms in which the HMG-CoA reductase inhibitor and solid amorphous dispersion are substantially separate from one another, the relative degree of improvement is at least 1.1. Preferably, the relative degree of improvement is at least 1.25, more preferably at least 2.0, and even more preferably at least 3.0, more preferably at least 5.0. In fact, some compositions of the present invention may achieve a relative degree of improvement greater than 20.

The particular storage conditions and time of storage may be chosen as convenient depending on the degree of acid-sensitivity of the HMG-CoA reductase inhibitor, the particular acidic concentration-enhancing polymer used in the solid amorphous dispersion, and the ratio of HMG-CoA reductase inhibitor to polymer in the composition. Where the HMG-CoA reductase inhibitor is particularly acid-sensitive, or where the composition has a low ratio of HMG-CoA reductase inhibitor to polymer, then shorter storage time periods may be used. Where the rate of degradation is linear, the relative degree of improvement will be independent of the storage time. However, where the rate of degradation is non-linear under controlled storage conditions, the stability test used to compare the test composition with the control composition is preferably chosen such that the degree of degradation is sufficiently large that it may be accurately measured. Typically, the time period is chosen so as to observe a degree of degradation in the control composition of at least 0.1 wt% to 0.2 wt%. However, the time period is not so long that the ratio of HMG-CoA reductase inhibitor to polymer changes substantially. Typically, the time

period is such that the observed degree of degradation for the test composition is less than 50 wt% and preferably less than 20 wt%. When rate of degradation in the control composition is relatively slow, the test is preferably conducted over a long enough period of time under controlled storage conditions to allow a meaningful comparison of the stability of the test composition with the control composition.

A stability test which may be used to test whether a composition or dosage form meets the chemical stability criteria described above is storage of the test dispersion and the control dispersion for six months at 40°C and 75% relative humidity (RH) or for 3 months at 50□C and 75% RH. A relative degree of improvement may become apparent within a shorter time, such as three to five days, and shorter storage times may be used for some very acid-sensitive HMG-CoA reductase inhibitors. When comparing dispersions under storage conditions that approximate ambient conditions, *e.g.*, 30°C and 60% RH, the storage period may need to be several months or up to two years.

In addition, it is preferred that the compositions comprising an HMG-CoA reductase inhibitor and a solid amorphous dispersion result in chemical stability such that the HMG-CoA reductase inhibitor has a degree of degradation of less than about 5 wt%, more preferably less than about 2 wt%, even more preferably less than about 0.5 wt%, and most preferably less than about 0.1 wt% when stored at 40°C and 75% RH for six months, or less than about 5 wt%, more preferably less than about 2 wt%, even more preferably less than about 0.5 wt%, and more preferably less than about 0.1 wt%, when stored at 30°C and 60% RH for one year. Nevertheless, the compositions of the present invention may have a degree of degradation that is much greater than the preferred values, so long as the solid amorphous dispersion achieves the degree of improvement relative to a control composition as described above.

CHOLESTERYL ESTER TRANSFER PROTEIN INHIBITORS

The CETP inhibitor may be any compound capable of inhibiting the cholesteryl ester transfer protein. Solid amorphous dispersions are particularly useful for CETP inhibitors that have sufficiently low aqueous solubility, low bioavailability or slow rate of absorption such that it is desirable to increase their concentration in an aqueous environment of use. The CETP inhibitor is typically "sparingly water-

soluble," which means that the CETP inhibitor has a minimum aqueous solubility of less than about 1 to 2 mg/mL at any physiologically relevant pH (*e.g.*, pH 1-8) and at about 22°C. Many CETP inhibitors are "substantially water-insoluble," which means that the CETP inhibitor has a minimum aqueous solubility of less than about 0.01 mg/mL (or 10 µg/ml) at any physiologically relevant pH (*e.g.*, pH 1-8) and at about 22°C. (Unless otherwise specified, reference to aqueous solubility herein and in the claims is determined at about 22°C.) Compositions of the present invention find greater utility as the solubility of the CETP inhibitors decreases, and thus are preferred for CETP inhibitors with solubilities less than about 10 µg/mL, and even more preferred for CETP inhibitors with solubilities less than about 1 µg/mL. Many CETP inhibitors have even lower solubilities (some even less than 0.1 µg/mL), and require dramatic concentration enhancement to be sufficiently bioavailable upon oral dosing for effective plasma concentrations to be reached at practical doses.

In general, the CETP inhibitor has a dose-to-aqueous solubility ratio greater than about 100 mL, where the solubility (mg/mL) is the minimum value observed in any physiologically relevant aqueous solution (*e.g.*, those with pH values from 1 to 8) including USP simulated gastric and intestinal buffers, and dose is in mg. Compositions of the present invention, as mentioned above, find greater utility as the solubility of the CETP inhibitor decreases and the dose increases. Thus, the compositions are preferred as the dose-to-solubility ratio increases, and thus are preferred for dose-to-solubility ratios greater than 1000 mL, and more preferred for dose-to-solubility ratios greater than about 5000 ml. The dose-to-solubility ratio may be determined by dividing the dose (in mg) by the aqueous solubility (in mg/ml).

Oral delivery of many CETP inhibitors is particularly difficult because their aqueous solubility is usually extremely low, typically being less than 2 µg/ml, often being less than 0.1 µg/ml. Such low solubilities are a direct consequence of the particular structural characteristics of species that bind to CETP and thus act as CETP inhibitors. This low solubility is primarily due to the hydrophobic nature of CETP inhibitors. Log P, defined as the base 10 logarithm of the ratio of the drug solubility in octanol to the drug solubility in water, is a widely accepted measure of hydrophobicity. Log P may be measured experimentally or calculated using methods known in the art. Calculated Log P values are often referred to by the calculation method, such as Alog P, Clog P, and Mlog P. In general, Log P values for CETP

inhibitors are greater than 4 and are often greater than 5. Thus, the hydrophobic and insoluble nature of CETP inhibitors as a class pose a particular challenge for oral delivery. Achieving therapeutic drug levels in the blood by oral dosing of practical quantities of drug generally requires a large enhancement in drug concentrations in the gastrointestinal fluid and a resulting large enhancement in bioavailability. Such enhancements in drug concentration in gastrointestinal fluid typically need to be at least about 10-fold and often at least about 50-fold or even at least about 200-fold to achieve desired blood levels. Surprisingly, the solid amorphous dispersions of the present invention have proven to have the required large enhancements in drug concentration and bioavailability.

In contrast to conventional wisdom, the relative degree of enhancement in aqueous concentration and bioavailability provided by the solid amorphous dispersions generally improves for CETP inhibitors as solubility decreases and hydrophobicity increases. In fact, the inventors have recognized a subclass of these CETP inhibitors that are essentially aqueous insoluble, highly hydrophobic, and are characterized by a set of physical properties. This subclass exhibits dramatic enhancements in aqueous concentration and bioavailability when formulated using a solid amorphous dispersion.

The first property of this subclass of essentially insoluble, hydrophobic CETP inhibitors is extremely low aqueous solubility. By extremely low aqueous solubility is meant that the minimum aqueous solubility at physiologically relevant pH (pH of 1 to 8) is less than about 10 μg/ml and preferably less than about 1 μg/ml.

A second property is a very high dose-to-solubility ratio. Extremely low solubility often leads to poor or slow absorption of the drug from the fluid of the gastrointestinal tract, when the drug is dosed orally in a conventional manner. For extremely low solubility drugs, poor absorption generally becomes progressively more difficult as the dose (mass of drug given orally) increases. Thus, a second property of this subclass of essentially insoluble, hydrophobic CETP inhibitors is a very high dose (in mg) to solubility (in mg/ml) ratio (ml). By "very high dose-to-solubility ratio" is meant that the dose-to-solubility ratio has a value of at least 1000 ml, and preferably at least 5,000 ml, and more preferably at least 10,000 ml.

A third property of this subclass of essentially insoluble, hydrophobic CETP inhibitors is that they are extremely hydrophobic. By extremely hydrophobic is

meant that the Log P value of the drug, has a value of at least 4.0, preferably a value of at least 5.0, and more preferably a value of at least 5.5.

A fourth property of this subclass of essentially insoluble CETP inhibitors is that they have a low melting point. Generally, drugs of this subclass will have a melting point of about 150°C or less, and preferably about 140°C or less.

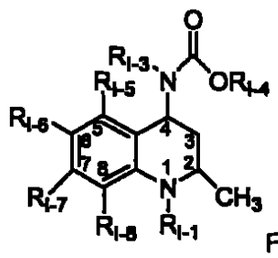
Primarily, as a consequence of some or all of these four properties, CETP inhibitors of this subclass typically have very low absolute bioavailabilities. Specifically, the absolute bioavailability of drugs in this subclass when dosed orally in their undispersed state is less than about 10% and more often less than about 5%.

For this subclass of CETP inhibitors, the CETP inhibitor, when dispersed in the solid amorphous dispersion, should be at least substantially amorphous, and more preferably is almost completely amorphous, as described below. In addition, the solid amorphous dispersion should be substantially homogeneous. As discussed below, such dispersions may be made by mechanical processes, such as milling and extrusion; melt processes, such as fusion, melt-extrusion, and melt-congealing; and solvent processes, such as non-solvent precipitation, spray coating, and spray-drying. When prepared in this fashion, this class of essentially insoluble, hydrophobic CETP inhibitors often exhibits dramatic enhancements in aqueous concentration in the use environment and in bioavailability when dosed orally. While the degree of enhancement will depend on the particular concentration-enhancing polymer, when preferred concentration-enhancing polymers are used (as discussed below), such compositions may provide a maximum drug concentration (MDC) in an aqueous use environment that is at least about 50-fold, and preferably at least about 200-fold, the equilibrium concentration of a control composition comprising an equivalent quantity of the essentially insoluble, hydrophobic CETP inhibitor but free from the concentration-enhancing polymer. Likewise, the compositions also display in an aqueous use environment an area under the concentration versus time curve (AUC), for any period of at least 90 minutes between the time of introduction into the use environment and about 270 minutes following introduction into the use environment that is at least about 25-fold, and preferably at least about 100-fold, that of the control composition comprising an equivalent quantity of drug but free from the concentration-enhancing polymer.

In the following, by "pharmaceutically acceptable forms" thereof is meant any pharmaceutically acceptable derivative or variation, including

stereoisomers, stereoisomer mixtures, enantiomers, solvates, hydrates, isomorphs, polymorphs, salt forms and prodrugs.

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 forms thereof;

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

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

X_I is -O-Y_I, -S-Y_I, -N(H)-Y_I or -N-$(Y_I)_2$;

wherein Y_I for each occurrence is independently Z_I 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_I;

wherein Z_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 Z_I 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_{I-3} is hydrogen or Q_I;

wherein Q_I 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_I;

wherein V_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 V_I 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_{I-4} is Q_{I-1} or V_{I-1}

wherein Q_{I-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_{I-1};

wherein V_{I-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_{I-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 are disclosed in commonly assigned U.S. Patent No. 6,140,342, the complete disclosure of which is herein incorporated by reference.

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-

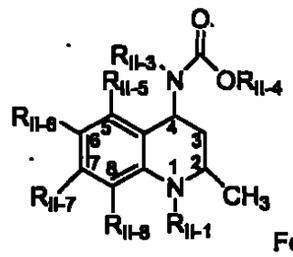
54
58

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;

[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 forms thereof;

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_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 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_8)alkyl, (C_2-C_8)alkenyl, hydroxy, (C_1-C_8)alkoxy, (C_1-C_4)alkylthio, amino, nitro, cyano, oxo, carboxamoyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_8) alkylcarboxamoyl, carboxy, (C_1-C_8)alkyloxycarbonyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_8)alkylamino wherein said (C_1-C_8)alkyl or (C_2-C_8)alkenyl substituent is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with 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 or said (C_1-C_8)alkyl or (C_2-C_8)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_8)alkyl, (C_1-C_8)alkoxy, amino, nitro, cyano, (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-substituted with oxo, said (C_1-C_8)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;

57
81

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 are disclosed in commonly assigned U.S. Patent No. 6,147,090, the complete disclosure of which is herein incorporated by reference.

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

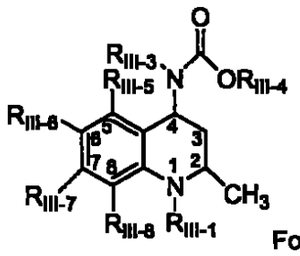
[2R,4S] 4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-6,7-diethyl-2-methyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester;

[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.

[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 IIII



Formula III

and pharmaceutically acceptable forms thereof;

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-

$(C_1$-$C_8)$alkylamino, said $(C_1$-$C_8)$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, $(C_1$-$C_8)$alkyl, $(C_2$-$C_8)$alkenyl, hydroxy, $(C_1$-$C_8)$alkoxy, $(C_1$-$C_4)$alkylthio, amino, nitro, cyano, oxo, carboxamoyl, mono-N- or di-N,N-$(C_1$-$C_8)$ alkylcarboxamoyl, carboxy, $(C_1$-$C_8)$alkyloxycarbonyl, mono-N- or di-N,N-$(C_1$-$C_8)$alkylamino wherein said $(C_1$-$C_8)$alkyl or $(C_2$-$C_8)$alkenyl substituent is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with 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 or said $(C_1$-$C_8)$alkyl or $(C_2$-$C_8)$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 are disclosed in commonly assigned pending U.S. Patent No. 6,147,089, the complete disclosure of which is herein incorporated by reference.

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;

C1
65

[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 ethylester;

[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;

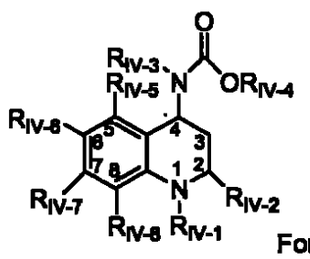
[2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-methyl-3,4,6,8-tetrahydro-2H-furo[3,4-g]quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester;

[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 forms thereof;

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-

64
68

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_8)alkyl, (C_1-C_4)alkylsulfonyl, (C_2-C_8)alkenyl, 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 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; 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 are disclosed in commonly assigned U.S. Patent No. 6,197,786, the complete disclosure of which is herein incorporated by reference.

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;

66
70

[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;

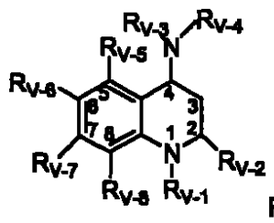
[2S,4S] 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-cyclopropyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester;

[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.

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 forms thereof;

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 are disclosed in commonly assigned U.S. Patent No. 6,140,343, the complete disclosure of which is herein incorporated by reference.

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;

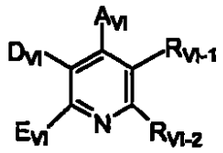
[2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-formyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester;

[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



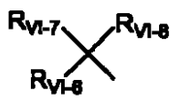
Formula VI

and pharmaceutically acceptable forms thereof;

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 $-NR_{VI-3}R_{VI-4}$, 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 $R_{VI-9}-T_{VI}-V_{VI}-X_{VI}$, wherein

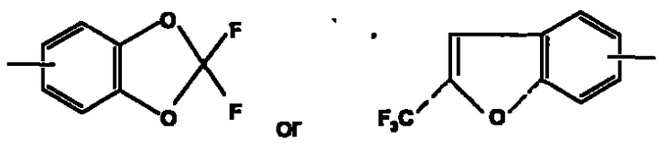
R_{VI-5}, R_{VI-6} and R_{VI-9} denote, independently from one another, a cycloalkyl containing 3 to 6 carbon atoms, or an aryl containing 6 to 10 carbon atom or a 5- to 7-membered, optionally benzo-condensed, saturated or unsaturated; mono-, bi- or tricyclic heterocycle containing up to 4 heteroatoms 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 heteoatoms from the series of S, N

and/or O, and/or in the form of a group according to the formula $-OR_{VI-10}$, $-SR_{VI-11}$, $-SO_2R_{VI-12}$ or $-NR_{VI-13}R_{VI-14}$, 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,

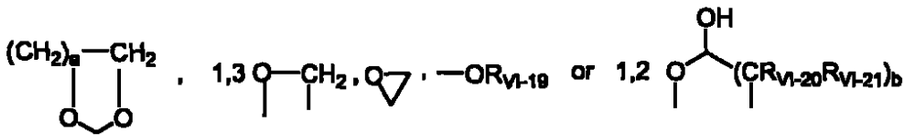
74
78

V_{VI} denotes an oxygen or sulfur atom or an $-NR_{VI-18}$ 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 $-OR_{VI-22}$, wherein

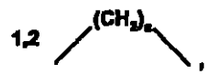
R_{VI-22} denotes a straight-chain or branched acyl containing up to 4 carbon atoms or benzyl, or

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



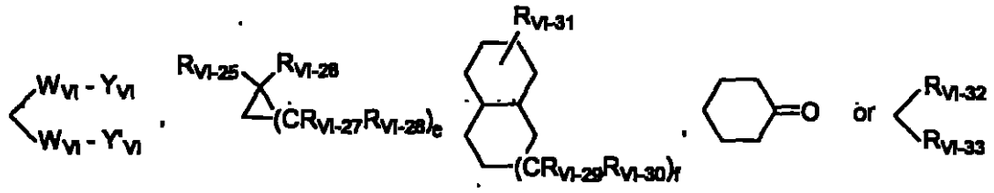
$-SO_2-C_6H_5$, $-(CO)_dNR_{VI-23}R_{VI-24}$ or =O,

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,

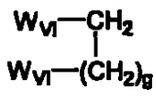
e is a number equaling 1, 2, 3, 4, 5, 6 or 7,

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 $-NR_{VI-34}$, 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 are disclosed in European Patent Application No. EP 818448 A1, the complete disclosure of which is herein incorporated by reference.

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;

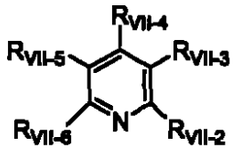
[5-(t-butyldimethylsilanyloxy)-2-cyclopentyl-4-(4-fluorophenyl)-7,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-yl]-(4-trifluoromethylphenyl)-methanone;

[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;

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

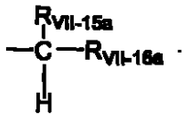


Formula VII

and pharmaceutically acceptable forms 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



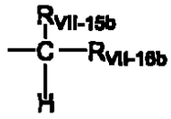
wherein $R_{VII-16a}$ is selected from the group consisting of hydroxy, hydrogen, halogen, alkylthio, alkenylthio, alkynylthio, arylthio, heteroarylthio, heterocyclylthio, alkoxy, alkenoxy, alkynoxy, aryloxy, heteroaryloxy and heterocyclyloxy, and

$R_{VII-16a}$ 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, hetereoarylalkenyl, 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, heterocyclythioalkenyl, 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;

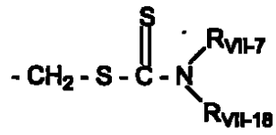
R_{VII-5} is selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, haloalkyl, haloalkenyl, haloalkynyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, alkoxy, alkenoxy, alkynoxy, aryloxy, heteroaryloxy, heterocyclyloxy, alkylcarbonyloxyalkyl, alkenylcarbonyloxyalkyl, 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;

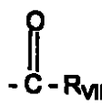


wherein $R_{VII-15b}$ is selected from the group consisting of hydroxy, hydrogen, halogen, alkylthio, alkenylthio, alkynylthio, arylthio, heteroarylthio, heterocyclylthio, alkoxy, alkenoxy, alkynoxy, aryloxy, heteroaryloxy, heterocyclyloxy, aroyloxy, and alkylsulfonyloxy, and

$R_{VII-16b}$ 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;



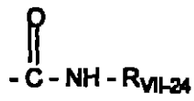
wherein R_{VII-19} is selected from the group consisting of alkyl, cycloalkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, $-SR_{VII-20}$, $-OR_{VII-21}$, and $-R_{VII-22}CO_2R_{VII-23}$, wherein

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

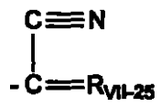
R_{VII-21} is selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, and heterocyclyl,

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

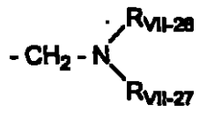
R_{VII-23} is selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, and heterocyclyl;



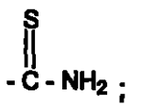
wherein R_{VII-24} is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, cycloalkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, aralkyl, aralkenyl, and aralkynyl;

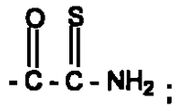


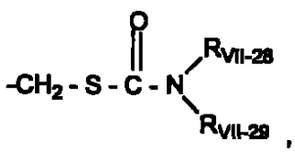
wherein R_{VII-25} is heterocyclylidenyl;



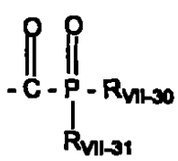
wherein R_{VII-26} and R_{VII-27} are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, cycloalkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, and heterocyclyl;



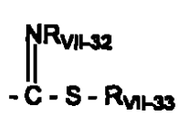




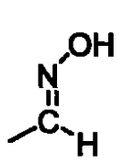
wherein R_{VII-28} and R_{VII-29} are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, cycloalkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, and heterocyclyl;

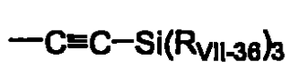


wherein R_{VII-30} and R_{VII-31} are independently alkoxy, alkenoxy, alkynoxy, aryloxy, heteroaryloxy, and heterocyclyloxy; and

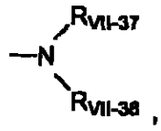


wherein R_{VII-32} and R_{VII-33} are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, cycloalkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, and heterocyclyl;

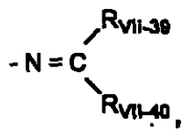




wherein R_{VII-38} is selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, aryl, heteroaryl and heterocyclyl;



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;

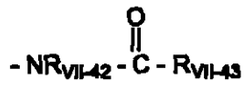


wherein R_{VII-39} is selected from the group consisting of hydrogen, alkoxy, alkenoxy, alkynoxy, aryloxy, heteroaryloxy, heterocyclyloxy, alkylthio, alkenylthio, alkynylthio, arylthio, heteroarylthio and heterocyclylthio, and

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;

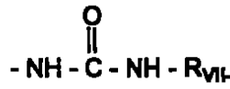
$$-N=R_{VII-41},$$

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;

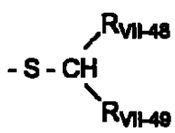
- N = S = O;
- N = C = S;
- N = C = O;
- N_3;
- SR_{VII-45}

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 $-CH_2R_{VII-47}$,

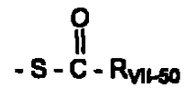
wherein R_{VII-46} is selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl and heterocyclyl, and

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

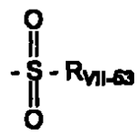
R_{VII-49} is selected from the group consisting of alkoxy, alkenoxy, alkynoxy, aryloxy, heteroaryloxy, heterocyclyloxy, haloalkyl, haloalkenyl, haloalkynyl, haloaryl, haloheteroaryl and haloheterocyclyl;



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

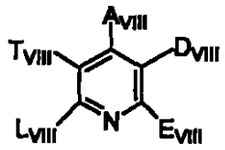
provided that when R_{VII-4} is aryl, heteroaryl or heterocyclyl, and one of R_{VII-2} and R_{VII-6} is trifluoromethyl, then the other of R_{VII-2} and R_{VII-6} is difluoromethyl.

Compounds of Formula VII are disclosed in WO 9941237-A1, the complete disclosure of which is incorporated by reference.

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

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 pyridines and biphenyls having the Formula VIII



Formula VIII

and pharmaceutically acceptable forms 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

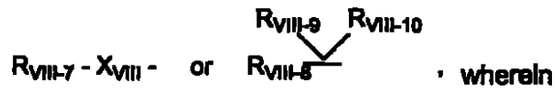
E_{VIII} stands for straight-chain or branched alkyl with up to 8 carbon atoms, or stands for aryl with 6 to 10 carbon atoms, which is optionally substituted up to 3 times in an identical manner or differently by halogen, hydroxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, or by straight-chain or branched alkyl,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



, 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

87
91

$R_{VIII-11}$ 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

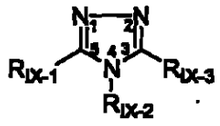
$-NR_{VIII-13}R_{VIII-14}$, wherein

$R_{VIII-13}$ 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 WO 9804528, the complete disclosure of which is incorporated by reference.

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

and pharmaceutically acceptable forms 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 -SH.

Compounds of Formula IX are disclosed in WO 9914204, the complete disclosure of which is incorporated by reference.

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;

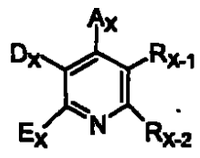
2,4-dihydro-4-(3-methoxyphenyl)-5-tetradecyl-3H-1,2,4-triazole-3-thione;

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

N-oxides of said compounds, and pharmaceutically acceptable forms thereof;

In which

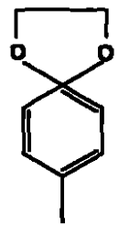
A_X represents cycloalkyl with 3 to 8 carbon atoms or a 5- to 7-membered, saturated, partially saturated or unsaturated, optionally benzo-condensed heterocyclic ring containing up to 3 heteroatoms from the series comprising S, N and/or O, that in case of a saturated heterocyclic ring is bonded to a nitrogen 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 $-NR_{X-3}R_{X-4}$,

In which

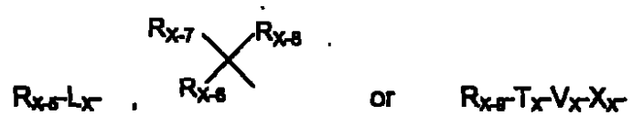
R_{X-3} and R_{X-4} are identical or different and denote hydrogen, phenyl or straight-chain or branched alkyl having up to 6 carbon atoms,

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



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

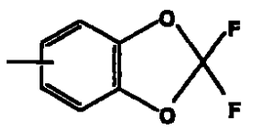
In which

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,

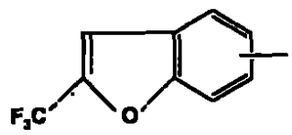
R_{X-13} and R_{X-14} are identical or different and have the meaning of R_{X-3} and R_{X-4} indicated above,

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

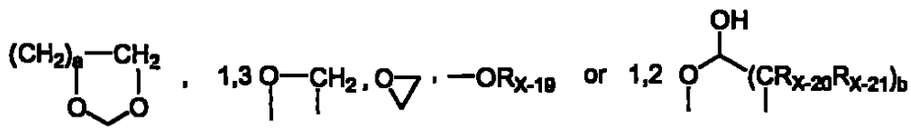
T_X or X_X denotes a bond,

V_X represents an oxygen or sulfur atom or an $-NR_{X-18}$-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 $-OR_{X-22}$,

in which

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

or

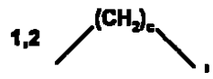
R_{X-19} denotes straight chain or branched acyl with up to 20 carbon atoms or benzoyl , that is optionally substituted by halogen , trifluoromethyl, nitro or trifluoromethoxy, or it denotes straight chain or branched fluoroacyl with up to 8 carbon atoms and 9 fluorine atoms,

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 triflouromethyl, 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



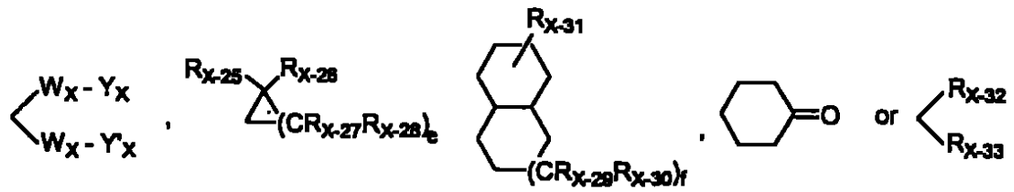
$-SO_2-C_6H_5$, $-(CO)_dNR_{X-23}R_{X-24}$ or =O,

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,

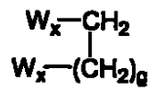
R_{X-25}, R_{X-26}, R_{X-27}, R_{X-28}, R_{X-29}, R_{X-30} and R_{X-31} are identical or different and denote hydrogen, trifluoromethyl, phenyl, halogen or straight chain or branched alkyl or alkoxy with up to 6 carbon atoms each,

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 π-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 are disclosed in WO 9914215, the complete disclosure of which is incorporated by reference.

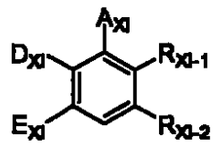
In a preferred embodiment, the CETP inhibitor is selected from the following compounds of Formula X:

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 compounds having the Formula XI



Formula XI

and pharmaceutically acceptable forms thereof, in which

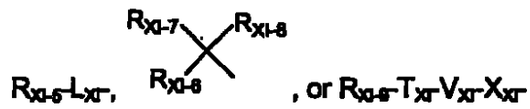
A_{XI} stands for cycloalkyl with 3 to 8 carbon atoms, or stands for aryl with 6 to 10 carbon atoms, or stands for a 5- to 7-membered, saturated, partially unsaturated or unsaturated, possibly benzocondensated, heterocycle with up to 4 heteroatoms from the series S, N and/or O, where aryl and the heterocyclic 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



$R_{XI-5}-L_{XI}-$, , or $R_{XI-8}-T_{XI}-V_{XI}-X_{XI}-$

in which

R_{XI-5}, R_{XI-6} and R_{XI-8}, 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 substituted- in the case of the nitrogen-containing rings also via the N-function-up 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 $-NR_{XI-13}R_{XI-14}$,

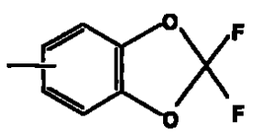
in which

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,

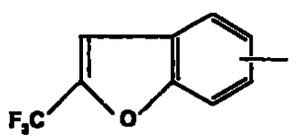
R_{XI-13} and R_{XI-14} are identical or different and have the meaning given above for R_{XI-3} and R_{XI-4},

or

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



or



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

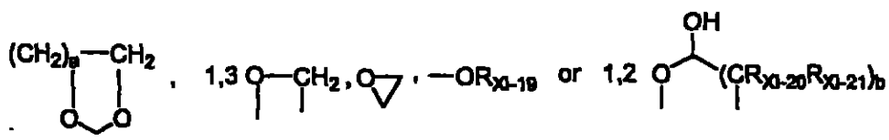
T_{XI} and X_{XI} denotes a bond,

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,

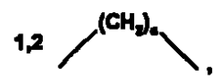
or

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



,

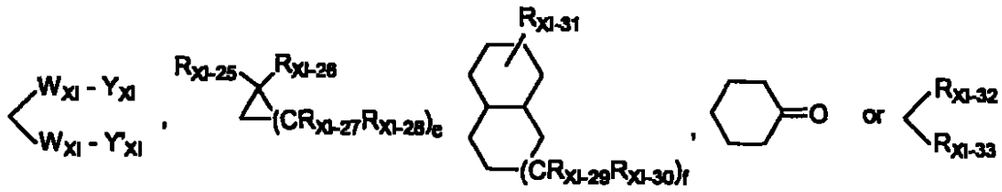
$-SO_2-C_6H_5$, $-(CO)_dNR_{XI-23}R_{XI-24}$ or =O,

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,

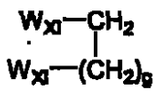
R_{XI-25}, R_{XI-26}, R_{XI-27}, R_{XI-28}, R_{XI-29}, R_{XI-30} and R_{XI-31} are identical or different and denote hydrogen, trifluoromethyl, phenyl, halogen, or straight-chain or branched alkyl or alkoxy with up to 6 carbon atoms each,

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,

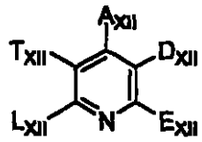
g is a number 1, 2, 3, 4, 5, 6 or 7,

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 are disclosed in WO 9914174, the complete disclosure of which is incorporated by reference.

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



Formula XII

and pharmaceutically acceptable forms thereof, 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 $-NR_{XII-1}R_{XII-2}$,

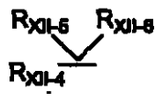
where

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-5} stands for hydrogen,

and

R_{XII-6} 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 $-NR_{XII-9}R_{XII-10}$,

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-5} and R_{XII-6}, together with the carbon atom, form a carbonyl group.

Compounds of Formula XII are disclosed in EP 796846-A1, the complete disclosure of which is incorporated by reference.

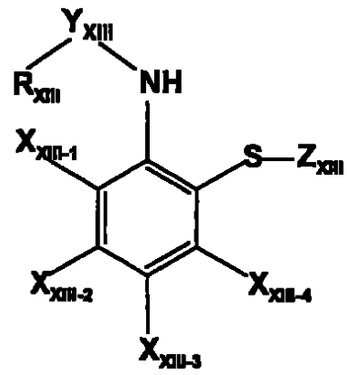
In a preferred embodiment, the CETP inhibitor is selected from the following compounds of Formula XII:

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

and pharmaceutically acceptable forms thereof, 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 -SO_2-; and

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

Compounds of Formula XIII are disclosed in WO 98/35937, the complete disclosure of which is incorporated by reference.

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];

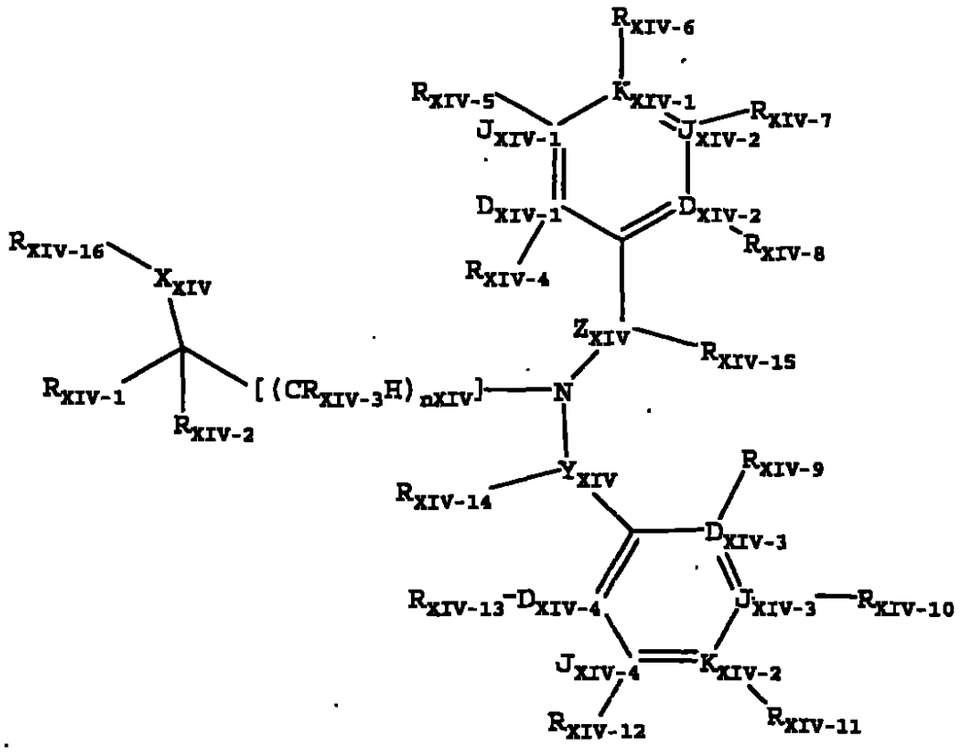
N,N'-(dithiodi-2,1-phenylene)bis-tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane-1-carboxamide;

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 $(CH(R_{XIV-14}))_{gXIV}$-W_{XIV}-$(CH(R_{XIV-14}))_{pXIV}$ wherein $_{gXIV}$ 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_{XIV-4} and R_{XIV-8} to form a heterocyclyl having from 5 through 8 contiguous members with the proviso that, when Y_{XIV} is a covalent bond, an R_{XIV-14} substituent is not attached to Y_{XIV};

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

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

R_{XIV-15} is independently selected, when Z_{XIV} is $(C(R_{XIV-15})_2)_{qXIV}$ wherein $_{qXIV}$ 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-19}, 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_{xiv-15} is independently selected, when Z_{xiv} is $(CH(R_{xiv-16}))_{pxiv}$-W-$(CH(R_{xiv-15}))_{ixiv}$ wherein $_{pxiv}$ and $_{ixiv}$ 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_{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 linear 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 ring having from 5 through 8 contiguous members;

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 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, 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 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 are disclosed in WO 00/18721, the entire disclosure of which is incorporated by reference.

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-methlylphenoxy)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]methy1][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;

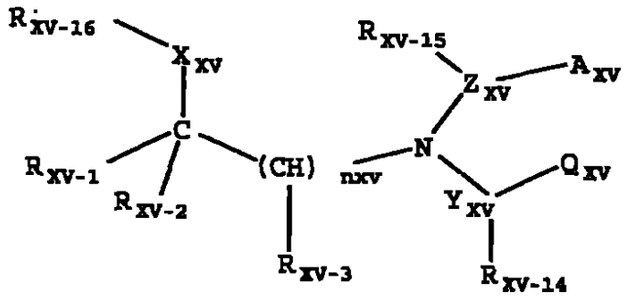
3-[[3-(2-trifluoromethyl-4-pyridyloxy)phenyl][[2-fluoro-4-(trifluoromethyl)-phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

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



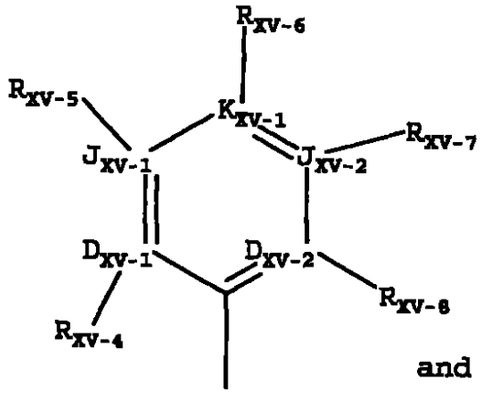
Formula XV

and pharmaceutically acceptable forms thereof, wherein:

n_{XV} is an integer selected from 1 through 2;

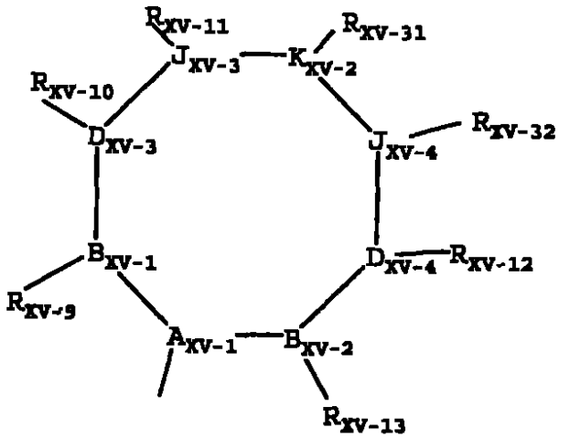
A_{XV} and Q_{XV} are independently selected from the group consisting of $-CH_2(CR_{XV-37}R_{XV-38})_{vXV}-(CR_{XV-33}R_{XV-34})_{uXV}-T_{XV}-(CR_{XV-35}R_{XV-36})_{wXV}-H$,

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 $-CH_2(CR_{XV-37}R_{XV-38})_{vXV}-(CR_{XV-33}R_{XV-34})_{uXV}-T_{XV}-(CR_{XV-35}R_{XV-36})_{wXV}-H$;

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-8}, 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-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 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, 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, 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-8}, 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-8}, 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-8}, 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 are disclosed in WO 00/18723, the entire disclosure of which is incorporated by reference.

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-ethylphenoxy)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-propanol;

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)cyclo-hexyl]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,-di-fluropropyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

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

3-[[[(3-trifluoromethoxy)phenyl]methyl][3-(4-chloro-3-ethylphenoxy)-2,2,-di-fluropropyl]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;

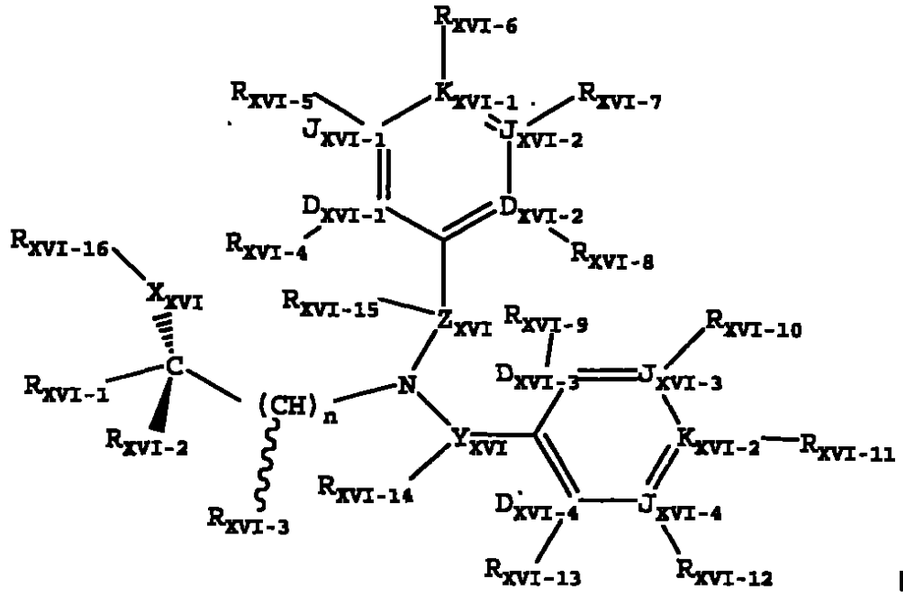
3-[[[(3-pentafluoroethyl)phenyl]methyl][3-(isopropoxy)propyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

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



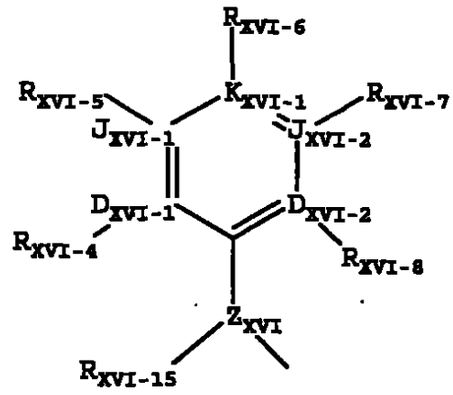
Formula XVI

and pharmaceutically acceptable forms thereof, wherein:

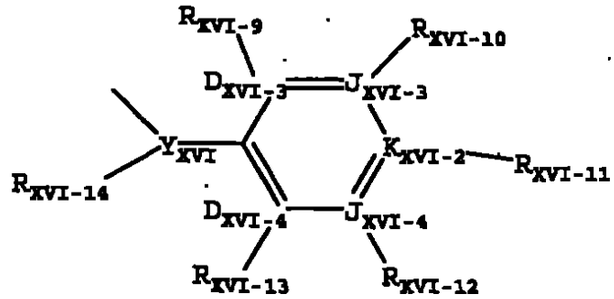
n_{XVI} is an integer selected from 1 through 4;

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-16} 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-8} and R_{XVI-7}, R_{XVI-7} and R_{XVI-8}, R_{XVI-8} 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} 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-8} 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_{XVI-8} 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-8}, R_{XVI-4} and R_{XVI-13}, R_{XVI-8} and R_{XVI-9}, and R_{XVI-9} 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 are disclosed in WO 00/18724, the entire disclosure of which is incorporated by reference.

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)phenyl]-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-(trifluoromethyl)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)phenyl]-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]aminol-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;

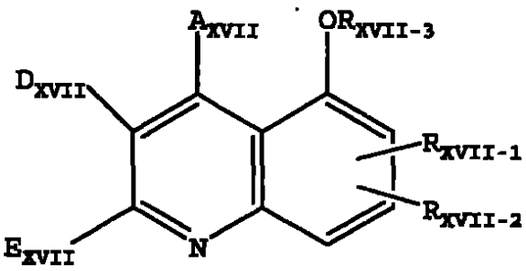
(2R)-3-[[3-(2-trifluoromethyl-4-pyridyloxy)phenyl][[2-fluoro-4-(trifluoromethyl)-phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(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



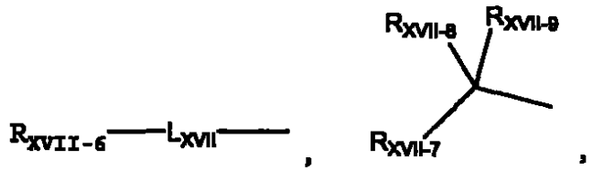
Formula XVII

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

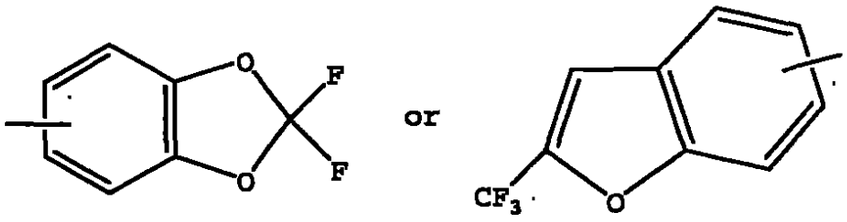
R_{XVII-6}, R_{XVII-7}, $R_{XVII-10}$ denote, independently from one another, a cycloalkyl containing 3 to 6 carbon atoms, or an aryl containing 6 to 10 carbon atom or a 5- to 7-membered, optionally benzo-condensed, saturated or unsaturated, mono-, bi- or tricyclic heterocycle containing up to 4 heteroatoms 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

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;

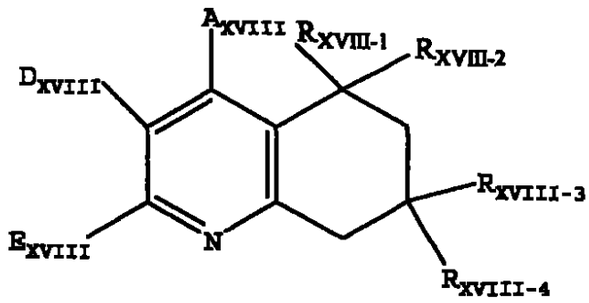
R_{XVII-3} denotes hydrogen, a straight-chain or branched acyl with up to 20 carbon atoms, a benzoyl optionally substituted with halogen, trifluoromethyl, nitro or trifluoromethoxy, a straight-chained or branched fluoroacyl with up to 8 carbon atoms and 7 fluoro atoms, a cycloalkyl with 3 to 7 carbon 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 are disclosed in WO 98/39299, the entire disclosure is incorporated by reference.

Another class of CETP inhibitors that finds utility with the present invention consists of 4-Phenyltetrahydroquinolines of Formula XVIII

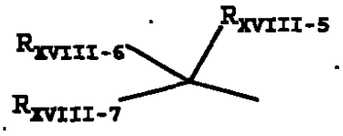


Formula XVIII

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;

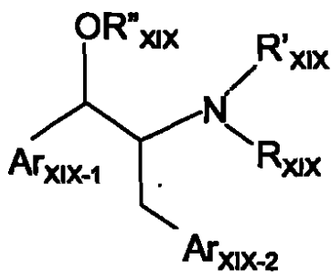
$R_{XVIII-2}$ denotes hydrogen or methyl;

$R_{XVIII-3}$ 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 are disclosed in WO 99/15504, the entire disclosure of which is incorporated by reference.

Another class of CETP inhibitors that finds utility with the present invention consists of aminoethanol derivatives of Formula XIX



Formula XIX

and pharmaceutically acceptable forms thereof, wherein:

Ar_{XIX-1} denotes an aromatic ring group that may contain a substituting group;

Ar_{XIX-2} denotes an aromatic ring group that may contain a substituting group;

R_{XIX} denotes an acyl group;

R'_{XIX} denotes a hydrogen atom or hydrocarbon group that may contain a substituting group; and

$OR"_{XIX}$ denotes a hydroxyl group that may be protected.

Compounds of Formula XIX are disclosed in WO 2002/059077, the entire disclosure of which is incorporated by reference.

In a preferred embodiment, the CETP inhibitor is selected from the following compounds of Formula XIX or their salts:

N-[(1RS,2SR)-2-(4-fluorophenyl)-2-hydroxy-1-[4-(trifluoromethyl)benzyl]ethyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[a]cyclopentene-1-carboxamide,

4-fluoro-N-((1R,2S)-2-(4-fluorophenyl)-2-hydroxy-1-((4-(trifluoromethyl)phenyl)methyl)ethyl)-1-naphthalene carboxamide;

N-[(1R,2S)-2-(4-fluorophenyl)-2-hydroxy-1-[3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)benzyl]ethyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[a]cyclopentene-1-carboxamide;

N-[(1RS,2SR)-2-(4-fluorophenyl)-2-hydroxy-1-[3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)benzyl]ethyl]-5,6-dihydronaphthalene-1-carboxamide;

N-[(1RS,2SR)-2-(4-fluorophenyl)-2-hydroxy-1-[3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)benzyl]ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[a]cycloheptene-1-carboxamide;

4-fluoro-N-[(1R,2S)-2-(4-fluorophenyl)-2-hydroxy-1-[3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)benzyl]ethyl]naphthalene-1-carboxamide;

N-[(1RS,2SR)-2-(4-fluorophenyl)-2-hydroxy-1-[3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)benzyl]ethyl]-5,6,7,8-tetrahydrobenzo[a]cyclooctene-1-carboxamide;

N-[(1RS,2SR)-2-(4-fluorophenyl)-2-hydroxy-1-(4-isopropylbenzyl)ethyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[a]cycloheptene-1-carboxamide;

N-((1RS,2SR)-2-(3-fluorophenyl)-2-hydroxy-1-((4-(trifluoromethyl)phenyl)methyl)ethyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[a]cycloheptene-1-carboxamide;

N-((1RS,2SR)-2-hydroxy-2-(4-phenoxyphenyl)-1-((4-(trifluoromethyl)phenyl)methyl)ethyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[a]cycloheptene-1-carboxamide;

N-[(1RS,2SR)-2-(4-chlorophenyl)-2-hydroxy-1-[3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)benzyl)ethyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[a]cycloheptene-1-carboxamide;

N-((1RS,2SR)-2-hydroxy-2-(4-phenyloxy)phenyl)-1-((3-((1,1,2,2-tetrafluoroethyl)oxy)phenyl)methyl)ethyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[a]cycloheptene-1-carboxamide;

N-((1RS,2SR)-2-(4-((4-chloro-3-ethylphenyl)oxy)phenyl)-2-hydroxy-1-((3-((1,1,2,2-tetrafluoroethyl)oxy)phenyl)methyl)ethyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[a]cycloheptene-1-carboxamide;

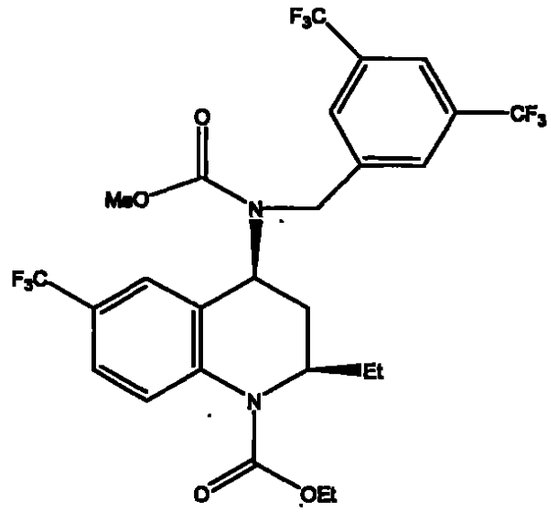
N-((1RS,2SR)-2-(2-fluoropyridine-4-yl)-2-hydroxy-1-((3-((1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)phenyl)methyl)ethyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[a]cycloheptene-1-carboxamide;

N-((1RS,2RS)-2-(6-fluoropyridine-2-yl)-2-hydroxy-1-((3-((1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)phenyl)methyl)ethyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[a]cycloheptene-1-carboxamide;

N-[(1RS,2SR)-1-(4-tert-butylbenzyl)-2-(3-chlorophenyl)-2-hydroxyethyl]-5-chloro-1-napthoamide;

4-fluoro-N-[(1RS,2SR)-2-(4-fluorophenyl)-2-hydroxy-1-[(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)methyl]ethyl]-1-naphthoamide.

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.

SOLID AMORPHOUS DISPERSIONS OF CETP INHIBITORS

The CETP inhibitor and concentration-enhancing polymer are combined and formed into a solid amorphous dispersion. By solid amorphous dispersion is meant a solid material in which at least a portion of the CETP inhibitor is in the amorphous form and dispersed in the polymer. Preferably, at least a major portion of the CETP inhibitor in the solid amorphous dispersion is amorphous. By "amorphous" is meant simply that the CETP inhibitor is in a non-crystalline state. As used herein, the term "a major portion" of the CETP inhibitor means that at least 60 wt% of the drug in the solid amorphous dispersion is in the amorphous form, rather than the crystalline form. Preferably, the CETP inhibitor in the solid amorphous dispersion is substantially amorphous. As used herein, "substantially amorphous" means that the amount of the CETP inhibitor in crystalline form does not exceed about 25 wt%. More preferably, the CETP inhibitor in the solid amorphous dispersion is "almost completely amorphous," meaning that the amount of CETP inhibitor in the crystalline form does not exceed about 10 wt%. Amounts of crystalline CETP inhibitor may be measured by Powder X-Ray Diffraction (PXRD), Scanning Electron Microscope (SEM) analysis, differential scanning calorimetry (DSC), or any other standard quantitative measurement.

The solid dispersions may contain from about 1 to about 80 wt% CETP inhibitor, depending on the dose of the CETP inhibitor and the effectiveness of the concentration-enhancing polymer. Enhancement of aqueous CETP inhibitor concentrations and relative bioavailability are typically best at low CETP inhibitor levels, typically less than about 25 to about 40 wt%. However, due to the practical limit of the dosage form size, higher CETP inhibitor levels may be preferred and in many cases perform well.

The amorphous CETP inhibitor can exist within the solid amorphous dispersion in relatively pure amorphous drug domains or regions, as a solid solution of drug homogeneously distributed throughout the polymer or any combination of these states or those states that lie intermediate between them. The solid amorphous dispersion is preferably substantially homogeneous so that the

amorphous CETP inhibitor is dispersed as homogeneously as possible throughout the polymer. As used herein, "substantially homogeneous" means that the fraction of CETP inhibitor that is present in relatively pure amorphous drug domains or regions within the solid amorphous dispersion is relatively small, on the order of less than 20 wt%, and preferably less than 10 wt% of the total amount of drug. Solid amorphous dispersions that are substantially homogeneous generally are more physically stable and have improved concentration-enhancing properties and, in turn, improved bioavailability, relative to nonhomogeneous dispersions.

In cases where the CETP inhibitor and the polymer have glass transition temperatures sufficiently far apart (greater than about 20°C), the fraction of drug that is present in relatively pure amorphous drug domains or regions within the solid amorphous dispersion can be determined by examining the glass transition temperature (T_g) of the solid amorphous dispersion. T_g as used herein is the characteristic temperature where a glassy material, upon gradual heating, undergoes a relatively rapid (*e.g.*, in 10 to 100 seconds) physical change from a glassy state to a rubbery state. The T_g of an amorphous material such as a polymer, drug, or dispersion can be measured by several techniques, including by a dynamic mechanical analyzer (DMA), a dilatometer, a dielectric analyzer, and by DSC. The exact values measured by each technique can vary somewhat, but usually fall within 10° to 30°C of each other. When the solid amorphous dispersion exhibits a single T_g, the amount of CETP inhibitor in pure amorphous drug domains or regions in the solid amorphous dispersion is generally has less than about 10 wt%, confirming that the solid amorphous dispersion is substantially homogeneous. This is in contrast to a simple physical mixture of pure amorphous drug particles and pure amorphous polymer particles which generally display two distinct T_gs, one being that of the drug and one that of the polymer. For a solid amorphous dispersion that exhibits two distinct T_gs, one in the proximity of the drug T_g and one of the remaining drug/polymer dispersion, at least a portion of the drug is present in relatively pure amorphous domains. The amount of CETP inhibitor present in relatively pure amorphous drug domains or regions may be determined by first preparing calibration standards of substantially homogeneous dispersions to determine T_g of the solid amorphous dispersion versus drug loading in the dispersion. From these calibration data and the T_g of the drug/polymer dispersion, the fraction of CETP inhibitor in relatively pure amorphous drug domains or regions can be determined. Alternatively, the amount of

CETP inhibitor present in relatively pure amorphous drug domains or regions may be determined by comparing the magnitude of the heat capacity for the transition in the proximity of the drug T_g with calibration standards consisting essentially of a physical mixture of amorphous drug and polymer. In either case, a solid amorphous dispersion is considered to be substantially homogeneous if the fraction of CETP inhibitor that is present in relatively pure amorphous drug domains or regions within the solid amorphous dispersion is less than 20 wt%, and preferably less than 10 wt% of the total amount of CETP inhibitor.

ACIDIC CONCENTRATION-ENHANCING POLYMERS

The solid amorphous dispersions of the present invention comprise a CETP inhibitor and an acidic concentration-enhancing polymer. The acidic concentration-enhancing polymers suitable for use in the solid amorphous dispersions should be inert, in the sense that they do not chemically react with the CETP inhibitor in an adverse manner. The polymer should have an aqueous solubility of at least 0.1 mg/mL over at least a portion of the pH range of 1-8.

By "acidic polymer" is meant any polymer that possesses a significant number of acidic moieties. In general, a significant number of acidic moieties would be greater than or equal to about 0.1 milliequivalents of acidic moieties per gram of polymer. "Acidic moieties" include any functional groups that are sufficiently acidic that, in contact with or dissolved in water, can at least partially donate a hydrogen cation to water and thus increase the hydrogen-ion concentration. This definition includes any functional group or "substituent," as it is termed when the functional group is covalently attached to a polymer, that has a pK_a of less than about 10. Here, the term pK_a is used in its traditional form, the pK_a being the negative logarithm of the acid ionization constant. The pK_a will be influenced by such factors as solvent, temperature, water content, and ionic strength of the media or matrix in which the acid resides. Unless otherwise noted, the pK_a is assumed to be measured in distilled water at 25°C. Since in general, the more acidic the polymer the more useful the invention, the invention is preferred for polymers with functional groups with pK_as of less than about 7, and even more preferred with pK_as of less than about 6. Exemplary classes of functional groups that are included in the above description include carboxylic acids, thiocarboxylic acids, phosphates, phenolic groups, and sulfonates. Such functional groups may make up the primary structure of the

polymer such as for polyacrylic acid, but more generally are covalently attached to the backbone of the parent polymer and thus are termed "substituents."

It is preferred that the concentration-enhancing polymer be "amphiphilic" in nature, meaning that the polymer has hydrophobic and hydrophilic portions. Amphiphilic polymers are preferred because it is believed that such polymers tend to have relatively strong interactions with the drug and may promote the formation of various types of polymer/drug assemblies in solution. A particularly preferred class of amphiphilic polymers are those that are ionizable, the ionizable portions of such polymers, when ionized, constituting at least a portion of the hydrophilic portions of the polymer. For example, while not wishing to be bound by a particular theory, such polymer/drug assemblies may comprise hydrophobic drug clusters surrounded by the concentration-enhancing polymer with the polymer's hydrophobic regions turned inward towards the drug and the hydrophilic regions of the polymer turned outward toward the aqueous environment. Alternatively, depending on the specific chemical nature of the drug, the ionized functional groups of the polymer may associate, for example, via ion-pairing or hydrogen bonds, with ionic or polar groups of the drug. In the case of ionizable polymers, the hydrophilic regions of the polymer would include the ionized functional groups. In addition, the repulsion of the like charges of the ionized groups of such polymers (where the polymer is ionizable) may serve to limit the size of the polymer/drug assemblies to the nanometer or submicron scale. Such drug/concentration-enhancing polymer assemblies in solution may well resemble charged polymeric micellar-like structures. In any case, regardless of the mechanism of action, the inventors have observed that such amphiphilic polymers, particularly ionizable cellulosic polymers such as those listed below, have been shown to interact with drug so as to maintain a higher concentration of drug in an aqueous use environment.

One class of acidic concentration-enhancing polymers suitable for use with the present invention comprises ionizable non-cellulosic polymers. Exemplary polymers include: carboxylic acid-functionalized vinyl polymers, such as the carboxylic acid functionalized polymethacrylates and carboxylic acid functionalized polyacrylates such as the EUDRAGIT® series manufactured by Rohm Tech Inc., of Malden, Massachusetts; proteins such as gelatin and albumin; and carboxylic acid functionalized starches such as starch glycolate.

Non-cellulosic polymers that are amphiphilic are copolymers of a relatively hydrophilic and a relatively hydrophobic monomer. Examples include acrylate and methacrylate copolymers. Exemplary commercial grades of such copolymers include the EUDRAGIT® series, which are copolymers of methacrylates and acrylates.

A preferred class of polymers comprises acidic ionizable cellulosic polymers with at least one ester- and/or ether-linked substituent in which the polymer has a degree of substitution of at least 0.05 for each substituent. It should be noted that in the polymer nomenclature used herein, ether-linked substituents are recited prior to "cellulose" as the moiety attached to the ether group; for example, "ethylbenzoic acid cellulose" has ethoxybenzoic acid substituents. Analogously, ester-linked substituents are recited after "cellulose" as the carboxylate; for example, "cellulose phthalate" has one carboxylic acid of each phthalate moiety ester-linked to the polymer and the other carboxylic acid unreacted.

It should also be noted that a polymer name such as "cellulose acetate phthalate" (CAP) refers to any of the family of cellulosic polymers that have acetate and phthalate groups attached via ester linkages to a significant fraction of the cellulosic polymer's hydroxyl groups. Generally, the degree of substitution of each substituent group can range from 0.05 to 2.9 as long as the other criteria of the polymer are met. "Degree of substitution" refers to the average number of the three hydroxyls per saccharide repeat unit on the cellulose chain that have been substituted. For example, if all of the hydroxyls on the cellulose chain have been phthalate-substituted, the phthalate degree of substitution is 3. Also included within each polymer family type are cellulosic polymers that have additional substituents added in relatively small amounts that do not substantially alter the performance of the polymer.

Amphiphilic cellulosics comprise polymers in which the parent cellulosic polymer has both hydrophilic and hydrophobic substituents. Hydrophobic substituents may be essentially any substituent that, if substituted to a high enough level or degree of substitution, can render the cellulosic polymer essentially aqueous-insoluble. Examples of hydrophobic substituents include ether-linked alkyl groups such as methyl, ethyl, propyl, butyl, etc.; or ester-linked alkyl groups such as acetate, propionate, butyrate, etc.; and ether- and/or ester-linked aryl groups such as phenyl, benzoate, or phenylate. Hydrophilic regions of the polymer can be either those

portions that are relatively unsubstituted, since the unsubstituted hydroxyls are themselves relatively hydrophilic, or those regions that are substituted with hydrophilic substituents. Hydrophilic substituents include ether- or ester-linked nonionizable groups such as the hydroxy alkyl substituents hydroxyethyl, hydroxypropyl, and the alkyl ether groups such as ethoxyethoxy or methoxyethoxy. Particularly preferred hydrophilic substituents are those that are ether- or ester-linked ionizable groups such as carboxylic acids, thiocarboxylic acids, substituted phenoxy groups, amines, phosphates or sulfonates.

A preferred class of acidic cellulosic polymers comprises polymers that are at least partially ionizable at physiologically relevant pH and include at least one ionizable substituent, which may be either ether-linked or ester-linked. Exemplary ether-linked ionizable substituents include: carboxylic acids, such as acetic acid, proplonic acid, benzoic acid, salicylic acid, alkoxybenzoic acids such as ethoxybenzoic acid or propoxybenzoic acid, the various isomers of alkoxyphthalic acid such as ethoxyphthalic acid and ethoxyisophthalic acid, the various isomers of alkoxynicotinic acid such as ethoxynicotinic acid, and the various isomers of picolinic acid such as ethoxypicolinic acid, etc.; thiocarboxylic acids, such as thioacetic acid; substituted phenoxy groups, such as hydroxyphenoxy, etc.; phosphates, such as phosphate ethoxy; and sulfonates, such as sulphonate ethoxy. Exemplary ester-linked ionizable substituents include: carboxylic acids, such as succinate, citrate, phthalate, terephthalate, isophthalate, trimellitate, and the various isomers of pyridinedicarboxylic acid, etc.; thiocarboxylic acids, such as thiosuccinate; substituted phenoxy groups, such as amino salicylic acid; phosphates, such as acetyl phosphate; and sulfonates, such as acetyl sulfonate. For aromatic-substituted polymers to also have the requisite aqueous solubility, it is also desirable that sufficient hydrophilic groups such as hydroxypropyl or carboxylic acid functional groups be attached to the polymer to render the polymer aqueous soluble at least at pH values where any ionizable groups are ionized. In some cases, the aromatic substituent may itself be ionizable, such as phthalate or trimellitate substituents.

The polymer may also contain neutral, or non-ionizable substituents, which may be either ether-linked or ester-linked. Exemplary ether-linked non-ionizable substituents include: alkyl groups, such as methyl, ethyl, propyl, butyl, etc.; hydroxy alkyl groups such as hydroxymethyl, hydroxyethyl, hydroxypropyl, etc.; and aryl groups such as phenyl. Exemplary ester-linked non-ionizable substituents

include: alkyl groups, such as acetate, propionate, butyrate, etc.; and aryl groups such as phenylate. However, when aryl groups are included, the polymer may need to include a sufficient amount of a hydrophilic substituent so that the polymer has at least some water solubility at any physiologically relevant pH of from 1 to 8.

Exemplary cellulosic polymers that are at least partially ionized at physiologically relevant pHs include: hydroxypropyl methyl cellulose acetate succinate, hydroxypropyl methyl cellulose succinate, hydroxypropyl cellulose acetate succinate, hydroxyethyl methyl cellulose succinate, hydroxyethyl cellulose acetate succinate, hydroxypropyl methyl cellulose phthalate, hydroxyethyl methyl cellulose acetate succinate, hydroxyethyl methyl cellulose acetate phthalate, carboxyethyl cellulose, carboxymethyl cellulose, ethyl carboxymethyl cellulose, carboxymethyl ethyl cellulose, cellulose acetate phthalate, methyl cellulose acetate phthalate, ethyl cellulose acetate phthalate, hydroxypropyl cellulose acetate phthalate, hydroxypropyl methyl cellulose acetate phthalate, hydroxypropyl cellulose acetate phthalate succinate, hydroxypropyl methyl cellulose acetate succinate phthalate, hydroxypropyl methyl cellulose succinate phthalate, cellulose propionate phthalate, hydroxypropyl cellulose butyrate phthalate, cellulose acetate trimellitate, methyl cellulose acetate trimellitate, ethyl cellulose acetate trimellitate, hydroxypropyl cellulose acetate trimellitate, hydroxypropyl methyl cellulose acetate trimellitate, hydroxypropyl cellulose acetate trimellitate succinate, cellulose propionate trimellitate, cellulose butyrate trimellitate, cellulose acetate terephthalate, cellulose acetate isophthalate, cellulose acetate pyridinedicarboxylate, salicylic acid cellulose acetate, hydroxypropyl salicylic acid cellulose acetate, ethylbenzoic acid cellulose acetate, hydroxypropyl ethylbenzoic acid cellulose acetate, ethyl phthalic acid cellulose acetate, ethyl nicotinic acid cellulose acetate, and ethyl picolinic acid cellulose acetate.

Exemplary acidic cellulosic polymers that meet the definition of amphiphilic, having hydrophilic and hydrophobic regions include polymers such as cellulose acetate phthalate and cellulose acetate trimellitate where the cellulosic repeat units that have one or more acetate substituents are hydrophobic relative to those that have no acetate substituents or have one or more ionized phthalate or trimellitate substituents.

A particularly desirable subset of cellulosic acidic polymers are those that possess both a carboxylic acid functional aromatic substituent and an alkylate substituent and thus are amphiphilic. Exemplary polymers include cellulose acetate

phthalate, methyl cellulose acetate phthalate, ethyl cellulose acetate phthalate, hydroxypropyl cellulose acetate phthalate, hydroxylpropyl methyl cellulose phthalate, hydroxypropyl methyl cellulose acetate phthalate, hydroxypropyl cellulose acetate phthalate succinate, cellulose propionate phthalate, hydroxypropyl cellulose butyrate phthalate, cellulose acetate trimellitate, methyl cellulose acetate trimellitate, ethyl cellulose acetate trimellitate, hydroxypropyl cellulose acetate trimellitate, hydroxypropyl methyl cellulose acetate trimellitate, hydroxypropyl cellulose acetate trimellitate succinate, cellulose propionate trimellitate, cellulose butyrate trimellitate, cellulose acetate terephthalate, cellulose acetate isophthalate, cellulose acetate pyridinedicarboxylate, salicylic acid cellulose acetate, hydroxypropyl salicylic acid cellulose acetate, ethylbenzoic acid cellulose acetate, hydroxypropyl ethylbenzoic acid cellulose acetate, ethyl phthalic acid cellulose acetate, ethyl nicotinic acid cellulose acetate, and ethyl picolinic acid cellulose acetate.

Another particularly desirable subset of amphiphilic cellulosic acidic polymers are those that possess a non-aromatic carboxylate substituent. Exemplary polymers include hydroxypropyl methyl cellulose acetate succinate, hydroxypropyl methyl cellulose succinate, hydroxypropyl cellulose acetate succinate, hydroxyethyl methyl cellulose acetate succinate, hydroxyethyl methyl cellulose succinate, hydroxyethyl cellulose acetate succinate and carboxymethyl ethyl cellulose.

Of these cellulosic polymers that are at least partially ionized at physiologically relevant pHs, the inventors have found the following to be most preferred: hydroxypropyl methyl cellulose acetate succinate, hydroxypropyl methyl cellulose phthalate, cellulose acetate phthalate, cellulose acetate trimellitate and carboxymethyl ethyl cellulose. The most preferred is hydroxypropyl methyl cellulose acetate succinate (HPMCAS).

While specific polymers have been discussed as being suitable for use in the dosage forms of the present invention, blends of such polymers may also be suitable. Thus, the term "concentration-enhancing polymer" is intended to include blends of polymers in addition to a single species of polymer.

The amount of concentration-enhancing polymer relative to the amount of CETP inhibitor present in the solid drug dispersions depends on the drug and concentration-enhancing polymer and may vary widely from a drug-to-polymer weight ratio of 0.01 to 5, or from about 1 to about 80 wt% drug. However, in most cases, except when the CETP inhibitor dose is quite low, e.g., 25 mg or less, it is

preferred that the drug-to-polymer ratio is greater than 0.05 and less than 2.5 (from about 5 to about 70 wt% drug) and often the enhancement in drug concentration or relative bioavailability is observed at drug-to-polymer ratios of 1 (about 50 wt% drug) or less or for some drugs even 0.2 (about 17 wt% drug) or less. In cases where the drug dose is about 25 mg or less, the drug-to-polymer weight ratio may be significantly less than 0.05. In general, regardless of the dose, enhancements in drug concentration or relative bioavailability increase with decreasing drug-to-polymer weight ratio. However, due to the practical limits of keeping the total mass of a dosage form low, it is often desirable to use a relatively high drug-to-polymer ratio as long as satisfactory results are obtained. The maximum drug:polymer ratio that yields satisfactory results varies from drug to drug and is best determined in the *in vitro* and/or *in vivo* dissolution tests described below.

CONCENTRATION ENHANCEMENT

The polymer used in the solid amorphous dispersion is a "concentration-enhancing polymer," meaning that it meets at least one, and preferably both, of the following conditions. The first condition is that the concentration-enhancing polymer increases the maximum drug concentration (MDC) of the CETP inhibitor in the environment of use relative to a control composition consisting of an equivalent amount of the undispersed CETP inhibitor but no polymer. That is, once the composition is introduced into an environment of use, the polymer increases the aqueous concentration of CETP inhibitor relative to the control composition. It is to be understood that the control composition is free from solubilizers or other components that would materially affect the solubility of the CETP inhibitor, and that the CETP inhibitor is in solid form in the control composition. The control composition is conventionally the undispersed, or crystalline form, of the CETP inhibitor alone. Preferably, the polymer increases the MDC of the CETP inhibitor in aqueous solution by at least 1.25-fold relative to a control composition, more preferably by at least 2-fold, and most preferably by at least 3-fold. Surprisingly, the polymer may achieve extremely large enhancements in aqueous concentration. In some cases, the MDC of CETP inhibitor provided by the test composition is at least 10-fold, at least 50-fold, at least 200-fold, at least 500-fold, to more than 1000-fold the equilibrium concentration provided by the control.

The second condition is that the concentration-enhancing polymer increases the area under the concentration in the use environment versus time curve (AUC) of the CETP inhibitor in the environment of use relative to a control composition consisting of the undispersed CETP inhibitor but no polymer. (The calculation of an AUC is a well-known procedure in the pharmaceutical arts and is described, for example, in Welling, "Pharmacokinetics Processes and Mathematics," ACS Monograph 185 (1986).) More specifically, in the environment of use, the composition comprising the CETP inhibitor and the concentration-enhancing polymer provides an AUC in the use environment for any 90-minute period of from about 0 to about 270 minutes following introduction to the use environment that is at least 1.25-fold that of the control composition described above. Preferably, the AUC in the use environment provided by the composition is at least 2-fold, more preferably at least 3-fold that of the control composition. For some CETP inhibitors, the compositions of the present invention may provide an AUC value that is at least 5-fold, at least 25-fold, at least 100–fold, and even more than 250-fold that of a control composition as described above.

As previously mentioned, a "use environment" can be either the *in vivo* environment, such as the GI tract of an animal, particularly a human, or the *in vitro* environment of a test solution, such as phosphate buffered saline (PBS) solution or Model Fasted Duodenal (MFD) solution.

Concentration enhancement may be determined through either *in vivo* tests or through *in vitro* dissolution tests. A composition of the present invention meets the concentration enhancement criteria in at least one of the above test environments.

Where the use environment is the GI tract of an animal, dissolved drug concentration may be determined by a conventional method known in the art. One method is a deconvolution method. In this method, the serum or plasma drug concentration is plotted along the ordinate (y-axis) against the blood sample time along the abscissa (x-axis). The data may then be analyzed to determine drug release rates in the GI tract using any conventional analysis, such as the Wagner-Nelson or Loo-Riegelman analysis. See also Welling, "Pharmacokinetics: Processes and Mathematics" (ACS Monograph 185, *Amer. Chem. Soc.*, Washington, D.C., 1986). Treatment of the data in this manner yields an apparent *in vivo* drug release

profile. Another method is to intubate the patient and periodically sample the GI tract directly.

The solid amorphous dispersions of CETP inhibitor and concentration-enhancing polymer used in the inventive dosage forms provide enhanced concentration of the dissolved CETP inhibitor in *in vitro* dissolution tests. It has been determined that enhanced drug concentration in *in vitro* dissolution tests in MFD solution or in PBS solution is a good indicator of *in vivo* performance and bioavailability. An appropriate PBS solution is an aqueous solution comprising 20 mM Na_2HPO_4, 47 mM KH_2PO_4, 87 mM NaCl, and 0.2 mM KCl, adjusted to pH 6.5 with NaOH. An appropriate MFD solution is the same PBS solution wherein there is also present 7.3 mM sodium taurocholic acid and 1.4 mM of 1-palmitoyl-2-oleyl-sn-glycero-3-phosphocholine. In particular, a composition formed by the inventive method can be dissolution-tested by adding it to MFD or PBS solution and agitating to promote dissolution.

An *in vitro* test to evaluate enhanced CETP inhibitor concentration in aqueous solution can be conducted by (1) adding with agitation a sufficient quantity of control composition, typically the undispersed CETP inhibitor alone, to the *in vitro* test medium, such as an MFD or a PBS solution, to achieve equilibrium concentration of the CETP inhibitor; (2) in a separate vessel, adding with agitation a sufficient quantity of test composition (*e.g.*, the solid amorphous dispersion of CETP inhibitor and polymer) in the same test medium, such that if all the CETP inhibitor dissolved, the theoretical concentration of CETP inhibitor would exceed the equilibrium concentration of the CETP inhibitor by a factor of at least 2, and preferably by a factor of at least 10; and (3) comparing the measured MDC and/or aqueous AUC of the test composition in the test medium with the equilibrium concentration, and/or with the aqueous AUC of the control composition. In conducting such a dissolution test, the amount of test composition or control composition used is an amount such that if all of the CETP inhibitor dissolved the CETP inhibitor concentration would be at least 2-fold, preferably at least 10-fold, and most preferably at least 100-fold that of the equilibrium concentration. Indeed, for some extremely insoluble CETP inhibitors, in order to identify the MDC achieved it may be necessary to use an amount of test composition such that if all of the CETP inhibitor dissolved, the CETP inhibitor concentration would be 1000-fold or even more, that of the equilibrium concentration of the CETP inhibitor.

The concentration of dissolved CETP inhibitor is typically measured as a function of time by sampling the test medium and plotting CETP inhibitor concentration in the test medium vs. time so that the MDC can be ascertained. The MDC is taken to be the maximum value of dissolved CETP inhibitor measured over the duration of the test. The aqueous AUC is calculated by integrating the concentration versus time curve over any 90-minute time period between the time of introduction of the composition into the aqueous use environment (when time equals zero) and 270 minutes following introduction to the use environment (when time equals 270 minutes). Typically, when the composition reaches its MDC rapidly, in say less than about 30 minutes, the time interval used to calculate AUC is from time equals zero to time equals 90 minutes. However, if the AUC of a composition over any 90-minute time period described above meets the criterion of this invention, then the composition formed is considered to be within the scope of this invention.

To avoid large drug particulates that would give an erroneous determination, the test solution is either filtered or centrifuged. "Dissolved drug" is typically taken as that material that either passes a 0.45 μm syringe filter or, alternatively, the material that remains in the supernatant following centrifugation. Filtration can be conducted using a 13 mm, 0.45 μm polyvinylidine difluoride syringe filter sold by Scientific Resources under the trademark TITAN®. Centrifugation is typically carried out in a polypropylene microcentrifuge tube by centrifuging at 13,000 G for 60 seconds. Other similar filtration or centrifugation methods can be employed and useful results obtained. For example, using other types of microfilters may yield values somewhat higher or lower (±10-40%) than that obtained with the filter specified above but will still allow identification of preferred dispersions. It should be recognized that this definition of "dissolved drug" encompasses not only monomeric solvated drug molecules but also a wide range of species such as polymer/drug assemblies that have submicron dimensions such as drug aggregates, aggregates of mixtures of polymer and drug, micelles, polymeric micelles, colloidal particles or nanocrystals, polymer/drug complexes, and other such drug-containing species that are present in the filtrate or supernatant in the specified dissolution test.

In another separate aspect, the solid amorphous dispersions, when dosed orally to a human or other animal in a fasted state, provides improved concentration of dissolved CETP inhibitor in the blood relative to the control composition. The solid amorphous dispersion achieves a higher maximum drug

concentration (C_{max}) of the CETP inhibitor in the blood (serum or plasma) relative to a control composition consisting of an equivalent amount of crystalline drug in its lowest energy form, or amorphous form if the crystalline form is unknown. It is to be understood that the control composition is free from solubilizers or other components that would materially affect the solubility of the CETP inhibitor. Preferably, the solid amorphous dispersion provides a C_{max} of CETP inhibitor in the blood that is at least 1.25-fold that provided by the control composition, more preferably by at least 2-fold, and most preferably by at least 3-fold.

Alternatively, the solid amorphous dispersions, when dosed orally to a human or other animal, provide an AUC in CETP inhibitor concentration in the blood that is at least about 1.25-fold, preferably at least about 2-fold, preferably at least about 3-fold, preferably at least about 4-fold, preferably at least about 6-fold, preferably at least 10-fold, and even more preferably at least about 20-fold that observed when a control composition consisting of an equivalent quantity of undispersed CETP inhibitor is dosed. It is noted that such compositions can also be said to have a relative bioavailability of from about 1.25-fold to about 20-fold that of the control composition.

Relative bioavailability of CETP inhibitors in the solid amorphous dispersions can be tested *in vivo* in animals or humans using conventional methods for making such a determination. An *in vivo* test, such as a crossover study, may be used to determine whether a composition of CETP inhibitor and concentration-enhancing polymer provides an enhanced relative bioavailability compared with a control composition as described above. In an *in vivo* crossover study a test composition of a solid amorphous dispersion of a CETP inhibitor and polymer is dosed to half a group of test subjects and, after an appropriate washout period (*e.g.*, one week) the same subjects are dosed with a control composition that consists of an equivalent quantity of undispersed CETP inhibitor as the test composition (but with no polymer present). The other half of the group is dosed with the control composition first, followed by the test composition. The relative bioavailability is measured as the concentration in the blood (serum or plasma) versus time area under the curve (AUC) determined for the test group divided by the AUC in the blood provided by the control composition. Preferably, this test/control ratio is determined for each subject, and then the ratios are averaged over all subjects in the study. *In vivo* determinations of AUC can be made by plotting the serum or plasma concentration of drug along the

ordinate (y-axis) against time along the abscissa (x-axis). To facilitate dosing, a dosing vehicle may be used to administer the dose. The dosing vehicle is preferably water, but may also contain materials for suspending the test or control composition, provided these materials do not dissolve the composition or change the drug solubility *in vivo*.

PREPARATION OF DISPERSIONS

The solid amorphous dispersions of CETP inhibitor and acidic concentration-enhancing polymer may be made according to any conventional process for forming solid amorphous dispersions that results in at least a major portion (at least 60%) of the CETP inhibitor being in the amorphous state. Such processes include mechanical, thermal and solvent processes. Exemplary mechanical processes include milling and extrusion; melt processes including high temperature fusion, solvent-modified fusion and melt-congeal processes; and solvent processes including non-solvent precipitation, spray-coating and spray-drying. See, for example, the following U.S. Patents, the pertinent disclosures of which are incorporated herein by reference: Nos. 5,456,923 and 5,939,099, which describe forming dispersions by extrusion processes; Nos. 5,340,591 and 4,673,564, which describe forming dispersions by milling processes; and Nos. 5,707,646 and 4,894,235, which describe forming dispersions by melt congeal processes.

When the CETP inhibitor has a relatively low melting point, typically less than about 200°C and preferably less than about150°C, the use of a melt-congeal or melt-extrusion process is advantageous. In such processes, a molten mixture comprising the CETP inhibitor and concentration-enhancing polymer is rapidly cooled to solidify the molten mixture to form a solid amorphous dispersion. By "molten mixture" is meant that the mixture comprising the CETP inhibitor and concentration-enhancing polymer is heated sufficiently that it becomes sufficiently fluid that the CETP inhibitor substantially disperses in one or more of the concentration-enhancing polymers and other excipients. Generally, this requires that the mixture be heated to about 10°C or more above the melting point of the lowest melting excipient or CETP inhibitor in the composition. The CETP inhibitor may exist in the molten mixture as a pure phase, as a solution of CETP inhibitor homogeneously distributed throughout the molten mixture, or any combination of these states or those states that lie intermediate between them. The molten mixture

is preferably substantially homogeneous so that the CETP inhibitor is dispersed as homogeneously as possible throughout the molten mixture. When the temperature of the molten mixture is below the melting point of both the CETP inhibitor and the concentration-enhancing polymer, the molten excipients, concentration-enhancing polymer, and CETP inhibitor are preferably sufficiently soluble in each other that a substantial portion of the CETP inhibitor disperses in the concentration-enhancing polymer or excipients. It is often preferred that the mixture be heated above the lower of the melting points of the concentration-enhancing polymer and the CETP inhibitor. It should be noted that many concentration-enhancing polymers are amorphous. In such cases, melting point refers to the softening point of the polymer. Thus, although the term "melting point" generally refers specifically to the temperature at which a crystalline material transitions from its crystalline to its liquid state, as used herein, the term is used more broadly, referring to the heating of any material or mixture of materials sufficiently that it becomes fluid in a manner similar to a crystalline material in the fluid state.

Generally, the processing temperature may vary from 50°C up to about 200°C or higher, depending on the melting point of the CETP inhibitor and polymer, the latter being a function of the polymer grade selected. However, the processing temperature should not be so high that an unacceptable level of degradation of the CETP inhibitor or polymer occurs. In some cases, the molten mixture should be formed under an inert atmosphere to prevent degradation of the CETP inhibitor and/or polymer at the processing temperature. When relatively high temperatures are used, it is often preferable to minimize the time that the mixture is at the elevated temperature to minimize degradation.

The molten mixture may also include an excipient that will reduce the melting temperature of the molten mixture, thereby allowing processing at a lower temperature. When such excipients have low volatility and substantially remain in the mixture upon solidification, they generally can comprise up to 30 wt% of the molten mixture. For example, a plasticizer may be added to the mixture to reduce the melting temperature of the polymer. Examples of plasticizers include water, triethylcitrate, triacetin, and dibutyl sebacate. Volatile agents that dissolve or swell the polymer, such as acetone, water, methanol and ethyl acetate, may also be added to reduce the melting point of the molten mixture. When such volatile excipients are added, at least a portion, up to essentially all of such excipients may.

evaporate in the process of or following conversion of the molten mixture to a solid mixture. In such cases, the processing may be considered to be a combination of solvent processing and melt-congealing or melt-extrusion. Removal of such volatile excipients from the molten mixture can be accomplished by breaking up or atomizing the molten mixture into small droplets and contacting the droplets with a fluid so that the droplets both cool and lose all or part of the volatile excipient. Examples of other excipients that can be added to the mixture to reduce the processing temperature include low molecular weight polymers or oligomers, such as polyethylene glycol, polyvinylpyrrolidone, and poloxamers; fats and oils, including mono-, di-, and triglycerides; natural and synthetic waxes, such as Carnauba wax, beeswax, microcrystalline wax, castor wax, and paraffin wax; long chain alcohols, such as cetyl alcohol and stearyl alcohol; and long chain fatty acids, such as stearic acid. As mentioned above, when the excipient added is volatile, it may be removed from the mixture while still molten or following solidification to form the solid amorphous dispersion.

Virtually any process may be used to form the molten mixture. One method involves melting the concentration-enhancing polymer in a vessel and then adding the CETP inhibitor to the molten polymer. Another method involves melting the CETP inhibitor in a vessel and then adding the concentration-enhancing polymer. In yet another method, a solid blend of the CETP inhibitor and concentration-enhancing polymer may be added to a vessel and the blend heated to form the molten mixture.

Once the molten mixture is formed, it may be mixed to ensure the CETP inhibitor is homogeneously distributed throughout the molten mixture. Such mixing may be done using mechanical means, such as overhead mixers, magnetically driven mixers and stir bars, planetary mixers, and homogenizers. Optionally, when the molten mixture is formed in a vessel, the contents of the vessel can be pumped out of the vessel and through an in-line or static mixer and then returned to the vessel. The amount of shear used to mix the molten mixture should be sufficiently high to ensure uniform distribution of the CETP inhibitor in the molten mixture. The molten mixture can be mixed from a few minutes to several hours, the mixing time depending on the viscosity of the mixture and the solubility of the CETP inhibitor and the presence of optional excipients in the concentration-enhancing polymer.

Yet another method of preparing the molten mixture is to use two vessels, melting the CETP inhibitor in the first vessel and the concentration-enhancing polymer in a second vessel. The two melts are then pumped through an in-line static mixer or extruder to produce the molten mixture that is then rapidly solidified.

Still another method of preparing the molten mixture is by the use of an extruder, such as a single-screw or twin-screw extruder, both well known in the art. In such devices, a solid feed of the composition is fed to the extruder, whereby the combination of heat and shear forces produce a uniformly mixed molten mixture, which can then be rapidly solidified to form the solid amorphous dispersion. The solid feed can be prepared using methods well known in the art for obtaining solid mixtures with high content uniformity. Alternatively, the extruder may be equipped with two feeders, allowing the CETP inhibitor to be fed to the extruder through one feeder and the polymer through the other. Other excipients to reduce the processing temperature as described above may be included in the solid feed, or in the case of liquid excipients, such as water, may be injected into the extruder using methods well known in the art.

The extruder should be designed so that it produces a molten mixture with the CETP inhibitor uniformly distributed throughout the composition. Various zones in the extruder should be heated to appropriate temperatures to obtain the desired extrudate temperature as well as the desired degree of mixing or shear, using procedures well known in the art.

When the CETP inhibitor has a high solubility in the concentration-enhancing polymer, a lower amount of mechanical energy will be required to form the solid amorphous dispersion. In the case where the melting point of the undispersed CETP inhibitor is greater than the melting point of the undispersed concentration-enhancing polymer, the processing temperature may be below the melting temperature of the undispersed CETP inhibitor but greater than the melting point of the polymer, since the CETP inhibitor will dissolve into the molten polymer. When the melting point of the undispersed CETP inhibitor is less than the melting point of the undispersed concentration-enhancing polymer, the processing temperature may be above the melting point of the undispersed CETP inhibitor but below the melting point of the undispersed concentration-enhancing polymer since the molten CETP inhibitor will dissolve in or be absorbed into the polymer.

When the CETP inhibitor has a low solubility in the polymer, a higher amount of mechanical energy may be required to form the solid amorphous dispersion. Here, the processing temperature may need to be above the melting point of the CETP inhibitor and the polymer. As mentioned above, alternatively, a liquid or low-melting point excipient may be added that promotes melting or the mutual solubility of the concentration-enhancing polymer and a CETP inhibitor. A high amount of mechanical energy may also be needed to mix the CETP inhibitor and the polymer to form a dispersion. Typically, the lowest processing temperature and an extruder design that imparts the lowest amount of mechanical energy, *i.e.*, shear, that produces a satisfactory dispersion (substantially amorphous and substantially homogeneous) is chosen in order to minimize the exposure of the CETP inhibitor to harsh conditions.

Once the molten mixture of CETP inhibitor and concentration-enhancing polymer is formed, the mixture should be rapidly solidified to form the solid amorphous dispersion. By "rapidly solidified" is meant that the molten mixture is solidified sufficiently fast that substantial phase separation of the CETP inhibitor and polymer does not occur. Typically, this means that the mixture should be solidified in less than about 10 minutes, preferably less than about 5 minutes and more preferably less than about 1 minute. If the mixture is not rapidly solidified, phase separation can occur, resulting in the formation of CETP inhibitor-rich and polymer-rich phases.

Solidification often takes place primarily by cooling the molten mixture to at least about 10° and preferably at least about 30°C below it's melting point. As mentioned above, solidification can be additionally promoted by evaporation of all or part of one or more volatile excipients or solvents. To promote rapid cooling and evaporation of volatile excipients, the molten mixture is often formed into a high surface area shape such as a rod or fiber or droplets. For example, the molten mixture can be forced through one or more small holes to form long thin fibers or rods or may be fed to a device, such as an atomizer such as a rotating disk, that breaks the molten mixture up into droplets from 1 µm to 1 cm in diameter. The droplets are then contacted with a relatively cool fluid such as air or nitrogen to promote cooling and evaporation.

A useful tool for evaluating and selecting conditions for forming substantially homogeneous, substantially amorphous dispersions via a melt-congeal or melt-extrusion process is the differential scanning calorimeter (DSC). While the

rate at which samples can be heated and cooled in a DSC is limited, it does allow for precise control of the thermal history of a sample. For example, the CETP inhibitor and concentration-enhancing polymer may be dry-blended and then placed into the DSC sample pan. The DSC can then be programmed to heat the sample at the desired rate, hold the sample at the desired temperature for a desired time, and then rapidly cool the sample to ambient or lower temperature. The sample can then be re-analyzed on the DSC to verify that it was transformed into a substantially homogeneous, substantially amorphous dispersion (*i.e.*, the sample has a single Tg). Using this procedure, the temperature and time required to achieve a substantially homogeneous, substantially amorphous dispersion for a given CETP inhibitor and concentration-enhancing polymer can be determined.

Another method for forming solid amorphous dispersions is by "solvent processing," which consists of dissolution of the CETP inhibitor and one or more polymers in a common solvent. "Common" here means that the solvent, which can be a mixture of compounds, will dissolve both the CETP inhibitor and the polymer(s). After both the CETP inhibitor and the polymer have been dissolved, the solvent is rapidly removed by evaporation or by mixing with a non-solvent. Exemplary processes are spray-drying, spray-coating (pan-coating, fluidized bed coating, etc.), and precipitation by rapid mixing of the polymer and CETP inhibitor solution with CO_2, water, or some other non-solvent. Preferably, removal of the solvent results in the formation of a substantially homogeneous, solid amorphous dispersion. In such dispersions, the CETP inhibitor is dispersed as homogeneously as possible throughout the polymer and can be thought of as a solid solution of CETP inhibitor dispersed in the polymer(s), wherein the solid amorphous dispersion is thermodynamically stable, meaning that the concentration of CETP inhibitor in the polymer is at or below its equilibrium value, or it may be considered to be a supersaturated solid solution where the CETP inhibitor concentration in the concentration-enhancing polymer(s) is above its equilibrium value.

The solvent may be removed by spray-drying. The term "spray-drying" is used conventionally and broadly refers to processes involving breaking up liquid mixtures into small droplets (atomization) and rapidly removing solvent from the mixture in a spray-drying apparatus where there is a strong driving force for evaporation of solvent from the droplets. Spray-drying processes and spray-drying equipment are described generally in Perry's *Chemical Engineers' Handbook*, pages

20-54 to 20-57 (Sixth Edition 1984). More details on spray-drying processes and equipment are reviewed by Marshall, "Atomization and Spray-Drying," 50 *Chem. Eng. Prog. Monogr. Series* 2 (1954), and Masters, *Spray Drying Handbook* (Fourth Edition 1985). The strong driving force for solvent evaporation is generally provided by maintaining the partial pressure of solvent in the spray-drying apparatus well below the vapor pressure of the solvent at the temperature of the drying droplets. This is accomplished by (1) maintaining the pressure in the spray-drying apparatus at a partial vacuum (*e.g.*, 0.01 to 0.50 atm); or (2) mixing the liquid droplets with a warm drying gas; or (3) both (1) and (2). In addition, at least a portion of the heat required for evaporation of solvent may be provided by heating the spray solution.

Solvents suitable for spray-drying can be any organic compound in which the CETP inhibitor and polymer are mutually soluble. Preferably, the solvent is also volatile with a boiling point of 150°C or less. In addition, the solvent should have relatively low toxicity and be removed from the solid amorphous dispersion to a level that is acceptable according to The International Committee on Harmonization (ICH) guidelines. Removal of solvent to this level may require a subsequent processing step such as tray-drying. Preferred solvents include alcohols such as methanol, ethanol, n-propanol, iso-propanol, and butanol; ketones such as acetone, methyl ethyl ketone and methyl iso-butyl ketone; esters such as ethyl acetate and propylacetate; and various other solvents such as acetonitrile, methylene chloride, toluene, tetrahydrofuran, and 1,1,1-trichloroethane. Lower volatility solvents such as dimethyl acetamide or dimethylsulfoxide can also be used. Mixtures of solvents, such as 50% methanol and 50% acetone, can also be used, as can mixtures with water, so long as the polymer and CETP inhibitor are sufficiently soluble to make the spray-drying process practicable. Generally, due to the hydrophobic nature of low-solubility CETP inhibitors, non-aqueous solvents are preferred, meaning that the solvent comprises less than about 10 wt% water.

The solvent-bearing feed, comprising the CETP inhibitor and the concentration-enhancing polymer, can be spray-dried under a wide variety of conditions and yet still yield dispersions with acceptable properties. For example, various types of nozzles can be used to atomize the spray solution, thereby introducing the spray solution into the spray-dry chamber as a collection of small droplets. Essentially any type of nozzle may be used to spray the solution as long as

the droplets that are formed are sufficiently small that they dry sufficiently (due to evaporation of solvent) that they do not stick to or coat the spray-drying chamber wall.

Although the maximum droplet size varies widely as a function of the size, shape and flow pattern within the spray-dryer, generally droplets should be less than about 500 µm in diameter when they exit the nozzle. Examples of types of nozzles that may be used to form the solid amorpohous dispersions include the two-fluid nozzle, the fountain-type nozzle, the flat fan-type nozzle, the pressure nozzle and the rotary atomizer. In a preferred embodiment, a pressure nozzle is used, as disclosed in detail in commonly assigned copending U.S. Provisional Application No. 60/353,986, the disclosure of which is incorporated herein by reference.

The spray solution can be delivered to the spray nozzle or nozzles at a wide range of temperatures and flow rates. Generally, the spray solution temperature can range anywhere from just above the solvent's freezing point to about 20°C above its ambient pressure boiling point (by pressurizing the solution) and in some cases even higher. Spray solution flow rates to the spray nozzle can vary over a wide range depending on the type of nozzle, spray-dryer size and spray-dry conditions such as the inlet temperature and flow rate of the drying gas. Generally, the energy for evaporation of solvent from the spray solution in a spray-drying process comes primarily from the drying gas.

The drying gas can, in principle, be essentially any gas, but for safety reasons and to minimize undesirable oxidation of the CETP inhibitor or other materials in the solid amorphous dispersion, an inert gas such as nitrogen, nitrogen-enriched air or argon is utilized. The drying gas is typically introduced into the drying chamber at a temperature between about 60° and about 300°C and preferably between about 80° and about 240°C.

The large surface-to-volume ratio of the droplets and the large driving force for evaporation of solvent leads to rapid solidification times for the droplets. Solidification times should be less than about 20 seconds, preferably less than about 10 seconds, and more preferably less than 1 second. This rapid solidification is often critical to the particles maintaining a uniform, homogeneous dispersion instead of separating into CETP inhibitor-rich and polymer-rich phases. In a preferred embodiment, the height and volume of the spray-dryer are adjusted to provide sufficient time for the droplets to dry prior to impinging on an internal surface of the spray-dryer, as described in detail in commonly assigned, copending U.S. Provisional

Application No. 60/354,080, now published U.S. Patent Application 20030163931, incorporated herein by reference. As noted above, to get large enhancements in concentration and bioavailability it is often necessary to obtain as homogeneous a dispersion as possible.

Following solidification, the solid powder typically stays in the spray-drying chamber for about 5 to 60 seconds, further evaporating solvent from the solid powder. The final solvent content of the solid dispersion as it exits the dryer should be low, since this reduces the mobility of the CETP inhibitor molecules in the solid amorphous dispersion, thereby improving its stability. Generally, the solvent content of the solid amorphous dispersion as it leaves the spray-drying chamber should be less than 10 wt% and preferably less than 2 wt%. Following formation, the solid amorphous dispersion can be dried to remove residual solvent using suitable drying processes, such as tray drying, fluid bed drying, microwave drying, belt drying, rotary drying, and other drying processes known in the art.

The solid amorphous dispersion is usually in the form of small particles. The mean size of the particles may be less than 500 μm in diameter, or less than 100 μm in diameter, less than 50 μm in diameter or less than 25 μm in diameter. When the solid amorphous dispersion is formed by spray-drying, the resulting dispersion is in the form of such small particles. When the solid amorphous dispersion is formed by other methods such by melt-congeal or extrusion processes, the resulting dispersion may be sieved, ground, or otherwise processed to yield a plurality of small particles.

Once the solid amorphous dispersion comprising the CETP inhibitor and concentration-enhancing polymer has been formed, several processing operations can be used to facilitate incorporation of the dispersion into a dosage form. These processing operations include drying, granulation, and milling.

The solid amorphous dispersion may be granulated to increase particle size and improve handling of the dispersion while forming a suitable dosage form. Preferably, the average size of the granules will range from 50 to 1000 μm. Such granulation processes may be performed before or after the composition is dried, as described above. Dry or wet granulation processes can be used for this purpose. An example of a dry granulation process is roller compaction. Wet granulation processes can include so-called low shear and high shear granulation, as well as fluid bed granulation. In these processes, a granulation fluid is mixed with the

composition after the dry components have been blended to aid in the formation of the granulated composition. Examples of granulation fluids include water, ethanol, isopropyl alcohol, n-propanol, the various isomers of butanol, and mixtures thereof.

If a wet granulation process is used, the granulated composition is often dried prior to further processing. Examples of suitable drying processes to be used in connection with wet granulation are the same as those described above. Where the solid amorphous dispersion is made by a solvent process, the composition can be granulated prior to removal of residual solvent. During the drying process, residual solvent and granulation fluid are concurrently removed from the composition.

Once the composition has been granulated, it may then be milled to achieve the desired particle size. Examples of suitable processes for milling the composition include hammer milling, ball milling, fluid-energy milling, roller milling, cutting milling, and other milling processes known in the art.

Processes for forming solid amorphous dispersions of CETP inhibitors and concentration-enhancing polymers are described in detail in commonly assigned, copending U.S. Patent Application Nos. 09/918,127 and 10/066,091, incorporated herein by reference.

HMG-CoA REDUCTASE INHIBITORS

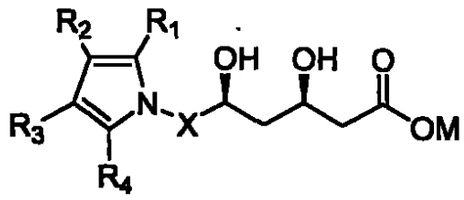
The HMG-CoA reductase inhibitor may be any HMG-CoA reductase inhibitor capable of lower plasma concentrations of low-density lipoprotein, total cholesterol, or both. The HMG-CoA reductase inhibitor is acid-sensitive, meaning that the drug either chemically reacts with or otherwise degrades in the presence of acidic species. Examples of chemical reactions include hydrolysis, lactonization, or transesterification in the presence of acidic species.

In one aspect, the HMG-CoA reductase inhibitor is from a class of therapeutics commonly called statins. Examples of HMG-CoA reductase inhibitors that may be used include but are not limited to lovastatin (MEVACOR®; see U.S. Pat. Nos. 4,231,938; 4,294,926; 4,319,039), simvastatin (ZOCOR®; see U.S. Pat. Nos. 4,444,784; 4,450,171, 4,820,850; 4,916,239), pravastatin (PRAVACHOL®; see U.S. Pat. Nos. 4,346,227; 4,537,859; 4,410,629; 5,030,447 and 5,180,589), lactones of pravastatin (see U.S. Pat. No. 4,448,979), fluvastatin (LESCOL®; see U.S. Pat. Nos. 5,354,772; 4,911,165; 4,739,073; 4,929,437; 5,189,164; 5,118,853; 5,290,946; 5,356,896), lactones of fluvastatin, atorvastatin (LIPITOR®; see U.S. Pat. Nos.

5,273,995; 4,681,893; 5,489,691; 5,342,952), lactones of atorvastatin, cerivastatin (also known as rivastatin and BAYCHOL®; see U.S. Pat. No. 5,177,080, and European Application No. EP-491226A), lactones of cerivastatin, rosuvastatin (Crestor®; see U.S. Pat. Nos. 5,260,440 and RE37314, and European Patent No. EP521471), lactones of rosuvastatin, itavastatin, nisvastatin, visastatin, atavastatin, bervastatin, compactin, dihydrocompactin, dalvastatin, fluindostatin, pitivastatin, mevastatin (see U.S. Pat. No. 3,983,140), and velostatin (also referred to as synvinolin). Other examples of HMG-CoA reductase inhibitors are described in U.S. Pat. Nos. 5,217,992; 5,196,440; 5,189,180; 5,166,364; 5,157,134; 5,110,940; 5,106,992; 5,099,035; 5,081,136; 5,049,696; 5,049,577; 5,025,017; 5,011,947; 5,010,105; 4,970,221; 4,940,800; 4,866,058; 4,686,237; 4,647,576; European Application Nos. 0142146A2 and 0221025A1; and PCT Application Nos. WO 86/03488 and WO 86/07054. Also included are pharmaceutically acceptable forms of the above. All of the above references are incorporated herein by reference. Preferably the HMG-CoA reductase inhibitor is selected from the group consisting of fluvastatin, lovastatin, pravastatin, atorvastatin, simvastatin, cerivastatin, rivastatin, mevastatin, velostatin, compactin, dalvastatin, fluindostatin, rosuvastatin, pitivastatin, dihydrocompactin, and pharmaceutically acceptable forms thereof. By "pharmaceutically acceptable forms" is meant any pharmaceutically acceptable derivative or variation, including stereoisomers, stereoisomer mixtures, enantiomers, solvates, hydrates, isomorphs, polymorphs, salt forms and prodrugs.

A test to determine whether an HMG-CoA reductase inhibitor is acid sensitive is to administer the drug to an acidic aqueous solution and plot drug concentration versus time. The acidic solution should have a pH of from 1-4. HMG-CoA reductase inhibitors that are acid sensitive are those for which the drug concentration decreases by at least 1% within 24 hours of administration of the drug to the acidic solution. If the drug concentration changes by 1% in the 6-24 hour time period, then the drug is "slightly acid-sensitive." If the drug concentration changes by 1% in the 1-6 hour time period, then the drug is "moderately acid-sensitive." If the drug concentration changes by 1% in less than 1 hour, then the drug is "highly acid-sensitive." The present invention finds increasing utility for HMG-CoA reductase inhibitors that are slightly acid-sensitive, moderately acid-sensitive and highly acid-sensitive.

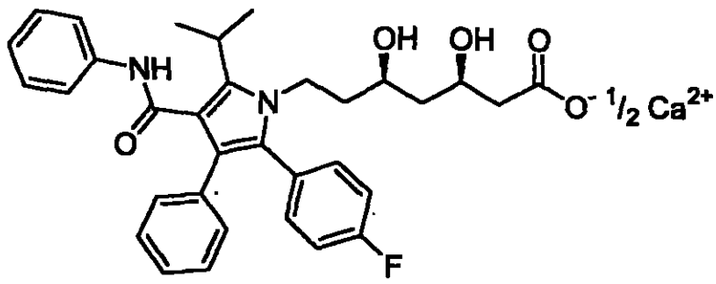
In one embodiment, the HMG-CoA reductase inhibitor is selected from the group consisting of trans-6-[2-(3 or 4-carboxamido-substituted pyrrol-1-yl)alkyl]-4-hydroxypyran-2-ones and corresponding pyran ring-opened hydroxy acids derived therefrom. These compounds have been described in U.S. Pat. No. 4,681,893,. which is herewith incorporated by reference in the present specification. The pyran ring-opened hydroxy acids which are intermediates in the synthesis of the lactone compounds can be used as free acids or as pharmaceutically acceptable metal or amine salts. In particular, these compounds can be represented by the following structure:



wherein X is $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$ or $-CH_2CH(CH_3)-$;
R_1 is 1-naphthyl; 2-naphthyl; cyclohexyl, norbornenyl; 2-,3-, or 4-pyridinyl; phenyl; phenyl substituted with fluorine, chlorine, bromine, hydroxyl, trifluoromethyl, alkyl of from one to four carbon atoms, alkoxy of from one to four carbon atoms, or alkanoylalkoxy of from two to eight carbon atoms; either R_2 or R_3 is $-CONR_5R_6$ where R_5 and R_6 are independently hydrogen; alkyl of from one to six carbon atoms; 2-,3-, or 4-pyridinyl; phenyl; phenyl substituted with fluorine, chlorine, bromine, cyano, trifluoromethyl, or carboalkoxy of from three to eight carbon atoms; and the other of R_2 or R_3 is hydrogen; alkyl of from one to six carbon atoms; cyclopropyl; cyclobutyl; cyclopentyl; cyclohexyl; phenyl; or phenyl substituted with fluorine, chlorine, bromine, hydroxyl, trifluoromethyl, alkyl of from one to four carbon atoms, alkoxy of from one to four carbon atoms, or alkanoyloxy of from two to eight carbon atoms; R_4 is alkyl of from one to six carbon atoms; cyclopropyl; cyclobutyl; cyclopentyl; cyclohexyl; or trifluoromethyl; and M is a pharmaceutically acceptable salt (e.g., counter ion), which includes a pharmaceutically acceptable metal salt or a pharmaceutically acceptable amine salt.

Among the stereo-specific isomers, one preferred HMG-CoA reductase inhibitor is atorvastatin trihydrate hemi-calcium salt. This preferred compound is the ring-opened form of (2R-trans)-5-(4-fluorophenyl)-2-(1 methylethyl)-

N,4-diphenyl-1-[2-(tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyran-2-yl)ethyl]-1H-pyrrole-3-carboxamide, namely, the enantiomer [R-(R*,R*)]-2-(4-fluorophenyl-β, δ-dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3 -phenyl-4-[(phenylamino)carbonyl)]-1H-pyrrole-1-heptanoic acid hemicalcium salt. Its chemical structure may be represented by the following structure:



Formula A

The specific isomer has been described in U.S. Pat. No. 5,273,995, herein incorporated by reference. In a preferred embodiment, the HMG-CoA reductase inhibitor is selected from the group consisting of atorvastatin, the cyclized lactone form of atorvastatin, a 2-hydroxy, 3-hydroxy or 4-hydroxy derivative of such compounds, and pharmaceutically acceptable forms thereof.

In practice, use of the salt form amounts to use of the acid or lactone form. Appropriate pharmaceutically acceptable salts within the scope of the invention are those derived from bases such as sodium hydroxide, potassium hydroxide, lithium hydroxide, calcium hydroxide, 1-deoxy-2-(methylamino)-D-glucitol, magnesium hydroxide, zinc hydroxide, aluminum hydroxide, ferrous or ferric hydroxide, ammonium hydroxide or organic amines such as N-methylglucamine, choline, arginine and the like. Preferably, the lithium, calcium, magnesium, aluminum and ferrous or ferric salts are prepared from the sodium or potassium salt by adding the appropriate reagent to a solution of the sodium or potassium salt, i.e., addition of calcium chloride to a solution of the sodium or potassium salt of the compound of the formula A will give the calcium salt thereof.

PREPARATION OF UNITARY DOSAGE FORMS

molecules of HMG-CoA reductase inhibitor on the surface of the particles or granules, resulting in further separation of the HMG-CoA reductase inhibitor from the solid amorphous dispersion.

Alternatively, the solid amorphous dispersion of CETP inhibitor may be in the form of relatively large particles or granules, with molecules of the acidic concentration-enhancing polymer in the solid amorphous dispersion on the interior of the particles of granules being separated from the HMG-CoA reductase inhibitor by those molecules on the surface of the particles or granules. Inclusion of granulation excipients in the particles or granules further reduces the fraction of solid amorphous dispersion on the surface of the particles or granules.

Alternatively, particles or granules of the HMG-CoA reductase inhibitor, particles or granules of the solid amorphous dispersion, or both may be coated with a protective coating, thus separating the HMG-CoA reductase inhibitor and the solid amorphous dispersion. In any case, the HMG-CoA reductase inhibitor and the solid amorphous dispersion are substantially separated from one another so that the acidic concentration-enhancing polymer does not cause an unacceptable level of chemical degradation of the HMG-CoA reductase inhibitor.

The amount of CETP inhibitor and HMG-CoA reductase inhibitor present in the dosage form will vary depending on the desired dose for each compound, which in turn, depends on the potency of the compound and the condition being treated. For example, the desired dose for the CETP inhibitor torcetrapib, also known as [2R,4S]-4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester, ranges from 1 mg/day to 1000 mg/day, preferably 10 to 250 mg/day, more preferably 30 to 90 mg/day. For the HMG-CoA reductase inhibitor atorvastatin calcium, the dose ranges from 1 to 160 mg/day, preferably 2 to 80 mg/day. For the HMG-CoA reductase inhibitors lovastatin, pravastatin sodium, simvastatin, rosuvastatin calcium, and fluvastatin sodium, the dose ranges from 2 to 160 mg/day, preferably 10 to 80 mg/day. For the HMG-CoA reductase inhibitor cerivastatin sodium, the dose ranges from 0.05 to 1.2 mg/day, preferably 0.1 to 1.0 mg/day.

The CETP inhibitor composition comprises the solid amorphous dispersion and optional excipients, depending on the type of dosage form being prepared. The amount of solid amorphous dispersion present in the CETP inhibitor composition may vary according to the desired dose of CETP inhibitor. In one

aspect, the CETP inhibitor composition has a high loading of the solid amorphous dispersion. High loadings of dispersion in the composition minimize the size of the dosage form, making the dosage form easier to swallow and improving patient compliance. Depending on the CETP inhibitor dose, the solid amorphous dispersion may comprise at least 30 wt% of the CETP inhibitor composition. More preferably, the solid amorphous dispersion comprises at least 40 wt%, and most preferably at least 50 wt% of the CETP inhibitor composition.

In addition to the solid amorphous dispersion, the CETP inhibitor composition may also comprise a disintegrant. The inclusion of a disintegrant into the CETP inhibitor composition promotes rapid dissolution of the dosage form when introduced into an aqueous use environment. Examples of disintegrants include sodium starch glycolate, sodium carboxymethyl cellulose, calcium carboxymethyl cellulose, croscarmellose sodium, crospovidone, polyvinylpolypyrrolidone, methyl cellulose, microcrystalline cellulose, powdered cellulose, lower alkyl-substituted hydroxypropyl cellulose, polacrilin potassium, starch, pregelatinized starch, sodium alginate, and mixtures thereof. Of these, crospovidone, croscarmellose sodium, lower alkyl-substituted hydroxypropyl cellulose, methyl cellulose, polacrilin potassium, and mixtures thereof are preferred, with crospovidone and croscarmellose sodium being most preferred. The amount of disintegrant included in the dosage form will depend on several factors, including the properties of the solid amorphous dispersion, other excipients present in the composition, and the desired rate of release of CETP inhibitor from the dosage form. Generally, the disintegrant will comprise from 1 wt% to 25 wt%, preferably from 5 wt% to 20 wt% of the CETP inhibitor composition.

The CETP inhibitor composition may also include a porosigen. A "porosigen" is a material that, when present in the formulation containing the solid amorphous dispersion, leads to a high porosity and high strength following compression of the blend into a tablet. In addition, preferred porosigens are soluble in an acidic environment with aqueous solubilities typically greater than 1 mg/mL at a pH less than about 4. Generally, the predominant deformation mechanism for porosigens under compression is brittle fracture rather than plastic flow. Examples of porosigens include acacia, calcium carbonate, calcium sulfate, calcium sulfate dihydrate, compressible sugar, dibasic calcium phosphate (anhydrous and dihydrate), tribasic calcium phosphate, monobasic sodium phosphate, dibasic sodium

phosphate, lactose, magnesium oxide, magnesium carbonate, silicon dioxide, magnesium aluminum silicate, maltodextrin, mannitol, methyl cellulose, microcrystalline cellulose, sorbitol, sucrose and xylitol. Of these, microcrystalline cellulose and both forms of dibasic calcium phosphate (anhydrous and dihydrate) are preferred. As with the disintegrant selection, the amount of porosigen included in the dosage form will depend on the properties of the solid amorphous dispersion, the disintegrant and the porosigen selected. Generally, the porosigen will comprise from 5 to 70 wt%, and preferably from 10 to 50 wt% of the dosage form.

Other conventional formulation excipients may be employed in the CETP inhibitor composition, including those excipients well known in the art, *e.g.*, as described in *Remington's Pharmaceutical Sciences* (18th ed. 1990). Generally, excipients such as surfactants, pH modifiers, fillers, matrix materials, complexing agents, solubilizers, pigments, lubricants, glidants, flavorants, and so forth may be used for customary purposes and in typical amounts without adversely affecting the properties of the compositions.

One very useful class of excipients is surfactants, preferably present from 0 to 10 wt%. Suitable surfactants include fatty acid and alkyl sulfonates; commercial surfactants such as benzalkonium chloride (HYAMINE® 1622 from Lonza, Inc. of Fairlawn, New Jersey); dioctyl sodium sulfosuccinate (DOCUSATE SODIUM from Mallinckrodt Specialty Chemicals of St. Louis, Missouri); polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters (TWEEN® from ICI Americas Inc. of Wilmington, Delaware; LIPOSORB® O-20 from Lipochem Inc. of Patterson New Jersey; CAPMUL® POE-0 from Abitec Corp. of Janesville, Wisconsin); natural surfactants such as sodium taurocholic acid, 1-palmitoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-phosphocholine, lecithin, and other phospholipids and mono- and diglycerides; and polyoxyethylene-polyoxypropylene . Such materials can advantageously be employed to increase the rate of dissolution by, for example, facilitating wetting, or otherwise increase the rate of CETP inhibitor release from the dosage form.

Inclusion of pH modifiers such as acids, bases, or buffers may also be beneficial in an amount of from 0 to 10 wt%. Acidic pH modifiers (*e.g.*, acids such as citric acid or succinic acid) retard the dissolution of the solid amorphous dispersion comprising the CETP inhibitor and acidic concentration-enhancing polymer.

In a preferred embodiment, the CETP inhibitor composition also includes a base. The inclusion of a base can locally raise the pH in the vicinity of the

acidic concentration-enhancing polymer, leading to an improvement in chemical stability of the HMG-CoA reductase inhibitor. The term "base" is used broadly to include not only strong bases such as sodium hydroxide, but also weak bases and buffers that are capable of achieving the desired increase chemical stability. Examples of bases include hydroxides, such as sodium hydroxide, calcium hydroxide, ammonium hydroxide, and choline hydroxide; bicarbonates, such as sodium bicarbonate, potassium bicarbonate, and ammonium bicarbonate; carbonates, such as ammonium carbonate, calcium carbonate, and sodium carbonate; amines, such as tris(hydroxymethyl)amino methane, ethanolamine, diethanolamine, N-methyl glucamine, glucosamine, ethylenediamine, N,N'-dibenzylethylenediamine, N-benzyl-2-phenethylamine, cyclohexylamine, cyclopentylamine, diethylamine, isopropylamine, diisopropylamine, dodecylamine, and triethylamine; proteins, such as gelatin; amino acids such as lysine, arginine, guanine, glycine, and adenine; polymeric amines, such as polyamino methacrylates, such as Eudragit E; conjugate bases of various acids, such as sodium acetate, sodium benzoate, ammonium acetate, disodium phosphate, trisodium phosphate, calcium hydrogen phosphate, sodium phenolate, sodium sulfate, ammonium chloride, and ammonium sulfate; salts of EDTA, such as tetra sodium EDTA; and salts of various acidic polymers such as sodium starch glycolate, sodium carboxymethyl cellulose and sodium polyacrylic acid. In one embodiment, the base partially neutralizes the acidic concentration-enhancing polymer. By "partially neutralizes" is meant that the base causes at least a portion of the acidic moieties or acidic substituents on the acidic concentration-enhancing polymer to exist in their deprotonated form. Such neutralized acidic polymers are described in more detail in copending, commonly assigned Provisional Patent Application entitled "Dosage Forms Comprising a CETP Inhibitor and an HMG-CoA Reductase Inhibitor" U.S. provisional patent application No. 60/435,298 filed December 20, 2002, the disclosure of which is herein incorporated by reference. In a preferred embodiment, the base is present in an amount that is in molar excess relative to the acidic substituents on the dispersion polymer.

Examples of other matrix materials, fillers, or diluents include dextrose, compressible sugar, hydrous lactose, corn starch, silicic anhydride, polysaccharides, dextrates, dextran, dextrin, dextrose, calcium carbonate, calcium sulfate, poloxamers, and polyethylene oxide.

Another optional excipient is a binder such as methyl cellulose, carboxy methyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl methyl cellulose, polyvinylpyrrolidone, polyvinylalcohol or starch.

Examples of drug-complexing agents or solubilizers include polyethylene glycols, caffeine, xanthene, gentisic acid and cylodextrins.

Examples of lubricants include calcium stearate, glyceryl monostearate, glyceryl palmitostearate, hydrogenated vegetable oil, light mineral oil, magnesium stearate, mineral oil, polyethylene glycol, sodium benzoate, sodium lauryl sulfate, sodium stearyl fumarate, stearic acid, talc and zinc stearate.

Examples of glidants include silicon dioxide, talc and cornstarch.

The CETP inhibitor composition may be formed according to any conventional method. In one embodiment, the composition is formed by blending the solid amorphous dispersion and optional excipients using procedures well-known in the art (see, for example, *Remington's Pharmaceutical Sciences* (18th ed. 1990)). Examples of blending equipment include twin-shell blenders, fluidized beds, and V blenders.

In another embodiment, the composition is granulated. Exemplary methods are wet-granulation and dry-granulation. The solid amorphous dispersion may be granulated, with or without the addition of other optional excipients. For example, the solid amorphous dispersion, a disintegrant, and a porosigen may be granulated by mechanical means by, for example, roller compaction or "slugging," followed by milling to form granules. The granules typically have improved flow, handling, blending, and compression properties relative to the ungranulated materials. Wet granulation techniques may also be employed, provided the solvents and process selected do not alter the properties of the solid amorphous dispersion. When wet granulation is used, the granulation liquid is typically removed from the granules during or after the granulation process. The so-formed granules typically have an average diameter ranging from 50 µm to 1000 µm, preferably 50 µm to about 800 µm, although granules outside this range can be used. Improved wetting, disintegrating, dispersing and dissolution properties may be obtained by the inclusion of other excipients described above.

In another embodiment, the CETP inhibitor composition comprises the solid amorphous dispersion coated with a protective coating. The coating is not acidic and substantially separates the solid amorphous dispersion from the HMG-

CoA reductase inhibitor. Preferably, the coating material is aqueous soluble or dispersable in the use environment. Examples of coating materials include sugars, such as glucose, sucrose, xylitol, fructose, lactose, mannitol, sorbitol, and maltitol; cellulosic polymers, such as ethyl cellulose, methyl cellulose, hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, and hydroxypropylmethyl cellulose; non-cellulosic polymers such as polyethylene glycol, polyethylene oxide, polypropylene glycol, polyethylene-polypropylene glycol copolymers (poloxamers), polyvinyl pyrrolidinone, starch, dextran, dextrin, polydextrose, polyalkenes, polyethers, polyvinyl alcohols, polyvinyl halides, polyvinyl ethers; waxes, such as synthetic wax, microcrystalline wax, paraffin wax, Carnauba wax, and beeswax; and glycerides, such as glyceryl monooleate, glyceryl monostearate, glyceryl palmitostearate, polyethoxylated castor oil derivatives, glyceryl mono-, di- and tribehenates, hydrogenated vegetable oils, glyceryl tripalmitate, glyceryl tristearate. Mixtures of coating materials may also be used. Preferred coating materials include cellulosic polymers such as hydroxyl ethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, and hydroxypropyl methylcellulose; non-cellulose polymers such as polyethylene glycol, polyethylene oxide, poloxamers, and polyvinyl pyrrolidinone; and mixtures thereof.

The solid amorphous dispersion may be coated using any method known in the art, including solution coating and hot-melt coating processes. In solution coating processes, the coating is made by first forming a solution or suspension comprising the coating excipient, a liquid (e.g., a solvent), and optional coating additives. The coating materials may be completely dissolved in the liquid, or only dispersed in the liquid as an emulsion or suspension or anywhere in between. Latex dispersions are a specific example of an emulsion or suspension that may be useful as a coating solution. The liquid used for the solution should be inert in the sense that it does not react with or degrade the drug, and be pharmaceutically acceptable. Preferably, the liquid is volatile. By "volatile" is meant that the material has a boiling point of less than about 150°C at ambient pressure, although small amounts of liquids with higher boiling points can be used and acceptable results still obtained.

Examples of liquids suitable for use in coating the solid amorphous dispersion include alcohols, such as methanol, ethanol, isomers of propanol and isomers of butanol; ketones, such as acetone, methylethyl ketone and methyl isobutyl ketone; hydrocarbons, such as pentane, hexane, heptane, cyclohexane,

methylcyclohexane, octane and mineral oil; ethers, such as methyl tert-butyl ether, ethyl ether and ethylene glycol monoethyl ether; chlorocarbons, such as chloroform, methylene dichloride and ethylene dichloride; tetrahydrofuran; dimethylsulfoxide; N-methyl pyrrolidinone; acetonitrile; water; and mixtures thereof.

The coating formulation often includes additives to ease application or improve the durability or stability of the coating. Preferably, any coating additive used is non-acidic. Examples of coating additives include plasticizers, such as mineral oils, petrolatum, lanolin alcohols, polyethylene glycol, polypropylene glycol, sorbitol and triethanol amine; pore formers, such as polyethylene glycol, polyvinyl pyrrolidone, polyethylene oxide; hydroxyethyl cellulose and hydroxypropylmethyl cellulose; and glidants, such as colloidal silicon dioxide, talc and cornstarch.

The coating may be formed on the solid amorphous dispersion by contacting the dispersion with the coating formulation using standard coating equipment, such as fluidized bed coaters (*e.g.*, Würster coaters or top-spray coaters, available from Glatt Air Technologies, Inc. of Ramsey, New Jersey and from Niro Pharma Systems of Bubendorf, Switzerland) and rotary granulators (*e.g.*, CF-Granulator, available from Freund Corp). In some cases, the solid amorphous dispersion is granulated prior to coating with the non-acidic coating.

In one method, a Würster fluidized-bed system is used. In this system, a cylindrical partition (the Würster column) is placed inside a conical product container in the apparatus. Air passes through a distribution plate located at the bottom of the product container to fluidize the solid amorphous dispersion, with the majority of the upward moving air passing through the Würster column. The solid amorphous dispersion particles are drawn into the Würster column, which is equipped with an atomizing nozzle that sprays the coating formulation upward. The solid amorphous dispersion particles are coated as they pass through the Würster column, with the liquid being removed as the dispersion particles exit the column.

Alternatively, a top-spray method can be used to apply the coating. In this method, the coating formulation is sprayed down onto the fluidized dispersion particles. The liquid evaporates from the coated dispersion particles and the coated dispersion particles are re-fluidized in the apparatus. Coating continues until the desired coating thickness is achieved. Generally, it is preferred that the coating be at least 1 μm thick, preferably at least 5 μm thick, and more preferably at least 10 μm thick.

In another method, the coating is applied to the solid amorphous dispersion using a wet-granulation technique. In this method, the coating material is first dissolved or suspended in a granulation fluid. This granulation mixture is then sprayed onto or mixed with the solid amorphous dispersion, resulting in a thin layer of the coating material on the outside surface of the resulting granules. The granulation fluid is removed from the granules in a subsequent drying step.

The coating may also be applied using a hot-melt coating technique. In this method, the coating excipients and additives are first melted and then sprayed onto the dispersion particles. Typically, the hot-melt coating is applied in a fluidized bed equipped with a top-spray arrangement.

Another method for applying a hot-melt coating to the solid amorphous dispersion particles is to use a modified melt-congeal method. In this method, the dispersion particles are suspended in the molten coating excipients, the melting point of the dispersion being greater than the melting point of the coating excipients. This suspension is then formed into droplets comprising dispersion particles substantially surrounded by the coating excipients. The droplets are typically formed through the use of an atomizer, such as a rotary or spinning-disk atomizer. The droplets are then cooled to congeal the coating excipients, forming the coated dispersion.

The coating may also be applied in a rotary granulator. In such devices, horizontal discs rotate at high speed, forming a rotating "rope" of dispersion particles at the walls of the vessel. The coating is sprayed into this rope, coating the solid amorphous dispersion. This technique can be used with hot-melt and liquid-based coating solutions.

The HMG-CoA reductase inhibitor composition comprises the HMG-CoA reductase inhibitor and optional excipients, depending on the dosage form being prepared. The amount of the HMG-CoA reductase inhibitor may vary according to the desired dose of HMG-CoA reductase inhibitor. Preferably, the HMG-CoA reductase inhibitor is crystalline. The HMG-CoA reductase composition preferably stabilizes the HMG-CoA reductase inhibitor, particularly from degradation due to the presence of acidic materials in the dosage form or processing environment, as well as protects the HMG-CoA reductase inhibitor from photochemical decomposition during storage.

In a preferred embodiment, the HMG-CoA reductase inhibitor composition comprises a stabilizing agent. The stabilizing agent stabilizes the HMG-

CoA reductase inhibitor by reducing acid catalyzed degradation. The stabilizing agent may be a basic inorganic pharmaceutically acceptable salt. Exemplary salts include: salts of calcium, such as calcium carbonate and calcium hydroxide; salts of magnesium, such as magnesium carbonate, magnesium hydroxide, magnesium oxide, magnesium silicate, magnesium aluminate, and aluminum magnesium hydroxide; salts of lithium, such as lithium hydroxide and similar lithium compounds; or, other similarly suitable salts of alkaline earth metals. The basic inorganic salts of calcium, lithium or magnesium can be utilized in a weight ratio ranging between about 0.1 to 1 and about 50 to 1 of salt compound to active ingredient.

A preferred stabilizing agent is calcium carbonate. The inventors have observed that the size of the calcium carbonate particles is relative to the effectiveness of calcium carbonate as a stabilizing agent, with smaller particles size resulting in better performance as a stabilizing agent. Preferred grades of calcium carbonate are precipitated grades of calcium carbonate having a particle size of less than about ten microns (μm). Exemplary grades of precipitated calcium carbonate include Vicality Medium PCC and Vicality Heavy PCC available from Specialty Minerals, Pre-carb 15 available from Mutchler, and PCC-250 available from Particle Dynamics.

The HMG-CoA reductase composition may also include, in addition to a stabilizing metal or alkaline earth metal salt, additional excipients which are known as suitable agents in the art comprising combinations and concentrations as further described below. In a preferred embodiment, the HMG-CoA reductase composition contains conventional additional materials suitable for forming a tablet. Such excipients include a diluent, binder, and disintegrant. Antioxidants can also be incorporated into the HMG-CoA reductase inhibitor composition to prevent any oxidation of the drug compound. For example, antioxidants that could be used are butylated hydroxyanisole, sodium ascorbate, butylated hydroxytoluene, sodium metabisulfate, malic acid, citric acid and ascorbic acid.

In one HMG-CoA reductase inhibitor composition, the composition comprises a stabilizing agent, diluents, disintegrant, and surfactant. The basic excipient, calcium carbonate, has been found to chemically stabilize HMG-CoA reductase inhibitors, such as atorvastatin calcium. Microcrystalline cellulose and hydrous lactose are applied as suitable diluents. Croscarmellose sodium is present as a disintegrant. The non-ionic detergent Tween 80 is used as a surfactant. The

composition also contains hydroxypropyl cellulose as binder selected from among several applicable substances such as, i.e., polyethylene glycol, polyvinylpyrrolidone, polyvinyl alcohol, hydroxymethylcellulose or hydroxypropylmethylcellulose. As anti-oxidants, reagents such as butylated hydroxyanisole, sodium ascorbate, ascorbic acid or others may optionally be incorporated in the composition. Magnesium stearate can be selected from a group including other substances such as stearic acid, palmitic acid, talc or similar lubricating compounds.

Other possible and supplemental ingredients such as preservatives, dryers, glidants, or colorants known as conventional by those skilled in the art may be included optionally in the HMG-CoA reductase inhibitor composition.

In one aspect, the HMG-CoA reductase inhibitor composition comprises the following concentration ranges of ingredients by weight: the HMG-CoA reductase inhibitor is in the range from about 1% to about 50%; calcium carbonate from about 5% to about 75%; microcrystalline cellulose from about 5% to about 75%; hydrous lactose from about 1% to about 80%; croscarmellose sodium from about 1% to about 15%; hydroxypropylcellulose from about 0.5% to about 6%; Tween 80 from about 0.1% to about 4%; magnesium stearate from about 0.25% to about 2%; and sodium ascorbate from about 0.0% to about 3%.

A more preferred HMG-CoA reductase inhibitor composition comprises the following approximate concentrations of ingredients by weight: about 13.9 wt% of the HMG-CoA reductase inhibitor atorvastatin hemicacium trihydrate; about 42.4 wt% of calcium carbonate; about 17.7 wt% microcrystalline cellulose; about 19.2 wt% pregelatanized starch; about 2.5 wt% hydroxypropyl cellulose; and about 0.5 wt% Tween 80.

The HMG-CoA reductase inhibitor composition may be formed by any conventional method for combining the HMG-CoA reductase inhibitor and excipients. Exemplary methods include wet and dry granulation. If wet granulation is used, a stabilizing agent such as calcium carbonate is preferably included to keep chemical degradation of the HMG-CoA reductase inhibitor at an acceptable level.

One exemplary method for forming the HMG-CoA reductase inhibitor composition comprises (a) milling an excess of the drug, (b) dissolving at least one binder additive in aqueous surfactant solution; (c) blending the milled drug with at least one drug-stabilizing additive and at least one diluent additive with the drug-stabilizing additive and one half of a disintegrant additive in a rotary mixing vessel

equipped with a chopping device; (d) granulating the blended drug ingredient mixture of step (c) with the surfactant/binder solution of step (b) in gradual increments in the chopper equipped mixing vessel; (e) drying the granulated drug mixture overnight at about 50°C; (f) sieving the dried granulated drug mixture; (g) tumble blending the sieved drug mixture with the remaining amount of the disintegrant additive; (h) mixing separately an aliquot of the drug mixture of step (g) with magnesium stearate, sieving same, and returning same to the drug mixture of step (g) and tumble blending the entire drug mixture.

In another embodiment, the HMG-CoA reductase inhibitor composition comprises the HMG-CoA reductase inhibitor coated with a protective coating. In this embodiment, crystals of the HMG-CoA reductase inhibitor or granules comprising the HMG-CoA reductase inhibitor and optional excipients are coated with a protective coating. The same protective coatings and coating methods described above for applying a protective coating to the solid amorphous dispersion may be used to coat the HMG-CoA reductase inhibitor.

The unitary dosage form is formed by combining the CETP inhibitor composition with the HMG-CoA reductase inhibitor composition such that the solid amorphous dispersion and HMG-CoA reductase inhibitor are substantially separate in the dosage form.

In one embodiment, the CETP inhibitor composition and HMG-CoA reductase inhibitor composition are blended together and then compressed to form the dosage form, such as tablets, caplets, or pills. Virtually any process can be used to blend the compositions, provided the solid amorphous dispersion and the HMG-CoA reductase inhibitor remain substantially separate in the dosage form. For example, the compositions can be blended in rotating shell mixers, fixed-shell mixers, planetary paddle mixers, and twin-shell mixers, all known in the art.

The compressed dosage forms may be formed using any of a wide variety of presses used in the fabrication of pharmaceutical dosage forms. Examples include single-punch presses, rotary tablet presses, and multilayer rotary tablet presses, all well-known in the art. See *Remington's Pharmaceutical Sciences* (18th Edition, 1990). The compressed dosage form may be of any shape, including round, oval, oblong, cylindrical, or triangular. The upper and lower surfaces of the compressed dosage form may be flat, round, concave, or convex.

When formed by compression, the dosage form preferably has a "strength" of at least 5 Kiloponds (Kp)/cm^2, and more preferably at least 7 Kp/cm^2. Here, "strength" is the fracture force, also known as the tablet "hardness," required to fracture a tablet formed from the materials, divided by the maximum cross-sectional area of the tablet normal to that force. The fracture force may be measured using a Schleuniger Tablet Hardness Tester, model 6D. To achieve the desired strength, the blend of the CETP inhibitor composition and HMG-CoA reductase inhibitor composition should be compressed with sufficient force while forming the dosage form while ensuring the solid amorphous dispersion and HMG-CoA reductase inhibitor remain substantially separate in the dosage form. The compression force required to achieve this strength will depend on the size of the tablet, but generally will be greater than about 5 kP/cm^2. Friability is a well-known measure of a dosage form's resistance to surface abrasion that measures weight loss in percentage after subjecting the dosage form to a standardized agitation procedure. Friability values of from 0.8 to 1.0% are regarded as constituting the upper limit of acceptability. Dosage forms having a strength of greater than 5 kP/cm^2 generally are very robust, having a friability of less than 0.5%, preferably less than 0.1%.

In some embodiments, the unitary dosage form also comprises a separating layer that physically separates the CETP inhibitor composition from the HMG-CoA reductase inhibitor composition. The separating layer is preferably non acidic. Examples of suitable materials for use in the separating layer include those listed above as being suitable for use in forming a protective coating around the solid amorphous dispersion.

In one embodiment, the unitary dosage form comprises a first granulation comprising the solid amorphous dispersion of the CETP inhibitor and the acidic concentration-enhancing polymer mixed with a second granulation comprising the HMG-CoA reductase inhibitor, shown schematically as dosage form 50 in FIG. 5. Here, the CETP inhibitor granulation 52 is mixed with the HMG-CoA reductase inhibitor granulation 54 and then compressed into the unitary dosage form.

The following process may be used to form such a compressed unitary dosage form. First, the granules of the CETP inhibitor composition are prepared. For example, a solid amorphous dispersion containing about 25 wt% of the CETP inhibitor [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester

in a concentration-enhancing polymer, such as hydroxypropylmethyl cellulose acetate succinate (HPMCAS), may be prepared via a spray drying process. Next, about 60.15 wt% of the solid amorphous dispersion, about 14.79 wt% of microcrystalline cellulose, and about 10.03 wt% of crospovidone may be blended for 15 minutes in, for example, a twin-shell blender. Next, about 0.25 wt% magnesium stearate is added and the mixture blended for another 5 minutes. The blend may then be densified using a roller compactor. The size of the compacts may then be reduced by milling. Next, about 14.78 wt% dibasic calcium phosphate anhydrous is added and blended for about 5 minutes in a twin-shell blender, forming the granules of the CETP inhibitor composition with an average particle size of about 140 µm.

Next, the granules of the HMG-CoA reductase inhibitor composition are prepared. For example, about 13.9 wt% of the HMG-CoA reductase inhibitor atorvastatin hemicacium trihydrate; about 42.4 wt% of calcium carbonate; about 17.7 wt% microcrystalline cellulose; and about 19.2 wt% pregelatanized starch may be fluidized in a fluidized bed granulator. An aqueous solution containing about 2.5 wt% hydroxypropyl cellulose and about 0.5 wt% Tween 80 is then sprayed into the bed to form granules. The granules are then dried in the bed to remove the granulation water. The size of the granules may then be reduced by milling to form granules with a mean granule size of about 110 µm.

To form a unitary dosage form comprising 60 mgA of the CETP inhibitor and 40 mgA of the HMG-CoA reductase inhibitor, 399 mg of the CETP inhibitor granules and the 313 mg of the HMG-CoA reductase inhibitor granules are then blended in a twin shell blender for 10 minutes. Next, 1.8 mg of the lubricant magnesium stearate is added to the mixture and blended for and additional 5 minutes. Compressed tablets containing 713.78 mg of material are then formed using a 0.3301-inch (0.8385-cm) by 0.6603-inch (1.6772-cm) modified oval tooling. Compression to 20 kN results in a tablet with a hardness of 8.2 kP. Based on a tablet cross sectional area of 1.1 cm^2, this corresponds to a tablet strength of 7.5 kP/cm^2.

Alternatively, the mixture of the two compositions described above may be filled into a capsule, such as a hard- or soft-gelatin capsule or a capsule made from some other material, e.g., starch, to form the unitary dosage form.

In another embodiment, the unitary dosage form may be formed by the following process. First, the HMG-CoA reductase inhibitor may be mixed with excipients and granulated using a dry- or wet-granulation technique to form

granules of the HMG-CoA reductase inhibitor composition. The HMG-CoA reductase inhibitor composition granules may then be mixed with the solid amorphous dispersion comprising the CETP inhibitor and the acidic concentration-enhancing polymer and optional excipients and the resulting mixture granulated using dry- or wet-granulation techniques. The resulting granules comprising the HMG-CoA reductase inhibitor composition and the CETP inhibitor composition may then be compressed into a tablet, caplet or pill, or the granules may be filled into a capsule, such as a hard- or soft-gelatin capsule.

In another embodiment, the unitary dosage form may be formed by the following process. First, the solid amorphous dispersion comprising the CETP inhibitor and the acidic concentration-enhancing polymer may be mixed with optional excipients and granulated using a dry- or wet-granulation technique to form granules of the CETP inhibitor composition. The CETP inhibitor composition granules may then be mixed with the HMG-CoA reductase inhibitor and optional excipients and the resulting mixture granulated using dry- or wet-granulation techniques. The resulting granules comprising the HMG-CoA reductase inhibitor composition and the CETP inhibitor composition may then be compressed into a tablet, caplet or pill, or the granules may be filled into a capsule, such as a hard- or soft-gelatin capsule.

In another embodiment, the unitary dosage form may be formed by the following process. First, the HMG-CoA reductase inhibitor composition may be compressed into a tablet, caplet, or pill. The resulting compressed tablet, caplet, or pill may then be placed into a capsule along with the CETP inhibitor composition. Alternatively, the CETP inhibitor composition may first be compressed into a tablet, caplet, or pill. The resulting compressed tablet, caplet, or pill may then be placed into a capsule along with the HMG-CoA reductase inhibitor composition.

In another embodiment, the unitary dosage form may be formed by the following process. First, the HMG-CoA reductase inhibitor composition may be formed into multiparticulates using processes well known in the art, such as by extrusion spheronization, cryogenic pelletization, spray drying, or melt congealing. See, for example, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition (2000). The resulting multiparticulates may then be placed into a capsule along with the CETP inhibitor composition. Alternatively, the CETP inhibitor composition may first be formed into multiparticulates and placed into a capsule along with the

HMG-CoA reductase inhibitor composition. In another method, the HMG-CoA reductase inhibitor composition may be formed into multiparticulates and the CETP inhibitor composition may be formed into multiparticulates, which are then mixed and placed into a capsule.

In another embodiment, the unitary dosage form is in the form of a kit. The kit comprises two separate compositions: (1) one containing the solid amorphous dispersion comprising a CETP inhibitor and an acidic concentration-enhancing polymer, and (2) one containing the HMG-CoA reductase inhibitor. The kit is designed such that the HMG-CoA reductase inhibitor and the solid amorphous dispersion are substantially separate. The kit includes means for containing the separate compositions such as a divided container, such as a bottle, pouch, box, bag or other container known in the art, or a divided foil packet; however, the separate compositions may also be contained within a single, undivided container. An example of this type of kit is a blister pack wherein each individual blister contains two (or more) tablets, one (or more) tablet(s) comprising the CETP inhibitor composition, and the second (or more) tablet(s) comprising the HMG-CoA reductase inhibitor composition. In one embodiment, the HMG-CoA reductase inhibitor composition is in the form of a compressed tablet. In another embodiment, the CETP inhibitor composition is in the form of a compressed tablet. In another embodiment, the HMG-CoA reductase inhibitor composition is in the form of multiparticulates. In another embodiment, the CETP inhibitor composition is in the form of multiparticulates. Typically the kit includes directions for the administration of the separate components.

Thus, in one embodiment, the unitary dosage form comprises a kit, the kit comprising (1) a therapeutically effective amount of a CETP inhibitor in a CETP inhibitor composition; (2) a therapeutically effective amount of an HMG-CoA reductase inhibitor in an HMG-CoA reductase inhibitor composition; and (3) a container for containing the CETP inhibitor composition and the HMG-CoA reductase inhibitor composition.

An example of such a kit, alluded to above, is a so-called blister pack. Blister packs are well known in the packaging industry and are widely used for the packaging of pharmaceutical unit dosage forms such as 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 face of the foil which is 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. Tablet(s) or capsule(s) 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 during 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., as follows "First Week, Monday, Tuesday, ...etc.... Second Week, Monday, Tuesday,...", etc. Other variations of memory aids will be readily apparent.

COATINGS

The unitary dosage form may optionally be coated with a conventional coating well known in the art. The coatings may be used to mask taste, improve appearance, facilitate swallowing of the dosage form, or to delay, sustain or otherwise control the release of the drug from the dosage form. Such coatings may be fabricated by any conventional means including fluidized bed coating, spray-coating, pan-coating and powder-coating using aqueous or organic solvents. Examples of suitable coating materials include sucrose, maltitol, cellulose acetate, ethyl cellulose, methylcellulose, sodium carboxymethyl cellulose, hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl methylcellulose; polymethacrylates, polyacrylates, polyvinyl alcohol, polyvinyl pyrrolidone, cetyl alcohol, gelatin, maltodextrin, paraffin wax, microcrystalline wax, and Carnauba wax. Mixtures of polymers may also be used. Preferred coatings include the commercial aqueous coating formulations Surelease® and Opadry® available from Colorcon Inc. (West Point, Pennsylvania).

In some cases, to avoid poor toleration or to avoid degradation, it is desired that drugs in the unitary dosage form not be released in the stomach. In these instances, the dosage form may also be overcoated with one or more pH-

sensitive coating compositions, commonly referred to in the pharmaceutical arts as "enteric" coatings, by conventional procedures in order to delay the release of drug until it reaches the duodenum or small intestine. pH-sensitive polymers suitable as enteric coatings include those which are relatively insoluble and impermeable at the pH of the stomach, but which are more soluble or disintegrable or permeable at the pH of the duodenum and small intestine. Such pH-sensitive polymers include polyacrylamides, phthalate derivatives such as acid phthalate of carbohydrates, amylose acetate phthalate, cellulose acetate phthalate (CAP), other cellulose ester phthalates, cellulose ether phthalates, hydroxypropylcellulose phthalate (HPCP), hydroxypropyl ethylcellulose phthalate (HPECP), hydroxypropyl methylcellulose phthalate (HPMCP), HPMCAS, methylcellulose phthalate (MCP), polyvinyl acetate phthalate (PVAcP), polyvinyl acetate hydrogen phthalate, sodium CAP, starch acid phthalate, cellulose acetate trimellitate (CAT), styrene-maleic acid dibutyl phthalate copolymer, styrene-maleic acid/polyvinylacetate phthalate copolymer, styrene and maleic acid copolymers, polyacrylic acid derivatives such as acrylic acid and acrylic ester copolymers, polymethacrylic acid and esters thereof, polyacrylic and methacrylic acid copolymers, shellac and copolymers of vinyl acetate and crotonic acid.

A preferred group of pH-sensitive polymers includes CAP, PVAcP, HPMCP, HPMCAS, anionic acrylic copolymers of methacrylic acid and methylmethacrylate, and copolymers of acrylic acid and at least one acrylic acid ester.

To apply the pH-sensitive coating to the dosage form, the pH-sensitive polymer is first dissolved or suspended in a suitable solvent to form a coating solution. Useful solvents for this purpose include ketones, such as acetone; alcohols, such as methanol, ethanol, isopropyl alcohol, n-propyl alcohol, and the various isomers of butanol; chlorinated hydrocarbons, such as methylene chloride; water; and mixtures of these solvents. The polymer may also be suspended in the solvent. The coating solution may also comprise a latex of the pH-sensitive polymer suspended in an aqueous solution.

The coating solution may also contain one or more plasticizers, such as polyethylene glycols, triethyl citrate, propylene glycols, diethyl phthalate, dibutyl phthalate, castor oil, triacetin and others known in the art. The coating solution may

also contain one or more emulsifiers, such as polysorbate-80. Coating is conducted in conventional fashion, typically by dipping, spray-coating, or pan-coating.

The coating solution may also contain a base or buffer, such as those discussed above. Use of a base or buffer will ensure the pH of the coating solution is not so low as to increase chemical degradation of the HMG-CoA reductase inhibitor. Use of a base or buffer may also be used to minimize reaction of the coating formulation with other excipients in the dosage form.

The unitary dosage forms of the present invention may be used to treat any condition, which is subject to treatment by administering a CETP inhibitor and an HMG-CoA reductase inhibitor, as disclosed in commonly assigned, copending U.S. Patent Application No. 2002/0035125A1. The disclosure of which is herein incorporated by reference.

In one aspect, the unitary dosage forms of the present invention are used for antiatherosclerotic treatment.

In another aspect, the unitary dosage forms of the present invention are used for slowing and/or arresting the progression of atherosclerotic plaques.

In another aspect, the unitary dosage forms of the present invention are used for slowing the progression of atherosclerotic plaques in coronary arteries.

In another aspect, the unitary dosage forms of the present invention are used for slowing the progression of atherosclerotic plaques in carotid arteries.

In another aspect, the unitary dosage forms of the present invention are used for slowing the progression of atherosclerotic plaques in the peripheral arterial system.

In another aspect, the unitary dosage forms of the present invention, when used for treatment of atherosclerosis, causes the regression of atherosclerotic plaques.

In another aspect, the unitary dosage forms of the present invention are used for regression of atherosclerotic plaques in coronary arteries.

In another aspect, the unitary dosage forms of the present invention are used for regression of atherosclerotic plaques in carotid arteries.

In another aspect, the unitary dosage forms of the present invention are used for regression of atherosclerotic plaques in the peripheral arterial system.

In another aspect, the unitary dosage forms of the present invention are used for HDL elevation treatment and antihyperlipidemic treatment (including LDL lowering).

In another aspect, the unitary dosage forms of the present invention are used for antianginal treatment.

In another aspect, the unitary dosage forms of the present invention are used for cardiac risk management.

Other features and embodiments of the invention will become apparent from the following examples, which are given for illustration of the invention, rather than for limiting its intended scope.

EXAMPLES

Example 1

A granulation of the HMG-CoA reductase inhibitor atorvastatin and a granulation of a solid amorphous dispersion containing a CETP inhibitor and a concentration-enhancing polymer were each formed separately. The two granulations were combined and stored at 50°C and 75% relative humidity for 3 weeks. The stability of atorvastatin was measured and found to be improved relative to a control composition.

The following process was used to form a spray-dried dispersion containing 25 wt% [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) and 75 wt% hydroxypropylmethyl cellulose acetate succinate (medium granular grade available from Shin Etsu, located in Japan) (referred to herein as "HPMCAS-MG"). First, a spray solution was formed containing 25 g torcetrapib, 75 g HPMCAS-MG, and 900 g acetone. The spray solution was pumped using a high-pressure pump (Zenith Z-Drive 2000 High-Pressure Gear Pump) to a spray drier (Niro type XP Portable Spray-Dryer with a Liquid-Feed Process Vessel [PSD-1]) equipped with a pressure atomizer (Spraying Systems Pressure Nozzle and Body (SK 79-16)). The PSD-1 was equipped with a 9-inch chamber extension. The spray drier was also equipped with a diffuser plate having a 1% open area. The nozzle sat flush with the diffuser plate during operation. The spray solution was pumped to the

spray drier at about 185 gm/min, with an atomization pressure of about 280 psi. Drying gas (nitrogen) was circulated through the diffuser plate at an inlet temperature of about 98°C. The evaporated solvent and wet drying gas exited the spray drier at a temperature of 31±4°C. The spray-dried dispersion formed by this process was collected in a cyclone, and had a bulk specific volume of about 5 cm^3/gm. The solid amorphous dispersion was post-dried using a Gruenberg single-pass convection tray dryer operating at 40°C for about 16 hours.

The spray-dried solid amorphous dispersion was evaluated in an *in vitro* dissolution test using a microcentrifuge method. In this test, 7.2 mg of the spray-dried solid amorphous dispersion was placed into a microcentrifuge tube. The tube was placed in a 37°C sonicating bath, and 1.8 mL phosphate buffered saline (PBS) at pH 6.5 and 290 mOsm/kg was added, resulting in a torcetrapib concentration of 1000 µg/mL if all of the drug had dissolved. The sample was quickly mixed using a vortex mixer for about 60 seconds. The sample was centrifuged at 13,000 G at 37°C for 1 minute. The resulting supernatant solution was then sampled and diluted 1:6 (by volume) with methanol and then analyzed by high-performance liquid chromatography (HPLC). The contents of the tube was mixed on the vortex mixer and allowed to stand undisturbed at 37°C until the next sample was taken. Samples were collected at 4, 10, 20, 40, 90, and 1200 minutes. The concentrations of drug obtained in these samples are shown in Table 1, which represent the average of duplicate tests.

As a control, an *in vitro* dissolution test was performed using the procedures described above except that 1.8 mg of crystalline drug was used. The concentrations of drug obtained in *in vitro* dissolution tests are shown in Table 1.

Table 1

Sample	Time (min)	Torcetrapib Concentration (µg/mL)	AUC (min-µg/mL)
Solid Amorphous Dispersion	0	0	0
	4	328	660
	10	701	3,700
	20	781	11,200
	40	805	27,000
	90	780	66,600
	1200	439	743,200
Crystalline Drug	0	0	0
	4	<1	<2
	10	<1	<8
	20	<1	<18
	40	<1	<38
	90	<1	<88
	1200	<1	<1,200

The results of these dissolution tests are summarized in Table 2, which shows the maximum concentration of torcetrapib in solution during the first 90 minutes of the test (MDC_{90}), the area under the aqueous concentration versus time curve after 90 minutes (AUC_{90}), and the concentration at 1200 minutes (C_{1200}).

Table 2

Sample	Aqueous-Soluble Polymer	Torcetrapib Conc. In the Dispersion (wt%)	Receptor Solution	MDC_{90} (µg/mL)	AUC_{90} (min-µg/mL)	C_{1200} (µg/mL)
Solid Amorphous Dispersion	HPMCAS-MF	25	PBS	805	66,600	439
Crystalline Drug	None	NA	PBS	<1	<88	<1

The results summarized in Table 2 show that the solid amorphous dispersion provided concentration enhancement relative to crystalline drug. The solid amorphous dispersion provided a $C_{max,90}$ value that was greater than 805-fold that of the crystalline drug, and an AUC_{90} value that was greater than 756-fold that of the crystalline drug.

A granulation of the above torcetrapib dispersion was made with the following composition: 60 wt% solid amorphous dispersion; 14.8 wt%, microcrystalline cellulose (Avicel PH105, available from FMC Corp., Philadelphia, Pennsylvania); 10.0 wt%, crospovidone (Polyplasdone, available from International Specialty Products, Wayne, New Jersey); 14.8 wt%, dibasic calcium phosphate anhydrous (A-Tab, available from Rodia, Inc., Cranbury, New Jersey); and 0.5 wt%, and magnesium stearate. First, the solid amorphous dispersion, microcrystalline cellulose, and crospovidone were added to an 8 quart twinshell blender and blended for 15 minutes. Half of the magnesium stearate was added, and the mixture was blended for 5 minutes. The mixture was roller-compacted using a TF-mini roller compactor with a roller pressure of 450 psi, a roller speed of 4 rpm, an auger speed of 25 rpm, and a target ribbon thickness of 0.07 to 0.08-inches. The mixture was then milled using an M5A mill with a 0.033 inch Conidur screen, at 500 rpm, with the bar head in the knife direction. Next, the granulation was added to an 8 quart twin shell blender and blended for 15 minutes. Dicalcium phosphate was added, and the mixture was blended for 15 minutes. The remaining half of the magnesium stearate was added, and the mixture was blended for 5 minutes. The resulting granulation formed the CETP inhibitor composition.

A granulation of atorvastatin calcium was made using the following process. The granulation contained 13.9 wt% atorvastatin trihydrate hemicalcium salt, 42.4 wt% calcium carbonate (Pre-carb 150, available from Mutchler Inc., Westwood, NJ), 17.7 wt% microcrystalline cellulose (Avicel PH 101, FMC Corp.), 3.8 wt% croscarmellose sodium (AcDiSol, FMC Corp.), 0.5 wt% polysorbate 80 (Crillet 4HP, Croda, Parsippany, NJ), 2.6 wt% hydroxypropyl cellulose (Klucel EF, Hercules, Wilmington, DE), and 19.2 wt% pregelatanized starch (Starch 1500, available from Colorcon, Inc., West Point, PA). To form the granulation, the atorvastatin calcium, calcium carbonate, microcrystalline cellulose, and starch were charged into a fluidized bed granulation apparatus. A granulating fluid comprising the polysorbate 80 and hydroxypropyl cellulose dissolved in water was sprayed into the fluidized material to form the granules. The weight of water used was equal to half the weight of the granulation. The granulation was then dried in the fluidized bed using air with an inlet temperature of about 45°C until an end point of less than 2% water loss on drying was achieved. The granules were then milled using a Fitzpatrick M5A mill. The mill was fitted with a ~0.03-inch rasping plate and a rasping bar

operating at about 500 rpm in a knives forward direction (counter-clockwise). The average particle size of the granules was about 105 μm using screen analysis. This composition comprised the HMG-CoA reductase inhibitor composition.

To form Example 1, 86 wt% of the CETP inhibitor composition and 14 wt% of the HMG-CoA reductase inhibitor composition were mixed together in a twin-shell blender, screened, mixed again, and then compressed into slugs. The slugs were then milled using a mortar and pestle. The acidic concentration-enhancing polymer HPMCAS comprised 38.7 wt% of Example 1, and atorvastatin calcium comprised 1.96 wt% of Example 1 for an HPMCAS/atorvastatin ratio of 19.7 (w/w).

Control 1 consisted of a mixture of crystalline atorvastatin calcium (2 wt%) and the CETP inhibitor solid amorphous dispersion (98 wt%). The crystalline atorvastatin calcium and the solid amorphous dispersion were mixed together in a Turbula mixer, screened, mixed again, and then compressed into slugs. The slugs were then milled using a mortar and pestle. The acidic concentration-enhancing polymer HPMCAS comprised 73.5 wt% of Control 1, and atorvastatin calcium comprised 2 wt% of Control 1, for an HPMCAS/atorvastatin ratio of 36.8 (w/w).

Control 2 consisted of a mixture of crystalline atorvastatin (1.42 wt%), the CETP inhibitor dispersion (62.50 wt%), and all of the excipients used for both of the granulations (calcium carbonate – 4.32 wt%, croscarmellose sodium – 0.39 wt%, microcrystalline cellulose – 3.07 wt%, pregelatinized starch – 1.95, polysorbate 80 – 0.05 wt%, hydroxypropyl cellulose – 0.26, crospovidone – 10.42, magnesium Stearate – 0.26, dicalcium phosphate – 15.36 wt%). The materials were mixed in a Turbula mixer, screened, mixed again and then compressed into slugs. The slugs were then milled using a mortar and pestle. The acidic concentration-enhancing polymer HPMCAS comprised 46.9 wt% of Control 2, and atorvastatin comprised 1.42 wt% of Control 1, for an HPMCAS/atorvastatin ratio of 33.0 (w/w).

Example 1, and Controls 1 and 2, were stored at 50°C and 75% relative humidity for 3 weeks to increase the rate of chemical and physical changes occurring in the materials in order to simulate a longer storage interval in a typical storage environment.

Following storage, the samples were analyzed for atorvastatin purity using HPLC. To analyze the samples by HPLC, a sample of the composition containing about 0.4 mgA atorvastatin was added to a dissolving solvent. The

dissolving solvent was made by combining 150 mL 50 mM ammonium acetate (pH 7.0), 600 mL acetonitrile, and 250 mL methanol. Mobile phase A was made by adding 3 mL acetic acid to 530 mL water, adjusting to pH 4.0 with ammonium hydroxide, then adding 270 mL acetonitrile and 200 mL tetrahydrofuran. Mobile phase B was made by adding 1 mL acetic acid to 100 mL water, adding half of the amount of ammonium hydroxide used to adjust Mobile phase A, then adding 700 mL acetonitrile and 200 mL tetrahydrofuran. The samples were analyzed using a Waters Spherisorb ODS2 column, with a solvent flow rate of 1.5 mL/min. Table 3 shows the solvent gradient used.

Table 3

Time	%A	%B
0	100	0
15	100	0
35	0	100
50	0	100
51	100	0
60	100	0

The UV absorbance of atorvastatin and atorvastatin impurities were measured at a wavelength of 244 nm. The atorvastatin lactone impurity eluting after about 10.4 minutes was chosen as the basis for comparison. All impurity peak areas were added and the lactone impurity as percent of total peak area was calculated to give the degree of degradation. Results are shown in Table 4.

Table 4

Sample	Degree of Degradation (wt%)
Example 1	0.17
Control 1	1.55
Control 2	2.66

The results from Table 4 show that the atorvastatin in the sample of Control 1 (atorvastatin mixed with the CETP inhibitor solid amorphous dispersion) contained 1.55 wt% lactone impurity. Control 2 (a mixture containing crystalline atorvastatin, CETP inhibitor solid amorphous dispersion, and the excipients used in both granulations) contained 2.66 wt% lactone impurity. Example 1 showed that granulating the atorvastatin with excipients, then granulating the solid amorphous dispersion with excipients, followed by mixing the two granulations, provided improved atorvastatin stability. A relative degree of improvement in chemical stability was determined by taking the ratio of the degree of degradation of the drug in the control compositions and the degree of degradation of the drug in Example 1. When compared with Control 1, Example 1 had a relative degree of improvement of 9.12 (1.55 wt%/0.17 wt%). When compared with Control 2, Example 1 had a relative degree of improvement of 15.6.

Examples 2 and 3

To form Example 2, equal weights of the granulated CETP inhibitor composition of Example 1 and the granulated HMG-CoA reductase inhibitor composition of Example 1 were blended as described in Example 1 and 200 mg tablets were formed from the blend. The acidic polymer HPMCAS comprised 22.5 wt% of Example 2, and atorvastatin calcium comprised 6.95 wt% of Example 2, for a ratio of HPMCAS to atorvastatin of 3.24.

To form Example 3, tablets containing separate layers of the CETP inhibitor composition of Example 1 and the HMG-CoA reductase inhibitor composition of Example 1 were manufactured. Each of the tablets of Example 3 contained 400 mg of the dispersion granulation in one layer and 288 mg of the atorvastatin granulation in a second layer. The acidic concentration-enhancing polymer HPMCAS comprised 26.2 wt% of Example 3, and atorvastatin comprised 5.82 wt% of Example 3 for a HPMCAS to atorvastatin ratio of 4.5.

Examples 2 and 3 were stored at 50°C and 75% relative humidity for 3 weeks, and analyzed using HPLC as described above. The results are shown in Table 5.

Table 5

Sample	Degree of Degradation (wt%)
Example 2	0.09
Example 3	0.04

Example 2 shows that tablets made by first forming separate granulations (one containing the solid amorphous dispersion and one containing the atorvastatin), and then blending the granulations to form a tablet, provide a dosage form with improved atorvastatin stability. Comparing Example 2 to Control 2 (a mixture containing crystalline atorvastatin CETP inhibitor dispersion, and the excipients used in both granulations), the relative degree of improvement was 29.6. Example 3 showed that tablets made by forming separate layers of the solid amorphous dispersion granulation and the atorvastatin granulation provided further improvement in atorvastatin stability. Comparing Example 3 to Control 2, the relative degree of improvement was 66.5.

Examples 4 to 11

Unitary dosage forms were made by the process described for Example 2 with the exceptions noted in Table 6. The properties of the tablets are given in Table 7.

Table 6

Example	CETP Inhibitor Composition (wt%)	HMG-CoA Reductase Inhibitor Composition (wt%)	Tablet Weight (mg)	Tablet CETP Inhibitor Dose (mg)	Tablet Atorvastatin Calcium Dose (mg)	Acidic Polymer to HMG CoA Reductase Inhibitor Ratio (wt/wt)
Example 4*	71.65	28.10	278.45	30	10	8.3
Example 5*	24.11	75.64	827.57	30	80	1.0
Example 6*	71.65	28.10	556.89	60	20	8.3
Example 7*	55.90	43.85	713.78	60	40	4.1

Example 8*	82.22	11.53	678.44	90	10	23.1
Example 9*	48.75	51.00	1227.57	90	80	3.1
Example 10*	90.84	8.91	678.45	120	10	33.0
Example 11*	83.40	16.36	956.89	120	20	16.5
*0.25 wt% Magnesium stearate was blended with the two compositions prior to forming the tablets.						

Table 7

Example	Modified Oval Tablet Size (cm x cm)	Tablet Cross Section Area (cm^2)	Tablet Hardness (kP)	Tablet Strength (kP/cm^2)
Example 4	0.6126 x 1.2253	0.6	13.2	22.0
Example 5	0.8806 x 1.7615	1.2	31.9	26.6
Example 6	0.7719 x 1.6492	1.0	14.2	14.2
Example 7	0.8385 x 1.6772	1.1	8.2	7.5
Example 8	0.8245 x 1.6492	1.1	23.4	21.3
Example 9	1.0617 x 1.8999	1.6	45.7	28.6
Example 10	0.8987 x 1.7976	1.3	8.6	6.6
Example 11	0.9246 x 1.8491	1.3	9.4	7.2

Samples of the tablets of Examples 6, 7, 10, and 11 were stored for 6 weeks at 40°C and 75% RH. Table 8 gives the concentration of the lactone degradant in the tablet before and after storage, as well as the degree of degradation of the atorvastatin calcium. These data show that formation of the tablets using the granulated compositions results in low degrees of degradation for atorvastatin calcium.

Table 8

Example	Degradant Concentration (wt%)		Degree of Degradation (wt%)
	Before Storage	After Storage 6 weeks at 40°C/75% RH	
Example 6	0.05	0.08	0.03
Example 7	0.06	0.07	0.01
Example 10	0.09	0.12	0.03
Example 11	0.03	0.10	0.07

Example 12

A granulation of the HMG-CoA reductase inhibitor atorvastatin and a solid amorphous dispersion containing a CETP inhibitor and a concentration-enhancing polymer were combined and stored at 40°C and 75% relative humidity for 6 weeks. The composition showed acceptable amounts of chemical degradation of the HMG-CoA reductase inhibitor.

A spray-dried solid amorphous dispersion containing 40 wt% torcetrapib and 60 wt% hydroxypropyl methyl cellulose acetate succinate (high granular grade available from Shin Etsu, located in Japan) (referred to herein as "HPMCAS-HG") was formed using a process similar to the one described in Example 1 with the follow exceptions. The spray solution contained 20 g torcetrapib, 30 g HPMCAS-HG, and 450 g acetone. The spray solution was pumped into to the PSD-1 spray drier equipped with a pressure atomizer (Spraying Systems Pressure Nozzle and Body (SK 80-16)). The PSD-1 was equipped with a 9-inch chamber extension. The spray drier was also equipped with a diffuser plate having a 1% open area. The spray solution was pumped to the spray drier at about 145 gm/min, with an atomization pressure of about 250 psi. Drying gas (nitrogen) was circulated through the diffuser plate at an inlet temperature of about 97°C. The evaporated solvent and wet drying gas exited the spray drier at a temperature of 46°C. The solid amorphous dispersion was post-dried using a Gruenberg single-pass convection tray dryer operating at 40°C for about 16 hours.

The spray-dried solid amorphous dispersion was evaluated in an *in vitro* dissolution test using a microcentrifuge method. In this test, 4.5 mg of the spray-dried solid amorphous dispersion was placed into a microcentrifuge tube. The tube

was placed in a 37°C sonicating bath, and 1.8 mL phosphate buffered saline (PBS) at pH 6.5 and 290 mOsm/kg was added, resulting in a torcetrapib concentration of 1000 µg/mL if all of the drug had dissolved. The sample was quickly mixed using a vortex mixer for about 60 seconds. The sample was centrifuged at 13,000 G at 37°C for 1 minute. The resulting supernatant solution was then sampled and diluted 1:6 (by volume) with methanol and then analyzed by high-performance liquid chromatography (HPLC). The contents of the tube was mixed on the vortex mixer and allowed to stand undisturbed at 37°C until the next sample was taken. Samples were collected at 4, 10, 20, 40, 90, and 1200 minutes. The concentrations of drug obtained in these samples are shown in Table 9, which represent the average of duplicate tests. The results of tests using crystalline drug are included in Table 9 for comparison.

Table 9

Sample	Time (min)	Torcetrapib Concentration (µg/mL)	AUC (min-µg/mL)
Solid Amorphous Dispersion	0	0	0
	4	79	200
	10	22	500
	20	18	700
	40	17	1,000
	90	18	1,900
	1200	210	129,000
Crystalline Drug	0	0	0
	4	<1	<2
	10	<1	<8
	20	<1	<18
	40	<1	<38
	90	<1	<88
	1200	<1	<1,200

The results of these dissolution tests are summarized in Table 10, which shows the maximum concentration of torcetrapib in solution during the first 90 minutes of the test (MDC_{90}), the area under the aqueous concentration versus time curve after 90 minutes (AUC_{90}), and the concentration at 1200 minutes (C_{1200}).

Table 10

Sample	Aqueous-Soluble Polymer	Torcetrapib Conc. in the Dispersion (wt%)	Receptor Solution	MDC_{90} (µg/mL)	AUC_{90} (min-µg/mL)	C_{1200} (µg/mL)
Solid Amorphous Dispersion	HPMCAS-HG	40	PBS	79	1,900	210
Crystalline Drug	None	NA	PBS	<1	<88	<1

The results summarized in Table 10 show that the solid amorphous dispersion provided concentration enhancement relative to crystalline drug. The solid amorphous dispersion provided a $C_{max,90}$ value that was greater than 79-fold that of the crystalline drug, and an AUC_{90} value that was greater than 21-fold that of the crystalline drug.

To form Example 12, 78 wt% of the CETP inhibitor solid amorphous dispersion and 22 wt% of the HMG-CoA reductase inhibitor composition of Example 1 were mixed together in a twin-shell blender, screened, mixed again, and then compressed into slugs. The acidic concentration-enhancing polymer HPMCAS-HG comprised 47 wt% of Example 12, and atorvastatin calcium comprised 0.93 wt% of Example 12 for an HPMCAS-HG/atorvastatin ratio of 15 (w/w).

Example 12 was stored at 40°C and 75% relative humidity for 6 weeks to increase the rate of chemical and physical changes occurring in the materials in order to simulate a longer storage interval in a typical storage environment. Following storage, the sample was analyzed for atorvastatin purity using HPLC as described in Example 1. The results are summarized in Table 11 and show that the sample had a degree of degradation of 0.16 wt%, demonstrating that blending an HMG-CoA reductase inhibitor granulation with a solid amorphous dispersion results in acceptably low degrees of degradation of the HMG-CoA reductase inhibitor.

Table 11

Example	Degradant Concentration (wt%)		Degree of Degradation (wt%)
	Before Storage	After Storage 6 weeks at 40°C/75% RH	
Example 12	0.05	0.21	0.16

The terms and expressions which have been employed in the foregoing specification are used therein as terms of description and not of limitation, and there is no intention, in the use of such terms and expressions, of excluding equivalents of the features shown and described or portions thereof, it being recognized that the scope of the invention is defined and limited only by the claims which follow.

210
214

CLAIMS

1. A unitary dosage form comprising:

(a) a cholesteryl ester transfer protein inhibitor composition, said cholesteryl ester transfer protein inhibitor composition comprising a solid amorphous dispersion of a cholesteryl ester transfer protein inhibitor and an acidic concentration-enhancing polymer; and

(b) an HMG-CoA reductase inhibitor composition comprising an HMG-CoA reductase inhibitor;

wherein said solid amorphous dispersion and said HMG-CoA reductase inhibitor are substantially separate from one another in said dosage form.

2. The unitary dosage form of claim 1 wherein said dosage form comprises a plurality of granules of said cholesteryl ester transfer protein inhibitor composition and a plurality of granules of said HMG-CoA reductase inhibitor composition.

3. The unitary dosage form of claim 1 wherein said dosage form comprises at least two layers, at least one of said layers comprising said cholesteryl ester transfer protein inhibitor composition and another of said layers comprising said HMG-CoA reductase inhibitor composition.

4. The unitary dosage form of claim 1 wherein at least one of said cholesteryl ester transfer protein inhibitor composition and said HMG-CoA reductase inhibitor composition has a non-acidic coating.

5. The unitary dosage form of claim 1 wherein said dosage form is selected from the group consisting of a tablet, caplet, pill, capsule, powder, and a kit comprising one or more tablets, caplets, pills, capsules, sachets, powders, or solutions intended to be taken together.

6. The unitary dosage form of claim 1 wherein said dosage form provides at least one of:

(a) an improvement in the maximum concentration of said cholesteryl ester transfer protein inhibitor in a use environment of at least 1.25 fold relative to a control composition consisting essentially of said cholesteryl ester transfer protein inhibitor alone;

(b) an area under the concentration of said cholesteryl ester transfer protein inhibitor versus time curve in the use environment for any period of at least 90 minutes between the time of introduction into the use environment and about 270 minutes following introduction to the use environment that is at least 2-fold that of said control composition consisting essentially of said cholesteryl ester transfer protein inhibitor alone;

(c) a maximum concentration of said cholesteryl ester transfer protein inhibitor in the blood of at least 1.25 fold relative to a control composition consisting essentially of said cholesteryl ester transfer protein inhibitor alone; and

(d) an improvement in the relative bioavailability of said cholesteryl ester transfer protein inhibitor in the use environment of at least 1.25 fold relative to said control composition consisting essentially of said cholesteryl ester transfer protein inhibitor alone.

7. The unitary dosage form of claim 1 wherein said composition provides an improvement in chemical stability of said HMG-CoA reductase inhibitor relative to a control composition consisting essentially of a blended mixture of the individual components of said cholesteryl ester transfer protein inhibitor composition and the individual components of said HMG-CoA reductase inhibitor composition.

8. The unitary dosage form of claim 1 wherein said HMG-CoA reductase inhibitor is selected from the group consisting of fluvastatin, lovastatin, pravastatin, atorvastatin, simvastatin, cerivastatin, rivastatin, mevastatin, velostatin, compactin, dalvastatin, fluindostatin, rosuvastatin, pitivastatin, dihydrocompactin, and pharmaceutically acceptable forms thereof.

9. The unitary dosage form of claim 1 wherein said cholesteryl ester transfer protein inhibitor is selected from the group consisting of the compounds of Formula I, Formula II, Formula III, Formula IV, Formula V, Formula VI, Formula VII, Formula VIII, Formula IX, Formula X, Formula XI, Formula XII, Formula XIII, Formula XIV, Formula XV, Formula XVI, Formula XVII, Formula XVIII and Formula XIX.

10. The unitary dosage form of claim 1 wherein said acidic concentration-enhancing polymer is selected from the group consisting of hydroxypropyl methyl cellulose acetate succinate, hydroxypropyl methyl cellulose succinate, hydroxypropyl cellulose acetate succinate, hydroxyethyl methyl cellulose succinate, hydroxyethyl cellulose acetate succinate, hydroxypropyl methyl cellulose phthalate, hydroxyethyl methyl cellulose acetate succinate, hydroxyethyl methyl cellulose acetate phthalate, carboxyethyl cellulose, carboxymethyl cellulose, ethyl carboxymethyl cellulose, carboxymethyl ethyl cellulose, cellulose acetate phthalate, methyl cellulose acetate phthalate, ethyl cellulose acetate phthalate, hydroxypropyl cellulose acetate phthalate, hydroxypropyl methyl cellulose acetate phthalate, hydroxypropyl cellulose acetate phthalate succinate, hydroxypropyl methyl cellulose acetate succinate phthalate, hydroxypropyl methyl cellulose succinate phthalate, cellulose propionate phthalate, hydroxypropyl cellulose butyrate phthalate, cellulose acetate trimellitate, methyl cellulose acetate trimellitate, ethyl cellulose acetate trimellitate, hydroxypropyl cellulose acetate trimellitate, hydroxypropyl methyl cellulose acetate trimellitate, hydroxypropyl cellulose acetate trimellitate succinate, cellulose propionate trimellitate, cellulose butyrate trimellitate, cellulose acetate terephthalate, cellulose acetate isophthalate, cellulose acetate pyridinedicarboxylate, salicylic acid cellulose acetate, hydroxypropyl salicylic acid cellulose acetate, ethylbenzoic acid cellulose acetate, hydroxypropyl ethylbenzoic

acid cellulose acetate, ethyl phthalic acid cellulose acetate, ethyl nicotinic acid cellulose acetate, ethyl picolinic acid cellulose acetate, and mixtures thereof.

11. The unitary dosage form of claim 1 wherein at least one of said cholesteryl ester transfer protein inhibitor composition and said HMG-CoA reductase inhibitor composition further comprises a base.

12. The unitary dosage form of any of claims 1-9 wherein said cholesteryl ester transfer protein inhibitor is torcetrapib and said HMG-CoA reductase inhibitor is atorvastatin or pharmaceutically acceptable forms thereof.

13. A method for forming a unitary dosage form comprising:

(a) forming a solid amorphous dispersion comprising a cholesteryl ester transfer protein inhibitor and a concentration-enhancing polymer; and

(b) combining said solid amorphous dispersion with an HMG-CoA reductase inhibitor to form said unitary dosage form;

wherein said solid amorphous dispersion and said HMG-CoA reductase inhibitor are combined so that said solid amorphous dispersion and said HMG-CoA reductase inhibitor are substantially separate from one another in said dosage form.

14. The method of claim 13 wherein said step (b) further comprises the step of forming a plurality of granules comprising said solid amorphous dispersion, and further comprising the step of forming an HMG-CoA reductase inhibitor composition, and then mixing said HMG-CoA reductase inhibitor composition with said plurality of granules.

15. The method of claim 13 wherein said step (b) further comprises forming at least two layers, at least one of said layers comprising said solid amorphous dispersion and another of said layers comprising said HMG-CoA reductase inhibitor.

214
218

FIG. 1

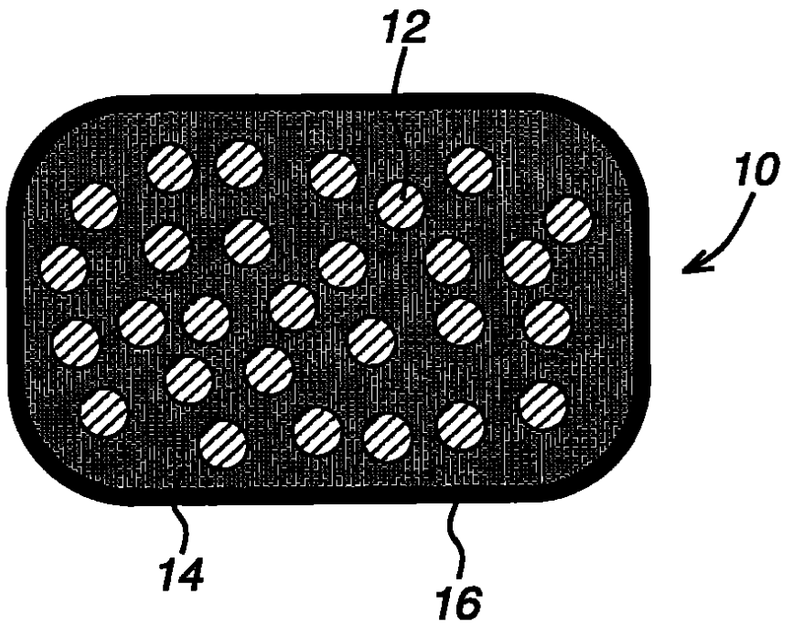


FIG. 2

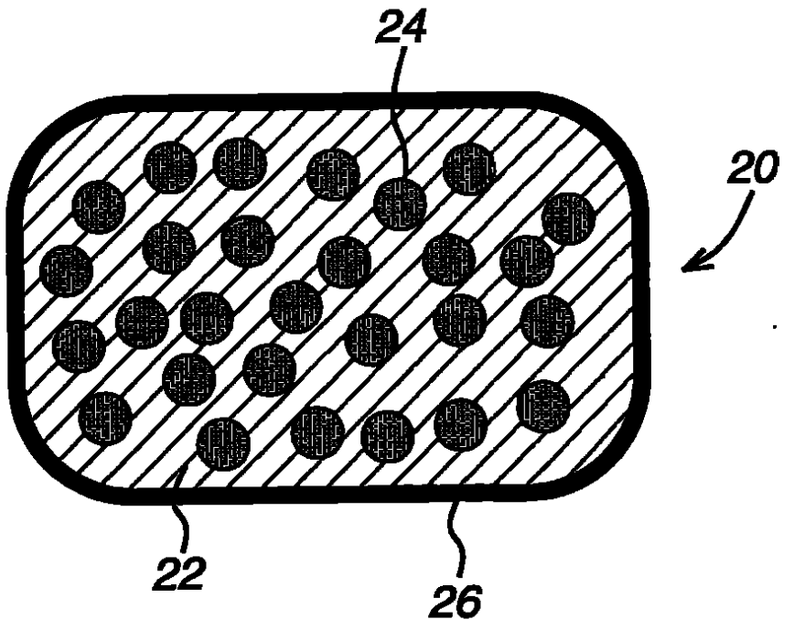


FIG. 3

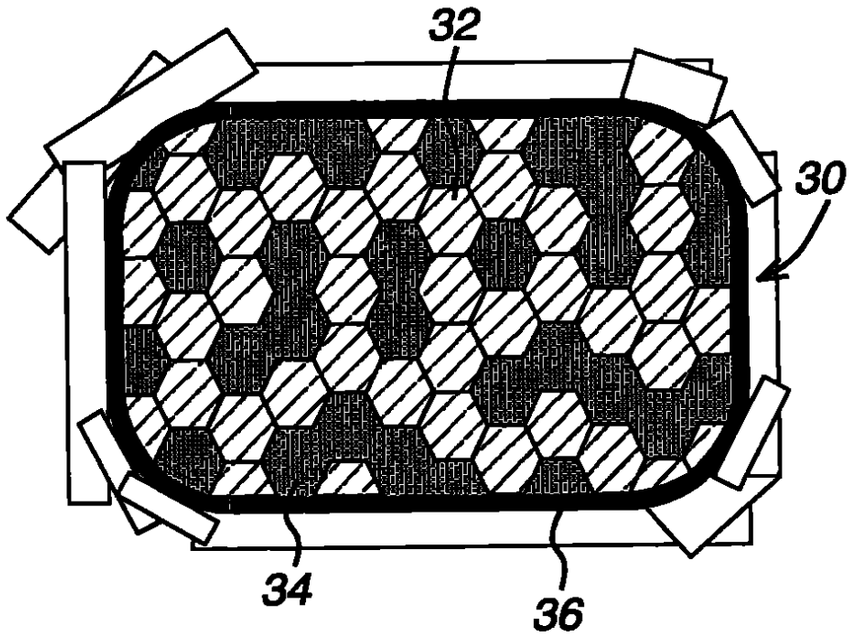


FIG. 4

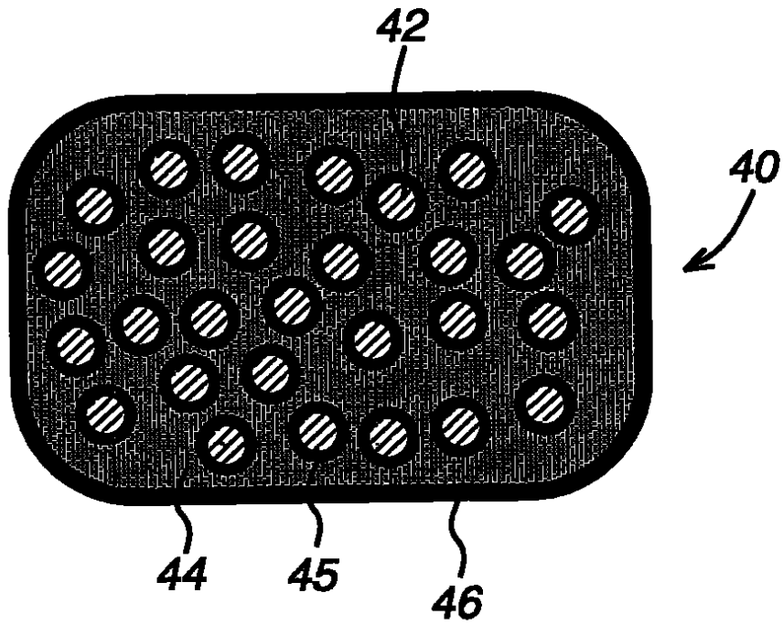


FIG. 5

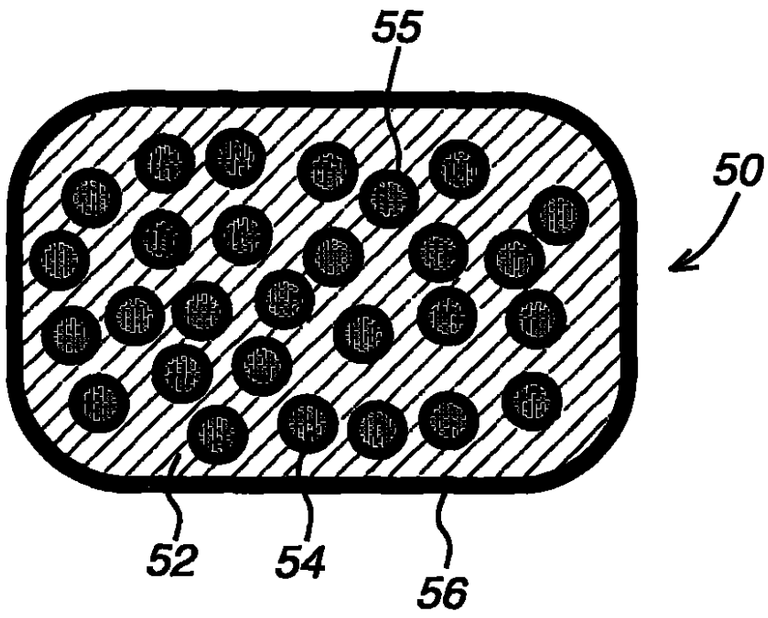


FIG. 6

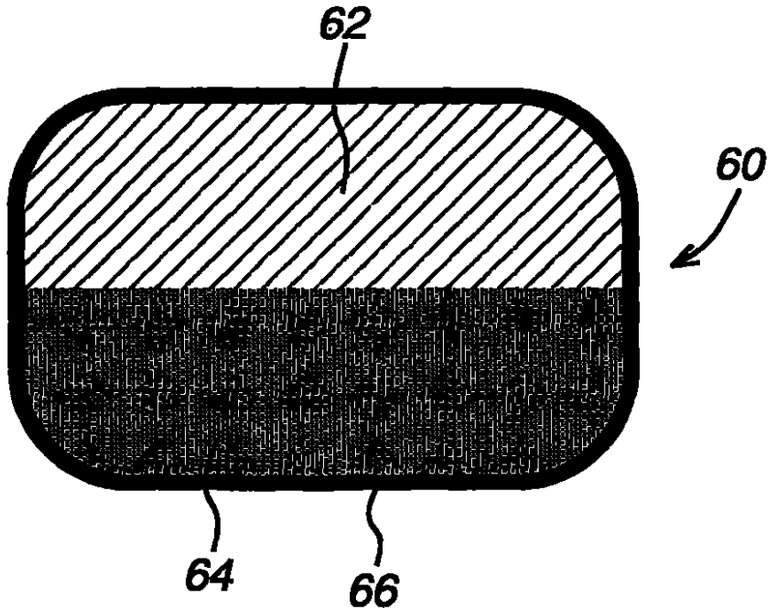


FIG. 7

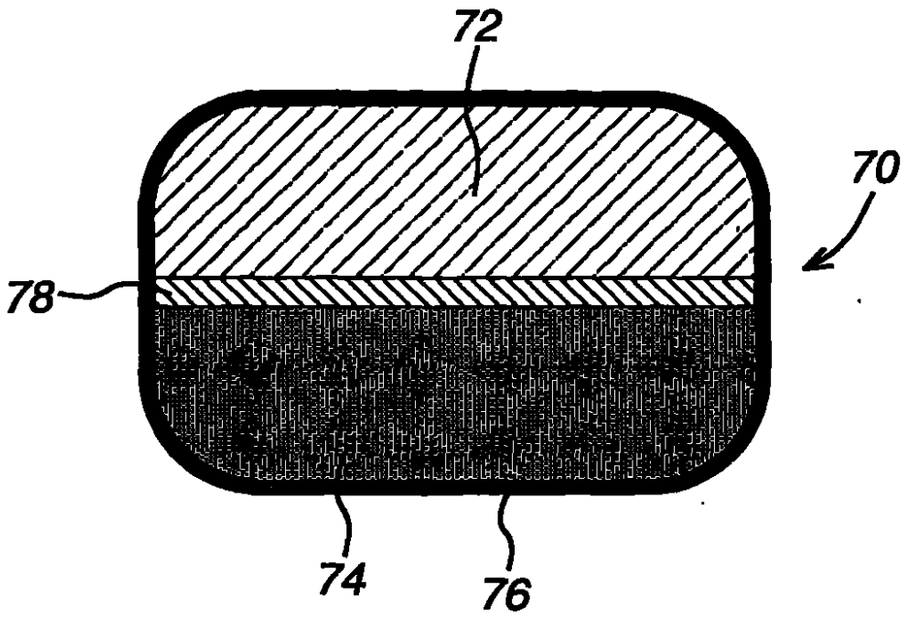
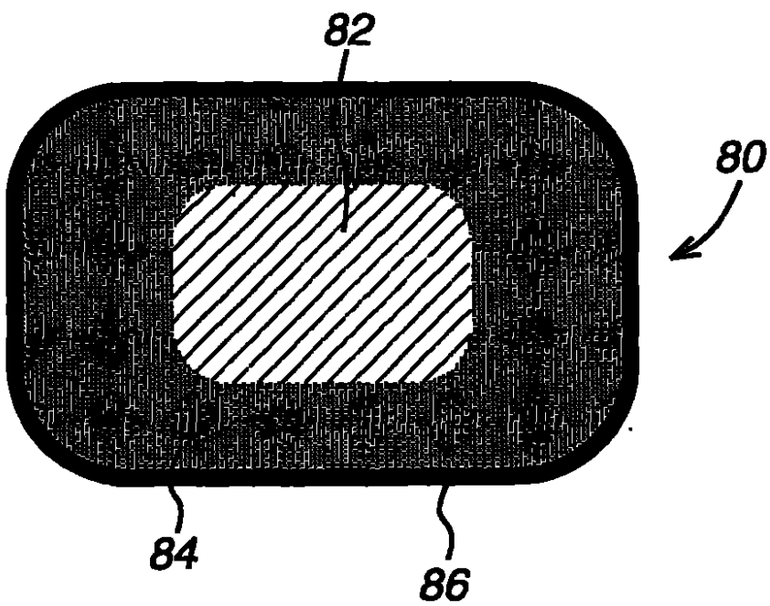


FIG. 8



FORMAS DE DOSIFICACIÓN QUE COMPRENDEN UN INHIBIDOR DE LA PTEC Y UN INHIBIDOR DE LA HMG-CoA-REDUCTASA

Referencias cruzadas con solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la solicitud de patente provisional serie nº 60/435.345 presentada el 20 de Diciembre, 2002, que se incorpora en la presente memoria como referencia en su totalidad, para todos los propósitos.

Antecedentes

La presente invención se refiere a una forma de dosificación que comprende: (1) una dispersión sólida amorfa que comprende un inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres de colesterilo (PTEC) y un polímero ácido potenciador de la concentración; y (2) un inhibidor de la HMG-CoA-reductasa sensible a ácidos.

Se sabe bien que los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A-reductasa (HMG-CoA-reductasa), una enzima importante que cataliza la síntesis intracelular de colesterol, provocarán menores niveles de colesterol en la sangre, especialmente en términos de la forma de lipoproteína de baja densidad del colesterol. Por lo tanto, los inhibidores de la enzima HMG-CoA-reductasa se consideran potencialmente útiles como agentes hipercolesterolémicos o hipolipidémicos.

Los inhibidores de la PTEC son otra clase de compuestos que son capaces de modular los niveles de colesterol en la sangre, tal como elevando el colesterol lipoproteína de alta densidad (HDL) y disminuyendo el colesterol LDL. Los inhibidores de la PTEC tienen una solubilidad acuosa extremadamente baja. De acuerdo con esto, los inhibidores de la PTEC se deben formular para que sean capaces de proporcionar buena biodisponibilidad. Un método para aumentar la biodisponibilidad de un inhibidor de la PTEC es formar una dispersión sólida amorfa del fármaco y un polímero potenciador de la concentración. Véase, por ejemplo, el documento WO02/11710 A2. Para muchos inhibidores de la PTEC, un polímero ácido potenciador de la concentración proporciona el mayor nivel de potenciación.

Se sabe bien que se puede usar una terapia de combinación de un inhibidor de la PTEC y un inhibidor de la HMG-CoA-reductasa, para tratar niveles de colesterol LDL elevados y de HDL bajos. Por ejemplo, el documento WO02/13797 A2 se refiere a combinaciones farmacéuticas de inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colesterilo y atorvastatina. La solicitud describe que los compuestos se pueden administrar en general separados o

juntos, con un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Los compuestos se pueden administrar individualmente o juntos en cualquier forma de dosificación oral, parenteral o transdérmica. Para administración oral, la composición puede estar en forma de soluciones, suspensiones, comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos y similares.

DeNinno et al., patente de EE.UU. 6.310.075 B1, se refiere a inhibidores de la PTEC, composiciones farmacéuticas que contienen dichos inhibidores y al uso de dichos inhibidores. DeNinno et al. describen una composición de combinación farmacéutica que comprende un inhibidor de la PTEC y un inhibidor de la HMG-CoA-reductasa. DeNinno describe que los compuestos de la invención se pueden administrar en forma de una composición farmacéutica que comprende al menos uno de los compuestos, junto con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. Para administración oral, una composición farmacéutica pude estar en forma de soluciones, suspensiones, comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos y similares. Igualmente, DeNinno et al., patente de EE.UU. nº 6.197.786 B1, describen composiciones farmacéuticas que comprenden inhibidores de la PTEC e inhibidores de la HMG-CoA-reductasa.

El documento WO 00/38722 describe combinaciones de inhibidores de la PTEC e inhibidores de la HMG-CoA-reductasa para indicaciones cardiovasculares. Las composiciones farmacéuticas incluyen aquellas adecuadas para administración oral, rectal, tópica, bucal y parenteral. La solicitud describe formas de dosificación sólidas para administración oral, incluyendo cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, cápsulas de gel y gránulos.

Schmeck et al., Patente de EE.UU. nº 5.932.587, describen otra clase de inhibidores de la PTEC. Schmeck et al. describen que los inhibidores de la PTEC se pueden usar combinados con ciertos inhibidores de la HMG-CoA-reductasa tales como estatinas, incluyendo la atorvastatina.

Sin embargo, aunque se desea combinar el inhibidor de la PTEC y un inhibidor de la HMG-CoA-reductasa en una sola forma de dosificación, la combinación de un inhibidor de la PTEC y un inhibidor de la HMG-CoA-reductasa en una sola forma de dosificación presenta una serie de problemas potenciales. Algunos compuestos inhibidores de la HMG-CoA-reductasa son inestables, en cuanto que son susceptibles al calor, humedad, entorno de pH bajo, y la luz. Algunos inhibidores de la HMG-CoA-reductasa, tales como la atorvastatina, pravastatina, florastatina, rosuvastatina, y cerivastatina, están en

forma de hidroxi-ácidos que se degradan a una lactona en un entorno ácido. Otros inhibidores de la HMG-CoA-reductasa, tales como lovastatina y simvastatina, contienen sustituyentes que se degradan fácilmente en un entorno ácido. Cuando se envasan en forma de comprimidos, polvos, gránulos o en cápsulas, el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa se puede desestabilizar adicionalmente por contacto con los restos moleculares de otros componentes de la forma de dosificación. Puesto que los componentes de la forma de dosificación farmacéutica tales como aglutinantes, diluyentes, antiadherentes, tensioactivos y similares pueden interaccionar adversamente con el compuesto ingrediente activo, puede ser necesario un medio estabilizante para dosificaciones farmacéuticas eficaces. Por ejemplo, la patente de EE.UU. nº 6.126.971 describe la adición de un agente estabilizante tal como carbonato cálcico para estabilizar el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa atorvastatina de calcio. Sin embargo, los medios para estabilizar el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa deben permitir también la solubilización del inhibidor de la PTEC.

De acuerdo con esto, los que se desea es una forma de dosificación que contenga un inhibidor de la PTEC y un inhibidor de la HMG-CoA-reductasa, que estabilice al inhibidor de la HMG-CoA-reductasa y proporcione buena biodisponibilidad para el inhibidor de la PTEC.

Sumario de la invención

La presente invención supera los inconvenientes de la técnica anterior proporcionando una forma de dosificación unitaria que comprende (1) una dispersión sólida amorfa que comprende un inhibidor de la PTEC y un polímero ácido potenciador de la concentración, y (2) un inhibidor de la HMG-CoA-reductasa. La dispersión sólida amorfa y el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa se combinan en la forma de dosificación, de modo que la dispersión sólida amorfa y el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa están sustancialmente separados entre sí en la forma de dosificación.

Por "forma de dosificación unitaria" se entiende una sola forma de dosificación que contiene tanto el inhibidor de la PTEC como el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa de modo que, después de administrar la forma de dosificación unitaria en un entorno de uso, tanto el inhibidor de la PTEC como el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa son suministrados al entorno de uso. La expresión "forma de dosificación unitaria" incluye un solo comprimido, comprimido oblongo, píldora, cápsula, polvo, y un *kit* que comprende uno o más comprimidos, comprimidos oblongos, píldoras, cápsulas, sobres, polvos o soluciones que se pretende que se tomen juntas.

Por "sustancialmente separados entre sí" se entiende que una cantidad suficiente del inhibidor de la HMG-CoA-reductasa está físicamente separado de la dispersión sólida amorfa, de forma que el polímero ácido potenciador de la concentración no produce un nivel inaceptable de degradación química del inhibidor de la HMG-CoA-reductasa. Así, el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa tiene mejor estabilidad química respecto a una mezcla mezclada de (1) partículas que constan esencialmente de la dispersión sólida amorfa del inhibidor de la PTEC y polímero ácido potenciador de la concentración solo, y (2) partículas que constan sólo esencialmente del inhibidor de la HMG-CoA-reductasa. Se cree que esta estabilidad química mejorada del inhibidor de la HMG-CoA-reductasa está relacionada principalmente con la reducción de la fracción de moléculas de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa que están en contacto con la dispersión sólida amorfa de inhibidor de la PTEC/polímero ácido potenciador de la concentración. Como se describirá a continuación, hay muchas formas de formular una forma de dosificación unitaria en la que la dispersión sólida amorfa y el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa están sustancialmente separados entre sí; es decir, la forma de dosificación unitaria limita la fracción de moléculas de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa que están en contacto con la dispersión sólida amorfa del inhibidor de la PTEC y el polímero ácido potenciador de la concentración.

Para algunos enfoques, la separación es de naturaleza macroscópica; es decir, el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa y la dispersión sólida amorfa pueden estar, por ejemplo, en capas separadas de la forma de dosificación de forma que sólo las moléculas de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa presentes en la interfase de las dos capas pueden estar en contacto con la dispersión sólida amorfa. Se puede obtener separación adicional entre el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa y la dispersión sólida amorfa proporcionando una tercera capa que separa las dos composiciones. Alternativamente, la forma de dosificación unitaria puede estar en forma de un *kit* en el que el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa y la dispersión sólida amorfa están en compartimentos separados en la forma de dosificación.

Para otros enfoques, la separación es de naturaleza microscópica; es decir, la separación se puede deber sólo a una o más moléculas que intervienen. Por ejemplo, la forma de dosificación unitaria puede comprender la dispersión sólida amorfa y una pluralidad de partículas o gránulos relativamente grandes que comprenden el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa. Las moléculas de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa situadas en el interior de

las partículas o gránulos están separadas de la dispersión sólida amorfa por las moléculas en la superficie de las partículas o gránulos. Alternativamente, la dispersión sólida amorfa puede estar en forma de partículas o gránulos relativamente grandes, con moléculas de polímero ácido potenciador de la concentración en la dispersión sólida amorfa en el interior de las partículas o gránulos que están separadas del inhibidor de la HMG-CoA-reductasa por las moléculas en la superficie de las partículas o gránulos. Alternativamente, las partículas o gránulos del inhibidor de la HMG-CoA-reductasa, partículas o gránulos de la dispersión sólida amorfa, o ambos pueden estar revestidos con un revestimiento protector, separando así el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa y la dispersión sólida amorfa. En cualquier caso, el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa y la dispersión sólida amorfa están sustancialmente separados entres sí, de forma que el polímero ácido potenciador de la concentración no produce un nivel inaceptable de degradación química del inhibidor de la HMG-CoA-reductasa.

La referencia a un "entorno de uso" puede significar líquidos in vivo, tales como el tracto GI, espacio subdérmico, intranasal, bucal, intratecal, ocular, intraaural, subcutáneos, tracto vaginal, vasos sanguíneos arteriales y venosos, tracto pulmonar o tejido intramuscular de un animal, tal como un mamífero y particularmente un ser humano, o el entorno in vitro de una solución de ensayo, tal como solución salina tamponada con fosfato (PBS) o solución duodenal de ayuno patrón (MFD). Una solución PBS adecuada es una solución acuosa que comprende fosfato sódico 20 mM (Na_2HPO_4), fosfato potásico 47 mM (KH_2PO_4), NaCl 87 mM, y KCl 0,2 mM, ajustada a pH 6,5 con NaOH. Una solución MFD adecuada es la misma solución PBS en la que adicionalmente hay ácido taurocólico sódico 7,3 mM, y 1-palmitoil-2-oleil-sn-glicero-3-fosfocolina 1,4 mM.

"Administración" en un entorno de uso significa, cuando el entorno de uso in vivo es el tracto GI, suministro por ingestión o tragando u otros medios para suministrar los fármacos. Un experto en la técnica entenderá que "administración" en otros entornos de uso in vivo, significa poner en contacto el entorno de uso con la composición de la invención usando métodos conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition (2000). Cuando el entorno de uso es in vitro, "administración" se refiere a la colocación o suministro de la forma de dosificación en el medio de ensayo in vitro. Cuando no se desea la liberación del fármaco en el estómago, pero se desea la liberación del fármaco en el

duodeno o intestino delgado, el entorno de uso también puede ser el duodeno o intestino delgado. En dichos casos, la "introducción" en el entorno de uso es ese momento de tiempo en el que la forma de dosificación sale del estómago y entra en el duodeno.

Los autores de la invención han encontrado que la biodisponibilidad de los inhibidores de la PTEC se puede mejorar sustancialmente formando una dispersión sólida amorfa del inhibidor de la PTEC y un polímero ácido potenciador de la concentración. La administración del inhibidor de la PTEC en forma de una dispersión sólida amorfa que contiene un polímero potenciador de la concentración, aumenta sustancialmente la concentración de inhibidor de la PTEC disuelto en el entorno de uso, en relación con la administración del inhibidor de la PTEC en forma cristalina. En particular, el uso de ciertos polímeros ácidos potenciadores de la concentración ha producido mejoras sustanciales en la biodisponibilidad.

Sin embargo, cuando un inhibidor de la HMG-CoA-reductasa se mezcla directamente con una dispersión sólida amorfa del inhibidor de la PTEC y polímero ácido potenciador de la concentración, y después se granulan en una formulación de comprimido, los autores de la invención observan una degradación química del inhibidor de la HMG-CoA-reductasa que es mayor que la observada para el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa solo. Los autores de la invención resolvieron el problema de la degradación química separando físicamente sustancialmente la dispersión sólida amorfa del inhibidor de la HMG-CoA-reductasa mientras se mantiene la dispersión y el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa en una forma de dosificación unitaria. Los autores de la invención creen que la degradación química era causada por el polímero ácido potenciador de la concentración o indirectamente por la migración del ácido a la superficie del inhibidor de la HMG-CoA-reductasa. Sorprendentemente, los autores de la invención encontraron que la estabilidad química del inhibidor de la HMG-CoA-reductasa en la forma de dosificación unitaria se podía mejorar granulando la dispersión sólida amorfa de inhibidor de la PTEC por separado del inhibidor de la HMG-CoA-reductasa. Sin querer ligarse por ninguna teoría en particular, los autores de la invención creen que cuando los gránulos que comprenden la dispersión sólida amorfa y excipientes de granulación se mezclan con el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa y después se comprimen en un comprimido, la dispersión sólida amorfa está sustancialmente separada del inhibidor de la HMG-CoA-reductasa estabilizando así el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa. Alternativamente, se pueden usar otros métodos para

separar la dispersión sólida amorfa del inhibidor de la HMG-CoA-reductasa. Además, la propia naturaleza básica del inhibidor de la HMG-CoA-reductasa cuando es, por ejemplo, una forma de sal básica, o la presencia de uno o más excipientes básicos, se puede usar para proteger el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa del entorno ácido creado por la dispersión sólida amorfa.

Los objetivos anteriores y otros objetivos, características y ventajas de la invención se entenderán más fácilmente al considerar la siguiente descripción detallada de la invención, considerada junto con los dibujos que acompañan.

Breve descripción de los dibujos

Las Figuras 1-8 son dibujos esquemáticos de secciones transversales de realizaciones de ejemplo de formas de dosificación de la presente invención.

Descripción detallada de la presente invención

La presente invención combina un inhibidor de la PTEC y un inhibidor de la HMG-CoA-reductasa en una forma de dosificación unitaria. El inhibidor de la PTEC está en forma de una dispersión sólida amorfa que comprende un polímero ácido potenciador de la concentración. La dispersión sólida amorfa se combina con el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa, de forma que la dispersión sólida amorfa y el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa estén sustancialmente separados entres sí en la forma de dosificación. Las formas de dosificación unitaria, dispersiones sólidas amorfas, fármacos, excipientes, y métodos para formar las formas de dosificación se discuten con más detalle a continuación.

FORMAS DE DOSIFICACIÓN UNITARIA EN LAS QUE EL INHIBIDOR DE LA PTEC Y EL INHIBIDOR DE LA HMG-CoA-REDUCTASA ESTÁN SUSTANCIALMENTE SEPARADOS

Las formas de dosificación unitarias de la presente invención comprenden (1) una composición de inhibidor de la PTEC que comprende una dispersión sólida amorfa que comprende un inhibidor de la PTEC y un polímero ácido potenciador de la concentración, y (2) una composición de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa que comprende el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa. Las dos composiciones se combinan de forma que la dispersión sólida amorfa y el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa están sustancialmente separados entres sí en la forma de dosificación. La dispersión sólida amorfa y el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa deben estar sustancialmente separados físicamente, de modo que el polímero ácido potenciador de la concentración no produzca niveles inaceptables de degradación química del inhibidor de la HMG-CoA-reductasa. La forma de dosificación unitaria resultante tiene mejor

estabilidad química cuando se compara con una forma de dosificación testigo donde la dispersión sólida amorfa y el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa no están sustancialmente separados entre sí.

El inhibidor de la HMG-CoA-reductasa y el polímero de dispersión potenciador de la concentración ácido, están sustancialmente físicamente separados en la forma de dosificación. Esto significa que la fracción de moléculas de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa en contacto con el polímero ácido potenciador de la concentración en la dispersión sólida amorfa es suficientemente pequeña para que el entorno ácido generado por el polímero ácido potenciador de la concentración no conduzca a niveles inaceptables de degradación química del inhibidor de la HMG-CoA-reductasa. La separación del inhibidor de la HMG-CoA-reductasa y el polímero ácido potenciador de la concentración da como resultado una mejor estabilidad química del inhibidor de la HMG-CoA-reductasa en la forma de dosificación.

Se pueden usar varios métodos diferentes para separar la dispersión sólida amorfa y el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa. En un método, la dispersión sólida amorfa se granula con excipientes de granulación opcionales en una granulación del inhibidor de la PTEC y después se mezcla con una composición de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa. Cuando está presente en un gránulo el polímero ácido potenciador de la concentración, la cantidad de polímero ácido potenciador de la concentración en la superficie del gránulo, que puede estar potencialmente en contacto con la composición de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa, es baja debido a la disminución de la relación superficie a volumen resultante del uso de un gránulo grande comparado con una partícula de dispersión sólida amorfa más pequeña. Además, los excipientes de granulación opcionales reducen la cantidad de polímero ácido potenciador de la concentración en la superficie exterior del gránulo. Como resultado, cuando los gránulos se mezclan con una composición de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa, el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa y el polímero ácido potenciador de la concentración, están sustancialmente separados, dando como resultado una mayor estabilidad química del inhibidor de la HMG-CoA-reductasa.

Por lo tanto, en un aspecto, se proporciona una forma de dosificación unitaria en la que la dispersión sólida amorfa del inhibidor de la PTEC y el polímero ácido potenciador de la concentración se granulan y después mezclan con el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa, mostrada esquemáticamente como la forma de dosificación 10 en la Fig. 1. Los gránulos

12 que comprenden la dispersión sólida amorfa del inhibidor de la PTEC y el polímero ácido potenciador de la concentración y excipientes de granulación opcionales, están entremezclados con la composición de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa 14. La dispersión sólida amorfa dentro de los gránulos está sustancialmente separada del inhibidor de la HMG-CoA-reductasa. La forma de dosificación 10 opcionalmente puede estar revestida con un revestimiento convencional 16.

Alternativamente, el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa se puede granular con excipientes de granulación opcionales y mezclar con una composición de inhibidor de la PTEC. Por lo tanto, en otro aspecto, se proporciona una forma de dosificación unitaria en la que el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa se granula y después se mezcla con la dispersión sólida amorfa del inhibidor de la PTEC y el polímero ácido potenciador de la concentración, mostrada esquemáticamente como forma de dosificación 20 en la Fig. 2. Los gránulos 24 que comprenden el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa y excipientes de granulación opcionales están entremezclados con la composición de inhibidor de la PTEC 22. Las partículas de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa en los gránulos, están sustancialmente separadas de la dispersión sólida amorfa en la composición de inhibidor de la PTEC. La forma de dosificación 20 puede estar opcionalmente revestida con un revestimiento convencional 26.

En otro método, la dispersión sólida amorfa se puede granular con excipientes de granulación opcionales en una granulación del inhibidor de la PTEC y el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa se puede granular con excipientes de granulación opcionales en una granulación del inhibidor de la HMG-CoA-reductasa, y mezclar las dos granulaciones juntas. Por lo tanto, en otro aspecto, una forma de dosificación unitaria comprende una primera granulación que comprende la dispersión sólida amorfa del inhibidor de la PTEC y el polímero ácido potenciador de la concentración, mezclada con una segunda granulación que comprende el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa, mostrada esquemáticamente como forma de dosificación 30 en la Fig. 3. Aquí, la granulación del inhibidor de la PTEC 32 se mezcla con la granulación del inhibidor de la HMG-CoA-reductasa 34. Sorprendentemente, los autores de la invención, han encontrado que la estabilidad del inhibidor de la HMG-CoA-reductasa se puede mantener mezclando las dos granulaciones juntas. En contraste, la granulación de la dispersión sólida amorfa, el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa, y otros excipientes, todos juntos, produce una composición en

la que el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa se degrada químicamente. La forma de dosificación 30 se puede revestir opcionalmente con un revestimiento convencional 36.

Todavía como otro método, la composición de inhibidor de la PTEC comprende una dispersión sólida amorfa revestida con un material que no es ácido. Esta composición se mezcla con una composición de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa, para evitar así el contacto de la dispersión sólida amorfa con el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa. Alternativamente, la composición de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa se puede revestir con un material que no es ácido y después mezclar con la composición de inhibidor de la PTEC, para evitar así el contacto de la dispersión sólida amorfa con el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa. En cualquier caso, el revestimiento es suficientemente grueso para asegurar que el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa y la dispersión sólida amorfa están sustancialmente separados, dando como resultado una mejor estabilidad química.

Por lo tanto, en un aspecto, se proporciona una forma de dosificación unitaria en la que la composición de inhibidor de la PTEC comprende una dispersión sólida amorfa revestida con un revestimiento y mezclada con un inhibidor de la HMG-CoA-reductasa, mostrada esquemáticamente como forma de dosificación 40 en la Fig. 4. La dispersión sólida amorfa 42 está revestida con un revestimiento 45. En una realización, la dispersión sólida amorfa se reviste con un revestimiento protector que no es ácido. El revestimiento separa sustancialmente la dispersión sólida amorfa del inhibidor de la HMG-CoA-reductasa. El revestimiento puede ser cualquier revestimiento convencional que no contenga grupos ácido, u otro material que interaccione adversamente con la dispersión sólida amorfa o el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa. Después la dispersión sólida amorfa revestida se mezcla con la composición de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa 44. La forma de dosificación 40 opcionalmente se puede revestir con un revestimiento convencional 46.

En otro aspecto, se proporciona una forma de dosificación unitaria en la que la composición de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa comprende un inhibidor de la HMG-CoA-reductasa revestido con un revestimiento no ácido. Después, la composición de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa se mezcla con la dispersión sólida amorfa, mostrada esquemáticamente como forma de dosificación 50 en la Fig. 5. El inhibidor de la HMG-CoA-reductasa 54 está revestido con un revestimiento 55. El revestimiento separa sustancialmente la dispersión sólida amorfa del inhibidor de la HMG-CoA-reductasa. El

revestimiento puede ser cualquier revestimiento convencional que no contenga grupos ácidos, u otro material que interaccione adversamente con la dispersión sólida amorfa o el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa. Después, el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa revestido se mezcla con la dispersión sólida amorfa 52. La forma de dosificación 50 se puede revestir opcionalmente con un revestimiento convencional 56.

Todavía como otro método, la composición de inhibidor de la PTEC y la composición de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa se pueden formar en regiones o volúmenes separados de la forma de dosificación, tal como capas separadas. Por lo tanto, en un aspecto, se proporciona una forma de dosificación unitaria en la que la composición de inhibidor de la PTEC y la composición de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa están en capas o volúmenes separados dentro de la forma de dosificación. En una realización la forma de dosificación es un comprimido de dos capas, mostrado esquemáticamente como la forma de dosificación 60 en la Fig. 6. La forma de dosificación 60 tiene una primera capa 62 que consta de la composición de inhibidor de la PTEC, y una segunda capa 64 que consta de la composición de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa. La forma de dosificación 60 opcionalmente puede estar revestida con un revestimiento convencional 66. Las capas 62 y 64 se pueden formar por cualquier método convencional como se describe a continuación. Separando la composición de inhibidor de la PTEC y la composición de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa en dos capas separadas, la dispersión sólida amorfa y el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa están sustancialmente separados entre sí. Esto da como resultado tasas de degradación del inhibidor de la HMG-CoA-reductasa aceptablemente bajas.

Otra realización de una forma de dosificación unitaria es una forma de dosificación de tres capas que tiene tres capas. La Fig. 7 muestra esquemáticamente una forma de dosificación de tres capas 70 que tiene las capas 72, 74 y 78. Una o más de las capas 72, 74 y 78 pueden ser la composición de inhibidor de la PTEC, y una o más de las capas 72, 74 y 78 pueden ser la composición de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa. Las formas de dosificación de tres capas se pueden formar por cualquier método convencional como se describe a continuación. Otra vez, separando la composición de inhibidor de la PTEC y la composición de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa en capas separadas, la dispersión sólida amorfa y el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa están sustancialmente separados entre sí, dando como resultado tasas de degradación del inhibidor de la HMG-CoA-reductasa

aceptablemente bajas. La forma de dosificación 70 puede estar revestida opcionalmente con un revestimiento convencional 76.

En una realización específica de la forma de dosificación de tres capas 70, la capa 78 comprende una capa barrera no ácida, que separa la composición de inhibidor de la PTEC 72 de la composición de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa 74. La capa barrera asegura que la dispersión sólida amorfa y el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa estén sustancialmente separados entre sí, dando como resultados tasas de degradación del inhibidor de la HMG-CoA-reductasa aceptablemente bajas.

En otra realización (no se muestra), la forma de dosificación unitaria tiene más de tres capas. Al menos una capa es la composición de inhibidor de la PTEC, y al menos una capa es la composición de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa. Opcionalmente, al menos una de las capas es una capa barrera no ácido. Las capas están dispuestas de forma que la dispersión sólida amorfa y el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa están sustancialmente separados entre sí.

Todavía otra realización de una forma de dosificación unitaria es una forma de dosificación de núcleo concéntrico que tiene un núcleo central y una capa exterior que rodea el núcleo. La Fig. 8 muestra esquemáticamente una forma de dosificación 80 que tiene un núcleo central 82 y una capa 84 que rodea el núcleo 82. La composición de inhibidor de la PTEC puede estar en el núcleo central 82 con la composición de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa en la capa que rodea 84, o la composición de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa puede estar en el núcleo central 82 con la composición de inhibidor de la PTEC en la capa que rodea 84. Separando la composición de inhibidor de la PTEC y la composición de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa en volúmenes separados, la dispersión sólida amorfa y el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa están sustancialmente separados entres sí, dando como resultado tasas de degradación del inhibidor de la HMG-CoA-reductasa aceptablemente bajas. El núcleo central opcionalmente puede estar revestido con un revestimiento protector no ácido para asegurar que la dispersión sólida amorfa y el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa están sustancialmente separados entre sí. La forma de dosificación 80 opcionalmente puede estar revestida con un revestimiento convencional 86.

La forma de dosificación unitaria puede estar en forma de un comprimido, comprimido oblongo, píldora, cápsula, polvo u otra forma de dosificación conocida en la técnica. En una realización, la composición de

inhibidor de la PTEC y la composición de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa se mezclan juntas y después se comprimen para formar un comprimido, comprimido oblongo, píldora, u otras formas de dosificación formadas por fuerzas de compresión conocidas en la técnica. Se muestran ejemplos de comprimidos adecuados en las Fig. 1-8.

Todavía otra realización de la forma de dosificación unitaria es una cápsula. La composición de inhibidor de la PTEC y la composición de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa, se mezclan y se ponen en una cápsula adecuada, tal como una cápsula de gelatina dura o una cápsula de gelatina blanda, conocidas en la técnica (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, (18th ed. 1990)). Las composiciones se forman tal que la dispersión sólida amorfa y el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa están sustancialmente separados en la forma de dosificación. En una realización, primero se granula la composición de inhibidor de la PTEC y después se mezcla con la composición de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa y la mezcla se pone en una cápsula. En otra realización, primero se granula la composición de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa y después se mezcla con la composición de inhibidor de la PTEC y la mezcla se pone en una cápsula. Todavía en otra realización, la composición de inhibidor de PTEC se granula y se mezcla con una granulación de la composición de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa. Todavía en otra realización, la composición de inhibidor de la PTEC comprende una dispersión sólida amorfa que se ha revestido con un revestimiento protector. Después la dispersión sólida amorfa revestida se mezcla con la composición de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa, y la mezcla se pone en una cápsula. Todavía en otra realización, la composición de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa comprende partículas de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa revestidas. Las partículas revestidas se mezclan con la composición de inhibidor de la PTEC y la mezcla se pone en una cápsula. Todavía en otra realización, la composición de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa comprende un comprimido que comprende el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa y excipientes opcionales. El comprimido de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa se pone en una cápsula con una composición de inhibidor de la PTEC. Todavía en otra realización, la composición de inhibidor de la PTEC comprende un comprimido que comprende la dispersión sólida amorfa y excipientes opcionales. El comprimido de inhibidor de la PTEC se pone en una cápsula con una composición de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa.

Todavía otra realización de la forma de dosificación unitaria es un polvo, a menudo denominado en la técnica un sobre o polvo para uso oral para reconstituir (POR). La composición de inhibidor de la PTEC y la composición de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa se mezclan y ponen en un envase adecuado, tal como un saquito, botella, caja, bolsa u otro envase conocido en la técnica. Las composiciones se forman tal que la dispersión sólida amorfa y el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa están sustancialmente separados en la forma de dosificación como se ha descrito antes. La forma de dosificación en polvo después se pude tomar en seco o mezclada con un líquido para formar una pasta, o suspensión antes de la dosificación.

Todavía otra realización de la forma de dosificación unitaria es un *kit* que comprende dos composiciones separadas: (1) una que contiene la dispersión sólida amorfa que comprende un inhibidor de la PTEC y un polímero ácido potenciador de la concentración, y (2) una que contiene el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa. El *kit* se diseña de modo que el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa y la dispersión sólida amorfa están sustancialmente separados. El *kit* incluye medios para contener las composiciones separadas tal como una botella dividida o un sobre dividido con un papel de aluminio; sin embargo, las composiciones separadas también pueden estar contenidas en un solo envase sin dividir. Típicamente el *kit* incluye instrucciones para administrar los componentes separados.

ESTABILIDAD QUÍMICA

Las formas de dosificación en las que la dispersión sólida amorfa y el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa están sustancialmente separados entre sí, presentan velocidades de degradación del inhibidor de la HMG-CoA-reductasa aceptablemente bajas en la forma de dosificación. Las composiciones y formas de dosificación de la presente invención proporcionan una mejor estabilidad química del inhibidor de la HMG-CoA-reductasa respecto a una composición testigo que consta de una cantidad equivalente de la dispersión sólida amorfa y el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa, en la que la dispersión sólida amorfa y el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa no están sustancialmente separados, como se describe a continuación en detalle.

En general, la degradación del inhibidor de la HMG-CoA-reductasa se puede medir usando cualquier método convencional para medir la actividad o pureza de un fármaco en una composición farmacéutica. Por ejemplo, la cantidad de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa presente en una composición se puede medir inicialmente usando cromatografía líquida de alta resolución

(HPLC) u otras técnicas analíticas conocidas en la técnica. Alternativamente, la cantidad de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa inicialmente presente, se puede calcular a partir de la cantidad de fármaco presente en la composición. Después se mide la actividad de la composición después de almacenamiento en condiciones de temperatura y humedad controladas durante un periodo de tiempo adecuado. Una disminución de la actividad indica que se ha producido una reacción química, conduciendo a una disminución de la cantidad de fármaco activo en la composición, y es una señal de poca estabilidad química.

Un método alternativo usado para evaluar la estabilidad química es analizar la tasa de aumento de la cantidad de producto(s) de degradación del fármaco en la composición, que indicaría reacción del inhibidor de la HMG-CoA-reductasa. Se puede usar HPLC u otra técnica analítica para determinar la concentración de producto(s) de degradación del fármaco en la composición. La cantidad de aumento de producto(s) de degradación se mide antes y después de almacenamiento en condiciones de almacenamiento controladas. La cantidad de producto(s) de degradación del fármaco se puede usar para determinar la cantidad de disminución de "porcentaje de pureza del fármaco", definido como 100 veces la cantidad total de fármaco presente dividido por la cantidad de fármaco inicialmente presente. Por lo tanto, el porcentaje de pureza del fármaco se puede calcular como sigue:

$$\text{porcentaje de pureza del fármaco} = 100 \times \left(\frac{\text{fármaco total presente}}{\text{fármaco inicialmente presente}} \right)$$

Cuando la pureza del fármaco se calcula a partir de la cantidad total de impurezas, se puede calcular el porcentaje de pureza del fármaco suponiendo que el fármaco inicialmente presente, dado en % en peso, es igual a 100% en peso menos el % en peso de las impurezas iniciales totales, y que el fármaco total presente es igual a 100% en peso menos el % en peso de las impurezas totales después de almacenamiento, es decir, cierto tiempo después. Este método para calcular el porcentaje de pureza del fármaco, es por la fórmula:

$$\text{porcentaje de pureza del fármaco} = 100 \times \left[1 - \left(\frac{\text{impurezas totales}}{\text{fármaco inicialmente presente}} \right) \right]$$

La velocidad a la que se produce la degradación de fármaco en general depende de las condiciones de almacenamiento. El inhibidor de la HMG-CoA-reductasa, cuando se formula en una composición de la presente invención, debería ser estable en condiciones de temperatura y humedad ambientes (por ejemplo, 20% a 60% de humedad relativa (HR)) durante periodos de tiempo

largos, tal como meses o años. Sin embargo, para los ensayos acelerados, las condiciones de almacenamiento pueden usar temperatura elevada y/o humedad para simular tiempos de almacenamiento más largos en condiciones ambiente. El tiempo de almacenamiento puede variar de unos días a semanas o meses, dependiendo de la reactividad del fármaco y de las condiciones de almacenamiento.

Un "grado de degradación" del fármaco después de almacenamiento se puede determinar restando al porcentaje inicial de pureza del fármaco el porcentaje final de pureza del fármaco (determinado midiendo la disminución de fármaco presente o el aumento de las impurezas de fármaco presentes). Por ejemplo, una muestra de composición que inicialmente contiene 100 mg de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa y que no tiene impurezas medibles, tendría un porcentaje inicial de pureza del fármaco de 100% en peso. Si después de almacenamiento, la cantidad de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa en la muestra disminuye a 95 mg, el porcentaje final de pureza del fármaco sería 95% en peso, y el grado de degradación sería 100% en peso menos 95% en peso, o 5% en peso. Alternativamente, si se encontrara que 100 mg de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa inicialmente tienen 1 mg de impurezas presentes, tendría un porcentaje inicial de pureza del fármaco de 99%. Si después de almacenamiento, las impurezas totales presentes hubieran aumentado a 6% en peso, el porcentaje final de pureza del fármaco sería 94% en peso, y el grado de degradación sería 99% en peso menos 94% en peso, o 5% en peso.

Alternativamente, el grado de degradación se puede determinar restando la cantidad de uno o más productos de degradación del fármaco específicos inicialmente presentes de la cantidad de este producto de degradación específico presente después de almacenamiento. Dicha medición es útil cuando hay varios productos de degradación del fármaco, de los cuales sólo uno o unos pocos preocupan. Por ejemplo, si un inhibidor de la HMG-CoA-reductasa inicialmente contenía un producto de degradación específico en una concentración de 1% en peso, y después de almacenamiento la concentración de este producto de degradación era 6% en peso, el grado de degradación sería 6% en peso menos 1% en peso, o 5% en peso.

Un grado de mejora relativo de la estabilidad química del inhibidor de la HMG-CoA-reductasa en una composición de ensayo, se puede determinar considerando la tasa de grado de degradación del inhibidor de la HMG-CoA-reductasa en una composición testigo y el grado de degradación del inhibidor

de la HMG-CoA-reductasa en una composición de ensayo, en las mismas condiciones de almacenamiento para el mismo periodo de tiempo de almacenamiento. La composición de ensayo es simplemente la composición de la dispersión sólida amorfa de inhibidor de la PTEC y el polímero ácido potenciador de la concentración, el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa, y excipientes adicionales opcionales, en la que la forma de dosificación unitaria se prepara de forma que la dispersión sólida amorfa y el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa están sustancialmente separados entre sí. La composición testigo es simplemente la misma cantidad de dispersión sólida amorfa de inhibidor de la PTEC y polímero ácido potenciador de la concentración, el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa, y excipientes adicionales opcionales, en la que la dispersión sólida amorfa, el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa y los excipientes adicionales opcionales se mezclan juntos en una sola etapa y después se comprimen para formar una preforma. La preforma se puede moler a un gránulo más pequeño para facilitar el ensayo de la composición testigo. Por ejemplo, cuando el grado de degradación del inhibidor de la HMG-CoA-reductasa en una composición de ensayo es 1% en peso, y el grado de degradación del inhibidor de la HMG-CoA-reductasa en una composición testigo es 5% en peso, el grado relativo de mejora es 5% en peso/1% en peso igual a 5,0. Para composiciones y formas de dosificación en las que el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa y la dispersión sólida amorfa están sustancialmente separados entres sí, el grado de mejora relativo es al menos 1,1. Preferiblemente, el grado de mejora relativo es al menos 1,25, más preferiblemente al menos 2,0, e incluso más preferiblemente al menos 3,0, más preferiblemente al menos 5,0. De hecho, algunas composiciones de la presente invención pueden alcanzar un grado de mejora relativo mayor que 20.

Las condiciones de almacenamiento particulares y el tiempo de almacenamiento se pueden elegir según convenga dependiendo del grado de sensibilidad a ácidos del inhibidor de la HMG-CoA-reductasa, el polímero ácido potenciador de la concentración particular usado en la dispersión sólida amorfa, y la relación de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa a polímero en la composición. Cuando el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa es particularmente sensible a ácidos, o cuando la composición tiene una proporción baja de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa a polímero, entonces se pueden usar tiempos de almacenamiento más cortos. Cuando la tasa de degradación es lineal, el grado de mejora relativo será independiente del tiempo de almacenamiento. Sin embargo, cuando la tasa de degradación no es lineal en

condiciones de almacenamiento controladas, el ensayo de estabilidad usado para comparar la composición de ensayo con la composición testigo preferiblemente se elige tal que el grado de degradación sea suficientemente grande para que se pueda medir con precisión. Típicamente, el periodo de tiempo se elige para observar un grado de degradación en la composición testigo de al menos 0,1% en peso a 0,2% en peso. Sin embargo, el periodo de tiempo no es tan largo como para que cambie sustancialmente la proporción de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa a polímero. Típicamente, el periodo de tiempo es tal que el grado de degradación observado para la composición de ensayo es menor que 50% en peso y preferiblemente menor que 20% en peso. Cuando la velocidad de degradación en la composición testigo es relativamente lenta, el ensayo se lleva a cabo preferiblemente en un periodo de tiempo suficientemente largo en condiciones de almacenamiento controladas para permitir una comparación significativa de la estabilidad de la composición de ensayo con la composición testigo.

Un ensayo de estabilidad que se puede usar para ensayar si una composición o forma de dosificación cumple los criterios de estabilidad química antes descritos, es el almacenamiento de la dispersión de ensayo y la dispersión testigo durante seis meses a 40°C y 75% de humedad relativa (HR) o durante 3 meses a 50°C y 75% de HR. Puede ser evidente un grado de mejora relativo en un tiempo menor, tal como tres a cinco días, y se pueden usar tiempos de almacenamiento menores para algunos inhibidores de la HMG-CoA-reductasa muy sensibles a ácido. Cuando se comparan dispersiones en condiciones de almacenamiento que se aproximan a las condiciones ambiente, por ejemplo, 30°C y 60% de HR, puede ser necesario que el periodo de almacenamiento sea varios meses o hasta dos años.

Además, se prefiere que las composiciones que comprenden un inhibidor de la HMG-CoA-reductasa y una dispersión sólida amorfa den como resultado una estabilidad química, tal que el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa tenga un grado de degradación menor que aproximadamente 5% en peso, más preferiblemente menor que aproximadamente 2% en peso, incluso más preferiblemente menor que aproximadamente 0,5% en peso, y más preferiblemente menor que aproximadamente 0,1% en peso, cuando se almacena a 40°C y 75% de HR durante seis meses, o menor que aproximadamente 5% en peso, más preferiblemente menor que 2% en peso, incluso más preferiblemente menor que aproximadamente 0,5% en peso, y más preferiblemente menor que aproximadamente 0,1% en peso, cuando se

almacena a 30°C y 60% de HR durante un año. Sin embargo, las composiciones de la presente invención pueden tener un grado de degradación que es mucho mayor que los valores preferidos, siempre que la dispersión sólida amorfa alcance el grado de mejora relativo a la composición testigo antes descrito.

INHIBIDORES DE LA PROTEÍNA DE TRANSFERENCIA DE ÉSTERES DE COLESTERILO

El inhibidor de la PTEC puede ser cualquier compuesto capaz de inhibir la proteína de transferencia de ésteres de colesterilo. Las dispersiones sólidas amorfas son particularmente útiles para los inhibidores de la PTEC que tienen suficientemente baja solubilidad acuosa, baja biodisponibilidad o velocidad de absorción lenta, tal que es conveniente aumentar su concentración en un entorno de uso acuoso. El inhibidor de la PTEC típicamente es "soluble en agua en pequeñas cantidades", lo cual significa que el inhibidor de la PTEC tiene una solubilidad acuosa mínima menor que aproximadamente 1 a 2 mg/ml a cualquier pH fisiológicamente pertinente (por ejemplo, pH 1-8) y a aproximadamente 22°C. Muchos inhibidores de la PTEC son "sustancialmente insolubles en agua", lo cual significa que el inhibidor de la PTEC tiene una solubilidad acuosa mínima menor que aproximadamente 0,01 mg/ml (o 10 µg/ml) a cualquier pH fisiológicamente pertinente (por ejemplo, pH 1-8) y a aproximadamente 22°C. (A menos que se especifique otra cosa, la referencia a la solubilidad acuosa en la presente memoria y en las reivindicaciones se determina a aproximadamente 22°C). Las composiciones de la presente invención son más útiles cuando la solubilidad de los inhibidores de la PTEC disminuye, y por lo tanto son preferidas para inhibidores de la PTEC con solubilidades menores que aproximadamente 10 µg/ml, e incluso más preferidas para inhibidores de la PTEC con solubilidades menores que aproximadamente 1 µg/ml. Muchos inhibidores de la PTEC tienen solubilidades incluso menores (algunos incluso menos que 0,1 µg/ml), y requieren una potenciación de la concentración espectacular para ser suficientemente biodisponibles por dosificación por vía oral, para que se alcancen concentraciones en el plasma eficaces con dosis prácticas.

En general, el inhibidor de la PTEC tiene una relación de dosis a solubilidad acuosa mayor que aproximadamente 100 ml, donde la solubilidad (mg/ml) es el valor mínimo observado en cualquier solución acuosa fisiológicamente pertinente (por ejemplo, las que tienen valores de pH de 1 a 8) incluyendo tampones gástricos e intestinales simulados de USP, y la dosis está

en mg. Las composiciones de la presente invención, como se ha mencionado antes, son más útiles cuando la solubilidad del inhibidor de la PTEC disminuye y la dosis aumenta. Por lo tanto, las composiciones se prefieren cuando aumenta la relación de dosis a solubilidad, y por lo tanto se prefieren para relaciones de dosis a solubilidad mayores que 1000 ml, y se prefieren más para relaciones de dosis a solubilidad mayores que aproximadamente 5000 ml. La relación de dosis a solubilidad se puede determinar dividiendo la dosis (en mg) entre la solubilidad acuosa (en mg/ml).

El suministro oral de muchos inhibidores de la PTEC es particularmente difícil debido a que su solubilidad acuosa es extremadamente baja, siendo típicamente menor que 2 μg/ml, siendo con frecuencia menor que 0,1 μg/ml. Dichas solubilidades bajas son una consecuencia directa de las características estructurales particulares de especies que se unen a la PTEC y por lo tanto actúan como inhibidores de la PTEC. Esta baja solubilidad se debe principalmente a la naturaleza hidrófoba de los inhibidores de la PTEC. Log P, definido con el logaritmo en base 10 de la relación de la solubilidad del fármaco en octanol a la solubilidad del fármaco en agua, es una media ampliamente aceptada de hidrofobicidad. Log P se puede medir experimentalmente o se puede calcular usando métodos conocidos en la técnica. Con frecuencia se hace referencia a los valores de Log P calculados por el método de cálculo, tal como Alog P, Clog P, y Mlog P. En general, los valores de Log P para los inhibidores de la PTEC son mayores que 4 y a menudo son mayores que 5. Por lo tanto, la naturaleza hidrófoba e insoluble de los inhibidores de la PTEC como una clase, representa un desafío particular para el suministro oral. Alcanzar niveles de fármaco terapéuticos en la sangre por dosificación oral de cantidades prácticas de fármaco, generalmente requiere una gran potenciación de las concentraciones de fármaco en el líquido gastrointestinal y una gran potenciación de la biodisponibilidad resultante. Dichas potenciaciones de concentración de fármaco en el líquido gastrointestinal típicamente es necesario que sean de aproximadamente 10 veces y con frecuencia al menos aproximadamente 50 veces o incluso al menos aproximadamente 200 veces, para alcanzar los niveles en la sangre deseados. Sorprendentemente, las dispersiones sólidas amorfas de la presente invención han demostrado tener la gran potenciación necesaria de la concentración de fármaco y biodisponibilidad.

En contraste con el conocimiento convencional, el grado de potenciación relativo de la concentración acuosa y biodisponibilidad proporcionado por las

dispersiones sólidas amorfas generalmente mejora para los inhibidores de la PTEC cuando la solubilidad disminuye y la hidrofobicidad aumenta. De hecho, los autores de la invención han reconocido una subclase de estos inhibidores de la PTEC que son esencialmente insolubles en agua, altamente hidrófobos, y se caracterizan por una serie de propiedades físicas. Esta subclase presenta potenciaciones espectaculares de la concentración acuosa y biodisponibilidad cuando se formulan usando una dispersión sólida amorfa.

La primera propiedad de esta subclase de inhibidores de la PTEC hidrófobos y sustancialmente insolubles es la extremadamente baja solubilidad acuosa. Por solubilidad acuosa extremadamente baja se entiende que la solubilidad acuosa mínima a pH fisiológicamente pertinente (pH de 1 a 8) es menor que aproximadamente 10 µg/ml y preferiblemente menor que 1 µg/ml.

Una segunda propiedad es una relación de dosis a solubilidad muy alta. La solubilidad extremadamente baja con frecuencia conduce a una absorción pobre o lenta del fármaco en el líquido del tracto gastrointestinal, cuando el fármaco se dosifica por vía oral de una forma convencional. Para fármacos con solubilidad extremadamente baja, la absorción pobre en general se hace progresivamente más difícil a medida que la dosis (masa de fármaco dada por vía oral) aumenta. Por lo tanto, una segunda propiedad de esta subclase de inhibidores de la PTEC hidrófobos y esencialmente insolubles, es una relación (ml) de dosis (en mg) a solubilidad (en mg/ml) muy alta. Por "relación de dosis a solubilidad muy alta" se entiende que la proporción de dosis a solubilidad tiene un valor de al menos 1000 ml, y preferiblemente al menos 5.000 ml, y más preferiblemente al menos 10.000 ml.

Una tercera propiedad de esta subclase de inhibidores de la PTEC hidrófobos y esencialmente insolubles, es que son extremadamente hidrófobos. Por extremadamente hidrófobos se entiende que el valor de Log P del fármaco, tiene un valor de al menos 4,0, preferiblemente un valor de al menos 5,0, y más preferiblemente un valor de al menos 5,5.

Una cuarta propiedad de esta subclase de inhibidores de la PTEC esencialmente insolubles, es que tienen un punto de fusión bajo. En general, los fármacos de esta subclase tendrán un punto de fusión de aproximadamente 150°C o menos, y preferiblemente aproximadamente 140°C o menos.

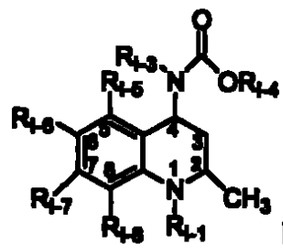
Principalmente, como consecuencia de algunas o de las cuatro propiedades, los inhibidores de la PTEC de esta subclase típicamente tienen biodisponibilidades absolutas muy bajas. Específicamente, la biodisponibilidad

absoluta de fármacos en esta subclase cuando se dosifican por vía oral en su estado no disperso, es menor que aproximadamente 10% y con más frecuencia menor que aproximadamente 5%.

Para esta subclase de inhibidores de la PTEC, el inhibidor de la PTEC, cuando se dispersa en la dispersión sólida amorfa, debe ser al menos sustancialmente amorfo, y más preferiblemente es casi completamente amorfo, como se describe a continuación. Además, la dispersión sólida amorfa debe ser sustancialmente homogénea. Como se discute a continuación, dichas dispersiones se pueden hacer por procedimientos mecánicos, tales como trituración y extrusión; procedimientos de fusión, tal como fusión, fusión-extrusión, y fusión-coagulación; y procedimientos con disolventes, tales como precipitación en un no disolvente, revestimiento por pulverización, y secado por pulverización. Cuando se preparan de esta forma, esta clase de inhibidores de la PTEC hidrófobos y esencialmente insolubles, con frecuencia presentan potenciaciones espectaculares de la concentración acuosa en el entorno de uso y de la biodisponibilidad cuando se dosifican por vía oral. Aunque el grado de potenciación dependerá del polímero potenciador de la concentración particular, cuando se usan polímeros potenciadores de la concentración preferidos (como se discute a continuación), dichas composiciones pueden proporcionar una concentración de fármaco máxima (CFM) en un entorno de uso acuoso que es al menos aproximadamente 50 veces, y preferiblemente al menos aproximadamente 200 veces, la concentración de equilibrio de una composición testigo que comprende una cantidad equivalente del inhibidor de la PTEC hidrófobo y esencialmente insoluble pero sin el polímero potenciador de la concentración. Igualmente, las composiciones también presentan en un entorno de uso acuoso un área bajo la curva de concentración frente a tiempo (AUC), para cualquier periodo de al menos 90 minutos entre el tiempo de introducción en el entorno de uso y aproximadamente 270 minutos después de la introducción en el entorno de uso, que es al menos aproximadamente 25 veces, y preferiblemente al menos aproximadamente 100 veces, la de la composición testigo que comprende una cantidad equivalente de fármaco pero sin el polímero potenciador de la concentración.

En los sucesivo, por sus "formas farmacéuticamente aceptables" se entiende cualquier derivado o variación farmacéuticamente aceptable, incluyendo estereoisómeros, mezclas de estereoisómeros, enantiómeros, hidratos, isomorfos, polimorfos, formas de sal y profármacos.

Una clase de inhibidores de la PTEC que tienen utilidad en la presente invención, consta de 4-carboxiamino-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas oxi-sustituidas que tienen la Fórmula I



Fórmula I

y sus formas farmacéuticamente aceptables;

en la que R_{I-1} es hidrógeno, Y_I, W_I-X_I, W_I-Y_I;

en los que W_I es un carbonilo, tiocarbonilo, sulfinilo o sulfonilo;

X_I es -O-Y_I, -S-Y_I, -N(H)-Y_I o -N(Y_I)$_2$;

en los que Y_I para cada caso es independientemente Z_I, 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 independientemente seleccionados 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_I;

en los que Z_I 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 los que dicho sustituyente Z_I está opcionalmente mono, di o trisustituido independientemente con halógeno, alquenilo (C_2-C_6), alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), alquiltio (C_1-C_4), amino, nitro, ciano, oxo, carboxilo, alquil(C_1-C_6)-oxicarbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_6)-amino en el que dicho sustituyente alquilo (C_1-C_6) está opcionalmente mono, di o trisustituido

independientemente con halógeno, hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), alquiltio (C_1-C_4), amino, nitro, ciano, oxo, carboxilo, alquil(C_1-C_6)-oxicarbonilo, 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_{I-3} es hidrógeno o Q_I;

en el que Q_I 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, distinto 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;

en la que V_I 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 biclclico 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_I 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), alquiltio (C_1-C_4), amino, nitro, ciano, oxo, carbamoilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_6)-carbamoilo, carboxilo, alquil(C_1-C_6)-oxicarbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_6)-amino en el que dicho sustituyente alquilo (C_1-C_6) o alquenilo (C_2-C_6) está opcionalmente mono, di o trisustituido independientemente con hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), alquiltio (C_1-C_4), amino, nitro, ciano, oxo, carboxilo, alquil(C_1-C_6)-oxicarbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_6)-amino, y dichos sustituyentes alquilo (C_1-C_6) o alquenilo (C_1-C_6) están también 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 los que V_{I-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;

en los 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, alquil(C_1-C_6)-oxicarbonilo, 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) también está 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 el que dicho oxi está sustituido con T_I, o una cadena de carbonos lineal o ramificado, 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 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 T_I;

en los que T_I 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 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_4), alquiltio (C_1-C_4), amino, nitro, ciano, oxo, carboxi, alquil(C_1-C_6)-oxicarbonilo, 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), alquiltio (C_1-C_4), amino, nitro, ciano, oxo, carboxi, alquil(C_1-C_6)-oxicarbonilo, 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.

Los compuestos de Fórmula I se describen en la patente de EE.UU. nº 6.140.342 concedida a varios concesionarios, cuya descripción completa se incorpora en la presente memoria como referencia.

En una realización preferida, el inhibidor de la 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;

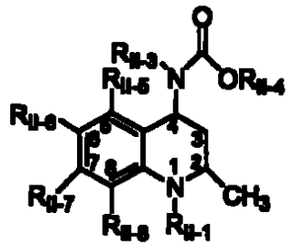
éster etílico del ácido [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-metil-6-trifluorometoxi-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico;

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;

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 la PTEC que tienen utilidad en la presente invención, consta de 4-carboxiamino-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas, que tienen la Fórmula II



Fórmula II

y sus formas farmacéuticamente aceptables;

en la que R_{II-1} es hidrógeno, Y_{II}, W_{II}-X_{II}, 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} para 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 independientemente seleccionados 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};

en los que 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 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 Z_{II} 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), alquiltio (C_1-C_4), amino, nitro, ciano, oxo, carboxi, alquil(C_1-C_6)-oxicarbonilo, 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), alquiltio (C_1-C_4), amino, nitro, ciano, oxo, carboxi, alquil(C_1-C_6)-oxicarbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_6)-amino, y dicho alquilo (C_1-C_6) 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 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};

en los que V_{II} es un anillo de tres a doce 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 los que dicho sustituyente V_{II} 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), alquiltio (C_1-C_4), amino, nitro, ciano, oxo, carboxamoilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_6)-carboxamoilo, carboxi, alquil(C_1-C_6)-oxicarbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_6)-amino en los que dichos alquilo (C_1-C_6) o alquenilo (C_2-C_6) están opcionalmente mono, di o trisustituido independientemente con hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), alquiltio (C_1-C_4), amino, nitro, ciano, oxo, carboxi, alquil(C_1-C_6)-oxicarbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_6)-amino, o dichos sustituyentes alquilo (C_1-C_6) o alquenilo (C_1-C_6) están también opcionalmente sustituidos con uno a nueve átomos de flúor;

R_{II-4} es Q_{II-1} o V_{II-1}

en el 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 los que V_{II-1} 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;

en los 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, alquil(C_1-C_6)-oxicarbonilo, 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, dicho sustituyente alquilo (C_1-C_6) están 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 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_{II};

en los que T_{II} es un anillo de tres a doce 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 los que dicho sustituyente T_{II} 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), alquiltio (C_1-C_4), amino, nitro, ciano, oxo, carboxi, alquil(C_1-C_6)-oxicarbonilo, 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), alquiltio (C_1-C_4), amino, nitro, ciano, oxo, carboxi, alquil(C_1-C_6)-oxicarbonilo, 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; 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 quinolina por un resto oxi.

Los compuestos de Fórmula II se describen en la patente de EE.UU. nº 6.147.090 concedida a varios concesionarios, cuya descripción completa se incorpora en la presente memoria como referencia.

En una realización preferida, el inhibidor de la 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-trifluorometilo-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;

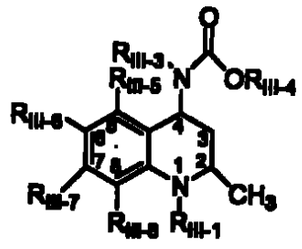
éster etílico del ácido [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-6,7-dietil-2-metil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico;

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;

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 tienen utilidad en la presente invención, consta de 4-carboxiamino-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas anuladas, que tienen la Fórmula III



Fórmula III

y sus formas farmacéuticamente aceptables;

en la que R_{III-1} es hidrógeno, Y_{III}, W_{III}-X_{III}, 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} para 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 independientemente seleccionados 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 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 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), alquiltio (C_1-C_6), amino, nitro, ciano, oxo, carboxi, alquil(C_1-C_6)-oxicarbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_6)-amino en el que dicho sustituyente alquilo (C_1-C_6) está opcionalmente mono, di o trisustituido independientemente con halógeno, hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), alquiltio (C_1-C_4), amino, nitro, ciano, oxo, carboxi, alquil(C_1-C_6)-oxicarbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_6)-amino, y dicho alquilo (C_1-C_6) también 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 los que V_{III} es un anillo de tres a doce 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 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 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), alquiltio (C_1-C_4), amino, nitro, ciano, oxo, carboxamoilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_6)-carboxamoilo, carboxi, alquil(C_1-C_6)-oxicarbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_6)-amino en los que dicho sustituyente alquilo (C_1-C_6) o alquenilo (C_2-C_6) está opcionalmente mono, di o trisustituido independientemente con hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), alquiltio (C_1-C_4), amino, nitro, ciano, oxo, carboxi, alquil(C_1-C_6)-oxicarbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_6)-amino, o dichos alquilo (C_1-C_6) o alquenilo (C_1-C_6) están opcionalmente sustituidos con uno a nueve átomos de flúor;

R_{III-4} es Q_{III-1} o V_{III-1}

en el 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 los que V_{III-1} 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;

en los que dicho 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, alquil(C_1-C_6)-oxicarbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_6)-amino en el que dicho sustituyente alquilo (C_1-C_6) está opcionalmente monosustituido con oxo, teniendo dicho sustituyente alquilo (C_1-C_6) 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, 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), alquilsulfonilo (C_1-C_4), alquenilo (C_2-C_6), hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), alquiltio (C_1-C_4), amino, nitro, ciano, oxo, carboxi, alquil(C_1-C_6)-oxicarbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_6)-amino en la que dicho sustituyente alquilo (C_1-C_6) está opcionalmente mono, di o trisustituido independientemente con hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), alquiltio (C_1-C_4), amino, nitro, ciano, oxo, carboxi, alquil(C_1-C_6)-oxicarbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_6)-amino, teniendo dicho sustituyente alquilo (C_1-C_6) opcionalmente de uno a nueve átomos de flúor;

con la condición de que los R_{III-5}, R_{III-6}, R_{III-7} y/o R_{III-8}, cuando pueda darse el caso, que no formen al menos un anillo, sean independientemente hidrógeno, halógeno, alcoxi (C_1-C_6) o alquilo (C_1-C_6), teniendo dicho alquilo (C_1-C_6) opcionalmente de uno a nueve átomos de flúor.

Los compuestos de Fórmula III se describen en la patente de EE.UU. pendiente nº 6.147.089 concedida a varios concesionarios, cuya descripción completa se incorpora en la presente memoria como referencia.

En una realización preferida, el inhibidor de la PTEC se selecciona de uno de los siguientes compuestos de Fórmula III:

éster etílico del ácido [2R,4S] 4-[(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-ciclopenta[b]naftalen-5-carboxílico;

éster etílico del ácido [6R,8S] 8-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-6-metil-3,6,7,8-tetrahidro-2H-furo[2,3-g]quinolina-5-carboxílico;

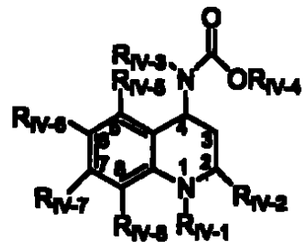
éster etílico del ácido [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-metil-3,4,6,8-tetrahidro-2H-furo[3,4-g]quinolina-1-carboxílico;

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]quinolina-1-carboxílico;

éster etílico del ácido [7R,9S] 9-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-7-metil-1,2,3,7,8,9-hexahidro-6-aza-ciclopenta[a]naftalen-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]naftalen-9-carboxílico.

Otra clase de inhibidores de la PTEC que tienen utilidad en la presente invención, consta de 4-carboxiamino-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas anuladas, que tienen la Fórmula IV



Fórmula IV

y sus formas farmacéuticamente aceptables;

en la que R_{IV-1} es hidrógeno, Y_{IV}, W_{IV}-X_{IV}, 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} para 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 independientemente seleccionados 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 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 Z_{IV} 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), alquiltio (C_1-C_4), amino, nitro, ciano, oxo, carboxi, alquil(C_1-C_6)-oxicarbonilo, 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), alquiltio (C_1-C_4), amino, nitro, ciano, oxo, carboxi, alquil(C_1-C_6)-oxicarbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_6)-amino, y dicho alquilo (C_1-C_6) 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, distinto 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 carbonos 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_{IV-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 el 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_6), alquilo (C_1-C_6), hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), alquiltio (C_1-C_4), amino, nitro, ciano, oxo, carboxi, alquil(C_1-C_6)-oxicarbonilo, 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), alquiltio (C_1-C_4), oxo, o alquil(C_1-C_6)-oxicarbonilo,

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 los que V_{IV} 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 los que dicho 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), alquiltio (C_1-C_4), amino, nitro, ciano, oxo, carboxamoilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_6)-carboxamoilo, carboxi, alquil(C_1-C_6)-oxicarbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_6)-amino en los que dichos alquilo (C_1-C_6) o alquenilo (C_2-C_6) están opcionalmente mono, di o trisustituido independientemente con hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), alquiltio (C_1-C_4), amino, nitro, ciano, oxo, carboxi, alquil(C_1-C_6)-oxicarbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_6)-amino, y dichos sustituyentes alquilo (C_1-C_6) o alquenilo (C_1-C_6) también están opcionalmente sustituidos con uno a nueve átomos de flúor;

R_{IV-4} es Q_{IV-1} o V_{VI-1}

en el 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 los que V_{IV-1} 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;

en los 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, alquil(C_1-C_6)-oxicarbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_6)-amino en el que dicho sustituyente alquilo (C_1-C_6) está opcionalmente monosustituido con oxo, y dicho sustituyente alquilo (C_1-C_6) también está 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_{VI}, 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 las 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_{IV};

en los que T_{IV} 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 los que dicho 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), alquiltio (C_1-C_4), amino, nitro, ciano, oxo, carboxi, alquil(C_1-C_6)-oxicarbonilo, 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), alquiltio (C_1-C_4), amino, nitro, ciano, oxo, carboxi, alquil(C_1-C_6)-oxicarbonilo, 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; y

en la que R_{IV-5} y R_{IV-6}, 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, 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-6}, 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), alquilsulfonilo (C_1-C_4), alquenilo (C_2-C_6), hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), alquiltio (C_1-C_4), amino, nitro, ciano, oxo, carboxi, alquil(C_1-C_6)-oxicarbonilo, 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), alquiltio (C_1-C_4), amino, nitro, ciano, oxo, carboxi, alquil(C_1-C_6)-oxicarbonilo, 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} sea carboxilo o alquil(C_1-C_4)-carboxilo, entonces R_{IV-1} no es hidrógeno.

Los compuestos de Fórmula IV se describen en la patente de EE.UU. nº 6.197.786 concedida a varios concesionarios, cuya descripción completa se incorpora en la presente memoria como referencia.

En una realización preferida, el inhibidor de la 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-trifluorometilo-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;

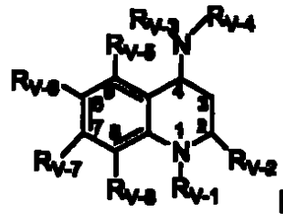
éster etílico del ácido [2S,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-ciclopropil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico;

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.

Otra clase de inhibidores de la PTEC que tienen utilidad en la presente invención, consta de 4-amino sustituido-2-sustituido-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas anuladas, que tienen la Fórmula V



Fórmula V

y sus formas farmacéuticamente aceptables;

en la que R_{V-1} es Y_V, W_V-X_V, 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 para 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 independientemente seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, y dichos 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 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 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 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), alquiltio (C_1-C_4), amino, nitro, ciano, oxo, carboxi, alquil(C_1-C_6)-oxicarbonilo, 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), alquiltio (C_1-C_4), amino, nitro, ciano, oxo, carboxi, alquil(C_1-C_6)-oxicarbonilo, 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 carbonos 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), alquiltio (C_1-C_4), amino, nitro, ciano, oxo, carboxi, alquil(C_1-C_6)-oxicarbonilo, 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), alquiltio (C_1-C_4), oxo, o alquil(C_1-C_6)-oxicarbonilo,

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 los 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 los 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), alquiltio (C_1-C_4), amino, nitro, ciano, oxo, carboxamoilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_6)-carboxamoilo, carboxi, alquil(C_1-C_6)-oxicarbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_6)-amino en los que dichos alquilo (C_1-C_6) o alquenilo (C_2-C_6) están opcionalmente mono, di o trisustituido independientemente con hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), alquiltio (C_1-C_4), amino, nitro, ciano, oxo, carboxi, alquil(C_1-C_6)-oxicarbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_6)-amino, y dichos sustituyentes alquilo (C_1-C_6) o alquenilo (C_1-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 el 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 los 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 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 tienen opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno;

en los 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), amino, nitro, ciano, alquil(C_1-C_6)-oxicarbonilo, 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_8) también está opcionalmente sustituido con uno a nueve átomos de flúor;

en los que 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 los que dicho sustituyente V_{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 los 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 unido directamente 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 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 los que dicho 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), alquiltio (C_1-C_4), amino, nitro, ciano, oxo, carboxi, alquil(C_1-C_6)-oxicarbonilo, 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), alquiltio (C_1-C_6), amino, nitro, ciano, oxo, carboxi, alquil(C_1-C_6)-oxicarbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_6)-amino, y dicho sustituyente alquilo (C_1-C_6) también tiene opcionalmente de uno a nueve átomos de flúor; y

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 de cuatro a ocho miembros que está 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_{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), alquilsulfonilo (C_1-C_4), alquenilo (C_2-C_6), hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), alquiltio (C_1-C_4), amino, nitro, ciano, oxo, carboxi, alquil(C_1-C_6)-oxicarbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_6)-amino en el que dicho sustituyente alquilo (C_1-C_6) está opcionalmente mono, di o trisustituido independientemente con hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), alquiltio (C_1-C_4), amino, nitro, ciano, oxo, carboxi, alquil(C_1-C_6)-oxicarbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_6)-amino, dicho sustituyente alquilo (C_1-C_6) también tiene opcionalmente de uno a nueve átomos de flúor.

Los compuestos de Fórmula V se describen en la patente de EE.UU. nº 6.140.343 concedida a varios concesionarios, cuya descripción completa se incorpora en la presente memoria como referencia.

En una realización preferida, el inhibidor de la 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;

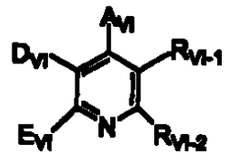
éster etílico del ácido [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-formil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico;

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 la PTEC que tiene utilidad en la presente invención consta de cicloalcano-piridinas que tienen la Fórmula VI



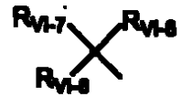
Fórmula VI

y sus formas 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 $-NR_{VI-3}R_{VI-4}$, 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}-,



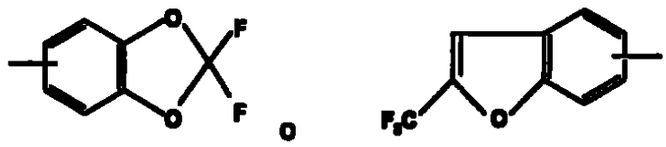
o R_{VI-9}-T_{VI}-V_{VI}-X_{VI}, en las que

R_{VI-5}, R_{VI-6} y R_{VI-9} indican, independientemente entre sí, 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 los 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 $-OR_{VI-10}$, $-SR_{VI-11}$, $-SO_2R_{VI-12}$ o $-NR_{VI-13}R_{VI-14}$, en los que

R_{VI-10}, R_{VI-11} y R_{VI-12} indican, independientemente entre sí, 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_{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} juntos forman 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

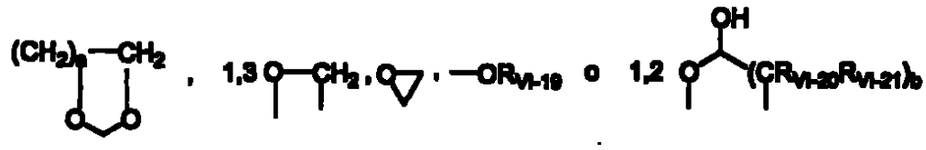
T_{VI} o X_{VI} indican un enlace,

V_{VI} indica un átomo de oxígeno o azufre o un grupo $-NR_{VI-18}$, 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} juntos forman 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 $-OR_{VI-22}$, 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} juntos forman 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 hasta 6 átomos de carbono cada uno, 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 sulfonilbencilo, que a su vez están opcionalmente sustituidos con un halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi o nitro, y/o opcionalmente en forma de un radical de acuerdo con la fórmula



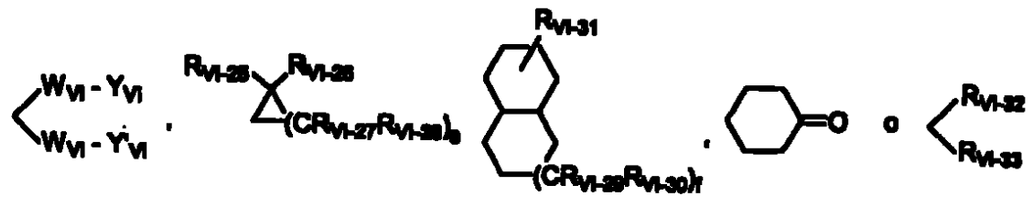
$-SO_2-C_6H_5$, $-(CO)_dNR_{VI-23}R_{VI-24}$ o $=O$,

en las 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 está opcionalmente sustituido 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} juntos forman una cadena de alquileno de 2 a 6 miembros de cadena lineal o ramificada,

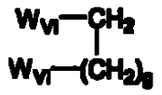
e es un número igual a 1, 2, 3, 4, 5, 6, ó 7,

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} juntos 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} juntos forman un radical de acuerdo con la fórmula



en la que

W_{VI} tiene el significado dado antes,

g es un número igual a 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7,

R_{VI-32} y R_{VI-33} juntos forman 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 $-NR_{VI-34}$, 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 en la solicitud de patente Europea nº EP 818448 A1, cuya descripción completa se incorpora en la presente memoria como referencia.

En una realización preferida, el inhibidor de la 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-1H-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;

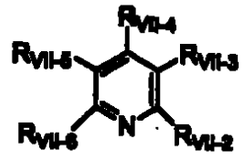
[5-(t-butildimetilsilaniloxi)-2-ciclopentil-4-(4-fluorofenil)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-il]-(4-trifluorometilfenil)-metanona;

[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 la PTEC que tienen utilidad en la presente invención consta de piridinas sustituidas que tienen la Fórmula VII

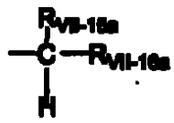


Fórmula VII

y sus formas farmacéuticamente aceptables, 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, hidroximetil-CHO, $-CO_2R_{VII-7}$, en el que R_{VII-7} se selecciona del grupo que consta de hidrógeno, alquilo y cianoalquilo; y



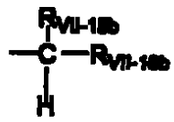
en el que $R_{VII-15a}$ se selecciona del grupo que consta de hidroxi, hidrógeno, halógeno, alquiltio, alqueniltio, alquiniltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, alcoxi, alquenoxi, alquinoxi, ariloxi, heteroariloxi y heterocicliloxi, y

$R_{VII-16a}$ 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, heterocicliloxi, alcanoiloxi, alquenoiloxi, alquinoiloxi, ariloiloxi, heteroaroiloxi, heterocicliloiloxi, alcoxicarbonilo, alquenoxicarbonilo, alquinoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, heteroariloxicarbonilo, heterocicliloxicarbonilo, tio, alquiltio, alqueniltio, alquiniltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alquiltioalquilo, alqueniltioalquilo, alquiniltioalquilo, ariltioalquilo, heteroariltioalquilo, heterocicliltioalquilo, alquiltioalquenilo, alqueniltioalquenilo, alquiniltioalquenilo, ariltioalquenilo, heteroariltioalquenilo, heterocicliltioalquenilo, 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, $-SO_2R_{VII-9}$, en el que R_{VII-9} 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

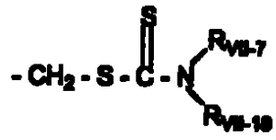
independientemente del grupo que consta de alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo;

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, heterociclilоxi, alquilcarboniloxialquilo, alquenilcarboniloxialquilo, alquinilcarboniloxialquilo, arilcarboniloxialquilo, heteroarilcarboniloxialquilo, heterociclilcarboniloxialquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, aralquilo, heteroarilalquilo, heterociclilalquilo, cicloalquilalquenilo, cicloalquenilalquenilo, aralquenilo, heteroarilalquenilo, heterociclilalquenilo, alquiltioalquilo, cicloalquiltioalquilo, alqueniltioalquilo, alquiniltioalquilo, ariltioalquilo, heteroariltioalquilo, heterociclitioalquilo, alquiltioalquenilo, alqueniltioalquenilo, alquiniltioalquenilo, ariltioalquenilo, heteroariltioalquenilo, heterociclitioalquenilo, alcoxialquilo, alquenoxialquilo, alquinoxilalquilo, ariloxialquilo, heteroariloxialquilo, heterociclilоxialquilo, alcoxialquenilo, alquenoxialquenilo, alquinoxialquenilo, ariloxialquenilo, heteroariloxialquenilo, heterociclilоxialquenilo, 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;

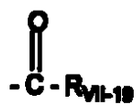


en el que $R_{VII-15b}$ se selecciona del grupo que consta de hidroxi, hidrógeno, halógeno, alquiltio, alqueniltio, alquiniltio, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, alcoxi, alquenoxi, alquinoxi, ariloxi, heteroariloxi, heterociclilоxi, aroiloxi, y alquilsulfoniloxi, y

$R_{VII-16b}$ 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;



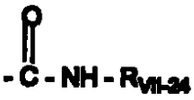
en el que R_{VII-19} se selecciona del grupo que consta de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-SR_{VII-20}$, $-OR_{VII-21}$, y $-R_{VII-22}CO_2R_{VII-23}$, en los que

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,

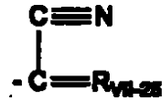
R_{VII-21} se selecciona del grupo que consta de alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo,

R_{VII-22} se selecciona del grupo que consta de alquileno o arileno, y

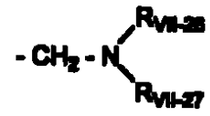
R_{VII-23} se selecciona del grupo que consta de alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo;



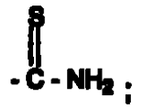
en el que R_{VII-24} se selecciona del grupo que consta de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo, aralquenilo y aralquinilo;



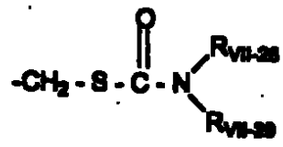
en el que R_{VII-25} es heterociclilidenilo;



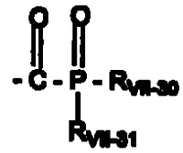
en el que R_{VII-26} y R_{VII-27} se seleccionan independientemente del grupo que consta de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, y heterociclilo;







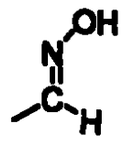
en el que R_{VII-28} y R_{VII-29} se seleccionan independientemente del grupo que consta de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo;



en el que R_{VII-30} y R_{VII-31} son independientemente alcoxi, alquenoxi, alquinoxi, ariloxi, heteroariloxi, y heterociclioxi; y

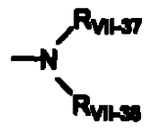


en el que R_{VII-32} y R_{VII-33} se seleccionan independientemente del grupo que consta de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, y heterociclilo;

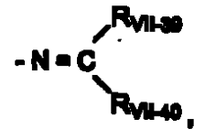




en el que R_{VII-36} se selecciona del grupo que consta de alquilo, alquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo;



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;

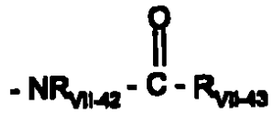


en el que R_{VII-39} se selecciona del grupo que consta de hidrógeno, alcoxi, alquenoxi, alquinoxi, ariloxi, heteroariloxi, heterociclioxi, alquiltio, alquenitio, alquiniltio, ariltio, heteroariltio y heterociclitio, y

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;

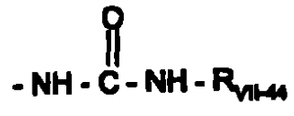
$$-N=R_{VII-41},$$

en el que R_{VII-41} es heterociclilidenilo;



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;



en el que R_{VII-44} se selecciona del grupo que consta de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo;

$$-N=S=O;$$

$$-N=C=S;$$

$$-N=C=O;$$

$$-N_3;$$

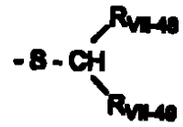
$$-SR_{VII-45}$$

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 los 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

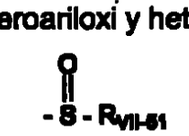


en el que R_{VII-48} se selecciona del grupo que consta de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo, y

R_{VII-49} se selecciona del grupo que consta de alcoxi, alquenoxi, alquinoxi, ariloxi, heteroariloxi, heterociclioxi, 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, heteroariloxi y heterociclioxi;



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-5} se selecciona del grupo que consta de heterociclilalquilo y heterociclilalquenilo, el radical heterociclilo del correspondiente heterociclilalquilo o heterociclilalquenilo sea distinto de δ-lactona; y

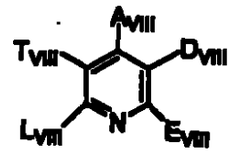
con la condición de que cuando R_{VII-4} es arilo, heteroarilo o heterociclilo, y uno de R_{VII-2} y R_{VII-6} es trifluorometilo, entonces el otro de R_{VII-2} y R_{VII-6} sea difluorometilo.

Se describen compuestos de Fórmula VII en el documento WO 9941237-A1, cuya descripción completa se incorpora como referencia.

En una realización preferida, el inhibidor de la PTEC se selecciona de los siguientes compuestos de Fórmula VII:

5,5'-ditiobis[2-difluorometil-4-(2-metilpropil)-6-(trifluorometil)-3-piridina-carboxilato] de dimetilo.

Otra clase de inhibidores de la PTEC que tienen utilidad en la presente invención, consta de piridinas y bifenilos sustituidos que tienen la Fórmula VIII



Fórmula VIII

y sus formas farmacéuticamente aceptables,

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

$$-NR_{VIII-3}R_{VIII-4}, \quad \text{en la que}$$

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

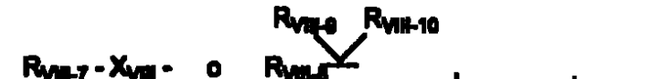
E_{VIII} significa alquilo de cadena lineal o ramificada con hasta 8 átomos de carbono, o significa arilo con 6 a 10 átomos de carbono, que está opcionalmente sustituido hasta 3 veces de forma igual o diferente con halógeno, hidroxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, o alquilo, acilo o alcoxi de cadena lineal o ramificada con hasta 7 átomos de carbono cada uno, o con un grupo de fórmula

$$-NR_{VIII-5}R_{VIII-6}, \quad \text{en la que}$$

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



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

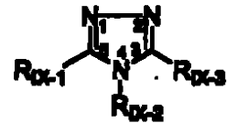
$-NR_{VIII-13}R_{VIII-14}$, en la que

$R_{VIII-13}$ 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 el documento WO 9804528, cuya descripción completa se incorpora aquí como referencia.

Otra clase de inhibidores de la PTEC que tienen utilidad en la presente invención, consta de 1,2,4-triazoles sustituidos que tienen la Fórmula IX



Fórmula IX

y sus formas farmacéuticamente aceptables;

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 -SH.

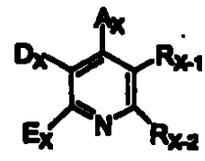
Se describen compuestos de Fórmula IX en el documento WO 9914204, cuya descripción completa se incorpora aquí como referencia.

En una realización preferida, el inhibidor de la 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 la PTEC que tienen utilidad en la presente invención, consta de hetero-tetrahidroquinolinas que tienen la Fórmula X



Fórmula X

N-óxidos de dichos compuestos, y sus formas 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 $-NR_{X-3}R_{X-4}$,

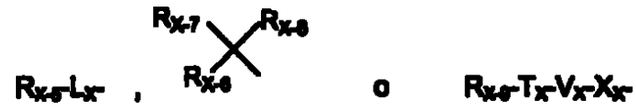
en la que

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



en las que

R_{X-5}, R_{X-6} y R_{X-9} independientemente entre sí, 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 hasta 6 átomos de carbono cada uno, 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 $-OR_{X-10}$, $-SR_{X-11}$, SO_2R_{X-12} o $-NR_{X-13}R_{X-14}$,

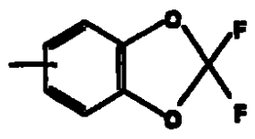
en las que

R_{X-10}, R_{X-11} y R_{X-12} independientemente entre sí, 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,

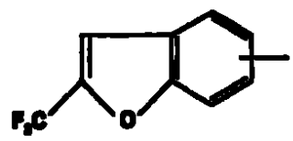
R_{X-13} y R_{X-14} son iguales o diferentes y tienen el significado de R_{X-3} y R_{X-4} antes indicado,

o

R_{X-5} y/o R_{X-6} indican un radical de fórmula



o



R_{X-7} indica hidrógeno o halógeno, y

R_{X-8} 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 $-NR_{X-15}R_{X16}$, 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

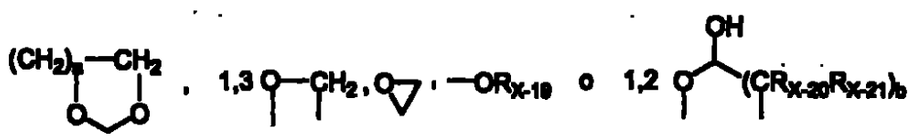
T_X o X_X indican un enlace,

V_X representa un átomo de oxígeno o azufre, o un grupo $-NR_{X-18}$, 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} juntos forman 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 $-OR_{X-22}$,

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} juntos forman 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 carbocíclicos 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



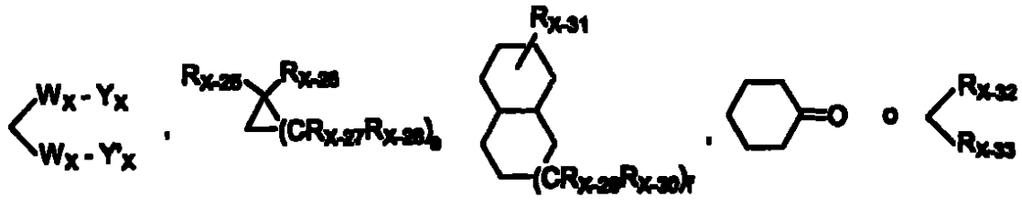
$-SO_2-C_6H_5$, $-(CO)_dNR_{X-23}R_{X-24}$ o =O,

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 e Y'_X juntos forman una cadena de alquileno de 2 a 6 miembros de cadena lineal o ramificada,

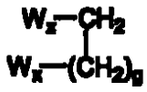
e indica un número igual a 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7,

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} juntos respectivamente forman 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} juntos forman 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 π-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 en el documento WO 9914215, cuya descripción completa se incorpora aquí como referencia.

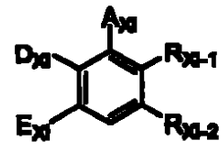
En una realización preferida, el inhibidor de la PTEC se selecciona de los siguientes compuestos de Fórmula X:

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 la PTEC que tienen utilidad en la presente invención, consta de tetrahidro-naftalinas sustituidas y compuestos análogos que tienen la Fórmula XI



Fórmula XI

y sus formas farmacéuticamente aceptables, en la que

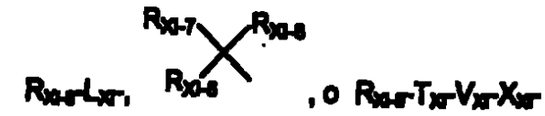
A_{XI} significa cicloalquilo con 3 a 8 átomos de carbono, o significa arilo con 6 a 10 átomos de carbono, o significa un heterociclo de 5 a 7 miembros, saturado, parcialmente insaturado o insaturado, que puede estar condensado con benzo, con hasta 4 heteroátomos de la serie S, N y/o O, donde los sistemas de anillo arilo y 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

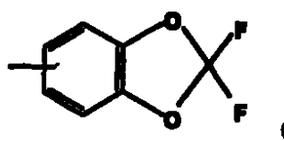
$-OR_{XI-10}$, $-SR_{XI-11}$, $-SO_2R_{XI-12}$ o $-NR_{XI-13}R_{XI-14}$,

en la que

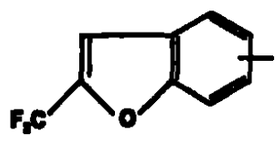
R_{XI-10}, R_{XI-11} y R_{XI-12}, independientemente entre ellos, indican arilo con 6 a 10 átomos de carbono, que están sustituidos hasta 2 veces, de forma igual o diferente, con fenilo, halógeno, o alquilo de cadena lineal o ramificada con hasta 6 átomos de carbono,

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



o



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} juntos forman 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,

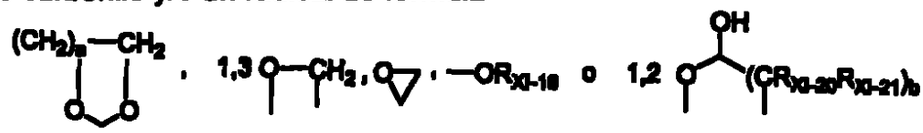
V_{XI} significa un átomo de oxígeno o azufre, o un grupo $-NR_{XI-18}$,

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} juntos forman 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 puede estar sustituido él mismo 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 ellos mismos 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



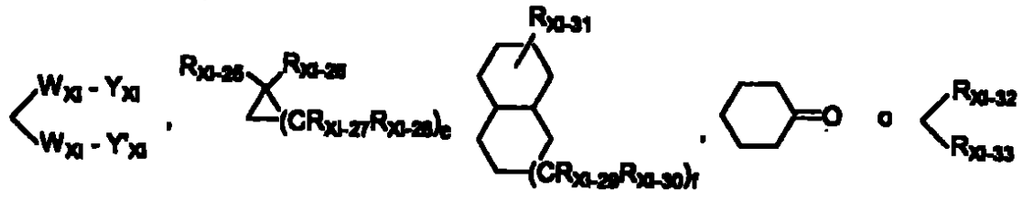
$$-SO_2-C_6H_5,\ -(CO)_dNR_{XI-23}R_{XI-24}\ o\ =O,$$

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 puede estar sustituido 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} juntos forman una cadena de alquileno de 2 a 6 miembros de cadena lineal o ramificada,

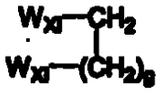
e es un número 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7,

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} juntos forman 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} juntos forman un radical de fórmula



en la que

W_{XI} tienen el significado dado antes

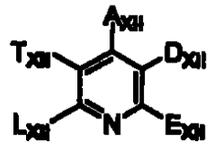
g es un número 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7,

R_{XI-32} y R_{XI-33} juntos forman 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 en el documento WO 9914174, cuya descripción completa se incorpora aquí como referencia.

Otra clase de inhibidores de la PTEC que tienen utilidad en la presente invención, consta de 2-aril-sustituido-piridinas que tienen la Fórmula XII



Fórmula XII

y sus sales 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 $-NR_{XII-1}R_{XII-2}$,

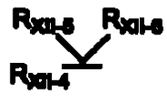
donde

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 igual 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-5} significa hidrógeno, y

R_{XII-6} 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 -$NR_{XII-9}R_{XII-10}$,

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-5} y R_{XII-6}, junto con el átomo de carbono forman un grupo carbonilo.

Se describen compuestos de Fórmula XII en el documento EP 796846-A1, cuya descripción completa se incorpora aquí como referencia.

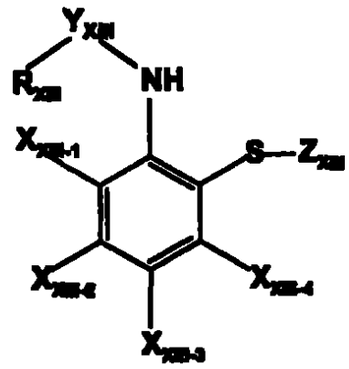
En una realización preferida, el inhibidor de la PTEC se selecciona de los siguientes compuestos de Fórmula XII:

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 la PTEC que tienen utilidad en la presente invención, consta de compuestos que tienen la Fórmula XIII



Fórmula XIII

y sus formas 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 $-SO_2-$; y

Z_{XIII} es un átomo de hidrógeno; o un grupo protector de mercapto.

Se describen compuestos de Fórmula XIII en el documento WO 98/35937, cuya descripción completa se incorpora aquí como referencia.

En una realización preferida, el inhibidor de la 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];

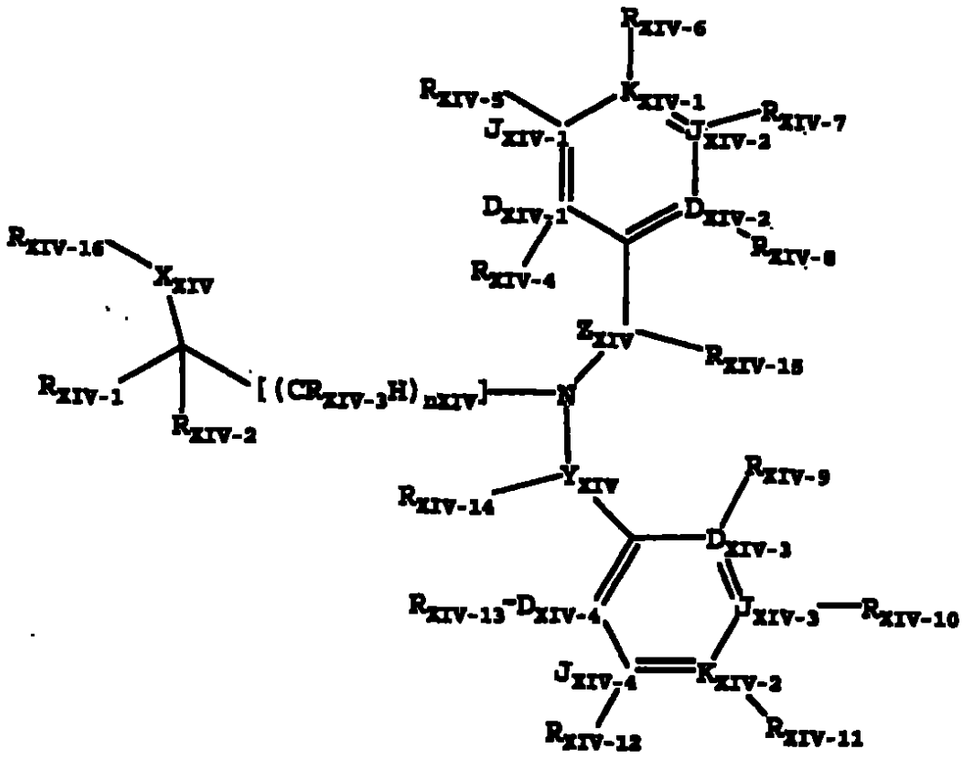
N,N'-(ditiodi-2,1-fenilen)bis-triciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano-1-carboxamida;

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 la 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 halógenoalquilo, halógenoalquenilo, halógenoalcoxialquilo y halógenoalqueniloxialquilo;

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, ariloxialquilo, 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-16} 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 $(CH(R_{XIV-14}))_{pXIV}$-W_{XIV}-$(CH(R_{XIV-14}))_{pXIV}$ en el que $_{pXIV}$ 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, ariloxialquilo, 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-9} 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, tioxo, 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, $(CH(R_{XIV-15}))_{jXIV}$-W-$(CH(R_{XIV-15}))_{kXIV}$, en el que $_{jXIV}$ y $_{kXIV}$ 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-5} 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-9} y R_{XIV-13} para formar un heterociclilo que tiene de 5 a 8 miembros contiguos;

R_{XIV-15} y R_{XIV-15} 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, tioxo, 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-$(CH(R_{XIV-15}))_{kXIV}$, en el que $_{pXIV}$ y $_{kXIV}$ 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-5} 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, heterociclioxi, 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, 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, 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} presentes 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} presentes 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 para formar pares 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 consideran 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-9}, R_{XIV-4} y R_{XIV-13}, R_{XIV-8} y R_{XIV-9}, y R_{XIV-8} y R_{XIV-13}.

Se describen compuestos de Fórmula XIV en el documento WO 00/18721, cuya descripción entera se incorpora aquí como referencia.

En una realización preferida, el inhibidor de la 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;

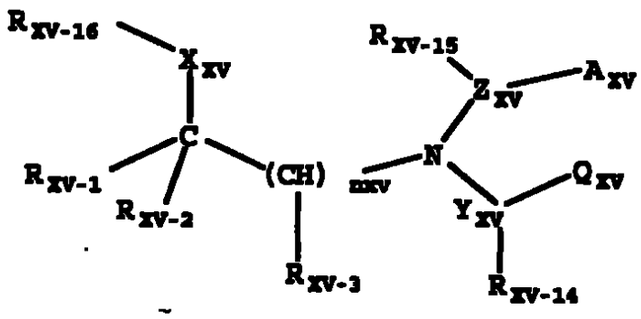
3-[[3-(2-trifluorometil-4-piridiloxi)fenil][[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

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 la PTEC que tienen utilidad en la presente invención, consta de N-alifático-N-aromático-heteroalquilaminas(terciarias) sustituidas que tienen la Fórmula XV



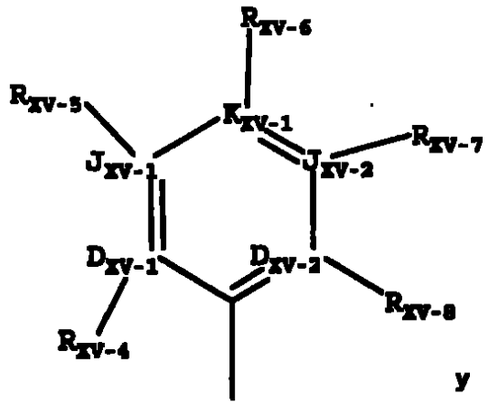
Fórmula XV

y sus formas farmacéuticamente aceptables, en la que:

n_{XV} es un número entero seleccionado de 1 a 2;

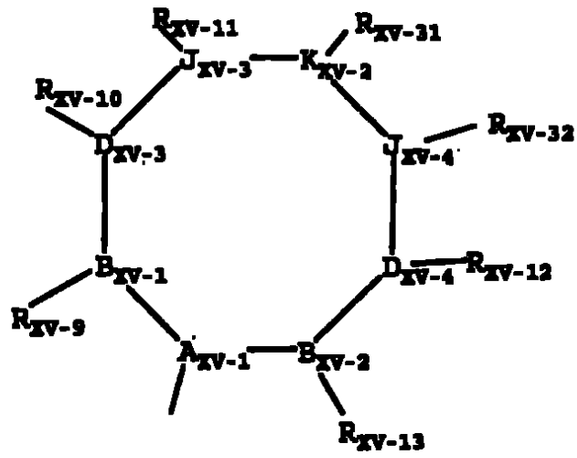
A_{XV} y Q_{XV} se seleccionan independientemente del grupo que consta de $-CH_2(CR_{XV-37}R_{XV-38})_{vXV}-(CR_{XV-33}R_{XV-34})_{uXV}-T_{XV}-(CR_{XV-35}R_{XV-36})_{wXV}-H$,

AQ-1



y

AQ-2



con las condiciones de que uno de A_{XV} y Q_{XV} debe ser AQ-1 y que este 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 $C(R_{XV-33})=C(R_{XV-35})$ 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-8}, 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, 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, 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-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} 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 en el documento WO 00/18723, cuya descripción entera se incorpora aquí como referencia.

En una realización preferida, los inhibidores de la 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;

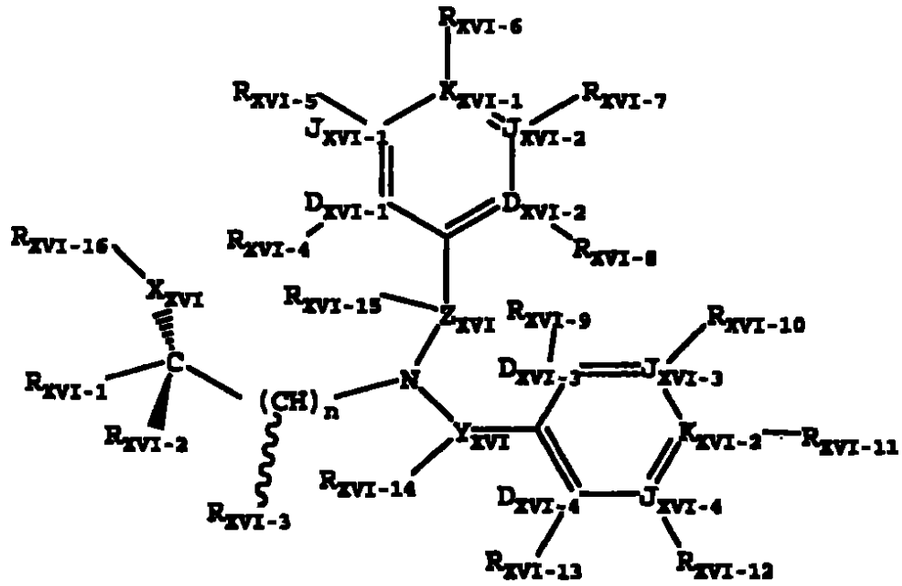
3-[[[(3-pentafluoroetil)fenil]metil][3-(isopropoxi)propil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

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 la 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



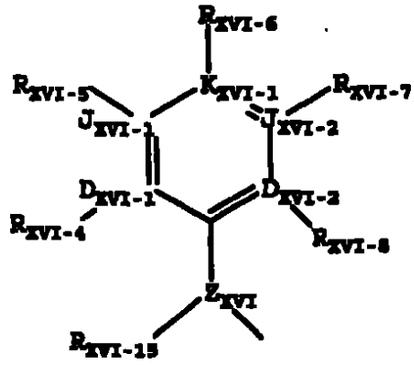
Fórmula XVI

y sus formas farmacéuticamente aceptables, en la que:

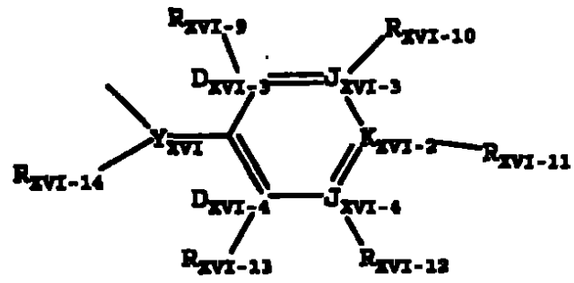
n_{XVI} es un número entero seleccionado de 1 a 4;

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, heteroaroilo, 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, halógenocicloalcoxialquilo, halógenocicloalqueniloxi, halógenocicloalqueniloxialquilo, hidroxi, amino, tio, nitro, alquilamino inferior, alquiltio, alquiltioalquilo, arilamino, aralquilamino, ariltio, ariltioalquilo, heteroaralcoxialquilo, alquilsulfinilo, alquilsulfinilalquilo, arilsulfinilalquilo, arilsulfonilalquilo, heteroarilsulfinilalquilo, heteroarilsulfonilalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, halógenoalquil-sulfinilalquilo, 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 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_{XVI-4} y R_{XVI-5}, R_{XVI-5} y R_{XVI-6}, R_{XVI-6} 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-6} 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-6} y R_{XV-9}, y R_{XVI-6} 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-6} y R_{XV-9}, y R_{XVI-6} y R_{XVI-13}.

Se describen compuestos de Fórmula XVI en el documento WO 00/18724, cuya descripción entera se incorpora aquí como referencia.

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;

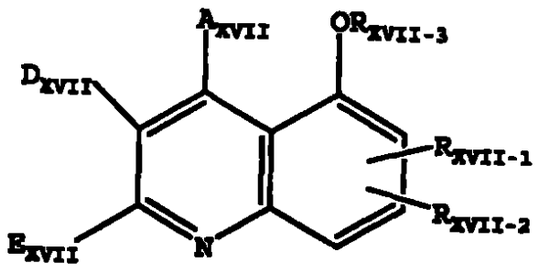
(2R)-3-[[3-(2-trifluorometil-4-piridiloxi)fenil][[2-fluoro-4-(trifluorometil)-fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(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 la PTEC que tienen utilidad en la presente invención, consta de quinolinas de Fórmula XVII



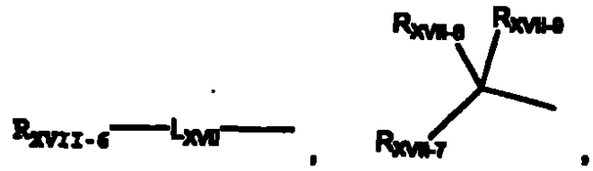
Fórmula XVII

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



α 

en las que

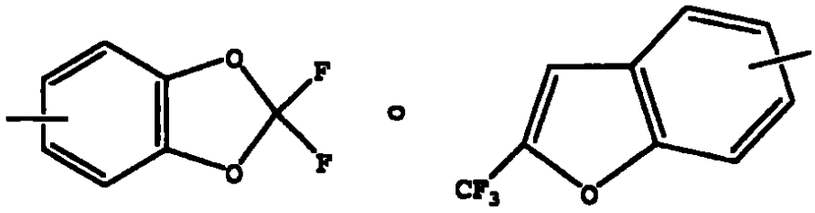
R_{XVII-8}, R_{XVII-7}, $R_{XVII-10}$ indican, independientemente entre ellos, un cicloalquilo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono, o un arilo que contiene de 6 a 10 átomos de carbono, o un heterociclo mono, bi o tricíclico de 5 a 7 miembros, opcionalmente condensado con benzo, saturado o insaturado, 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 contienen hasta 6 átomos de carbono cada uno, o un radical de acuerdo con la fórmula $NR_{XVII-16}R_{XVII-17}$;

$R_{XVII-16}$ 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} juntos forman 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;

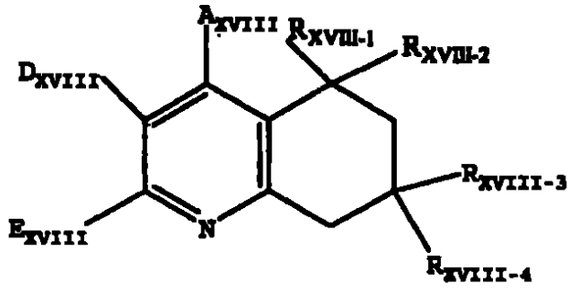
R_{XVII-3} indica hidrógeno, un acilo de cadena lineal o ramificada con hasta 20 átomos de carbono, un benzoilo opcionalmente sustituido con halógeno, trifluorometilo, nitro o trifluorometoxi, un fluoroacilo de cadena lineal o ramificada con hasta 8 átomos de carbono y 7 átomos de flúor, un cicloalquilo 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 en el documento WO 98/39299, cuya descripción entera se incorpora aquí como referencia.

Otra clase de inhibidores de la PTEC que tienen utilidad en la presente invención, consta de 4-feniltetrahidroquinolinas de Fórmula XVIII

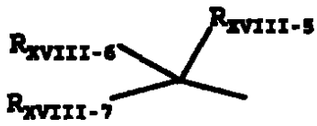


Fórmula XVIII

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

$R_{XVIII-5}$ y $R_{XVIII-6}$ indican 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;

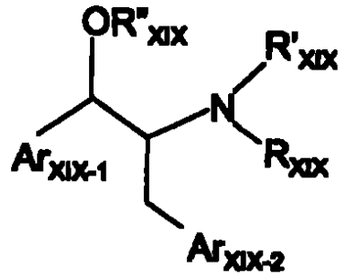
$R_{XVIII-2}$ indica hidrógeno o metilo;

$R_{XVIII-3}$ 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 en el documento WO 99/15504, cuya descripción entera se incorporan aquí como referencia.

Otra clase de inhibidores de la PTEC que tienen utilidad en la presente invención, consta de derivados de aminoetanol de Fórmula XIX



y sus formas farmacéuticamente aceptables, en la que:

Ar_{XIX-1} indica un grupo anillo aromático que puede contener un grupo sustituyente;

Ar_{XIX-2} indica un grupo anillo aromático que puede contener un grupo sustituyente;

R_{XIX} indica un grupo acilo;

R'_{XIX} indica un átomo de hidrógeno o grupo hidrocarbonado que puede contener un grupo sustituyente; y

$OR"_{XIX}$ indica un grupo hidroxilo que puede estar protegido.

Se describen compuestos de Fórmula XIX en el documento 2002/059077, cuya descripción entera se incorpora como referencia.

En una realización preferida, el inhibidor de la PTEC se selecciona de los siguientes compuestos de Fórmula XIX y sus sales:

N-[(1RS,2SR)-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-1-[4-(trifluorometil)bencil]etil]-6,7-dihidro-5H-benzo[a]ciclopenteno-1-carboxamida,

4-fluoro-N-((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-1-((4-(trifluorometil)fenil)metil)etil)-1-naftaleno-carboxamida;

N-[(1R,2S)-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-1-[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)bencil]etil]-6,7-dihidro-5H-benzo[a]ciclopenteno-1-carboxamida;

N-[(1RS,2SR)-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-1-[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)bencil]etil]-5,6-dihidronaftaleno-1-carboxamida;

N-[(1RS,2SR)-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-1-[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)bencil]etil]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[a]cicloheptено-1-carboxamida;

4-fluoro-N-[(1R,2S)-2-(4-fluorofenil-2-hidroxi)-1-[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)bencil]etil]naftaleno-1-carboxamida;

N-[(1RS,2SR)-2-(4-fluorofenil-2-hidroxi-1-[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)bencil]etil]-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[a]ciclooctено-1-carboxamida;

N-[(1RS,2SR)-2-(4-fluorofenil-2-hidroxi-1-(4-isopropilbencil)etil]-6,7-dihidro-5H-benzo[a]cicloheptено-1-carboxamida;

N-[(1RS,2SR)-2-(3-fluorofenil)-2-hidroxi-1-((4-(trifluorometil)fenil)metil)etil)-6,7-dihidro-5H-benzo[a]cicloheptено-1-carboxamida;

N-[(1RS,2SR)-2-hidroxi-2-(4-fenoxifenil)-1-((4-(trifluorometil)fenil)metil)etil)-6,7-dihidro-5H-benzo[a]cicloheptено-1-carboxamida;

N-[(1RS,2SR)-2-(4-clorofenil)-2-hidroxi-1-((3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)bencil)etil)-6,7-dihidro-5H-benzo[a]cicloheptено-1-carboxamida;

N-((1RS,2SR)-2-hidroxi-2-(4-feniloxi)fenil)-1-((3-((1,1,2,2-tetrafluoroetil)oxi)fenil)metil)etil)-6,7-dihidro-5H-benzo[a]cicloheptено-1-carboxamida;

N-((1RS,2SR)-2-(4-((4-cloro-3-etilfenil)oxi)fenil)-2-hidroxi-1-((3-((1,1,2,2-tetrafluoroetil)oxi)fenil)metil)etil)-6,7-dihidro-5H-benzo[a]cicloheptено-1-carboxamida;

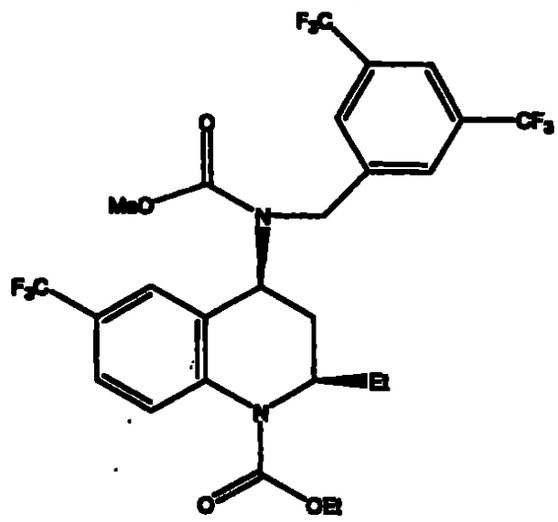
N-((1RS,2SR)-2-(2-fluoropiridina-4-il)-2-hidroxi-1-((3-((1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)metil)etil)-6,7-dihidro-5H-benzo[a]cicloheptено-1-carboxamida;

N-((1RS,2RS)-2-(6-fluoropiridina-2-il)-2-hidroxi-1-((3-((1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)metil)etil)-6,7-dihidro-5H-benzo[a]cicloheptено-1-carboxamida;

N-[(1RS,2SR)-1-(4-terc-butilbencil)-2-(3-clorofenil-2-hidroxietil]-5-cloro-1-naftoamida;

4-fluoro-N-{(1RS,2SR)-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-1-[(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)metil]etil}-1-naftoamida.

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, también conocido como torcetrapib. El torcetrapib se muestra en la siguiente Fórmula



Los inhibidores de PTEC, en particular el torcetrapib, y los métodos para preparar dichos compuestos, se describen con detalle en las patentes de EE.UU. 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 en la presente memoria como referencia. Torcetrapib tiene una solubilidad inusualmente baja en entornos acuosos tal como el líquido del lúmen del tracto GI humano. La solubilidad acuosa de torcetrapib es menor que aproximadamente 0,04 µg/ml. Torcetrapib se debe exponer en el tracto GI en una forma con solubilidad potenciada con el fin de lograr una concentración de fármaco suficiente en el trato GI con el fin de lograr suficiente absorción en la sangre para provocar el efecto terapéutico deseado.

DISPERSIONES SÓLIDAS AMORFAS DE INHIBIDORES DE LA PTEC

El inhibidor de la PTEC y el polímero potenciador de la concentración se combinan y forman una dispersión sólida amorfa. Por dispersión sólida amorfa se entiende un material sólido en el que al menos una parte del inhibidor de la PTEC está en forma amorfa y dispersa en el polímero. Preferiblemente, al menos una parte mayoritaria del inhibidor de la PTEC es amorfa en la dispersión sólida amorfa. Por "amorfo" se entiende simplemente que el inhibidor de la PTEC no está en un estado cristalino. Tal como se usa en la

presente memoria, la expresión "una parte mayoritaria" del inhibidor de la PTEC significa que al menos 60% en peso del fármaco en la dispersión sólida amorfa está en forma amorfa en lugar de en forma cristalina. Preferiblemente, el inhibidor de la PTEC en la dispersión sólida amorfa es sustancialmente amorfo. Tal como se usa en la presente memoria, "sustancialmente amorfo" significa que la cantidad de inhibidor de la PTEC en forma cristalina no supera aproximadamente 25% en peso. Más preferiblemente, el inhibidor de la PTEC en la dispersión sólida amorfa es "casi completamente amorfo", que significa que la cantidad de inhibidor de la PTEC en forma cristalina no supera aproximadamente 10% en peso. Se pueden medir las cantidades de PTEC cristalino por difracción de rayos X de polvo (PXRD), análisis por microscopía electrónica de barrido (SEM), calorimetría diferencial de barrido (DSC), o cualquier otra medición cuantitativa patrón.

Las dispersiones sólidas pueden contener de aproximadamente 1 a aproximadamente 80% en peso de inhibidor de la PTEC, dependiendo de la dosis de inhibidor de la PTEC y la eficacia del polímero potenciador de la concentración. La potenciación de las concentraciones acuosas de inhibidor de la PTEC y biodisponibilidad relativa típicamente son mejores con niveles bajos de inhibidor de la PTEC, típicamente menores que aproximadamente 25 a aproximadamente 40% en peso. Sin embargo, debido al límite práctico del tamaño de la forma de dosificación, se pueden preferir niveles de inhibidor de la PTEC mayores y en muchos casos funcionan bien.

El inhibidor de la PTEC amorfo puede existir dentro de la dispersión sólida amorfa en dominios o regiones de fármaco amorfos y relativamente puros, en forma de una solución sólida de fármaco homogéneamente distribuida por el polímero, o cualquier combinación de estos estados o estados que son intermedios entre éstos. La dispersión sólida amorfa preferiblemente es sustancialmente homogénea de modo que el inhibidor de la PTEC amorfo se dispersa tan homogéneamente como sea posible por todo el polímero. Tal como se usa en la presente memoria, "sustancialmente homogéneo" significa que la fracción de inhibidor de la PTEC que esta presente en dominios o regiones de fármaco amorfos y relativamente puros dentro de la dispersión sólida amorfa, es relativamente pequeña, del orden de menos de 20% en peso, y preferiblemente menos de 10% en peso de la cantidad total de fármaco. En general las dispersiones sólidas amorfas que son sustancialmente homogéneas son más estables físicamente y tienen mejores propiedades

potenciadoras de la concentración, y a su vez, mejor biodisponibilidad, respecto a las dispersiones no homogéneas.

En los casos en los que el inhibidor de la PTEC y el polímero tienen temperaturas de transición vítrea suficientemente separadas (más de aproximadamente 20°C), la fracción de fármaco que está presente en dominios o regiones de fármaco amorfos y relativamente puros en la dispersión sólida amorfa, se puede determinar examinando la temperatura de transición vítrea (T_g) de la dispersión sólida amorfa. La T_g como se usa en la presente memoria, es la temperatura característica a la que un material vítreo, por calentamiento gradual, experimenta un cambio físico relativamente rápido (por ejemplo, en 10 a 100 segundos) de un estado vítreo a un estado gomoso. La T_g de un material amorfo tal como un polímero, fármaco o dispersión, se puede medir por varias técnicas, incluyendo por un analizador mecánico dinámico (DMA), un dilatómetro, un analizador dieléctrico, y por DSC. Los valores exactos medidos por cada técnica pueden variar algo, pero normalmente están dentro de diferencias de 10° a 30° de uno a otro. Cuando la dispersión sólida amorfa presenta una sola T_g, la cantidad de inhibidor de la PTEC en regiones o dominios de fármaco amorfos y puros en la dispersión sólida amorfa es en general menor que aproximadamente 10% en peso, confirmando que la dispersión sólida amorfa es sustancialmente homogénea. Esto está en contraste con una simple mezcla física de partículas de fármaco amorfo y puro y partículas de polímero amorfo y puro que generalmente presentan dos T_g distintas, siendo una la del fármaco y la otra la del polímero. Para una dispersión sólida amorfa que presenta dos T_g, una cercana a la T_g del fármaco, y la otra de la dispersión de fármaco/polímero restante, al menos una parte del fármaco está presente en dominios amorfos y relativamente puros. La cantidad de inhibidor de la PTEC presente en dominios o regiones de fármaco amorfos y relativamente puros, se puede determinar preparando primero patrones de calibración de dispersiones sustancialmente homogéneas para determinar la T_g de la dispersión sólida amorfa frente a la carga de fármaco en la dispersión. A partir de estos datos de calibración y la T_g de la dispersión de fármaco/polímero, se puede determinar la fracción de inhibidor de la PTEC en dominios o regiones de fármaco amorfos y relativamente puros. Alternativamente, se puede determinar la cantidad inhibidor de la PTEC presente en dominios o regiones de fármaco amorfos y relativamente puros, comparando la magnitud de la capacidad calorífica de la transición en las cercanías de la T_g del fármaco, con patrones de calibración que constan

esencialmente de una mezcla física de fármaco amorfo y polímero. En cualquiera de los casos, una dispersión sólida amorfa se considera que es sustancialmente homogénea si la fracción de inhibidor de la PTEC que está presente en dominios o regiones de fármaco amorfos y relativamente puros dentro de la dispersión sólida amorfa es menor que 20% en peso, y preferiblemente menor que 10% en peso de la cantidad total de inhibidor de la PTEC.

POLÍMEROS ÁCIDOS POTENCIADORES DE LA CONCENTRACIÓN

Las dispersiones sólidas amorfas de la presente invención comprenden un inhibidor de la PTEC y un polímero ácido potenciador de la concentración. Los polímeros ácidos potenciadores de la concentración adecuados para usar en las dispersiones sólidas amorfas deben ser inertes, en el sentido de que no reaccionan químicamente con el inhibidor de la PTEC de ninguna forma adversa. El polímero debe tener una solubilidad acuosa de al menos 0,1 mg/ml, al menos en una parte del intervalo de pH 1-8.

Por "polímero ácido" se entiende cualquier polímero que tenga un número significativo de restos ácidos. En general, un número significativo de restos ácidos sería mayor que o igual a aproximadamente 0,1 miliequivalentes de restos ácidos por gramo de polímero. "Restos ácidos" incluye cualesquiera grupos funcionales que sean suficientemente ácidos, que en contacto con o disueltos en agua, pueden donar al menos parcialmente un catión hidrógeno al agua y así aumentar la concentración de ion hidrógeno. Esta definición incluye cualquier grupo funcional o "sustituyente", como se denomina cuando el grupo funcional está covalentemente unido a un polímero, que tenga un pK_a menor que aproximadamente 10. Aquí, el término pK_a se usa en su forma tradicional, siendo el pK_a el logaritmo negativo de la constante de ionización del ácido. En el pK_a influirán factores tales como el disolvente, temperatura, contenido de agua, y fuerza iónica del medio o matriz en el que reside el ácido. Salvo que se indique otra cosa, se supone que el pK_a se mide en agua destilada a 25°C. Puesto que en general, cuando más ácido es el polímero más útil es la invención, la invención se prefiere para polímeros con grupos funcionales con pK_a menores que aproximadamente 7, e incluso más preferido con pK_a menores que aproximadamente 6. Entre las clases de grupos funcionales de ejemplo que están incluidos en la descripción anterior se incluyen ácidos carboxílicos, ácidos tiocarboxílicos, fosfatos, grupos fenólicos, y sulfonatos. Dichos grupos funcionales pueden formar la estructura primaria del polímero, tal como para el poli(ácido acrílico), pero más generalmente están unidos

covalentemente a la cadena principal del polímero madre, y por lo tanto se denominan "sustituyentes".

Se prefiere que el polímero potenciador de la concentración sea de naturaleza "anfifílica", que significa que el polímero tiene partes hidrófobas e hidrófilas. Se prefieren polímeros anfifílicos porque se cree que dichos polímeros tienen tendencia a tener interacciones relativamente fuertes con el fármaco y pueden promover la formación de diferentes tipos de conjuntos polímero/fármaco en solución. Una clase particularmente preferida de polímeros anfifílicos son los que son ionizables, constituyendo las partes ionizables de dichos polímeros, cuando se ionizan, al menos una parte de las partes hidrófilas del polímero. Por ejemplo, sin querer ligarse por ninguna teoría en particular, dichos conjuntos de polímero/fármaco pueden comprender agrupaciones de fármaco hidrófobo rodeadas del polímero potenciador de la concentración, con las regiones hidrófobas del polímero vueltas hacia el interior hacia el fármaco, y las regiones hidrófilas del polímero vueltas hacia el exterior hacia el entorno acuoso. Alternativamente, dependiendo de la naturaleza química específica del fármaco, los grupos funcionales ionizados del polímero se pueden asociar, por ejemplo, por formación de pares iónicos o enlaces de hidrógeno, con los grupos iónicos o polares del fármaco. En el caso de polímeros ionizables, las regiones hidrófilas del polímero incluirán los grupos funcionales ionizados. Además, la repulsión de las cargas iguales de los grupos ionizados de dichos polímeros (cuando el polímero es ionizable) puede servir para limitar el tamaño de los conjuntos de polímero/fármaco a la escala de nanómetros o submicrómetros. Dichos conjuntos de fármaco/polímero potenciador de la concentración en solución pueden parecer estructuras de tipo micelar poliméras cargadas. En cualquier caso, independientemente del mecanismo de acción, los autores de la invención han observado que dichos polímero anfifílicos, particularmente polímeros celulósicos ionizables tales como los listados a continuación, han mostrado interaccionar con el fármaco para mantener una concentración mayor de fármaco en un entorno de uso acuoso.

Una clase de polímeros potenciadores de la concentración adecuados para usar con la presente invención, comprende polímeros no celulósicos ionizables. Entre los polímeros de ejemplo se incluyen: polímeros de vinilo funcionalizados con ácido carboxílico, tal como los polimetacrilatos funcionalizados con ácido carboxílico y poliacrilatos funcionalizados con ácido carboxílico tal como la serie EUDRAGIT fabricada por Rohm Tech Inc., de

Malden, Massachusetts; proteínas tales como gelatina y albúmina; y almidones funcionalizados con ácido carboxílico tales como glicolato de almidón.

Los polímeros no celulósicos que son anfifílicos son copolímeros de un monómero relativamente hidrófilo y un monómero relativamente hidrófobo. Entre los ejemplos se incluyen copolímeros de acrilato y metacrilato. Entre los ejemplos de calidades comerciales de dichos copolímeros se incluyen la serie EUDRAGIT®, que son copolímeros de metacrilatos y acrilatos.

Una clase preferida de polímeros comprende polímeros celulósicos ácidos ionizables, con al menos un sustituyente unido por éster y/o éter, en los que el polímero tiene un grado de sustitución del al menos 0,05 por cada sustituyente. Hay que indicar que en la nomenclatura de polímeros usada en la presente memoria, los sustituyentes unidos por éter se citan antes de "celulosa" como el resto unido al grupo éter; por ejemplo, "(ácido etilbenzoico)-celulosa" tiene sustituyentes ácido etoxibenzoico. Análogamente, los sustituyentes unidos por éster se citan antes de la "celulosa" como el carboxilato; por ejemplo "ftalato de celulosa" tiene un ácido carboxílico de cada resto ftalato unido por éster al polímero y el otro ácido carboxílico sin reaccionar.

Hay que indicar también que un polímero denominado "acetato-ftalato de celulosa" (CAP) se refiere a la familia de polímeros de celulosa que tienen grupos acetato y ftalato unidos por enlaces éster a una fracción significativa de los grupo hidroxilo del polímero de celulosa. En general, el grado de sustitución de cada grupo sustituyente puede estar en el intervalo de 0,05 a 2,9 siempre que se cumplan los otros criterios del polímero. "Grado de sustitución" se refiere al número medio de los tres hidroxilos por unidad de sacárido que se repite en la cadena de celulosa que se han sustituido. Por ejemplo, si todos los hidroxilos en la cadena de celulosa se han sustituido con ftalato, el grado de sustitución con ftalato es 3. También se incluyen dentro de cada tipo de familia de polímero, polímeros de celulosa que tienen sustituyentes adicionales añadidos en cantidades relativamente pequeñas que no alteran sustancialmente el rendimiento del polímero.

Los polímeros de celulosa anfifílicos comprenden polímeros en los que el polímero de celulosa relacionado tiene tanto sustituyentes hidrófilos como hidrófobos. Sustituyentes hidrófobos pueden ser esencialmente cualquier sustituyente que, si sustituyen en un nivel o grado suficientemente alto de sustitución, puede convertir al polímero de celulosa esencialmente insoluble en agua. Entre los ejemplos de sustituyentes hidrófobos se incluyen grupos alquilo

unidos por éter tales como metilo, etilo, propilo, butilo, etc.; o grupos alquilo unidos por éster tales como acetato, propionato, butirato, etc.; y grupos arilo unidos por éter y/o éster tales como fenilo, benzoato o fenilato. Las regiones hidrófilas del polímero pueden ser las partes que están relativamente no sustituidas, puesto que los propios hidroxilos no sustituidos son relativamente hidrófilos, o las regiones que están sustituidas con sustituyentes hidrófilos. Entre los sustituyentes hidrófilos se incluyen grupos no ionizables unidos por éter o éster tales como los sustituyentes hidroxi-alquilo hidroxietilo, hidroxipropilo, y los grupos alquil-éter tales como etoxietoxi o metoxietoxi. Los sustituyentes hidrófilos particularmente preferidos son los grupos ionizables que están unidos por éter o éster tales como ácidos carboxílicos, ácidos tiocarboxílicos, grupos fenoxi sustituidos, aminas, fosfatos o sulfonatos.

Una clase preferida de polímeros de celulosa ácidos comprende polímeros que son al menos parcialmente ionizables a pH fisiológicamente relevante, e incluyen al menos un sustituyente ionizable que puede estar unido por éter o unido por éster. Entre los ejemplos de sustituyentes ionizables unidos por éter se incluyen; ácidos carboxílicos, tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácidos alcoxibenzoicos tales como ácido etoxibenzoico o ácido propoxibenzoico, los diferentes isómeros del ácido alcoxiftálico tales como ácido etoxiftálico y ácido etoxisoftálico, los diferentes isómeros del ácido alcoxinicotínico tales como ácido etoxinicotínico, y los diferentes isómeros del ácido picolínico, tales como ácido etoxipicolínico, etc.; ácidos tiocarboxílicos, tales como ácido tioacético; grupos fenoxi sustituidos, tales como hidroxifenoxi, etc.; fosfatos tales como etoxi-fosfato; y sulfonatos tales como etoxi-sulfonato. Entre los ejemplos de sustituyentes ionizables unidos por éster se incluyen: ácidos carboxílicos, tales como succinato, citrato, ftalato, tereftalato, isoftalato, trimelitato, y los diferentes isómeros del ácido piridinacarboxílico, etc.; ácidos tiocarboxílicos, tales como tiosuccinato; grupos fenoxi sustituidos, tales como ácido amino-salicílico; fosfatos, tales como acetil-fosfato; y sulfonatos, tales como acetil-sulfonato. Para los polímeros sustituidos con grupos aromáticos para tener también la solubilidad en agua requerida, también es conveniente que haya suficientes grupos hidrófilos tales como grupos funcionales hidroxipropilo o ácido carboxílico unidos al polímero, para hacer al polímero soluble en agua, al menos a valores de pH en los que cualesquiera grupos ionizables están ionizados. En algunos casos, el propio sustituyente aromático puede ser ionizable, tal como los sustituyentes ftalato y trimelitato.

El polímero también puede contener sustituyentes neutros o no ionizables, que pueden estar unidos por éter o por éster. Entre los sustituyentes no ionizables unidos por éter de ejemplo, se incluyen: grupos alquilo, tales como metilo, etilo, propilo, butilo, etc.; grupos hidroxi-alquilo, tales como hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, etc., y grupos arilo tales como fenilo. Entre los ejemplos de sustituyentes no ionizables unidos por éster se incluyen: grupos alquilo, tales como acetato, propionato, butirato, etc.; y grupos arilo tales como fenilato. Sin embargo, cuando se incluyen grupos arilo, puede ser necesario que el polímero incluya una cantidad suficiente de un sustituyente hidrófilo de modo que el polímero tenga al menos alguna solubilidad en agua a cualquier pH fisiológicamente relevante de 1 a 8.

Entre los polímeros de celulosa de ejemplo que están al menos parcialmente ionizados a pH fisiológicamente relevantes, se incluyen, acetato-succinato de hidroxipropilmetil-celulosa, succinato de hidroxipropilmetil-celulosa, acetato-succinato de hidroxipropil-celulosa, succinato de hidroxietilmetil-celulosa, acetato-succinato de hidroxietil-celulosa, ftalato de hidroxipropilmetil-celulosa, acetato-succinato de hidroxietilmetil-celulosa, acetato-ftalato de hidroxietilmetil-celulosa, carboxietil-celulosa, carboximetil-celulosa, etil-carboximetil-celulosa, carboximetil-etil-celulosa, acetato-ftalato de celulosa, acetato-ftalato de metil-celulosa, acetato-ftalato de etil-celulosa, acetato-ftalato de hidroxipropil-celulosa, acetato-ftalato de hidroxipropilmetil-celulosa, acetato-ftalato-succinato de hidroxipropil-celulosa, acetato-succinato-ftalato de hidroxipropilmetil-celulosa, succinato-ftalato de hidroxipropilmetil-celulosa, propionato-ftalato de celulosa, butirato-ftalato de hidroxipropil-celulosa, acetato-trimelitato de celulosa, acetato-trimelitato de metil-celulosa, acetato-trimelitato de etil-celulosa, acetato-trimelitato de hidroxipropil-celulosa, acetato-trimelitato de hidroxipropil-metil-celulosa, acetato-trimelitato-succinato de hidroxipropil-celulosa, propionato-trimelitato de celulosa, butirato-trimelitato de celulosa, acetato-tereftalato de celulosa, acetato-isoftalato de celulosa, acetato-piridincarboxilato de celulosa, acetato de (ácido salicílico)-celulosa, acetato de hidroxipropil-(ácido salicílico)-celulosa, acetato de (ácido etilbenzoico)-celulosa, acetato de hidroxipropil-(ácido etilbenzoico)-celulosa, acetato de etil-(ácido ftálico)-celulosa, acetato de etil-(ácido nicotínico)-celulosa, y acetato de etil-(ácido picolínico)-celulosa.

Entre los polímeros ácidos de celulosa de ejemplo que cumplen la definición de anfifílicos, que tiene regiones hidrófilas e hidrófobas se incluyen polímeros tales como acetato-ftalato de celulosa y acetato-trimelitato de

celulosa, donde las unidades de celulosa que se repiten que tienen uno o más sustituyentes acetato son relativamente hidrófobas respecto a las que no tienen sustituyentes acetato o tienen uno o más sustituyentes ftalato o trimelitato ionizados.

Una subclase particularmente conveniente de polímeros ácidos de celulosa son los que tienen tanto un sustituyente aromático funcional con ácido carboxílico como un sustituyente alquilato, y por lo tanto son anfifílicos. Entre los polímeros de ejemplos se incluyen acetato-ftalato de celulosa, acetato-ftalato de metil-celulosa, acetato-ftalato de etil-celulosa, acetato-ftalato de hidroxipropil-celulosa, ftalato de hidroxipropil-metil-celulosa, acetato-ftalato de hidroxipropilmetil-celulosa, acetato-ftalato-succinato de hidroxipropil-celulosa, propionato-ftalato de celulosa, butirato-ftalato de hidroxipropil-celulosa, acetato-trimelitato de celulosa, acetato-trimelitato de metil-celulosa, acetato-trimelitato de etil-celulosa, acetato-trimelitato de hidroxipropil-celulosa, acetato-trimelitato de hidroxipropilmetil-celulosa, acetato-trimelitato-succinato de hidroxipropil-celulosa, propionato-trimelitato de celulosa, butirato-trimelitato de celulosa, acetato-tereftalato de celulosa, acetato-isoftalato de celulosa, acetato-piridinadicarboxilato de celulosa, acetato de (ácido salicílico)-celulosa, acetato de hidroxipropil-(ácido salicílico)-celulosa, acetato de (ácido etilbenzoico)-celulosa, acetato de hidroxipropil-(ácido etilbenzoico)-celulosa, acetato de etil-(ácido ftálico)-celulosa, acetato de etil-(ácido nicotínico)-celulosa, y acetato de etil-(ácido picolínico)-celulosa.

Otra subclase particularmente conveniente de polímeros ácidos de celulosa anfifílicos son los que tienen un sustituyente carboxilato no aromático. Entre los polímeros de ejemplos se incluyen acetato-succinato de hidroxipropilmetil-celulosa, succinato de hidroxipropilmetil-celulosa, acetato-succinato de hidroxipropil-celulosa, acetato-succinato de hidroxietilmetil-celulosa, succinato de hidroxietilmetil-celulosa, acetato-succinato de hidroxietil-celulosa y carboximetil-etil-celulosa.

De estos polímeros de celulosa que están al menos parcialmente ionizados a pH fisiológicamente relevantes, los autores de la invención han encontrado que los siguientes son los más preferidos: acetato-succinato de hidroxipropil-metil-celulosa, ftalato de hidroxipropilmetil-celulosa, acetato-ftalato de celulosa, acetato-trimelitato de celulosa y carboximetil-etil-celulosa. El más preferido es el acetato-succinato de hidroxipropilmetil-celulosa (HPMCAS).

Aunque se han discutido polímeros específicos adecuados para usar en las formas de dosificación de la presente invención, también pueden ser

adecuadas mezclas de dichos polímeros. Por lo tanto, la expresión "polímero potenciador de la concentración" se pretende que incluya mezclas de polímeros además de una sola especie de polímero.

La cantidad de polímero potenciador de la concentración respecto a la cantidad de inhibidor de la PTEC presente en las dispersiones sólidas de fármaco, depende del fármaco y del polímero potenciador de la concentración, y puede variar ampliamente de una relación en peso de fármaco a polímero de 0,01 a 5, o de aproximadamente 1 a aproximadamente 80% en peso de fármaco. Sin embargo, en la mayoría de los casos, excepto cuando la dosis de inhibidor de la PTEC es bastante baja, por ejemplo 25 mg o menos, se prefiere que la relación de fármaco a polímero sea mayor que 0,05 y menor que 2,5 (de aproximadamente 5 a aproximadamente 70% en peso de fármaco), y con frecuencia la potenciación de la concentración de fármaco o la biodisponibilidad relativa se observa con relaciones de fármaco a polímero de 1 (aproximadamente 50% en peso de fármaco) o menos, o para algunos fármacos incluso 0,2 (aproximadamente 17% en peso de fármaco) o menos. En los casos en los que la dosis de fármaco es aproximadamente 25 mg o menos, la relación en peso de fármaco a polímero puede ser significativamente menor que 0,05. En general, independientemente de la dosis, las potenciaciones de la concentración de fármaco o biodisponibilidad relativa aumentan con la disminución de la relación en peso de fármaco a polímero. Sin embargo, debido a los límites prácticos para mantener la masa total de una forma de dosificación baja, con frecuencia es conveniente usar una relación de fármaco a polímero relativamente alta, siempre que se obtengan resultados satisfactorios. La relación de fármaco:polímero máxima que da resultados satisfactorios varía de fármaco a fármaco, y se determina mejor en los ensayos de disolución in vitro y/o in vivo descritos a continuación.

POTENCIACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN

El polímero usado en la dispersión sólida amorfa es un "polímero potenciador de la concentración", que significa que cumple al menos una, y preferiblemente ambas, de las siguientes condiciones. La primera condición es que el polímero potenciador de la concentración aumenta la concentración máxima de fármaco (CMF) del inhibidor de la PTEC en el entorno de uso, respecto a una composición testigo que consta de una cantidad equivalente del inhibidor de la PTEC no disperso y sin polímero. Es decir, una vez que la composición se introduce en un entorno de uso, el polímero aumenta la concentración acuosa de inhibidor de la PTEC respecto a la composición

testigo. Hay que entender que la composición testigo no tiene solubilizantes u otros componentes que afecten materialmente a la solubilidad del inhibidor de la PTEC, y que el inhibidor de la PTEC está en forma sólida en la composición testigo. La composición testigo es la forma convencionalmente no dispersa, o cristalina del inhibidor de la PTEC solo. Preferiblemente, el polímero aumenta la CMF de inhibidor de la PTEC en solución acuosa al menos 1,25 veces respecto a la composición testigo, más preferiblemente al menos 2 veces, y más preferiblemente al menos 3 veces. Sorprendentemente, el polímero puede lograr potenciaciones extremadamente grandes de la concentración acuosa. En algunos casos, la CMF de inhibidor de la PTEC proporcionada por la composición de ensayo es al menos 10 veces, al menos 50 veces, al menos 200 veces, al menos 500 veces, hasta más de 1000 veces la concentración de equilibrio proporcionada por el testigo.

La segunda condición es que el polímero potenciador de la concentración aumenta el área bajo la curva de concentración en el entrono de uso frente al tiempo (AUC) del inhibidor de la PTEC en el entorno de uso, respecto a una composición testigo que consta del inhibidor de la PTEC no disperso y sin polímero. (El cálculo de un AUC es un procedimiento conocido en la técnica farmacéutica, y se describe por ejemplo, en Welling, "Pharmacokinetcs Processes and Mathematics," ACS Monograph 185 (1986)). Más específicamente, en el entorno de uso, la composición que comprende el inhibidor de la PTEC y el polímero potenciador de la concentración proporciona un AUC en el entorno de uso para cualquier periodo de 90 minutos, desde aproximadamente 0 a aproximadamente 270 minutos después de la introducción en el entorno de uso, que es al menos 1,25 veces el de la composición testigo antes descrita. Preferiblemente, el AUC en el entorno de uso proporcionado por la composición, es al menos 2 veces, más preferiblemente al menos 3 veces el de la composición testigo. Para algunos inhibidores de la PTEC, las composiciones de la presente invención pueden proporcionar un valor de AUC que es al menos 5 veces, al menos 25 veces, al menos 100 veces, e incluso más de 250 veces el de una composición testigo como se ha descrito antes.

Como se ha mencionado previamente, un "entorno de uso" puede ser el entorno in vivo, tal como el tracto GI de un animal, particularmente un ser humano, o el entorno in vitro de una solución de ensayo, tal como solución salina tamponada con fosfato (PBS) o solución duodenal de ayuno patrón (MFD).

La potenciación de la concentración se puede determinar por ensayos in vivo o por ensayos en disolución in vitro. Una composición de la presente invención cumple los criterios de potenciación de la concentración en al menos uno de los entornos de ensayo anteriores.

Cuando el entorno de uso es el tracto GI de un animal, la concentración de fármaco disuelta se puede determinar por un método convencional conocido en la técnica. Un método es un método de desconvolución. En este método, se representa gráficamente la concentración de fármaco en el suero o plasma a lo largo del eje de ordenadas (eje y) frente al tiempo de la muestra de sangre en el eje de abscisas (eje x). Después, los datos se pueden analizar para determinar las tasas de liberación de fármaco en el tracto GI usando cualquier análisis convencional, tal como el análisis de Wagner-Nelson o Loo-Riegelman. Véase también, Welling, "Pharmacokinetics: Processes and Mathematics" (ACS Monograph 185, *Amer. Chem. Soc.*, Washington , D.C., 1986). El tratamiento de los datos de esta forma da un perfil de liberación del fármaco in vivo aparente. Otro método es intubar al paciente, y tomar una muestra del tracto GI directamente periódicamente.

Las dispersiones sólidas amorfas de inhibidor de la PTEC y el polímero potenciador de la concentración usados en las formas de dosificación de la invención, proporcionan una concentración potenciada del inhibidor de la PTEC disuelto en ensayos en disolución in vitro. Se ha determinado que la concentración de fármaco potenciada en ensayos de disolución in vitro en solución MFD o en solución PBS es un buen indicador del rendimiento in vivo y biodisponibilidad. Una solución PBS adecuada es una solución acuosa que comprende Na_2HPO_4 20 mM, KH_2PO_4 47 mM, NaCl 87 mM, y KCl 0,2 mM, ajustado a pH 6,5 con NaOH. Una solución MFD adecuada es la misma solución PBS en la que también hay presente ácido taurocólico sódico 7,3 mM y 1-palmitoil-2-oleil-sn-glicero-fosfocolina 1,4 mM. En particular, una composición formada por el método de la invención se puede ensayar en disolución añadiéndola a la solución MFD o PBS y agitando para promover la disolución.

Un ensayo in vitro para evaluar la concentración potenciada de inhibidor de la PTEC en solución acuosa, se puede llevar a cabo por (1) adición con agitación de una cantidad suficiente de composición testigo, típicamente el inhibidor de la PTEC no disperso solo, al medio de ensayo in vitro, tal como una solución MFD o una solución PBS, para lograr una concentración de equilibrio del inhibidor de la PTEC; (2) en un recipiente separado, adición con

agitación de una cantidad suficiente de composición de ensayo (por ejemplo, la dispersión sólida amorfa de inhibidor de la PTEC y polímero) en el mismo medio de ensayo, de modo que si se disolviera todo el inhibidor de la PTEC, la concentración teórica de inhibidor de la PTEC superaría la concentración de equilibrio del inhibidor de la PTEC en un factor de al menos 2, y preferiblemente en un factor de al menos 10; y (3) comparación de la CMF y/o AUC acuosa medidos de la composición de ensayo en el medio de ensayo con la concentración de equilibrio, y/o con el AUC acuosa de la composición testigo. Llevando a cabo dicho ensayo de disolución, la cantidad de composición de ensayo o composición testigo usada es una cantidad tal que si se disolviera todo el inhibidor de la PTEC, la concentración de inhibidor de la PTEC sería al menos 2 veces, preferiblemente al menos 10 veces, y más preferiblemente al menos 100 veces la de la concentración de equilibrio. Realmente, para algunos inhibidores de la PTEC extremadamente insolubles, con el fin de identificar la CMF alcanzada puede ser necesario usar una cantidad de composición de ensayo de modo que si se disolviera todo el inhibidor de la PTEC, la concentración de inhibidor de la PTEC sería 1000 veces o incluso más, la de la concentración de equilibrio de inhibidor de la PTEC.

La concentración de inhibidor de la PTEC disuelto, típicamente se mide como una función del tiempo, tomando una muestra del medio de ensayo y representado gráficamente la concentración de inhibidor de la PTEC en el medio de ensayo frente al tiempo, de modo que se pueda determinar la CMF. La CMF se considera que es el valor máximo de inhibidor de la PTEC disuelto medido a lo largo de la duración del ensayo. El AUC acuosa se calcula integrando la curva de concentración frente a tiempo en cualquier periodo de 90 minutos entre el tiempo de introducción de la composición en el entorno de uso acuoso (cuando el tiempo es igual a cero) y 270 minutos después de la introducción en el entorno de uso (cuando el tiempo es igual a 270 minutos). Típicamente, cuando la composición alcanza rápidamente su CMF, es decir en menos de aproximadamente 30 minutos, el intervalo de tiempo usado para calcular el AUC es desde el tiempo igual a cero al tiempo igual a 90 minutos. Sin embargo, si el AUC de una composición en cualquier periodo de tiempo de 90 minutos descrito antes cumple el criterio de esta invención, entonces se considera que la composición formada está dentro del alcance de la invención.

Para evitar partículas de fármaco grandes que darían una determinación errónea, la solución de ensayo se filtra o centrifuga. "Fármaco disuelto" se

considera típicamente el material que pasa un filtro de jeringuilla de 0,45 μm, o alternativamente, el material que permanece en el líquido sobrenadante después de centrifugación. La filtración se puede llevar a cabo usando un filtro de jeringuilla de poli(difluoruro de vinilideno) de 0,45 μm, 13 mm, vendido por Scientific Resources con la marca registrada TITAN®. La centrifugación se lleva a cabo típicamente en un tubo de microcentrífuga de polipropileno, por centrifugación a 13.000 G durante 60 segundos. Se pueden usar otros métodos de filtración o centrifugación similares y obtener resultados útiles. Por ejemplo, el uso de otros tipos de microfiltros puede dar valores algo mayores o menores (±10-40%) que los obtenidos con el filtro antes especificado, pero todavía permitirán la identificación de las dispersiones preferidas. Hay que reconocer que esta definición de "fármaco disuelto" engloba no sólo moléculas de fármaco solvatadas monómeras si no también una amplia variedad de especies tales como conjuntos de polímero/fármaco que tienen dimensiones de submicrómetros tales como agregados de fármacos, agregados de mezclas de polímero y fármaco, micelas, micelas poliméras, partículas coloidales o nanocristales, complejos de polímero/fármaco, y otras especies que contienen fármaco que están presentes en el filtrado o líquido sobrenadante en el ensayo de disolución especificado.

En otro aspecto separado, las dispersiones sólidas amorfas, cuando se dosifican por vía oral a un ser humano u otro animal en estado de ayunas proporcionan mejor concentración del inhibidor de la PTEC disuelto en la sangre respecto a la composición testigo. La dispersión sólida amorfa alcanza una concentración máxima de fármaco (C_{max}) de inhibidor de la PTEC en la sangre (suero o plasma) más alta respecto a una composición testigo que consta de una cantidad equivalente de fármaco cristalino en su forma de energía más baja, o forma amorfa si la forma cristalina no es conocida. Hay que entender que la composición testigo no tiene solubilizantes u otros componentes que afectarían materialmente a la solubilidad del inhibidor de la PTEC. Preferiblemente, la dispersión sólida amorfa proporciona una C_{max} de inhibidor de la PTEC en la sangre que es al menos 1,25 veces la proporcionada por la composición testigo, más preferiblemente al menos 2 veces y más preferiblemente al menos 3 veces.

Alternativamente, las dispersiones sólidas amorfas, cuando se administran por vía oral a un ser humano u otro animal, proporcionan un AUC de la concentración de inhibidor de la PTEC en la sangre, que es al menos aproximadamente 1,25 veces, preferiblemente al menos aproximadamente 2-

veces, preferiblemente al menos aproximadamente 3 veces, preferiblemente al menos aproximadamente 4 veces, preferiblemente al menos aproximadamente 6 veces, preferiblemente al menos aproximadamente 10 veces, e incluso más preferiblemente al menos aproximadamente 20 veces el observado cuando se administra una composición testigo que consta de una cantidad equivalente de inhibidor de la PTEC no disperso. Hay que indicar que también se puede decir que dichas composiciones tienen una biodisponibilidad relativa de aproximadamente 1,25 veces a aproximadamente 20 veces la de la composición testigo.

La biodisponibilidad relativa de los inhibidores de la PTEC en las dispersiones sólidas amorfas se puede ensayar in vivo en animales o seres humanos usando métodos convencionales para hacer dicha determinación. Se puede usar un ensayo in vivo, tal como un estudio cruzado, para determinar si una composición de inhibidor de la PTEC y polímero potenciador de la concentración proporciona una biodisponiblidad relativa potenciada comparada con una composición testigo como se ha descrito antes. En un estudio cruzado in vivo, se administra una composición de ensayo de una dispersión sólida amorfa de un inhibidor de la PTEC y polímero a la mitad de un grupo de sujetos del ensayo, y después de un periodo de lavado adecuado (por ejemplo, una semana) se administra a los mismos sujetos una composición testigo que consta de una cantidad equivalente como la composición de ensayo de inhibidor de la PTEC no disperso (pero sin polímero presente). A la otra mitad del grupo se le administra primero la composición testigo, seguido de la composición de ensayo. La biodisponibilidad relativa se medie como el área bajo la curva (AUC) de la concentración en la sangre (suero o plasma) frente al tiempo determinada para el grupo de ensayo dividido entre el AUC en la sangre proporcionada por la composición testigo. Preferiblemente, esta relación ensayo/testigo se determina para cada sujeto, y después se promedian las proporciones de todos los sujetos en el estudio. Se pueden hacer determinaciones in vivo del AUC representando gráficamente la concentración de fármaco en el suero o plasma a lo largo del eje de ordenadas (eje y) frente al tiempo a lo largo del eje de abscisas (eje x). Para facilitar la administración, se puede usar un vehículo de administración para administrar la dosis. El vehículo de administración preferiblemente es agua, pero también puede contener materiales para suspender la composición de ensayo o testigo, con la condición de que estos materiales no disuelvan la composición o cambien la solubilidad del fármaco in vivo

PREPARACIÓN DE LAS DISPERSIONES

Las dispersiones sólidas amorfas de inhibidor de la PTEC y polímero ácido potenciador de la concentración, se pueden preparar de acuerdo con cualquier procedimiento convencional para formar dispersiones sólidas amorfas que de como resultado que al menos una proporción mayoritaria (al menos 60%) del inhibidor de la PTEC esté en estado amorfo. Dichos procedimientos incluyen procedimientos mecánicos, térmicos y con disolvente. Entre los procedimientos mecánicos de ejemplo se incluyen trituración y extrusión; los procedimientos de fusión incluyen procedimientos de fusión a alta temperatura, fusión modificada con disolvente y fusión-coagulación; y los procedimientos con disolvente incluyen precipitación con un no disolvente, revestimiento por pulverización y secado por pulverización. Véase, por ejemplo, las siguientes patentes de EE.UU., cuyas descripciones pertinentes se incorporan en la presente memoria como referencia: nº 5.456.923 y 5.939.099, que describen la formación de dispersiones por procedimientos de extrusión; nº 5.340.591 y 4.673.564, que describen la formación de dispersiones por procedimientos de trituración; y nº 5.707.646 y 4.894.235, que describen la formación de dispersiones por procedimientos de fusión y coagulación.

Cuando el inhibidor de la PTEC tiene un punto de fusión relativamente bajo, típicamente menor que aproximadamente 200ºC y preferiblemente menor que aproximadamente 150ºC, el uso de un procedimiento de fusión-coagulación o fusión-extrusión es ventajoso. En dichos procedimientos, se enfría rápidamente una mezcla fundida que comprende el inhibidor de la PTEC y el polímero potenciador de la concentración, para solidificar la mezcla fundida para formar una dispersión sólida amorfa. Por "mezcla fundida" se entiende que la mezcla que comprende el inhibidor de la PTEC y el polímero potenciador de la concentración se calienta suficientemente para que se vuelva suficientemente fluida para que el inhibidor de la PTEC se disperse sustancialmente en uno o más de los polímeros potenciadores de la concentración y otros excipientes. En general, esto requiere que la mezcla se caliente a aproximadamente 10ºC o más por encima del punto de fusión del excipiente con menor punto de fusión o inhibidor de la PTEC en la composición. El inhibidor de la PTEC puede existir en la mezcla fundida en forma de una fase pura, en forma de una solución de inhibidor de la PTEC homogéneamente distribuida por toda la mezcla fundida, o cualquier combinación de estos estados o los estados que son intermedios entre de estos. La mezcla fundida preferiblemente es sustancialmente homogénea, de

modo que el inhibidor de la PTEC se dispersa tan homogéneamente como sea posible por toda la mezcla fundida. Cuando la temperatura de la mezcla fundida está por debajo del punto de fusión tanto del inhibidor de la PTEC como del polímero potenciador de la concentración, los excipientes, el polímero potenciador de la concentración, y el inhibidor de la PTEC fundidos preferiblemente son suficientemente solubles entre sí de modo que una parte sustancial del inhibidor de la PTEC se dispersa en el polímero potenciador de la concentración o excipientes. Con frecuencia se prefiere que la mezcla se caliente por encima del más bajo de los puntos de fusión del polímero potenciador de la concentración y el inhibidor de la PTEC. Hay que indicar que muchos polímeros potenciadores de la concentración son amorfos. En dichos casos, el punto de fusión se refiere al punto de reblandecimiento del polímero. Así, aunque la expresión "punto de fusión" en general se refiere específicamente a la temperatura a la que un material cristalino pasa de su estado cristalino a su estado líquido, tal como se usa en la presente memoria, la expresión se usa de forma más amplia refiriéndose al calentamiento de cualquier material o mezcla de materiales suficientemente para que se vuelva fluido de una forma similar a un material cristalino en el estado fluido.

Generalmente, la temperatura de tratamiento puede variar desde 50°C hasta aproximadamente 200°C o superior, dependiendo del punto de fusión del inhibidor de la PTEC y el polímero, siendo este último una función del tipo de polímero seleccionado. Sin embargo, la temperatura de tratamiento no debe ser tan alta como para que se produzca un grado inaceptable de degradación del inhibidor de la PTEC o del polímero. En algunos casos, la mezcla fundida se debe formar en una atmósfera inerte para evitar la degradación del inhibidor de la PTEC y/o del polímero a la temperatura de tratamiento. Cuando se usan temperaturas relativamente altas, con frecuencia se prefiere minimizar el tiempo que la mezcla está a la temperatura elevada para minimizar la degradación.

La mezcla fundida también puede incluir un excipiente que reducirá la temperatura de fusión de la mezcla fundida, permitiendo así el tratamiento a una temperatura menor. Cuando dichos excipientes tienen baja volatilidad y permanecen sustancialmente en la mezcla cuando solidifica, generalmente comprenden hasta 30% en peso de la mezcla fundida. Por ejemplo, se puede añadir un plastificante a la mezcla para reducir la temperatura de fusión del polímero. Entre los ejemplos de plastificantes se incluyen agua, citrato de trietilo, triacetina y sebazato de dibutilo. También se pueden añadir agentes

volátiles que disuelven o hinchan el polímero, tales como acetona, agua, metanol y acetato de etilo, para reducir el punto de fusión de la mezcla fundida. Cuando se añaden dichos excipientes volátiles, al menos una parte, y hasta esencialmente todos dichos excipientes se pueden evaporar en el procedimiento o después de la conversión de la mezcla fundida en una mezcla sólida. En dichos casos, el tratamiento se puede considerar que es una combinación de tratamiento con disolvente y fusión-coagulación o fusión-extrusión. La eliminación de dichos excipientes volátiles de la mezcla fundida se puede llevar a cabo disgregando o atomizando la mezcla fundida en pequeñas gotas y poniendo en contacto las gotas con un fluido, de forma que las gotas se enfrían y pierden todo o parte del excipiente volátil. Entre los ejemplos de otros excipientes que se pueden añadir a la mezcla para reducir la temperatura del tratamiento se incluyen polímeros de bajo peso molecular u oligómeros, tales como polietilenglicol, polivinilpirrolidona, y poloxámeros; grasas y aceites, incluyendo mono, di y triglicéridos; ceras naturales y sintéticas, tales como cera de carnauba, cera de abeja, cera microcristalina, cera de ricino, y cera de parafina; alcoholes de cadena larga, tales como alcohol cetílico y alcohol estearílico; y ácidos grasos de cadena larga, tales como ácido esteárico. Como se ha mencionado antes, cuando el excipiente que se añade es volátil, se puede eliminar de la mezcla mientras todavía está fundida o después de solidificar para formar la dispersión sólida amorfa.

Se puede usar casi cualquier procedimiento para formar la mezcla fundida. Un método implica fundir el polímero potenciador de la concentración en un recipiente y después añadir el inhibidor de la PTEC al polímero fundido. Otro método implica fundir el inhibidor de la PTEC en un recipiente y después añadir el polímero potenciador de la concentración. Todavía en otro método, se puede añadir una mezcla sólida de inhibidor de la PTEC y polímero potenciador de la concentración en un recipiente y calentar la mezcla para formar la mezcla fundida.

Una vez que se ha formado la mezcla fundida, se puede mezclar para asegurar que el inhibidor de la PTEC se distribuye homogéneamente por toda la mezcla fundida. Dicha mezcla se puede hacer usando medios mecánicos, tales como mezcladores suspendidos, mezcladores que funcionan magnéticamente y barras agitadoras, mezcladores planetarios, y homogeneizadores. Opcionalmente, cuando se forma la mezcla fundida en un recipiente, el contenido del recipiente se pueden bombear fuera del recipiente y por un mezclador estático conectado y después devolver al recipiente. La

cantidad de cizalladura usada para mezclar la mezcla fundida debe ser suficientemente alta para asegurar la distribución uniforme del inhibidor de la PTEC en la mezcla fundida. La mezcla fundida se puede mezclar desde unos minutos a varias horas, dependiendo el tiempo de mezcla de la viscosidad de la mezcla y la solubilidad del inhibidor de la PTEC y la presencia de excipientes opcionales en el polímero potenciador de la concentración.

Todavía otro método para preparar la mezcla fundida es usar dos recipientes, fundir el inhibidor de la PTEC en el primer recipiente y el polímero potenciador de la concentración en un segundo recipiente. Después los dos fundidos se bombean por un mezclador estático o extrusora conectado para producir la mezcla fundida que después solidifica rápidamente.

Todavía otro método para preparar la mezcla fundida es por el uso de una extrusora, tal como una extrusora por un solo tornillo o por dos tornillos, ambas conocidas en la técnica. En dichos dispositivos, se alimenta una alimentación sólida de la composición a la extrusora, de modo que la combinación de calor y fuerzas de cizalladura producen una mezcla fundida uniformemente mezclada, que después se puede solidificar rápidamente para formar la dispersión sólida amorfa. La alimentación sólida se puede preparar usando métodos conocidos en la técnica para obtener mezclas sólidas con un alto contenido de uniformidad. Alternativamente, la extrusora puede estar equipada con dos alimentadores, permitiendo alimentar el inhibidor de la PTEC a la extrusora por un alimentador y el polímero por el otro. Se pueden incluir otros excipientes en la alimentación sólida para reducir la temperatura de tratamiento como se ha descrito antes, o en el caso de excipientes líquidos, tales como agua, se puede inyectar en la extrusora usando métodos conocido en la técnica.

La extrusora se debe diseñar de modo que produzca una mezcla fundida con el inhibidor de la PTEC uniformemente distribuido por toda la composición. Diferentes zonas en la extrusora se deben calentar a temperaturas adecuadas para obtener la temperatura del extruido deseada, así como el grado deseado de mezcla o cizalladura, usando procedimientos conocidos en la técnica.

Cuando el inhibidor de la PTEC tiene una alta solubilidad en el polímero potenciador de la concentración, será necesaria una menor cantidad de energía mecánica para formar la dispersión sólida amorfa. En el caso en el que el punto de fusión del inhibidor de la PTEC no disperso sea mayor que el punto de fusión del polímero potenciador de la concentración no disperso, la

temperatura de tratamiento puede estar por debajo de la temperatura de fusión del inhibidor de la PTEC no disperso, pero por encima del punto de fusión del polímero, puesto que el inhibidor de la PTEC se disolverá en el polímero fundido. Cuando el punto de fusión del inhibidor de la PTEC no disperso es menor que el punto de fusión del polímero potenciador de la concentración no disperso, la temperatura de tratamiento puede estar por encima del punto de fusión del inhibidor de la PTEC no disperso pero por debajo del punto de fusión del polímero potenciador de la concentración no disperso, puesto que el inhibidor de la PTEC fundido se disolverá o será absorbido en el polímero.

Cuando el inhibidor de la PTEC tiene una baja solubilidad en el polímero, puede ser necesaria una cantidad mayor de energía mecánica para formar la dispersión sólida amorfa. Aquí, puede ser necesario que la temperatura del tratamiento esté por encima del punto de fusión del inhibidor de la PTEC y del polímero. Como se ha mencionado antes, alternativamente, se puede añadir un excipiente líquido o de bajo punto de fusión que promueve la fusión o la solubilidad mutua del polímero potenciador de la concentración y un inhibidor de la PTEC. También puede ser necesaria una gran cantidad de energía mecánica para mezclar el inhibidor de la PTEC y el polímero para formar una dispersión. Típicamente, se elige la temperatura de tratamiento más baja y un diseño de extrusora que imparte la menor cantidad de energía mecánica, es decir, cizalladura, que produce una dispersión satisfactoria (sustancialmente amorfa y sustancialmente homogénea) con el fin de minimizar la exposición del inhibidor de la PTEC a condiciones duras.

Una vez que se ha formado la mezcla fundida de inhibidor de la PTEC y polímero potenciador de la concentración, la mezcla debe solidificar rápidamente para formar la dispersión sólida amorfa. Por "solidificar rápidamente" se entiende que la mezcla fundida solidifica suficientemente rápido de modo que no se produce separación de fase sustancial del inhibidor de la PTEC y el polímero. Típicamente, esto significa que la mezcla debe solidificar en menos de aproximadamente 10 minutos, preferiblemente menos de aproximadamente 5 minutos, y más preferiblemente menos de aproximadamente 1 minuto. Si la mezcla no solidifica rápidamente, se puede producir separación de fase, dando como resultado la formación de fases ricas en inhibidor de la PTEC y fases ricas en polímero.

La solidificación con frecuencia se produce principalmente enfriando la mezcla fundida al menos aproximadamente 10° y preferiblemente al menos aproximadamente 30°C por debajo de su punto de fusión. Como se ha

mencionado antes, la solidificación se puede promover adicionalmente por evaporación de todo o parte de uno o más excipientes o disolventes volátiles. Para promover el enfriamiento rápido y la evaporación de los excipientes volátiles, con frecuencia la mezcla fundida se forma con una forma de gran superficie específica tal como una varilla o fibra o gotas. Por ejemplo, la mezcla fundida se puede forzar por uno o más agujeros pequeños para formar largas fibras finas o varillas, o se puede alimentar en un dispositivo, tal como un atomizador tal como un disco giratorio, que disgrega la mezcla fundida en gotas de 1 µm a 1 cm de diámetro. Después las gotas se ponen en contacto con un fluido relativamente frío tal como aire o nitrógeno para promover el enfriamiento y la evaporación.

Una herramienta útil para evaluar y seleccionar condiciones para formar dispersiones sustancialmente amorfas y sustancialmente homogéneas por un procedimiento de fusión-coagulación o fusión-extrusión, es la calorimetría diferencial de barrido (DSC). Aunque la velocidad a la que las muestras se pueden calentar y enfriar en una DSC es limitado, permite el control preciso de la historia térmica de una muestra. Por ejemplo, el inhibidor de la PTEC y polímero potenciador de la concentración se pueden mezclar en seco y después poner en un platillo de muestra de DSC. Después se puede programar la DSC para calentar la muestra a la velocidad deseada, mantener la muestra a la temperatura deseada durante un tiempo deseado, y después enfriar rápidamente la muestra a temperatura ambiente o inferior. Después se puede volver a analizar la muestra por DSC para verificar que se ha transformado en una dispersión sustancialmente amorfa y sustancialmente homogénea (es decir, la muestra tiene una sola T_g). Usando este procedimiento, se pueden determinar la temperatura y tiempo necesarios para lograr una dispersión sustancialmente amorfa y sustancialmente homogénea para un inhibidor de la PTEC y polímero potenciador de la concentración dados.

Otro método para formar dispersiones sólidas amorfas es por " tratamiento con disolvente" que consiste en la disolución del inhibidor de la PTEC y uno o más polímeros en un disolvente común. "Común" aquí significa que el disolvente, que puede ser una mezcla de compuestos, disolverá tanto al inhibidor de la PTEC como al(los) polímero(s). Después de haber disuelto tanto el inhibidor de la PTEC como el polímero, el disolvente se elimina rápidamente por evaporación o mezclando con un no disolvente. Procedimientos de ejemplo son secado por pulverización, revestimiento por pulverización (revestimiento en

cuba, revestimiento en lecho fluidizado, etc.), y precipitación por mezcla rápida de la solución del polímero y el inhibidor de la PTEC con CO_2, agua, o algún otro no disolvente. Preferiblemente, la eliminación del disolvente da como resultado la formación de una dispersión sólida amorfa y sustancialmente homogénea. En dichas dispersiones, el inhibidor de la PTEC se dispersa tan homogéneamente como sea posible por todo el polímero, y se puede considerar como una solución sólida de inhibidor de la PTEC disperso en el(los) polímero(s), en la que la dispersión sólida amorfa es termodinámicamente estable, que significa que la concentración de inhibidor de la PTEC en el polímero está en o por debajo del valor de equilibrio, o se puede considerar que es una solución sólida supersaturada donde la concentración de inhibidor de la PTEC en el(los) polímero(s) potenciador(es) de la concentración está por encima de su valor de equilibrio.

El disolvente se puede eliminar por secado por pulverización. La expresión "secado por pulverización" se usa convencionalmente y de forma amplia se refiere a procedimientos que implican la disgregación de mezclas líquidas en gotas pequeñas (atomización) y separación rápida del disolvente de la mezcla en un aparato de secado por pulverización, donde hay una fuerte fuerza directriz para evaporar el disolvente de las gotas. Los procedimientos de secado por pulverización y equipo de secado por pulverización se describen en general en Perry's Chemical Engineers' Handbook, páginas 20-54 a 20-57 (Sixth Edition 1984). Se revisan más detalles sobre procedimientos y equipos de secado por pulverización en "Atomization and Spray-Drying", 50 *Chem. Eng. Prog. Monogr. Series* 2 (1954) de Marshall, y Spray Drying Handbook (Fourth Edition 1985) de Masters. La fuerte fuerza directriz para evaporar el disolvente en general es proporcionada manteniendo la presión parcial del disolvente en el aparato de secado por pulverización por debajo de la presión de vapor del disolvente a la temperatura de las gotas que se secan. Esto se lleva a cabo (1) manteniendo la presión en el aparato de secado por pulverización con un vacío parcial (por ejemplo, 0,01 a 0,50 atm); o (2) mezclando las gotas de líquido con un gas de secado caliente; o (3) tanto (1) como (2). Además, al menos una parte del calor necesario para evaporar el disolvente se puede proporcionar calentando la solución de pulverización.

Los disolventes adecuados para secar por pulverización pueden ser cualquier compuesto orgánico en el que el inhibidor de la PTEC y el polímero son mutuamente solubles. Preferiblemente, el disolvente también es volátil con un punto de ebullición de 150°C o menos. Además, el disolvente debe tener

una toxicidad relativamente baja y debe ser eliminado de la dispersión sólida amorfa en un grado que sea aceptable de acuerdo con las directrices del Comité Internacional de harmonización (ICH). La eliminación de disolvente a este nivel puede requerir una etapa de tratamiento posterior tal como secado en bandejas. Entre los disolventes preferidos se incluyen alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, iso-propanol y butanol; cetonas tales como acetona, metil-etil-cetona y metil-iso-butil-cetona; ésteres tales como acetato de etilo y acetato de propilo, y otros disolventes diferentes tales como acetonitrilo, cloruro de metileno, tolueno, tetrahidrofurano, y 1,1,1-tricloroetano. También se pueden usar disolventes de volatilidad inferior tales como dimetil-acetamida o dimetilsulfóxido. También se pueden usar mezclas de disolventes, tales como metanol al 50% y acetona al 50%, así como mezclas con agua, siempre que el polímero y el inhibidor de la PTEC sean suficientemente solubles para hacer factible el procedimiento de secado por pulverización. En general, debido a la naturaleza hidrófoba de los inhibidores de la PTEC de baja solubilidad, se prefieren disolventes no acuosos, que significa que el disolvente comprende menos de aproximadamente 10% en peso de agua.

La alimentación que lleva disolvente, que comprende el inhibidor de la PTEC y el polímero potenciador de la concentración, se puede secar por pulverización en una amplia variedad de condiciones, y dar todavía dispersiones con propiedades aceptables. Por ejemplo, se pueden usar diferentes tipos de toberas para atomizar la solución de pulverización, introduciendo así la solución de pulverización en la cámara de secado por pulverización en forma de pequeñas gotas. Se puede usar esencialmente cualquier tipo de tobera para pulverizar la solución, siempre que las gotas que se forman sean suficientemente pequeñas para que se sequen suficientemente (debido a la evaporación del disolvente) para que no se peguen, o revistan la pared de la cámara de secado por pulverización.

Aunque el tamaño máximo de las gotas varía ampliamente en función del tamaño, forma y modelo de flujo dentro del secador por pulverización, en general, las gotas deben ser menores que aproximadamente 500 μm de diámetro cuando salen de la tobera. Entre los ejemplos de tipos de toberas que se pueden usar para formar dispersiones sólidas amorfas se incluyen la tobera de dos fluidos, tobera de tipo fuente, la tobera de tipo ventilador plano, la tobera de presión y el atomizador rotatorio. En una realización preferida, se usa una tobera de presión como se describe con detalle en la solicitud provisional de EE.UU. en tramitación junto con la presente nº 60/353.986 concedida a

varios concesionarios, cuya descripción se incorpora en la presente memoria como referencia.

La solución de pulverización se puede suministrar a la tobera o toberas de pulverización con un amplio intervalo de temperaturas y caudales. En general, la temperatura de la solución de pulverización puede estar en cualquier punto del intervalo desde justo por encima del punto de congelación del disolvente a aproximadamente 20°C por encima de su punto de ebullición a presión ambiente (por presurización de la solución) y en algunos casos incluso mayor. Los caudales de la solución de pulverización a la tobera de pulverización pueden variar en un amplio intervalo dependiendo del tipo de tobera, el tamaño de la secadora por pulverización y las condiciones de secado por pulverización, tales como la temperatura de entrada y el caudal del gas de secado. En general, la energía para evaporar el disolvente de la solución de pulverización en un procedimiento de secado por pulverización viene principalmente del gas de secado.

El gas de secado, en principio, puede ser esencialmente cualquier gas, pero por razones de seguridad y para minimizar la oxidación indeseada del inhibidor de la PTEC u otros materiales en la dispersión sólida amorfa, se usa un gas inerte tal como nitrógeno, aire enriquecido con nitrógeno o argón. El gas de secado típicamente se introduce en la cámara de secado a una temperatura entre aproximadamente 60° y aproximadamente 300°C, y preferiblemente entre aproximadamente 80° y aproximadamente 240°C.

La relación de superficie a volumen grande de las gotas y la fuerza directriz grande para evaporar el disolvente, conducen a tiempos rápidos de solidificación de las gotas. Los tiempos de solidificación deben ser menores que aproximadamente 20 segundos, preferiblemente menores que aproximadamente 10 segundos, y más preferiblemente menores que aproximadamente 1 segundo. Esta rápida solidificación con frecuencia es crítica para que las partículas mantengan una dispersión uniforme y homogénea en lugar de separarse en fases ricas en el inhibidor de la PTEC y ricas en polímero. En una realización preferida, la altura y el volumen de la secadora por pulverización se ajustan para proporcionar suficiente tiempo para que las gotas se sequen antes de chocar en una superficie interna de la secadora por pulverización, como se describe con detalle en la solicitud provisional de EE.UU. en tramitación junto con la presente nº 60/354.080, concedida a varios concesionarios, ahora solicitud de patente de EE.UU. publicada 20030163931, incorporada en la presente invención como

referencia. Como se ha indicado antes, para lograr mayores potenciaciones de la concentración y biodisponibilidad, con frecuencia es necesario obtener una dispersión tan homogénea como sea posible

Después de solidificar, típicamente el polvo sólido permanece en la cámara de secado por pulverización durante aproximadamente 5 a 60 segundos, evaporando más el disolvente del polvo sólido. El contenido final de disolvente de la dispersión sólida cuando sale de la secadora debe ser bajo, puesto que esto reduce la movilidad de las moléculas de inhibidor de la PTEC en la dispersión sólida amorfa, mejorando así su estabilidad. En general, el contenido de disolvente de la dispersión sólida amorfa cuando sale de la cámara de secado por pulverización debe ser menor que 10% en peso, y preferiblemente menor que 2% en peso. Después de la formación, la dispersión sólida amorfa se puede secar para eliminar el disolvente residual usando procedimientos de secado por pulverización adecuados, tales como secado en bandejas, secado en lecho fluido, secado con microondas, secado en cinta, secado rotatorio, y otros procedimientos de secado conocidos en la técnica.

La dispersión sólida amorfa normalmente está en forma de pequeñas partículas. El tamaño medio de las partículas puede ser menor que 500 μm de diámetro, o menor que 100 μm de diámetro, menor que 50 μm de diámetro o menor que 25 μm de diámetro. Cuando se forma la dispersión sólida amorfa por secado por pulverización, la dispersión resultante está en forma de dichas partículas pequeñas. Cuando la dispersión sólida amorfa se forma por otros métodos tales como procedimientos de fusión-coagulación o extrusión, la dispersión resultante se puede tamizar, triturar o tratar de otra forma para dar una pluralidad de pequeñas partículas.

Una vez que se ha formado la dispersión sólida amorfa que comprende el inhibidor de la PTEC y el polímero potenciador de la concentración, se pueden usar varias operaciones de tratamiento para facilitar la incorporación de la dispersión en una forma de dosificación. Estas operaciones de tratamiento incluyen secado, granulación y trituración.

La dispersión sólida amorfa se puede granular para aumentar el tamaño de partículas y mejorar el manejo de la dispersión mientras se forma una forma de dosificación adecuada. Preferiblemente, el tamaño medio de los gránulos estará en el intervalo de 50 a 1000 μm. Dichos procedimientos de granulación se pueden realizar antes o después de secar la composición, como se ha descrito antes. Se pueden usar los procedimientos de granulación por vía seca

o húmeda para este propósito. Un ejemplo de un procedimiento de granulación por vía seca es la compactación con rodillo. Los procedimientos de granulación por vía húmeda pueden incluir la llamada granulación de baja cizalladura y alta cizalladura, así como granulación en lecho fluido. En estos procedimientos se mezcla un fluido de granulación con la composición después de haber mezclado los componentes secos para ayudar a la formación de la composición granulada. Entre los ejemplos de fluidos de granulación se incluyen agua, etanol, alcohol isopropílico, n-propanol, los diferentes isómeros del butanol, y sus mezclas.

Si se usa un procedimiento de granulación por vía húmeda, con frecuencia la composición granulada se seca antes del posterior tratamiento. Ejemplos de procedimientos de secado adecuados para usar en relación con la granulación por vía húmeda son los mismos que los descritos antes. Cuando la dispersión sólida amorfa se hace por un procedimiento con disolvente, la composición se puede granular antes de eliminar el disolvente residual. Durante el procedimiento de secado, el disolvente residual y el fluido de granulación se eliminan simultáneamente de la composición.

Una vez que se ha granulado la composición, después se puede triturar para lograr el tamaño de partículas deseado. Entre los ejemplos de procedimientos adecuados para triturar la composición se incluyen trituración por martillos, trituración por bolas, trituración por energía de un fluido, trituración por rodillos, trituración de corte, y otros procedimiento de trituración conocidos en la técnica.

Se describen con detalle procedimientos para formar dispersiones sólidas amorfas de inhibidores de la PTEC y polímeros potenciadores de la concentración, en la solicitud de patente de EE.UU. en tramitación junto con la presente nº 09/918.127 y 066.091, concedida a varios concesionarios, , incorporadas en la presente memoria como referencia.

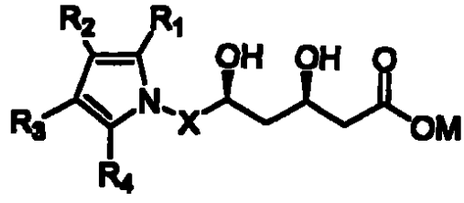
INHIBIDORES DE LA HMG-CoA-REDUCTASA

El inhibidor de la HMG-CoA-reductasa puede ser cualquier inhibidor de la HMG-CoA-reductasa capaz de disminuir las concentraciones en el plasma de la lipoproteína de baja densidad, colesterol total, o ambos. El inhibidor de la HMG-CoA-reductasa es sensible a ácidos, que significa que el fármaco reacciona químicamente o se degrada de otra forma en presencia de especies ácidas. Entre los ejemplos de reacciones químicas se incluyen hidrólisis, lactonización o transesterificación en presencia de especies ácidas.

En un aspecto, el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa es de una clase de productos terapéuticos llamados normalmente estatinas. Entre los ejemplos de inhibidores de la HMG-CoA-reductasa que se pueden usar se incluyen, pero no se limita, lovastatina (MEVACOR®; véanse las patentes de EE.UU. nº 4.231.938; 4.294.926; 4.319.039), simvastatina (ZOCOR®; véanse las patentes de EE.UU. nº 4.444.784; 4.450.171. 4.820.850; 4.916.239), pravastatina (PRAVACHOL®; véanse las patentes de EE.UU. nº 4.346.227; 4.537.859; 4.410.629; 5.030.447 y 5.180.589), lactonas de pravastatina (véase la patente de EE.UU. nº 4.448.979), fluvastatina (LESCOL®; véanse las patentes de EE.UU. nº 5.354.772, 4.911.165; 4.739.073; 4.929.437; 5.189.164; 5.118.853; 5.290.946; 5.356.896). lactonas de fluvastatina, atorvastatina (LIPITOR®; véanse las patentes de EE.UU. nº 5.273.995; 4.681.893; 5.489.691; 5.342.952), lactonas de atorvastatina, cerivastatina (también conocidas como rivastatina y BAYCHOL®; véanse la patente de EE.UU. nº 5.177.080, y Solicitud Europea nº EP-491226A), lactonas de cerivastatina, rosuvastatina (Crestor®; véanse las patentes de EE.UU. nº 5.260.440 y RE37314. y Patente Europea nº EP521471), lactonas de rosuvastatina, itavastatina, nisvastatina, visastatina, atavastatina, bervastatina, compactina, dihidrocompactina, dalvastatina, fluindostatina, pitivastatina, mevastatina (véase la patente de EE.UU. nº 3.983.140), y velostatina (también denominada sinvinolina). Se describen otros ejemplos de inhibidores de la HMG-CoA reductasa en las patentes de EE.UU. nº. 5.217.992; 5.196.440; 5.189.180; 5.166.364; 5.157.134; 5.110.940; 5.106.992; 5.099.035; 5.081.136; 5.049.696; 5.049.577; 5.025.017; 5.011.947; 5.010.105; 4.970.221; 4.940.800; 4.866.058; 4.686.237; 4.647.576; solicitudes Europeas nº 0142146A2 y 0221025A1; y solicitudes PCT nº WO 86/03488 y WO 86/07054. También se incluyen las formas farmacéuticamente aceptables de los anteriores. Todas las referencias anteriores se incorporan en la presente memoria como referencia. Preferiblemente el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa se selecciona del grupo que consta de fluvastatina, lovastatina, pravastatina, atorvastatina, simvastatina, cerivastatina, rivastatina, mevastatina, velostatina, compactina, dalvastatina, fluindostatina, rosuvastatina, pitivastatina, dihidrocompactina, y sus formas farmacéuticamente aceptables. Por "formas farmacéuticamente aceptables" se entiende cualquier derivado o variación farmacéuticamente aceptable, incluyendo estereoisómeros, mezclas de estereoisómeros, enantiómeros, solvatos, hidratos, isomorfos, polimorfos, formas de sal y profármacos.

Un ensayo para determinar si un inhibidor de la HMG-CoA-reductasa es sensible a ácidos, es administrar el fármaco a una solución acuosa ácida y representar gráficamente la concentración de fármaco frente al tiempo. La solución ácida debe tener un pH de 1-4. Los inhibidores de la HMG-CoA-reductasa que son sensibles a ácidos son aquellos para los que la concentración de fármaco disminuye al menos 1% en 24 horas desde la administración del fármaco a la solución ácida. Si la concentración de fármaco cambia 1% en el periodo de tiempo de 6-24 horas, entonces el fármaco es "ligeramente sensible a ácidos". Si la concentración de fármaco cambia 1% en el periodo de tiempo de 1-6 horas, entonces el fármaco es "moderadamente sensible a ácidos". Si la concentración de fármaco cambia 1% en menos de 1 hora, entonces el fármaco es "muy sensible a ácidos". La presente invención tiene mayor utilidad para los inhibidores de la HMG-CoA-reductasa que son ligeramente sensibles a ácidos, moderadamente sensibles a ácidos y muy sensibles a ácidos.

En una realización, el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa se selecciona del grupo que consta de trans-6-[2-(3 ó 4-(sustituido con carboxamido)pirrol-1-il)alquil]-4-hidroxipiran-2-onas y los correspondientes hidroxi-ácidos de anillo de pirano abierto derivados de éstas. Estos compuestos se han descrito en la patente de EE.UU. nº 4.681.893, que se incorpora con la presente como *referencia en la presente memoria descriptiva. Los hidroxi-ácidos con anillo de* pirano abierto que son productos intermedios en la síntesis de los compuestos lactona se pueden usar como ácidos libres o como sales de amina o metálicas farmacéuticamente aceptables. En particular, estos compuestos se pueden representar por la siguiente estructura:

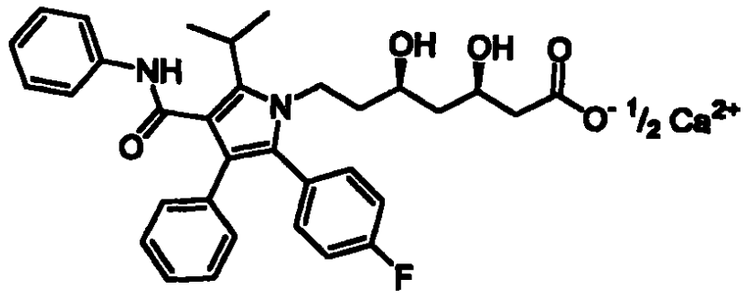


en la que X es $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$ o $-CH_2CH(CH_3)-$;

en la que R_1 es 1-naftilo; 2-naftilo; ciclohexilo, norbornenilo; 2-, 3- ó 4-piridinilo; fenilo; fenilo sustituido con flúor, cloro, bromo, hidroxilo, trifluorometilo, alquilo de uno a cuatro átomos de carbono, alcoxi de uno a cuatro átomos de carbono, o alcanoilalcoxi de dos a ocho átomos de carbono; o R_2 o R_3 es $-CONR_5R_6$ donde R_5 y R_6 son independientemente hidrógeno; alquilo de uno a seis átomos de carbono; 2-, 3- o 4-piridinilo; fenilo; fenilo

sustituido con flúor, cloro, bromo, ciano, trifluorometilo o carboalcoxi de tres a ocho átomos de carbono; y el otro de R_2 o R_3 es hidrógeno; alquilo de uno a seis átomos de carbono; ciclopropilo; ciclobutilo; ciclopentilo; ciclohexilo; fenilo; o fenilo sustituido con flúor, cloro, bromo, hidroxilo, trifluorometilo, alquilo de uno a cuatro átomos de carbono, alcoxi de uno a cuatro átomos de carbono, o alcanoiloxi de dos a ocho átomos de carbono; R_4 es alquilo de uno a seis átomos de carbono; ciclopropilo; ciclobutilo; ciclopentilo; ciclohexilo; o trifluorometilo; y M es una sal farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, contraión), que incluye una sal metálica farmacéuticamente aceptable o sal de amina farmacéuticamente aceptable.

Entre los isómeros estereoespecíficos, uno inhibidor preferido de la HMG-CoA-reductasa es el trihidrato de la sal hemicálcica de atorvastatina. Este compuesto preferido es la forma de anillo abierto de la (2R-trans)-5-(4-fluorofenil)-2-(1-metiletil)-N,4-difenil-1-[2-(tetrahidro-4-hidroxi-6-oxo-2H-piran-2-il)etil]-1H-pirrol-3-carboxamida, concretamente el enantiómero de la sal hemicálcica del ácido [R-(R*,R*)]-2-(4-fluorofenil-β,δ-dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[(fenilamino)carbonil)]-1H-pirrol-1-heptanoico. Su estructura química se puede representar por la siguiente estructura:



Fórmula A

El isómero específico se ha descrito en la patente de EE.UU. nº 5.273.995, incorporada en la presente memoria como referencia. En una realización preferida, el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa se selecciona del grupo que consta de atorvastatina, la lactona ciclada de la atorvastatina, un derivado 2-hidroxi, 3-hidroxi o 4-hidroxi de dichos compuestos, y sus formas farmacéuticamente aceptables.

En la práctica, usar la forma de sal es equivalente a usar la forma de ácido o lactona. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas dentro del alcance de la invención son las derivadas de bases tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio, hidróxido de calcio, 1-desoxi-2-

(metilamino)-D-glucitol, hidróxido magnésico, hidróxido de cinc, hidróxido de aluminio, hidróxido ferroso o férrico, hidróxido amónico o aminas orgánicas tales como N-metilglucamina, colina, arginina y similares. Preferiblemente, las sales de litio, calcio, magnesio, aluminio, y ferrosas o férricas se preparar a partir de la sal de sodio o potasio añadiendo el reactivo adecuado a una solución de la sal de sodio o potasio, es decir, la adición de cloruro de calcio a una solución de la sal de sodio o potasio del compuesto de fórmula A dará su sal de calcio.

PREPARACIÓN DE FORMAS DE DOSIFICACIÓN UNITARIAS

La forma de dosificación unitaria se forma combinando una composición de inhibidor de la PTEC con una composición de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa, de modo que la dispersión sólida amorfa y el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa están sustancialmente separados entre sí en la forma de dosificación. Como se ha descrito antes, por sustancialmente separados se entiende que una cantidad suficiente del inhibidor de la HMG-CoA-reductasa está físicamente separada de la dispersión sólida amorfa, de modo que el polímero ácido potenciador de la concentración no produzca un nivel inaceptable de degradación química del inhibidor de la HMG-CoA-reductasa. Esta mejor estabilidad química del inhibidor de la HMG-CoA-reductasa se cree que esta relacionada principalmente con la reducción de la fracción de moléculas de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa que están en contacto con la dispersión sólida amorfa de inhibidor de la PTEC/polímero ácido potenciador de la concentración.

Para algunas formas de dosificación unitarias, la separación es de naturaleza macroscópica; es decir, el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa y la dispersión sólida amorfa están físicamente separados. Esto se puede llevar a cabo, por ejemplo, poniendo el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa y la dispersión sólida amorfa en capas separadas de la forma de dosificación, de modo que sólo las moléculas de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa presentes en la interfase de las dos capas pueden estar en contacto con la dispersión sólida amorfa. Se puede obtener separación adicional entre el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa y la dispersión sólida amorfa proporcionando una tercera capa que separa las dos composiciones. Alternativamente, la forma de dosificación unitaria puede estar en forma de un *kit* en el que el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa y la dispersión sólida amorfa están en compartimentos separados en la forma de dosificación. A continuación se describen detalles

adicionales de las formas de dosificación unitarias donde la separación es de naturaleza macroscópica.

Para otras formas de dosificación unitaria, la separación es de naturaleza microscópica; es decir, la separación se puede deber a sólo una o más moléculas que intervienen. Este es el caso cuando la forma de dosificación comprende una mezcla de partículas o gránulos. Por ejemplo, la forma de dosificación unitaria puede comprender la dispersión sólida amorfa de inhibidor de la PTEC y una pluralidad de partículas o gránulos relativamente grandes que comprenden el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa. Las moléculas de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa situadas en el interior de las partículas o gránulos están separadas de la dispersión sólida amorfa de inhibidor de la PTEC por las moléculas en la superficie de las partículas o gránulos. Además, la inclusión de excipientes en las partículas o gránulos que contienen el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa reducirá el número de moléculas de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa en la superficie de las partículas o gránulos, dando como resultado una separación adicional del inhibidor de la HMG-CoA-reductasa de la dispersión sólida amorfa.

Alternativamente, la dispersión sólida amorfa de inhibidor de la PTEC puede estar en forma de partículas o gránulos relativamente grandes, estando separadas las moléculas de polímero ácido potenciador de la concentración en la dispersión sólida amorfa en el interior de las partículas o gránulos, del inhibidor de la HMG-CoA-reductasa por las moléculas en la superficie de las partículas o gránulos. La inclusión de excipientes de granulación en las partículas o gránulos reduce más la fracción de dispersión sólida amorfa en la superficie de las partículas o gránulos.

Alternativamente, las partículas o gránulos de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa, partículas o gránulos de la dispersión sólida amorfa, o ambos, se pueden revestir con un revestimiento protector, separando así el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa y la dispersión sólida amorfa. En cualquier caso, el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa y la dispersión sólida amorfa están sustancialmente separados entre sí, de modo que el polímero ácido potenciador de la concentración no produce un nivel inaceptable de degradación química del inhibidor de la HMG-CoA-reductasa.

La cantidad de inhibidor de la PTEC e inhibidor de la HMG-CoA-reductasa presente en la forma de dosificación variará dependiendo de la dosis deseada de cada compuesto, que a su vez depende de la actividad del compuesto y el estado que se va a tratar. Por ejemplo, la dosis deseada para

el inhibidor de la PTEC torcetrapib, también conocido como 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, está en el intervalo de 1 mg/día a 1000 mg/día, preferiblemente de 10 a 250 mg/día, más preferiblemente de 30 a 90 mg/día. Para el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa atorvastatina cálcica, la dosis está en el intervalo de 1 a 160 mg/día, preferiblemente de 2 a 80 mg/día. Para los inhibidores de la HMG-CoA-reductasa lovastatina, pravastatina sódica, simvastatina, rosuvastatina cálcica, y fluvastatina sódica, la dosis está en el intervalo de 2 a 160 mg/día, preferiblemente de 10 a 80 mg/día. Para el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa cerivastatina sódica, la dosis está en el intervalo de 0,05 a 1,2 mg/día, preferiblemente de 0,1 a 1,0 mg/día.

La composición de inhibidor de la PTEC comprende la dispersión sólida amorfa y excipientes opcionales, dependiendo del tipo de forma de dosificación que se va a preparar. La cantidad de dispersión sólida amorfa presente en la composición de inhibidor de la PTEC puede variar de acuerdo con la dosis deseada de inhibidor de la PTEC. En un aspecto, la composición de inhibidor de la PTEC tiene una carga alta de la dispersión sólida amorfa. Cargas altas de dispersión en la composición, minimizan el tamaño de la forma de dosificación, haciendo que la forma de dosificación sea más fácil de tragar y mejorando el cumplimiento del paciente. Dependiendo de la dosis de inhibidor de la PTEC, la dispersión sólida amorfa puede comprender al menos 30% en peso de la composición de inhibidor de la PTEC. Más preferiblemente, la dispersión sólida amorfa comprende al menos 40% en peso, y más preferiblemente al menos 50% en peso de la composición de inhibidor de la PTEC.

Además de la dispersión sólida amorfa, la composición de inhibidor de la PTEC también puede comprender un disgregante. La inclusión de un disgregante en la composición de inhibidor de la PTEC promueve la disolución rápida de la forma de dosificación cuando se introduce en un entorno de uso acuoso. Entre los ejemplos de disgregantes se incluyen almidón-glicolato sódico, carboximetil-celulosa sódica, carboximetil-celulosa cálcica, croscarmelosa sódica, crospovidona, polivinilpolipirrolidona, metil-celulosa, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, hidroxipropil-celulosa sustituida con alquilo inferior, polacrilina potásica, almidón, almidón pregelatinizado, alginato sódico, y sus mezclas. De éstos, se prefieren la crospovidona, croscarmelosa sódica, hidroxipropil-celulosa sustituida con alquilo inferior, metil-celulosa,

polacrilina potásica, y sus mezclas, siendo más preferidas la crospovidona y croscarmelosa sódica. La cantidad de disgregante incluida en la forma de dosificación dependerá de varios factores, incluyendo las propiedades de la dispersión sólida amorfa, otros excipientes presentes en la composición, y la velocidad deseada de liberación de inhibidor de la PTEC de la forma de dosificación. En general, el disgregante comprenderá de 1% en peso a 25% en peso, preferiblemente de 5% en peso a 20% en peso de la composición de inhibidor de la PTEC.

La composición de inhibidor de la PTEC también puede incluir un porosigen. Un "porosigen" es un material que, cuando está presente en la formulación que contiene la dispersión sólida amorfa, conduce a una alta porosidad y alta resistencia después de la compresión de la mezcla en un comprimido. Además, los porosigenes preferidos son solubles en un entorno ácido con solubilidades en agua típicamente mayores que 1 mg/ml a un pH menor que aproximadamente 4. En general, el mecanismo de deformación predominante para los porosigenes bajo compresión es la fractura quebradiza más que el fluido plástico. Entre los ejemplos de porosigenes se incluyen acacia, carbonato cálcico, sulfato cálcico, dihidrato de sulfato cálcico, azúcar comprimible, fosfato cálcico dibásico (anhidro y dihidrato), fosfato cálcico tribásico, fosfato sódico monobásico, fosfato sódico dibásico, lactosa, óxido magnésico, carbonato magnésico, dióxido de silicio, silicato de magnesio y aluminio, maltodextrina, manitol, metil-celulosa, celulosa microcristalina, sorbitol, sacarosa y xilitol. De éstos, se prefieren la celulosa microcristalina y ambas formas del fosfato cálcico dibásico (anhidro y dihidrato). Como con la selección de disgregante, la cantidad de porosigen incluida en la forma de dosificación dependerá de las propiedades de la dispersión sólida amorfa, el disgregante y el porosigen seleccionados. En general, el porosigen comprenderá de 5 a 70% en peso, y preferiblemente de 10 a 50% en peso de la forma de dosificación.

Se pueden usar otros excipientes de formulación convencionales en la composición de inhibidor de la PTEC, incluyendo los excipientes conocidos en la técnica, por ejemplo, como se describe en Remington's Pharmaceutical Sciences (18th ed. 1990). En general, se pueden usar excipientes tales como tensioactivos, modificadores de pH, cargas, materiales matriz, agentes de formación de complejos, solubilizantes, pigmentos, lubricantes, deslizantes, aromas, y similares, para los propósitos habituales, y en las cantidades típicas sin afectar adversamente a las propiedades de las composiciones.

Una clase de excipientes muy útiles son los tensioactivos, presentes preferiblemente de 0 a 10% en peso. Entre los tensioactivos adecuados se incluyen ácidos grasos y alquil-sulfonatos; tensioactivos comerciales tales como cloruro de benzalconio (HYAMINE® 1622 de Lonza, Inc. de Fairlawn, New Jersey); dioctil-sulfosuccinato sódico, (DOCUSATE SODIUM de Mallinckrodt Specialty Chemicals de St. Louis, Missouri); ésteres de polioxietilen-sorbitán y ácido graso (TWEEN® de ICI Americas Inc. de Wilmington, Delaware; LIPOSORB® O-20 de Lipochem Inc. de Patterson New Jersey; CAPMUL® POE-0 de Abitec Corp. de Janesville, Wisconsin); tensioactivos naturales tales como ácido taurocólico sódico, 1-palmitoil-2-oleil-sn-glicero-3-fosfocolina, lecitina, y otros fosfolípidos y mono y diglicéridos; y polioxietileno-polioxipropileno. Dichos materiales se pueden usar ventajosamente para aumentar la velocidad de disolución, por ejemplo, facilitando la humectación, o aumentar de otra forma la velocidad de liberación del inhibidor de la PTEC de la forma de dosificación.

La inclusión de modificadores del pH tales como ácidos, bases, o tampones también puede ser beneficioso, en una cantidad de 0 a 10% en peso. Los modificadores del pH ácidos (por ejemplo, ácidos tales como ácido cítrico o ácido succínico) retardan la disolución de la dispersión sólida amorfa que comprende el inhibidor de la PTEC y el polímero ácido potenciador de la concentración.

En una realización preferida, la composición de inhibidor de la PTEC también incluye una base. La inclusión de una base puede subir localmente el pH en las cercanías del polímero ácido potenciador de la concentración, conduciendo a una mejora de la estabilidad química del inhibidor de la HMG-CoA-reductasa. El término "base" se usa de forma amplia para incluir no sólo bases fuertes tales como hidróxido sódico, si no también bases débiles y tampones que pueden lograr el aumento de estabilidad química deseado. Entre los ejemplos de bases se incluyen hidróxidos, tales como hidróxido sódico, hidróxido cálcico, hidróxido amónico, e hidróxido de colina; bicarbonatos, tales como bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, y bicarbonato amónico; carbonatos, tales como carbonato amónico, carbonato cálcico, y carbonato sódico; aminas, tales como tis(hidroximetil)amino-metano, etanolamina, dietanolamina, N-metil-glucamina, glucosamina, etilendiamina, N,N'-dibenciletilendiamina, N-bencil-2-fenetilamina, ciclohexilamina, ciclopentilamina, dietilamina, isopropilamina, diisopropilamina, dodecilamina, y trietilamina; proteínas, tales como gelatina; aminoácidos tales como lisina,

arginina, guanina, glicina, y adenina; aminas polímeras, tales como poli(amino-metacrilatos) tales como Eudragit E; bases conjugadas de diferentes ácidos, tales como acetato sódico, benzoato sódico, acetato amónico, fosfato disódico, fosfato trisódico, hidrógeno-fosfato cálcico, fenolato sódico, sulfato sódico, cloruro amónico, y sulfato amónico; sales de EDTA, tales como EDTA tetrasódico; y sales de diferentes polímeros ácidos, tales como almidón-glicolato sódico, carboximetil-celulosa sódica y poli(ácido acrílico) sódico. En una realización, la base neutraliza parcialmente el polímero ácido potenciador de la concentración. Por "neutraliza parcialmente" se entiende que la base hace que al menos una parte de los restos ácidos o sustituyentes ácidos en el polímero ácido potenciador de la concentración existan en su forma desprotonada. Dichos polímeros ácidos neutralizados se describen con más detalle en la solicitud de patente provisional concedida a varios concesionarios, en tramitación junto con la presente, titulada "Dosage Forms Comprising a CETP Inhibitor and an HMG-CoA Reductase Inhibitor" solicitud de patente provisional de EE.UU. nº 60/435.298 presentada el 20 de Diciembre, 2002, cuya descripción se incorpora en la presente memoria como referencia. En una realización preferida, la base está presente en una cantidad que está en exceso molar respecto a los sustituyentes ácidos en el polímero de a dispersión.

Entre otros ejemplos de materiales de matriz, cargas, o diluyentes se incluyen dextrosa, azúcar comprimible, lactosa hidratada, almidón de maíz, anhídrido silícico, polisacáridos, dextratos, dextrina, dextrosa, carbonato cálcico, sulfato cálcico, poloxámeros y poli(óxido de etileno).

Otro excipiente opcional es un aglutinante tal como metil-celulosa, carboximetil-celulosa, hidroxipropil-celulosa, hidroxiporpil-metil-celulosa, polivinilpirrolidona, poli(alcohol vinílico) o almidón.

Entre los ejemplos de agentes de formación de complejos con fármacos o solubilizantes, se incluyen polietilenglicoles, cafeína, xanteno, ácido gentísico y ciclodextrinas.

Entre los ejemplos de lubricantes se incluyen estearato cálcico, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, aceite vegetal hidrogenado, aceite mineral ligero, estearato magnésico, aceite mineral, polietilenglicol, benzoato sódico, lauril-sulfato sódico, estearil-fumarato sódico, ácido esteárico, talco y estearato de cinc.

Entre los ejemplos de deslizantes se incluyen dióxido de silicio, talco y almidón de maíz.

La composición de inhibidor de la PTEC se puede formar de acuerdo con cualquier método convencional. En una realización, la composición se forma mezclando la dispersión sólida amorfa y excipientes opcionales usando procedimientos conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, (18th Edition (1990)). Entre los ejemplos de equipos de mezcla se incluyen mezcladores en V, de lecho fluidizado y mezcladores de tipo "V".

En otra realización, la composición se granula. Métodos de ejemplo son granulación por vía húmeda y granulación por vía seca. La dispersión sólida amorfa se puede granular, con o sin la adición de otros excipientes opcionales. Por ejemplo, la dispersión sólida amorfa, un disgregante, y un porosigen se pueden granular por medios mecánicos, por ejemplo, compactación con rodillo o "preformado" seguido de trituración para formar gránulos. Típicamente, los gránulos tienen mejores propiedades de fluido, manejo, mezcla y compresión respecto a los materiales no granulados. También se pueden usar técnicas de granulación por vía húmeda, con la condición de que los disolventes y el procedimiento seleccionado no alteren las propiedades de la dispersión sólida amorfa. Cuando se usa la granulación por vía húmeda, el líquido de granulación típicamente se elimina de los gránulos durante o después del procedimiento de granulación. Los gránulos así formados típicamente tienen un diámetro medio en el intervalo de 50 μm a 1000 μm, preferiblemente de 50 μm a aproximadamente 800 μm, aunque se pueden usar gránulos fuera de este intervalo. Se pueden obtener mejores propiedades de humectación, disgregación, dispersión y disolución por inclusión de otros excipientes antes descritos.

En otra realización, la composición de inhibidor de la PTEC comprende la dispersión sólida amorfa revestida con un revestimiento protector. El revestimiento no es ácido y separa sustancialmente la dispersión sólida amorfa del inhibidor de la HMG-CoA-reductasa. Preferiblemente, el material de revestimiento es soluble en agua o dispersable en el entorno de uso. Entre los ejemplos de materiales de revestimiento se incluyen azúcares, tales como glucosa, sacarosa, xilitol, fructosa, lactosa, manitol, sorbitol, y maltitol; polímeros celulósicos, tales como etil-celulosa, metil-celulosa, hidroxietil-celulosa, hidroxipropil-celulosa, e hidroxipropilmetil-celulosa; polímeros no celulósicos tales como polietilenglicol, poli(óxido de etileno), polipropilenglicol, copolímeros de polietileno-polipropilenglicol (poloxámeros), polivinilpirrolidona, almidón, dextrano, dextrina, polidextrosa, polialquenos, poliéteres, poli(alcohol

vinílicos), poli(haluros de vinilo), poli(éteres vinílicos); ceras, tales como cera sintética, cera microcristalina, cera de parafina, cera de carnauba, y cera de abeja; y glicéridos, tales como monooleato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, derivados de aceite de ricino polietoxilados, mono, di y tribehenatos de glicerilo, aceites vegetales hidrogenados, tripalmitato de glicerilo, triestearato de glicerilo. También se pueden usar mezclas de materiales de revestimiento. Entre los materiales de revestimiento preferidos se incluyen polímeros de celulosa tales como hidroxil-etil-celulosa, hidroxipropil-celulosa, e hidroxipropil-metil-celulosa; polímeros no celulósicos tales como polietilenglicol, poli(óxido de etileno), poloxámeros, y polivinilpirrolidona; y sus mezclas.

La dispersión sólida amorfa se puede revestir usando cualquier método conocido en la técnica, incluyendo procedimientos de revestimiento en solución y revestimiento con fundido caliente. En los procedimientos de revestimiento en solución, el revestimiento se prepara formando primero una solución o suspensión que comprende el excipiente de revestimiento, un líquido (por ejemplo, un disolvente) y aditivos de revestimiento opcionales. Los materiales de revestimiento pueden estar completamente disueltos en el líquido, o sólo dispersos en el líquido en forma de emulsión o suspensión, o de alguna forma entre éstas. Las dispersiones de látex son un ejemplo específico de una emulsión o suspensión que puede ser útil como solución de revestimiento. El líquido usado para la solución debe ser inerte en el sentido de que no reaccione con o degrade el fármaco, y que sea farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente, el líquido es volátil. Por "volátil" se entiende que el material tiene un punto de ebullición menor que aproximadamente 150°C a presión ambiente, aunque se pueden usar pequeñas cantidades de líquidos con puntos de ebullición mayores y obtener todavía resultados aceptables.

Entre los ejemplos de líquidos adecuados para usar en el revestimiento de la dispersión sólida amorfa, se incluyen alcoholes, tales como metanol, etanol, isómeros de propanol e isómeros de butanol; cetonas, tales como acetona, metil-etil-cetona y metil-isobutil-cetona; hidrocarburos, tales como pentano, hexano, heptano, ciclohexano, metilciclohexano, octano y aceite mineral; éteres tales como metil-terc-butil-éter, éter etílico y monoetil-éter de etilenglicol; clorocarbonos, tales como cloroformo, dicloruro de metileno y dicloruro de etileno; tetrahidrofurano; dimetilsulfóxido; N-metilpirrolidona; acetonitrilo; agua; y sus mezclas.

La formulación de revestimiento con frecuencia incluye aditivos para facilitar la aplicación o mejorar la durabilidad o estabilidad del revestimiento. Preferiblemente, cualquier aditivo de revestimiento usado no es ácido. Entre los ejemplos de aditivos de revestimiento se incluyen plastificantes, tales como aceites minerales, vaselina, alcoholes de lanolina, polietilenglicol, polipropilenglicol, sorbitol, y trietanolamina; formadores de poros, tales como polietilenglicol, polivinilpirrolidona, poli(óxido de etileno), hidroxietil-celulosa e hidroxipropilmetil-celulosa; y deslizantes, tales como dióxido de silicio coloidal, talco y almidón de maíz.

El revestimiento se puede formar sobre la dispersión sólida amorfa poniendo en contacto la dispersión con la formulación de revestimiento usando un equipo de revestimiento patrón, tal como máquinas de revestimiento de lecho fluidizado (por ejemplo, máquinas de revestimiento Würster o máquinas de revestimiento de pulverización superior, disponibles en Glatt Air Technologies, Inc. of Ramsey, New Jersey y en Niro Pharma Systems of Bubendorf, Suiza) y granuladoras rotatorias (por ejemplo, CF-Granulator, disponible en Freund Corp.). En algunos casos, la dispersión sólida amorfa se granula antes de revestir con el revestimiento no ácido.

En un método, se usa un sistema de lecho fluidizado Würster. En este sistema, se pone una división cilíndrica (la columna Würster) dentro de un recipiente de producto cónico en el aparato. El aire pasa por una placa de distribución situada en la parte inferior del recipiente del producto para fluidizar la dispersión sólida amorfa, con la mayor parte del aire que se mueve hacia arriba pasando por la columna Würster. Las partículas de dispersión sólida amorfa son atraídas a la columna Würster, que está equipada con una tobera de atomización que pulveriza la formulación de revestimiento hacia arriba. Las partículas de dispersión sólida amorfa son revestidas cuando pasan por la columna Würster, siendo eliminado el líquido cuando las partículas de dispersión salen de la columna.

Alternativamente, se puede usar un método de pulverización superior para aplicar el revestimiento. En este método, la formulación de revestimiento se pulveriza hacia abajo sobre las partículas de dispersión fluidizada. El líquido se evapora de las partículas de dispersión revestidas, y las partículas de dispersión revestidas son refluidizadas en el aparato. El revestimiento continua hasta que se alcanza el grosor de revestimiento deseado. En general, se prefiere que el revestimiento sea de al menos 1 μm de grosor, preferiblemente al menos 5 μm de grosor, y más preferiblemente al menos 10 μm de grosor.

En otro método, el revestimiento se aplica a la dispersión sólida amorfa usando una técnica de granulación por vía húmeda. En este método, el material de revestimiento se disuelve o suspende primero en un fluido de granulación. Después, esta mezcla de granulación se pulveriza sobre o mezcla con la dispersión sólida amorfa, dando como resultado una capa fina de material de revestimiento en la superficie exterior de los gránulos resultantes. El fluido de granulación se elimina de los gránulos en una etapa de secado posterior.

El revestimiento también se puede aplicar usando una técnica de revestimiento con fundido caliente. En este método, primero se funden los excipientes y aditivos de revestimiento y después se pulverizan sobre las partículas de dispersión. Típicamente, el revestimiento con fundido caliente se aplica en un lecho fluidizado equipado con una disposición de pulverización superior.

Otro método para aplicar un revestimiento con fundido caliente a las partículas de dispersión sólida amorfa, es usar un método de fusión-coagulación modificado. En este método, las partículas de dispersión se suspenden en los excipiente de revestimiento fundidos, siendo el punto de fusión de la dispersión mayor que el punto de fusión de los excipientes de revestimiento. Después esta suspensión forma gotas que comprenden partículas de dispersión sustancialmente rodeadas por los excipientes de revestimiento. Las gotas típicamente se forman por el uso de un atomizador, tal como un atomizador rotatorio o de disco giratorio. Después las gotas se enfrían para coagular los excipientes de revestimiento, formando la dispersión revestida.

El revestimiento también se puede aplicar en un granulador rotatorio. En dichos dispositivos, discos horizontales giran a gran velocidad, formando una "cuerda" rotatoria de partículas de dispersión en las paredes del recipiente. El revestimiento se pulveriza sobre esta cuerda, revistiendo la dispersión sólida amorfa. Esta técnica se puede usar con soluciones de revestimiento basadas en fundido caliente y líquido.

La composición de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa comprende el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa y excipientes opcionales, dependiendo de la forma de dosificación que se va a preparar. La cantidad de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa puede variar de acuerdo con la dosis deseada de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa. Preferiblemente, el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa es cristalino. La composición de inhibidor de la HMG-CoA-

reductasa preferiblemente estabiliza el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa, particularmente de la degradación debido a la presencia de materiales ácidos en la forma de dosificación o entorno de tratamiento, así como protege al inhibidor de la HMG-CoA-reductasa de la descomposición fotoquímica durante el almacenamiento.

En una realización preferida, la composición de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa comprende un agente estabilizante. El agente estabilizante estabiliza el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa reduciendo la degradación catalizada por ácido. El agente de estabilización puede ser una sal inorgánica básica farmacéuticamente aceptable. Entre las sales de ejemplo se incluyen: sales de calcio, tales como carbonato cálcico e hidróxido cálcico; sales de magnesio, tales como carbonato magnésico, hidróxido magnésico, óxido magnésico, silicato magnésico, aluminato magnésico e hidróxido de aluminio y magnesio; sales de litio, tales como hidróxido de litio y compuestos de litio similares; u otras sales igualmente adecuadas de metales alcalino-térreos. Las sales básicas inorgánicas de calcio, litio o magnesio se pueden usar en una relación en peso en el intervalo entre aproximadamente 0,1 a 1, y aproximadamente 50 a 1 de compuesto de sal a ingrediente activo.

Un agente estabilizante preferido es el carbonato cálcico. Los autores de la invención han observado que el tamaño de las partículas de carbonato cálcico está relacionado con la eficacia del carbonato cálcico como agente estabilizante, dando como resultado mejor rendimiento el tamaño de partículas más pequeño como agente estabilizante. Las clases de carbonato cálcico preferidas son clases de carbonato cálcico precipitado que tiene un tamaño de partículas menor que aproximadamente diez micrómetros (μm). Entre los ejemplos de clases de carbonato cálcico precipitado se incluyen Vicality Medium PCC y Vicality Heavy PCC disponibles en Specialty Minerals, Pre-carb 15 disponible en Mutchler, y PCC-250 disponible en Particle Dynamics.

La composición de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa también puede incluir, además de una sal de metal o metal alcalino-térreo estabilizante, excipientes adicionales que son conocidos como agentes adecuados en la técnica, que comprenden combinaciones y concentraciones como se describe con más detalle a continuación. En una realización preferida, la composición de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa contiene materiales adicionales convencionales adecuados para la formación de un comprimido. Entre dichos excipientes se incluyen un diluyente, aglutinante, y disgregante. También se pueden incorporar antioxidantes en la composición de inhibidor de la HMG-

CoA-reductasa para evitar cualquier oxidación del compuesto fármaco. Por ejemplo, antioxidantes que se podrían usar son hidroxianisol butilado, ascorbato sódico, hidroxitolueno butilado, metabisulfito sódico, ácido málico, ácido cítrico y ácido ascórbico.

En una composición de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa, la composición comprende un agente estabilizante, diluyente, disgregante, y tensioactivo. Se ha encontrado que el excipiente básico, el carbonato cálcico, estabiliza químicamente los inhibidores de la HMG-CoA-reductasa, tales como la atorvastatina cálcica. Se aplican celulosa microcristalina y lactosa hidratada como diluyentes adecuados. La croscarmelosa sódica está presente como un disgregante. El detergente no iónico Tween 80 se usa como un tensioactivo. La composición también contiene hidroxipropil-celulosa como aglutinante seleccionado de entre varias sustancias aplicables tales como, por ejemplo, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, poli(alcohol vinílico), hidroximetil-celulosa o hidroxipropilmetil-celulosa. Como antioxidantes, se pueden incorporan opcionalmente en la composición reactivos tales como hidroxianisol butilado, ascorbato sódico, ácido ascórbico u otros. Se puede seleccionar estearato magnésico de un grupo que incluye otras sustancias tales como ácido esteárico, ácido palmítico, talco o compuestos lubricantes similares.

Se pueden incluir opcionalmente otros ingredientes posibles y complementarios tales como conservantes, desecantes, deslizantes, o colorantes conocidos como convencionales por los expertos en la técnica, en la composición de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa.

En un aspecto, la composición de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa comprende los siguientes intervalos de concentraciones de los ingredientes en peso: el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa está en el intervalo de aproximadamente 1% a aproximadamente 50%; carbonato cálcico de aproximadamente 5% a aproximadamente 75%; celulosa microcristalina de aproximadamente 5% a aproximadamente 75%; lactosa hidratada de aproximadamente 1% a aproximadamente 80%; croscarmelosa sódica de aproximadamente 1% a aproximadamente 15%; hidroxipropil-celulosa de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 6%; Tween 80 de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 4%; estearato magnésico de aproximadamente 0,25% a aproximadamente 2%; y ascorbato sódico de aproximadamente 0,0% a aproximadamente 3%.

Una composición de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa más preferida comprende las siguientes concentraciones aproximadas de los ingredientes en

peso: aproximadamente 13,9% en peso del inhibidor de la HMG-CoA-reductasa el trihidrato de atorvastatina hemicálcica; aproximadamente 42,4% en peso de carbonato cálcico; aproximadamente 17,7% en peso de celulosa microcristalina; aproximadamente 19,2% en peso de almidón pregelatinizado; aproximadamente 2,5% en peso de hidroxipropil-celulosa; y aproximadamente 0,5% en peso de Tween 80.

La composición de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa se puede formar por cualquier método convencional para combinar el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa y los excipientes. Entre los métodos de ejemplo se incluyen granulación por vía húmeda y seca. Si se usa granulación por vía húmeda, preferiblemente se incluye un agente estabilizante tal como carbonato cálcico para mantener la degradación química del inhibidor de la HMG-CoA-reductasa en un nivel aceptable.

Un método de ejemplo para formar la composición de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa comprende (a) triturar un exceso del fármaco, (b) disolver al menos un aditivo aglutinante en solución acuosa de tensioactivo; (c) mezclar el fármaco triturado con al menos un aditivo estabilizante del fármaco y al menos un aditivo diluyente, con el aditivo estabilizante del fármaco y la mitad de un aditivo disgregante en un recipiente de mezcla rotatorio equipado con un dispositivo de corte; (d) granular la mezcla de ingredientes de fármaco mezclada de la etapa (c) con la solución de tensioactivo/aglutinante de la etapa (b) en incrementos graduales en el recipiente de mezcla equipado con el dispositivo de corte; (e) secar la mezcla de fármaco granulada toda la noche a aproximadamente 50°C; (f) tamizar la mezcla de fármaco granulado y seco; (g) mezclar en el tambor giratorio la mezcla de fármaco tamizada con la cantidad restante del aditivo disgregante; (h) mezclar por separado una parte alícuota de la mezcla de fármaco de la etapa (g) con estearato magnésico, tamizarla, y devolverla a la mezcla de fármaco de la etapa (g) y mezclar en el tambor giratorio la mezcla de fármaco entera.

En otra realización, la composición de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa comprende el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa revestido con un revestimiento protector. En esta realización, cristales de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa o gránulos que comprenden el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa y excipientes opcionales se revisten con un revestimiento protector. Los mismos revestimientos protectores y métodos de revestimiento descritos antes para aplicar un revestimiento protector a la dispersión sólida amorfa, se pueden usar para revestir el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa.

La forma de dosificación unitaria se forma combinando la composición de inhibidor de la PTEC con la composición de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa de modo que la dispersión sólida amorfa y el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa estén sustancialmente separados en la forma de dosificación.

En una realización, la composición de inhibidor de la PTEC y la composición de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa se mezclan entre sí y después se comprimen para formar la forma de dosificación, tal como comprimidos, comprimidos oblongos o píldoras. Se puede usar prácticamente cualquier procedimiento para mezclar las composiciones, con la condición de que la dispersión sólida amorfa y el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa permanezcan sustancialmente separados en la forma de dosificación. Por ejemplo, las composiciones se pueden mezclar en mezcladores giratorios, mezcladores inmóviles, mezcladores planetarios, y mezcladores en V, todos conocidas en la técnica.

Las formas de dosificación comprimidas se pueden formar usando cualquiera de una amplia variedad de procedimientos usados en la fabricación de formas de dosificación farmacéutica. Entre los ejemplos se incluyen prensas de monopunzón, prensas de comprimidos rotatorias, y prensas de comprimidos rotatorias de multicapas, todas conocidas en la técnica. Véase Remington's *Pharmaceutical Sciences* (18th *Edition*, 1990). La forma de dosificación comprimida puede ser de cualquier forma, incluyendo redonda, ovalada, oblonga, cilíndrica, o triangular. Las superficies superior e inferior de la forma de dosificación comprimida pueden ser planas, redondas, cóncavas o convexas.

Cuando se forma por compresión, la forma de dosificación preferiblemente tiene una "resistencia" de al menos 5 kilopondios (kP)/cm^2, y más preferiblemente al menos 7 kP/cm^2. Aquí, "resistencia" es la fuerza de rotura, también conocida como "dureza" del comprimido, necesaria para romper un comprimido formado a partir de los materiales, dividido entre el área de la sección transversal máxima del comprimido normal a esta fuerza. La fuerza de rotura se puede medir usando un medidor de dureza de comprimidos Schleuniger, modelo 6D. Para alcanzar la resistencia deseada, la mezcla de la composición de inhibidor de la PTEC y composición de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa, se debe comprimir con suficiente fuerza mientras se forma la forma de dosificación, mientras que se asegura que la dispersión sólida amorfa y el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa permanecen sustancialmente separados en la forma de dosificación. La fuerza de compresión necesaria

para lograr esta resistencia dependerá del tamaño del comprimido, pero en general será mayor que aproximadamente 5 kP/cm^2. La friabilidad es una medida conocida de la resistencia de una forma de dosificación a la abrasión superficial, que mide la pérdida de peso en porcentaje después de someter la forma de dosificación a un procedimiento de agitación patrón. Se considera que valores de friabilidad de 0,8 a 1,0% constituyen el límite superior de aceptabilidad. Las formas de dosificación que tienen una resistencia mayor que 5 kP/cm^2 en general son muy robustas, y tienen una friabilidad menor que 0,5%, preferiblemente menor que 0,1%.

En algunas realizaciones, la forma de dosificación unitaria también comprende una capa de separación que separa físicamente la composición de inhibidor de la PTEC de la composición de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa. La capa de separación preferiblemente no es ácida. Entre los ejemplos de materiales adecuados para usar en la capa de separación se incluyen los listados antes como adecuados para usar en la formación de un revestimiento protector alrededor de la dispersión sólida amorfa.

En una realización, la forma de dosificación unitaria comprende una primera granulación que comprende la dispersión sólida amorfa del inhibidor de la PTEC y el polímero ácido potenciador de la concentración mezclado con una segunda granulación que comprende el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa, mostrado esquemáticamente como forma de dosificación 50 en la Figura 5. Aquí, la granulación del inhibidor de la PTEC 52 se mezcla con la granulación del inhibidor de la HMG-CoA-reductasa 54 y después se comprime en la forma de dosificación unitaria.

El siguiente procedimiento se puede usar para formar dicha forma de dosificación unitaria comprimida. Primero, se preparan los gránulos de la composición de inhibidor de la PTEC. Por ejemplo, se puede preparar una dispersión sólida amorfa que contiene aproximadamente 25% en peso del inhibidor de la PTEC 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 en un polímero potenciador de la concentración, tal como acetato-succinato de hidroxipropilmetil-celulosa (HPMCAS), por un procedimiento de secado por pulverización. Después, se pueden mezclar aproximadamente 60,15% en peso de dispersión sólida amorfa, y aproximadamente 14,79% en peso de celulosa microcristalina, y aproximadamente 10,03% en peso de crospovidona durante 15 minutos, por ejemplo, en un mezclador en V. Después, se añade aproximadamente 0,25% en peso de estearato magnésico

y la mezcla se mezcla durante otros 5 minutos. Después la mezcla se puede densificar usando un compactador de rodillo. Después se puede reducir el tamaño de los comprimidos por trituración. Después, se añade aproximadamente 14,78% en peso de fosfato cálcico dibásico anhidro y se mezcla durante aproximadamente 5 minutos en un mezclador en V, formando los gránulos de la composición de inhibidor de la PTEC con un tamaño medio de partículas de aproximadamente 140 μm.

Después, se preparan los gránulos de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa. Por ejemplo, aproximadamente 13,9% en peso del inhibidor de la HMG-CoA-reductasa trihidrato de atorvastatina hemicálcica; aproximadamente 42,4% en peso de carbonato cálcico; aproximadamente 17,7% en peso de celulosa microcristalina; y aproximadamente 19,2% en peso de almidón pregelatinizado, se pueden fluidizar en un granulador de lecho fluidizado. Después, se pulveriza una solución acuosa que contiene aproximadamente 2,5% en peso de hidroxipropil-celulosa y aproximadamente 0,5% en peso de Tween 80, en el lecho para formar los gránulos. Después, los gránulos se secan en el lecho para eliminar el agua de granulación. Después se puede reducir el tamaño de los gránulos por trituración para formar gránulos con un tamaño medio de los gránulos de aproximadamente 110 μm.

Para formar una forma de dosificación unitaria que comprende 60 mgA del inhibidor de la PTEC y 40 mgA del inhibidor de la HMG-CoA-reductasa, se mezclan 399 mg de gránulos del inhibidor de la PTEC y 313 mg de gránulos del inhibidor de la HMG-CoA-reductasa en un mezclador en V durante 10 minutos. Después, se añaden 1,8 mg de lubricante estearato magnésico a la mezcla, y se mezcla durante 5 minutos adicionales. Después se forman los comprimidos que contienen 713,78 mg de material usando un troquel ovalado modificado de 0,8385 cm por 1,6772 cm. La compresión a 20 kN da como resultado un comprimido con una dureza de 8,2 kP. Basándose en el área de la sección transversal de 1,1 cm^2, esto corresponde a una resistencia del comprimido de 7,5 kP/cm^2.

Alternativamente, la mezcla de las dos composiciones antes descrita se puede cargar en una cápsula, tal como una cápsula de gelatina dura o blanda o una cápsula hecha de algún otro material, por ejemplo, almidón, para formar la forma de dosificación unitaria.

En otra realización, la forma de dosificación unitaria se puede formar por el siguiente procedimiento. Primero, se puede mezclar el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa con excipientes y granular usando una técnica de granulación

por vía seca o húmeda para formar gránulos de la composición de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa. Después, los gránulos de la composición de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa se pueden mezclar con la dispersión sólida amorfa que comprende el inhibidor de la PTEC y el polímero ácido potenciador de la concentración y excipientes opcionales, y granular la mezcla resultante usando técnicas de granulación por vía seca o húmeda. Después, los gránulos resultantes que comprenden la composición de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa y la composición de inhibidor de la PTEC, se pueden comprimir en un comprimido, comprimido oblongo o píldora, o los gránulos se pueden cargar en una cápsula, tal como una cápsula de gelatina dura o blanda.

En otra realización, la forma de dosificación unitaria se puede formar por el siguiente procedimiento. Primero, la dispersión sólida amorfa que comprende el inhibidor de la PTEC y el polímero ácido potenciador de la concentración se puede mezclar con excipientes opcionales y granular usando una técnica de granulación por vía seca o húmeda para formar gránulos de la composición de inhibidor de la PTEC. Después los gránulos de la composición de inhibidor de la PTEC se pueden mezclar con el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa y excipientes opcionales y la mezcla resultante granular usando técnicas de granulación por vía seca o húmeda. Después, los gránulos resultantes que comprenden la composición de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa y la composición de inhibidor de la PTEC se pueden comprimir en un comprimido, comprimido oblongo o píldora, o los gránulos se pueden cargar en una cápsula tal como una cápsula de gelatina dura o blanda.

En otra realización, la forma de dosificación unitaria se puede formar por el siguiente procedimiento. Primero, la composición de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa se puede comprimir en un comprimido, comprimido oblongo o píldora. Después, el comprimido, comprimido oblongo o píldora resultante se puede poner en una cápsula junto con la composición de inhibidor de la PTEC. Alternativamente, se puede comprimir primero la composición de inhibidor de la PTEC en un comprimido, comprimido oblongo o píldora. Después, se puede poner el comprimido, comprimido oblongo o píldora resultante en una cápsula junto con la composición de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa.

En otra realización, la forma de dosificación unitaria se puede formar por el siguiente procedimiento. Primero, se puede formar la composición de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa en multipartículas usando procedimientos conocidos en la técnica, tales como por esferización por extrusión, peletización criogénica, secado por pulverización o fusión y coagulación. Véase, por

ejemplo, Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition (2000). Después, las micropartículas resultantes se pueden poner en una cápsula junto con la composición de inhibidor de la PTEC. Alternativamente, la composición de inhibidor de la PTEC se puede formar primero en multipartículas y ponerlas en una cápsula junto con la composición de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa. En otro método, la composición de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa se puede formar en multipartículas y la composición de inhibidor de la PTEC se puede formar en multipartículas, que después se mezclan y se ponen en una cápsula.

En otra realización, la forma de dosificación unitaria está en forma de un *kit*. El *kit* comprende dos composiciones separadas: (1) una que contiene la dispersión sólida amorfa que comprenden un inhibidor de la PTEC y un polímero ácido potenciador de la concentración, y (2) uno que contiene el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa. El *kit* se diseña de modo que el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa y la dispersión sólida amorfa están sustancialmente separados. El *kit* incluye un medio para contener las composiciones separadas tal como un envase dividido, tal como una botella, saquito, caja, bolsa u otro envase conocido en la técnica, o un sobre dividido con papel; sin embargo, las composiciones separadas también pueden estar contenidas en un solo envase sin dividir. Un ejemplo de este tipo de *kit* es un envase blister en el que cada blister individual contiene dos (o más) comprimidos, uno (o más) comprimido(s) que comprende la composición de inhibidor de la PTEC, y el segundo (o más) comprimido(s) que comprende la composición de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa. En una realización, la composición de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa está en forma de un comprimido. En otra realización, la composición de inhibidor de la PTEC está en forma de un comprimido. En otra realización, la composición de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa está en forma de multipartículas. En otra realización, la composición de inhibidor de la PTEC está en forma de multipartículas. Típicamente, el *kit* incluye instrucciones para administrar los componentes por separado.

Por lo tanto, en una realización, la forma de dosificación unitaria comprende un *kit*, comprendiendo el *kit* (1) una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la PTEC en una composición de inhibidor de la PTEC; (2) una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la HMG-CoA-reductasa en una composición de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa; y (3) un envase para contener la composición de inhibidor de la PTEC y la composición de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa.

Un ejemplo de dicho *kit*, al que se ha aludido antes, es el llamado envase blister. Los envases blister son conocidos en la industria del envasado y se usan ampliamente para el envasado de formas de dosificación farmacéutica unitaria tales como comprimidos, cápsulas y similares. En general, los envases blister constan de una lámina de material relativamente rígido cubierto con una hoja de un material plástico preferiblemente transparente. Durante el procedimiento de envasado se forman huecos en la hoja de plástico. Los huecos tienen el tamaño y forma de los comprimidos o cápsulas que se van a envasar. Después, los comprimidos o cápsulas se ponen en los huecos y la lámina de material relativamente rígido se sella contra la hoja de plástico en la cara de la hoja que es la contraria a la dirección en la que se formaron los huecos. Como resultado, los comprimidos o cápsulas se sellan en los huecos entre la hoja de plástico y la lámina. Preferiblemente, la resistencia de la lámina es tal que los comprimidos o cápsulas se pueden sacar del envase blister manualmente aplicando presión sobre los huecos de modo que se forma una abertura en la lámina en el sitio del hueco. El(los) comprimido(s) o cápsula(s) se puede(n) sacar por dicha abertura.

Puede ser conveniente proporcionar una ayuda para recordar en el *kit*, por ejemplo, en forma de números al lado de los comprimidos o cápsulas de modo que los número se corresponden con los días del régimen durante los cuales se deben ingerir los comprimidos o cápsulas especificados. Otro ejemplo de dicha ayuda para recordar es un calendario impreso en la tarjeta, por ejemplo, como sigue "Primera semana, Lunes, Martes, ...etc...Segunda semana, Lunes, Martes, ...", etc. Otras variaciones de ayudas para recordar serán fácilmente evidentes.

REVESTIMIENTOS

Opcionalmente, la forma de dosificación unitaria se puede revestir con un revestimiento convencional conocido en la técnica. Los revestimientos se pueden usar para enmascarar el sabor, mejorar el aspecto, facilitar el tragar la forma de dosificación, o retrasar, mantener o controlar de otra forma la liberación del fármaco de la forma de dosificación. Dichos revestimientos se pueden fabricar por cualquier medio convencional incluyendo revestimiento en lecho fluidizado, revestimiento por pulverización, revestimiento en cuba y revestimiento de polvo, usando disolvente acuosos u orgánicos. Entre los ejemplos de materiales de revestimiento adecuados se incluyen sacarosa, maltitol, acetato de celulosa, etil-celulosa, metil-celulosa, carboximetil-celulosa sódica, hidroxietil-celulosa, hidroxipropil-celulosa, hidroxipropilmetil-celulosa,

polimetacrilatos, poliacrilatos, poli(alcohol vinílico) polivinilpirrolidona, alcohol cetílico, gelatina, maltodextrina, cera de parafina, cera microcristalina, y cera de carnauba. También se pueden usar mezclas de polímeros. Entre los revestimientos preferidos se incluyen las formulaciones de revestimiento acuoso comercial Surelease® y Opadry® disponibles en Colorcon Inc. (West Point, Pensilvania).

En algunos casos, para evitar baja tolerancia o evitar la degradación, es conveniente que los fármacos en la forma de dosificación unitaria no sean liberados al estómago. En estos casos, la forma de dosificación también se puede revestir con una o más composiciones de revestimiento sensibles al pH, normalmente denominadas en las técnicas farmacéuticas revestimientos "entéricos", por procedimientos convencionales con el fin de retrasar la liberación de fármaco hasta que llegue al duodeno o intestino delgado. Entre los polímeros sensibles al pH adecuados como revestimientos entéricos se incluyen los que son relativamente insolubles e impermeables al pH del estómago, pero que son más solubles o disgregables o permeables al pH del duodeno e intestino delgado. Entre dichos polímeros sensibles al pH se incluyen poliacrilamidas, derivados de ftalato, tales como ftalato ácido de carbohidratos, acetato-ftalato de amilosa, acetato-ftalato de celulosa (CAP), otros éster-ftalatos de celulosa, éter-ftalatos de celulosa, ftalato de hidroxipropil-celulosa (HPCP), ftalato de hidroxipropiletil-celulosa (HPECP), ftalato de hidroxipropilmetil-celulosa (HPMCP), HPMCAS, ftalato de metil-celulosa (MCP), poli(acetato-ftalato de vinilo) (PVAcP), poli(acetato-hidrógeno-ftalato de vinilo), CAP de sodio, ftalato ácido de almidón, acetato-trimelitato de celulosa (CAT), copolímero de estireno-ácido maleico-ftalato de dibutilo, copolímero de estireno-ácido maleico/poli(acetato-ftalato de vinilo), copolímeros de estireno y ácido maleico, derivados de poli(ácido acrílico) tales como copolímeros de ácido acrílico y éster acrílico, poli(ácido metacrílico) y sus ésteres, copolímeros de poli(ácido acrílico y metacrílico), goma de laca y copolímeros de acetato de vinilo y ácido crotónico.

Un grupo preferido de polímeros sensibles al pH incluye CAP, PVAcP, HPMCP, HPMCAS, copolímeros acrílicos aniónicos de ácido metacrílico y metacrilato de metilo, y copolímeros de ácido acrílico y al menos un éster de ácido acrílico.

Para aplicar el revestimiento sensible al pH a la forma de dosificación, el polímero sensible al pH primero se disuelve o suspende en un disolvente adecuado para formar una solución de revestimiento. Entre los disolventes

útiles para este propósito se incluyen cetonas, tales como acetona; alcoholes, tales como metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol n-propílico, y los diferentes isómeros del butanol; hidrocarburos clorados, tales como cloruro de metileno; agua; y mezclas de estos disolventes. El polímero también se puede suspender en un disolvente. La solución de revestimiento también puede comprender un látex de polímero sensible al pH suspendido en una solución acuosa.

La solución de revestimiento también puede contener uno o más plastificantes, tales como polietilenglicoles, citrato de trietilo, propilenglicoles, ftalato de dietilo, ftalato de dibutilo, aceite de ricino, triacetina y otros conocidos en la técnica. La solución de revestimiento también puede contener uno o más emulsionantes, tales como polisorbato 80. El revestimiento se lleva a cabo de una forma convencional, típicamente por inmersión, revestimiento por pulverización, o revestimiento en cuba.

La solución de revestimiento también puede contener una base o tampón, tal como las discutidas antes. El uso de una base o tampón asegurará que el pH de la solución de revestimiento no sea tan bajo como para aumentar la degradación química del inhibidor de la HMG-CoA-reductasa. También se puede usar una base o tampón para minimizar la reacción de la formulación de revestimiento con otros excipientes en la forma de dosificación.

Las formas de dosificación unitarias de la presente invención se pueden usar para tratar cualquier estado, que está sometido a tratamiento por administración de un inhibidor de la PTEC y un inhibidor de la HMG-CoA-reductasa, como se describe en la solicitud de patente de EE.UU. en tramitación junto con la presente nº 2002/0035125A1, concedida a varios concesionarios. Cuya descripción se incorpora en la presente memoria como referencia.

En un aspecto, las formas de dosificación unitarias de la presente invención se usan para el tratamiento antiaterosclerótico.

En otro aspecto, las formas de dosificación unitarias de la presente invención se usan para retrasar y/o parar el desarrollo de placas ateroscleróticas.

En otro aspecto, las formas de dosificación unitarias de la presente invención se usan para retrasar el desarrollo de placas ateroscleróticas en arterias coronarias.

En otro aspecto, las formas de dosificación unitarias de la presente invención se usan para retrasar el desarrollo de placas ateroscleróticas en arterias carótidas.

En otro aspecto, las formas de dosificación unitarias de la presente invención se usan para retrasar el desarrollo de placas ateroscleróticas en el sistema arterial periférico .

En otro aspecto, las formas de dosificación unitarias de la presente invención se usan para tratar la aterosclerosis, y producir la regresión de las placas ateroscleróticas.

En otro aspecto, las formas de dosificación unitarias de la presente invención se usan para la regresión de las placas ateroscleróticas en las arterias coronarias.

En otro aspecto, las formas de dosificación unitarias de la presente invención se usan para la regresión de placas ateroscleróticas en las arterias carótidas.

En otro aspecto, las formas de dosificación unitarias de la presente invención se usan para la regresión de placas ateroscleróticas en el sistema arterial periférico.

En otro aspecto, las formas de dosificación unitarias de la presente invención se usan para el tratamiento de aumento de HDL y tratamiento antihiperlipidémico (incluyendo disminución de LDL).

En otro aspecto, las formas de dosificación unitarias de la presente invención se usan para el tratamiento antianginas.

En otro aspecto, las formas de dosificación unitarias de la presente invención se usan para el control del riesgo cardiaco.

Otras características y realizaciones de la invención serán evidentes a partir de los siguientes ejemplos, que se dan para ilustrar la invención más que para limitar su alcance pretendido.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

Se formaron una granulación del inhibidor de la HMG-CoA-reductasa atorvastatina y una granulación de una dispersión sólida amorfa que contenía un inhibidor de la PTEC y un polímero potenciador de la concentración, cada una por separado. Se combinaron las dos granulaciones y se almacenaron a 50°C y 75% de humedad relativa durante 3 semanas. Se midió la estabilidad de la atorvastatina y se encontró que había mejorado respecto a una composición testigo.

Se usó el siguiente procedimiento para formar una dispersión secada por pulverización que contenía 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) al 25% en peso y acetato-succinato de hidroxipropilmetil-celulosa al 75% en peso (clase granular media disponible en Shin Etsu, situado en Japón) (denominado en la presente memoria "HPMCAS-MG"). Primero, se formó una solución de pulverización que contenía 25 g de torcetrapib, 75 g de HPMCAS-MG, y 900 g de acetona. La solución de pulverización se bombeó usando una bomba de alta presión (bomba de engranajes de alta presión Zenith Z-Drive 2000) para secar por pulverización (secadora por pulverización Niro type XP Portable, con un recipiente de procedimiento de alimentación líquida [PSD-1]) equipado con un atomizador de presión (Spraying Systems Pressure Nozzle and Body (SK 79-16)). La secadora PSD-1 estaba equipada con una extensión de cámara de 22,86 cm. La secadora por pulverización también estaba equipada con una placa difusora que tenía un área abierta de 1%. La tobera asentaba el flujo en la placa difusora durante la operación. La solución de pulverización se bombeó a la secadora por pulverización aproximadamente a 185 g/min, con una presión de atomización de aproximadamente 19,6 kg/cm^2. El gas de secado (nitrógeno) se hizo circular por la placa difusora con una temperatura de entrada de aproximadamente 98°C. El disolvente evaporado y el gas de secado húmedo salían de la secadora por pulverización a una temperatura de 31±4°C. La dispersión secada por pulverización formada por este procedimiento se recogió en un ciclón, y tenía un volumen aparente específico de aproximadamente 5 cm^3/g. La dispersión sólida amorfa se secó posteriormente usando una secadora de bandejas de convección de un solo paso Gruenberg funcionando a 40°C durante aproximadamente 16 horas.

La dispersión sólida amorfa secada por pulverización se evaluó en un ensayo de disolución in vitro usando un método de microcentrífuga. En este ensayo, se pusieron 7,2 mg de dispersión sólida amorfa secada por pulverización en un tubo de microcentrífuga. El tubo se puso en una baño de ultrasonidos a 37°C, y se añadieron 1,8 ml de solución salina tamponada con fosfato (PBS) a pH 6,5 y se añadieron 290 mOsm/kg, dando como resultado una concentración de torcetrapib de 1000 µg/ml si se hubiera disuelto todo el fármaco. La muestra se mezcló rápidamente usando un mezclador vortical durante aproximadamente 60 segundos. La muestra se centrifugó a 13.000 G a 37°C durante 1 minuto. Después, se tomó una muestra de la solución

sobrenadante resultante y se diluyó 1:6 (en volumen) con metanol y después se analizó por cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC). El contenido del tubo se mezcló en el mezclador vortical y se dejó reposar sin alterar a 37°C hasta que se tomó la siguiente muestra. Se recogieron muestras a los 4, 10, 20, 40, 90 y 1200 minutos. Las concentraciones de fármaco obtenidas en estas muestras se muestran en la Tabla 1, que representan la media de los ensayos por duplicado.

Como testigo, se llevó a cabo un ensayo de disolución in vitro usando los procedimientos descritos antes, excepto que se usaron 1,8 mg de fármaco cristalino. Las concentraciones de fármaco obtenidas en ensayos de disolución in vitro se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

Muestra	Tiempo (min)	Concentración de Torcetrapib (µg/ml)	AUC (min-µg/ml)
Dispersión sólida amorfa	0	0	0
	4	328	660
	10	701	3.700
	20	781	11.200
	40	805	27.000
	90	780	66.600
	1200	439	743.200
Fármaco cristalino	0	0	0
	4	<1	<2
	10	<1	<8
	20	<1	<18
	40	<1	<38
	90	<1	<88
	1200	<1	<1.200

Los resultados de estos ensayos de disolución se resumen en la Tabla 2, que muestra la concentración máxima de torcetrapib en solución durante los primeros 90 minutos del ensayo (CMF_{90}), el área bajo la curva de concentración acuosa frente al tiempo después de 90 minutos (AUC_{90}), y la concentración a los 1200 minutos (C_{1200}).

Tabla 2

Muestra	Polímero soluble en agua	Conc. de Torcetrapib en la dispersión (% en peso)	Solución receptora	CMF_{90} (µg/ml)	AUC_{90} (min-µg/ml)	C_{1200} (µg/ml)
Dispersión sólida amorfa	HPMCAS-MF	25	PBS	805	66.600	439
Fármaco cristalino	Ninguno	No	PBS	<1	<88	<1

Los resultados resumidos en la Tabla 2 muestran que la dispersión sólida amorfa proporcionaba potenciación de la concentración respecto al fármaco cristalino. La dispersión sólida amorfa proporcionaba un valor de $C_{max,90}$ que era más de 805 veces el del fármaco cristalino, y un valor de AUC_{90} que era más de 756 veces el del fármaco cristalino.

Se hizo una granulación de la dispersión de torcetrapib anterior con la siguiente composición: dispersión sólida amorfa al 60% en peso; celulosa microcristalina al 14,8% en peso (Avicel PH105, disponible en FMC Corp. Philadephia, Pensilvania); crospovidona al 10,0% en peso (Polyplasdone, disponible en Specialty Products, Wayne, New Jersey); fosfato cálcico dibásico anhidro al 14,8% en peso (A-Tab, disponible en Rodia, Inc., Cranbury, New Jersey); y estearato magnésico al 0,5% en peso. Primero, se añadieron la dispersión sólida amorfa, celulosa microcristalina y crospovidona a un mezclador en V de 7,57 litros y se mezcló durante 15 minutos. Se añadió la mitad del estearato magnésico, y la mezcla se mezcló durante 5 minutos. La mezcla se compactó con rodillo usando un compactador de mini-rodillo TF con una presión de rodillo de 31,5 kg/cm^2, una velocidad del rodillo de 4 rpm, y una velocidad de hélice de 25 rpm, y un grosor de cinta objetivo de 1,78 a 2,03 mm. Después la mezcla se trituró usando un molino M5A con un tamiz Conidur de 0,84 mm, a 500 rpm, con la punta de la barra en la dirección de la cuchilla. Después, la granulación se añadió a un mezclador en V de 7,57 litros y se mezcló durante 15 minutos. Se añadió fosfato dicálcico, y la mezcla se mezcló durante 15 minutos. Se añadió la otra mitad de estearato magnésico, y la mezcla se mezcló durante 5 minutos. La granulación resultante formaba la composición de inhibidor de la PTEC.

Se hizo una granulación de atorvastatina cálcica usando el siguiente procedimiento. La granulación contenía sal de atorvastatina hemicálcica trihidrato al 13,9% en peso, carbonato cálcico al 42,4% en peso (Pre-carb 150, disponible en Mutchler Inc., Westwood, NJ), celulosa microcristalina al 17,7% en peso (Avicel PH 101, FMC corp.), croscarmelosa sódica al 3,8% en peso (AcDiSol, FMC Corp.), polisorbato 80 al 0,5% en peso (Crillet 4HP, Croda, Parsippany, NJ), hidroxipropil-celulosa al 2,6% en peso (Klucel EF, Hercules, Wilmington, DE), y almidón pregelatinizado al 19,2% en peso (almidón 1500, disponible en Colorcon, Inc., West Point, PA). Para formar la granulación, se cargaron la atorvastatina cálcica, carbonato cálcico, celulosa microcristalina, y almidón en un aparato de granulación de lecho fluidizado. Se pulverizó un fluido de granulación que constaba de polisorbato 80 e hidroxipropil-celulosa disueltos en agua, sobre el material fluidizado para formar los gránulos. El peso de agua usado era igual a la mitad del peso de la granulación. Después, la granulación se secó en el lecho fluidizado usando aire con una temperatura de entrada de aproximadamente 45°C, hasta alcanzar un punto final de menos de 2% de pérdida de agua durante el secado. Después los gránulos se trituraron usando un molino Fitzpatrick M5A. El molino estaba equipado con una placa raspadora de ~0,76 mm y una barra raspadora que funcionaban a aproximadamente 500 rpm en la dirección de las cuchillas (contraria a las agujas del reloj). El tamaño medio de partículas de los gránulos era aproximadamente 105 μm usando un análisis de cribado. Esta composición comprendía la composición de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa.

Para formar el Ejemplo 1, se mezclaron juntos 86% en peso de composición de inhibidor de la PTEC y 14% en peso de composición de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa en un mezclador en V, se tamizaron, se mezclaron otra vez, y después se comprimieron en preformas. Después, las preformas se trituraron en un molino usando un mortero y una mano de mortero. El polímero ácido potenciador de la concentración HPMACS comprendía 38,7% en peso del Ejemplo 1, y la atorvastatina cálcica comprendía 1,96% en peso del Ejemplo 1 para una relación de HPMCAS/atorvastatina de 19,7 (peso/peso).

El Testigo 1 constaba una mezcla de atorvastatina cálcica cristalina (2% en peso) y la dispersión sólida amorfa de inhibidor de la PTEC (98% en peso). Se mezclaron juntos la atorvastatina cálcica cristalina y la dispersión sólida amorfa en un mezclador Turbula, se tamizaron, se mezclaron otra vez, y después se comprimieron en preformas. Después las preformas se trituraron

usando un mortero y mano de mortero. El polímero ácido potenciador de la concentración HPMCAS comprendía 73,5% en peso del Testigo 1, y la atorvastatina cálcica comprendía 2% en peso del Testigo 1, para una relación de HPMCAS/atorvastatina de 36,8 (peso/peso).

El Testigo 2 constaba de una mezcla de atorvastatina cristalina (1,42% en peso), dispersión de inhibidor de la PTEC (62,50% en peso) y todos los excipientes usados para ambas granulaciones (carbonato cálcico - 4,32% en peso, croscarmelosa sódica - 0,39% en peso, celulosa microcristalina - 3,07% en peso, almidón pregelatinizado - 1,95, polisorbato 80 - 0,05% en peso, hidroxipropil-celulosa - 0,26, crospovidona - 10,42, estearato magnésico - 0,26, fosfato dicálcico - 15,36% en peso). Los materiales se mezclaron en un mezclador Turbula, se tamizaron, se mezclaron otra vez, y después se comprimieron en preformas. Después, las preformas se trituraron usando un mortero y mano de mortero. El polímero ácido potenciador de la concentración HPMCAS comprendía 46,9% en peso del Testigo 2, y la atorvastatina comprendía 1,42% en peso del Testigo 2, para una relación de HPMCAS/atorvastatina de 33,0 (peso/peso).

El Ejemplo 1, y los Testigos 1 y 2, se almacenaron a 50°C y 75% de humedad relativa durante 3 semanas para aumentar la velocidad de los cambios químicos y físicos que se producían en los materiales con el fin de simular un intervalo de almacenamiento más largo en un entorno de almacenamiento típico.

Después del almacenamiento, se analizó la pureza de la atorvastatina en las muestras usando HPLC. Para analizar las muestras por HPLC, se añadió una muestra de la composición de contenía aproximadamente 0,4 mgA de atorvastatina a un disolvente de disolución. El disolvente de disolución se preparó combinando 150 ml de acetato amónico 50 mM (pH 7,0), 600 ml de acetonitrilo, y 250 ml de metanol. La fase móvil A se preparó añadiendo 3 ml de ácido acético a 530 ml de agua, ajustando a pH 4,0 con hidróxido amónico, y después añadiendo 270 ml de acetonitrilo y 200 ml de tetrahidrofurano. La fase móvil B se preparó añadiendo 1 ml de ácido acético a 100 ml de agua, añadiendo la mitad de la cantidad de hidróxido amónico usado para ajustar la fase móvil A, y después añadiendo 700 ml de acetonitrilo y 200 ml de tetrahidrofurano. Las muestras se analizaron usando una columna Waters Spherisorb ODS2, con un caudal de disolvente de 1,5 ml/min. La Tabla 3 muestra el gradiente de disolventes usado.

Tabla 3

Tiempo	% de A	% de B
0	100	0
15	100	0
35	0	100
50	0	100
51	100	0
60	100	0

Se midieron la absorbancia UV de la atorvastatina e impurezas de la atorvastatina a una longitud de onda de 244 nm. Se eligió la impureza lactona de la atorvastatina que eluye después de aproximadamente 10,4 minutos, como base para la comparación. Se sumaron todas las áreas de los picos de la impureza y se calculó la impureza lactona como porcentaje del área total de los picos, para dar el grado de degradación. Los resultados se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4

Muestra	Grado de degradación (% en peso)
Ejemplo 1	0,17
Testigo 1	1,55
Testigo 2	2,66

Los resultados de la Tabla 4 muestran que la atorvastatina en la muestra Testigo 1 (atorvastatina mezclada con la dispersión sólida amorfa de inhibidor de la PTEC) contenía 1,55% en peso de la impureza lactona. El Testigo 2 (una mezcla que contenía atorvastatina cristalina, dispersión sólida amorfa de inhibidor de la PTEC, y los excipientes usados en ambas granulaciones) contenía 2,66% en peso de la impureza lactona. El Ejemplo 1 mostró que la granulación de la atorvastatina con excipientes, y después granulación de la dispersión sólida amorfa con excipientes, seguido de mezcla de las dos granulaciones, proporcionaba una mejor estabilidad de la atorvastatina. Se determinó un grado de mejora relativo de la estabilidad química, considerando la relación del grado de degradación del fármaco en las composiciones testigo y el grado de degradación del fármaco en el Ejemplo 1. Cuando se compara con el Testigo 1, el Ejemplo 1 tenía un grado de mejora

relativo de 9,12 (1,55% en peso/0,17% en peso). Cuando se compara con el Testigo 2, el Ejemplo 1 tenía un grado de mejora relativo de 15,6.

Ejemplos 2 y 3

Para formar el Ejemplo 2, se mezclaron pesos iguales de la composición de inhibidor de la PTEC granulada del Ejemplo 1 y de la composición de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa granulada del Ejemplo 1, como se describe en el Ejemplo 1, y se formaron comprimidos de 200 mg a partir de la mezcla. El polímero ácido HPMCAS comprendía 22,5% en peso del Ejemplo 2, y la atorvastatina cálcica comprendía 6,95% en peso del Ejemplo 2, para una relación de HPMCAS a atorvastatina de 3,24.

Para formar el Ejemplo 3, se fabricaron comprimidos que contenían capas separadas de la composición de inhibidor de la PTEC del Ejemplo 1 y de la composición de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa del Ejemplo 1. Cada uno de los comprimidos del Ejemplo 3 contenía 400 mg de la granulación de la dispersión en una capa, y 288 mg de la granulación de la atorvastatina en una segunda capa. El polímero ácido potenciador de la concentración HPMCAS comprendía 26,2% en peso del Ejemplo 3, y la atorvastatina comprendía 5,82% en peso del Ejemplo 3, para una relación de HPMCAS a atorvastatina de 4,5.

Los Ejemplos 2 y 3 se almacenaron a 50°C y 75% de humedad relativa durante 3 semanas, y se analizaron usando HPLC como se ha descrito antes. Los resultados se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5

Muestra	Grado de degradación (% en peso)
Ejemplo 2	0,09
Ejemplo 3	0,04

El Ejemplo 2 muestra que los comprimidos preparados por formación primero de granulaciones separadas (una que contiene la dispersión sólida amorfa y otra que contiene la atorvastatina), y después mezcla de las granulaciones para formar un comprimido, proporciona una forma de dosificación con mejor estabilidad de la atorvastatina. Comparando el Ejemplo 2 con el Testigo 2 (una mezcla que contiene atorvastatina cristalina, dispersión de inhibidor de la PTEC, y los excipientes usados en ambas granulaciones), el grado de mejora relativo era 29,6. El Ejemplo 3 mostraba que los comprimidos preparados por formación de capas separadas de la granulación de la

dispersión sólida amorfa y la granulación de la atorvastatina, proporcionaba una mejora adicional de la estabilidad de la atorvastatina. Comparando el Ejemplo 3 con el Testigo 2, el grado de mejora relativo era 66,5.

Ejemplos 4 a 11

Se prepararon formas de dosificación unitaria por el procedimiento descrito para el Ejemplo 2, salvo con las excepciones indicadas en la Tabla 6. Las propiedades de los comprimidos se dan en la Tabla 7.

Tabla 6

Ejemplo	Composición de inhibidor de la PTEC (% en peso)	Composición de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa (% en peso)	Peso del comprimido (mg)	Dosis de inhibidor de la PTEC del comprimido	Dosis de atorvastatina cálcica del comprimido	Relación de polímero ácido a inhibidor de la HMG-CoA-reductasa
Ejemplo 4*	71,65	28,10	278,45	30	10	8,3
Ejemplo 5*	24,11	75,64	827,57	30	80	1,0
Ejemplo 6*	71,65	28,10	556,89	60	20	8,3
Ejemplo 7*	55,90	43,85	713,78	60	40	4,1
Ejemplo 8*	82,22	11,53	678,44	90	10	23,1
Ejemplo 9*	48,75	51,00	1227,57	90	80	3,1
Ejemplo 10*	90,84	8,91	878,45	120	10	33,0
Ejemplo 11 *	83,40	16,36	956,89	120	20	16,5
* Se mezció estearato magnésico al 0,25% en peso con las dos composiciones antes de formar los comprimidos						

Tabla 7

Ejemplo	Tamaño del comprimido ovalado modificado (cm x cm)	Área de la sección transversal del comprimido (cm^2)	Dureza del comprimido (kP)	Resistencia del comprimido (kP/cm^2)
Ejemplo 4	0,6126 x 1,2253	0,6	13,2	22,0
Ejemplo 5	0,8806 x 1,7615	1,2	31,9	26,6
Ejemplo 6	0,7719 x 1,6492	1,0	14,2	14,2
Ejemplo 7	0,8385 x 1,6772	1,1	8,2	7,5
Ejemplo 8	0,8245 x 1,6492	1,1	23,4	21,3
Ejemplo 9	1,0617 x 1,8999	1,6	45,7	28,6
Ejemplo 10	0,8987 x 1,7976	1,3	8,6	6,6
Ejemplo 11	0,9246 x 1,8491	1,3	9,4	7,2

Las muestras de los comprimidos de los Ejemplos 6, 7, 10 y 11, se almacenaron durante 6 semanas a 40°C y 75% de HR. La tabla 8 da la concentración del producto de degradación lactona en el comprimido antes y después de almacenamiento, así como el grado de degradación de la atorvastatina cálcica. Estos datos muestran que la formación de los comprimidos usando las composiciones granuladas da como resultado menores grados de degradación de la atorvastatina cálcica.

Tabla 8

Ejemplo	Concentración de producto de degradación (% en peso)		Grado de degradación (% en peso)
	Antes de almacenamiento	Después de 6 semanas de almacenamiento a 40°C/75% HR	
Ejemplo 6	0,05	0,08	0,03
Ejemplo 7	0,06	0,07	0,01
Ejemplo 10	0,09	0,12	0,03
Ejemplo 11	0,03	0,10	0,07

Ejemplo 12

Se combinaron una granulación del inhibidor de la HMG-CoA-reductasa atorvastatina y una dispersión sólida amorfa que contenía un inhibidor de la PTEC y un polímero ácido potenciador de la concentración, y se almacenaron a 40°C y 75% de humedad relativa durante 6 semanas. La composición mostró

cantidades aceptables de degradación química del inhibidor de la HMG-CoA-reductasa.

Se formó una dispersión sólida amorfa secada por pulverización que contenía torcetrapib al 40% en peso y acetato-succinato de hidroxipropilmetil-celulosa al 60% en peso (clase granular elevada, disponible en Shin Etsu, situado en Japón) (denominado en la presente memoria "HPMCAS-HG"), usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 con las siguientes excepciones. La solución de pulverización contenía 20 g de torcetrapib, 30 g de HPMCAS-HG, y 450 g de acetona. La solución de pulverización se bombeó a la secadora por pulverización PSD-1 equipada con un atomizador de presión (Spraying Systems Pressure Nozzle and Body (SK 80-16)). La secadora PSD-1 estaba equipada con una extensión de cámara de 22,86 cm. La secadora por pulverización también estaba equipada con una placa difusora que tenía un área abierta de 1%. La solución de pulverización se bombeó a la secadora por pulverización aproximadamente a 145 g/min, con una presión de atomización de aproximadamente 17,5 kg/cm^2. El gas de secado (nitrógeno) se hizo circular por la placa difusora con una temperatura de entrada de aproximadamente 97°C. El disolvente evaporado y el gas de secado húmedo salían de la secadora por pulverización a una temperatura de 46°C. La dispersión sólida amorfa se secó posteriormente usando una secadora de bandejas de convección de un solo paso Gruenberg funcionando a 40°C durante aproximadamente 16 horas.

La dispersión sólida amorfa secada por pulverización se evaluó en un ensayo de disolución in vitro usando un método de microcentrífuga. En este ensayo, se pusieron 4,5 mg de dispersión sólida amorfa secada por pulverización en un tubo de microcentrífuga. El tubo se puso en una baño de ultrasonidos a 37°C, y se añadieron 1,8 ml de solución salina tamponada con fosfato (PBS) a pH 6,5 y se añadieron 290 mOsm/kg, dando como resultado una concentración de torcetrapib de 1000 µg/ml si se hubiera disuelto todo el fármaco. La muestra se mezcló rápidamente usando un mezclador vortical durante aproximadamente 60 segundos. La muestra se centrifugó a 13.000 G a 37°C durante 1 minuto. Después, se tomó una muestra de la solución sobrenadante resultante y se diluyó 1:6 (en volumen) con metanol y después se analizó por cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC). El contenido del tubo se mezcló en un mezclador vortical y se dejó reposar sin alterar a 37°C hasta que se tomó la siguiente muestra. Se recogieron muestras a los 4, 10, 20, 40, 90 y 1200 minutos. Las concentraciones de fármaco obtenidas en estas

muestras se muestran en la Tabla 9, que representan la media de los ensayos por duplicado. Se incluyen en la Tabla 9 los resultados de los ensayos usando fármaco cristalina para comparar.

Tabla 9

Muestra	Tiempo (min)	Concentración de Torcetrapib (µg/ml)	AUC (min-µg/ml)
Dispersión sólida amorfa	0	0	0
	4	79	200
	10	22	500
	20	18	700
	40	17	1.000
	90	18	1.900
	1200	210	129.000
Fármaco cristalino	0	0	0
	4	<1	<2
	10	<1	<8
	20	<1	<18
	40	<1	<38
	90	<1	<88
	1200	<1	<1.200

Los resultados de estos ensayos de disolución se resumen en la Tabla 10, que muestra la concentración máxima de torcetrapib en solución durante los primeros 90 minutos del ensayo (CMF_{90}), el área bajo la curva de concentración acuosa frente al tiempo después de 90 minutos (AUC_{90}), y la concentración a los 1200 minutos (C_{1200}).

Tabla 10

Muestra	Polímero soluble en agua	Conc. de Torcetrapib en la dispersión (% en peso)	Solución receptora	CMF_{90} (µg/ml)	AUC_{90} (min-µg/ml)	C_{1200} (µg/ml)
Dispersión sólida amorfa	HPMCAS-HG	40	PBS	79	1.900	210
Fármaco cristalino	Ninguno	No	PBS	<1	<88	<1

Los resultados resumidos en la Tabla 10 muestran que la dispersión sólida amorfa proporcionaba potenciación de la concentración respecto al fármaco cristalino. La dispersión sólida amorfa proporcionaba un valor de $C_{max,90}$ que era más de 79 veces el del fármaco cristalino, y un valor de AUC_{90} que era más de 21 veces el del fármaco cristalino.

Para formar el Ejemplo 12, se mezclaron juntos 78% en peso de dispersión sólida amorfa de inhibidor de la PTEC y 22% en peso de composición de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa del Ejemplo 1, en un mezclador en V, se tamizaron, se mezclaron otra vez, y después se comprimieron en preformas. El polímero ácido potenciador de la concentración HPMCAS-HG comprendía 47% en peso del Ejemplo 12, y la atorvastatina cálcica comprendía 0,93% en peso del Ejemplo 12 para una relación de HPMCAS-HG/atorvastatina de 15 (peso/peso).

El Ejemplo 12 se almacenó a 40°C y 75% de humedad relativa durante 6 semanas para aumentar la velocidad de los cambios químicos y físicos que se producen en los materiales, con el fin de simular un intervalo de almacenamiento más largo en un entorno de almacenamiento típico. Después de almacenamiento, se analizó la pureza de la atorvastatina de la muestra usando HPLC como se ha descrito en el Ejemplo 1. Los resultados se resumen en la Tabla 11, y muestran que la muestra tenía un grado de degradación de 0,16% en peso, demostrando que la mezcla de una granulación de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa con una dispersión sólida amorfa da como resultado grados de degradación aceptablemente bajos del inhibidor de la HMG-CoA-reductasa.

Tabla 11

Ejemplo	Concentración de producto de degradación (% en peso)		Grado de degradación (% en peso)
	Antes de almacenamiento	Después de 6 semanas de almacenamiento a 40°C/75% HR	
Ejemplo 12	0,05	0,21	0,16

Los términos y expresiones que se han usado en la memoria descriptiva precedente, se usan en la presente memoria como términos de descripción y no de limitación, y con el uso de estos términos y expresiones no se pretende excluir equivalentes de las características mostradas y descritas o partes de ellas, reconociendo que el alcance de la invención está definido y limitado sólo por las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación unitaria que comprende:

(a) una composición de inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres de colesterilo, comprendiendo dicha composición de inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres de colesterilo una dispersión sólida amorfa de un inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres de colesterilo y un polímero ácido potenciador de la concentración; y

(b) una composición de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa que comprende un inhibidor de la HMG-CoA-reductasa;

en la que dicha dispersión sólida amorfa y dicho inhibidor de la HMG-CoA-reductasa están sustancialmente separados entre sí en dicha forma de dosificación.

2. La forma de dosificación unitaria de la reivindicación 1, en la que dicha forma de dosificación comprende una pluralidad de gránulos de dicha composición de inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres de colesterilo y una pluralidad de gránulos de dicha composición de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa.

3. La forma de dosificación unitaria de la reivindicación 1, en la que dicha forma de dosificación comprende al menos dos capas, comprendiendo al menos una de dichas capas dicha composición de inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres de colesterilo y comprendiendo otra de dichas capas dicha composición de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa.

4. La forma de dosificación unitaria de la reivindicación 1, en la que al menos una de dicha composición de inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres de colesterilo y dicha composición de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa, tiene un revestimiento no ácido.

5. La forma de dosificación unitaria de la reivindicación 1, en la que dicha forma de dosificación se selecciona del grupo que consta de un comprimido, comprimido oblongo, píldora, cápsula, polvo, y un *kit* que comprende uno o más comprimidos, comprimidos oblongos, píldoras, cápsulas, sobres, polvos, o soluciones destinadas a tomarse juntas.

6. La forma de dosificación unitaria de la reivindicación 1, en la que dicha forma de dosificación proporciona al menos uno de:

(a) una mejora de la concentración máxima de dicho inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres de colesterilo en un entorno de uso, de al menos 1,25 veces respecto a una composición testigo que consta esencialmente de dicho inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres de colesterilo solo;

(b) un área bajo la curva de concentración de dicho inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres de colesterilo frente al tiempo en el entorno de uso, durante un periodo de al menos 90 minutos entre el tiempo de introducción en el entorno de uso y aproximadamente 270 minutos después de la introducción en el entorno de uso, que es al menos 2 veces la de dicha composición testigo que consta esencialmente de dicho inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres de colesterilo solo;

(c) una concentración máxima de dicho inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres de colesterilo en la sangre al menos 1,25 veces respecto a una composición testigo que consta esencialmente de dicho inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres de colesterilo solo; y

(d) una mejora de la biodisponibilidad relativa de dicho inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres de colesterilo en el entorno de uso de al menos 1,25 veces respecto a dicha composición testigo que consta esencialmente de dicho inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres de colesterilo solo.

7. La forma de dosificación unitaria de la reivindicación 1, en la que dicha composición proporciona una mejora de la estabilidad química de dicho inhibidor de la HMG-CoA-reductasa respecto a una composición testigo que consta esencialmente de una mezcla mezclada de los componentes individuales de dicha composición de inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres de colesterilo y los componentes individuales de dicha composición de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa.

8. La forma de dosificación unitaria de la reivindicación 1, en la que dicho inhibidor de la HMG-CoA-reductasa se selecciona del grupo que consta de fluvastatina, lovastatina, pravastatina, atorvastatina, simvastatina, cerivastatina, rivastatina, mevastatina, velostatina, compactina, dalvastatina,

fluindostatina, rosuvastatina, pitivastatina, dihidrocompactina, y sus formas farmacéuticamente aceptables.

9. La forma de dosificación unitaria de la reivindicación 1, en la que dicho inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres de colesterilo se selecciona del grupo que consta de los compuestos de Fórmula I, Fórmula II, Fórmula III, Fórmula IV, Fórmula V, Fórmula VI, Fórmula VII, Fórmula VIII, Fórmula IX, Fórmula X, Fórmula XI, Fórmula XII, Fórmula XIII, Fórmula XIV, Fórmula XV, Fórmula XVI, Fórmula XVII, Fórmula XVIII y Fórmula XIX.

10. La forma de dosificación unitaria de la reivindicación 1, en la que dicho polímero ácido potenciador de la concentración se selecciona del grupo que consta de acetato-succinato de hidroxipropilmetil-celulosa, succinato de hidroxipropilmetil-celulosa, acetato-succinato de hidroxipropil-celulosa, succinato de hidroxietilmetil-celulosa, acetato-succinato de hidroxietil-celulosa, ftalato de hidroxipropilmetil-celulosa, acetato-succinato de hidroxietilmetil-celulosa, acetato-ftalato de hidroxietilmetil-celulosa, carboxietil-celulosa, carboximetil-celulosa, etil-carboximetil-celulosa, carboximetil-etil-celulosa, acetato-ftalato de celulosa, acetato-ftalato de metil-celulosa, acetato-ftalato de etil-celulosa, acetato-ftalato de hidroxipropil-celulosa, acetato-ftalato de hidroxipropilmetil-celulosa, acetato-ftalato-succinato de hidroxipropil-celulosa, acetato-succinato-ftalato de hidroxipropilmetil-celulosa, succinato-ftalato de hidroxipropilmetil-celulosa, propionato-ftalato de celulosa, butirato-ftalato de celulosa, acetato-trimelitato de celulosa, acetato-trimelitato de metil-celulosa, acetato-trimelitato de etil-celulosa, acetato-trimelitato de hidroxipropil-celulosa, acetato-trimelitato de hidroxipropilmetil-celulosa, acetato-trimelitato-succinato de hidroxipropil-celulosa, propionato-trimelitato de celulosa, butirato-trimelitato de celulosa, acetato-tereftalato de celulosa, acetato-isoftalato de celulosa, acetato-piridincarboxilato de celulosa, acetato de (ácido salicílico)-celulosa, acetato de hidroxipropil-(ácido salicílico)-celulosa, acetato de (ácido etilbenzoico)-celulosa, acetato de hidroxipropil-(ácido etilbenzoico)-celulosa, acetato de etil-(ácido ftálico)-celulosa, acetato de etil-(ácido nicotínico)-celulosa, y acetato de etil-(ácido picolínico)-celulosa, y sus mezclas.

11. La forma de dosificación unitaria de la reivindicación 1, en la que al menos uno de dicha composición de inhibidor de la proteína de transferencia

de ésteres de colesterilo y dicha composición de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa comprende además una base.

12. La forma de dosificación unitaria de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en la que dicho inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres de colesterilo es torcetrapib, y dicho inhibidor de la HMG-CoA-reductasa es atorvastatina, o sus formas farmacéuticamente estables.

13. Un método para formar una forma de dosificación unitaria, que comprende:

(a) formar una dispersión sólida amorfa que comprende un inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres de colesterilo y un polímero potenciador de la concentración; y

(b) combinar dicha dispersión sólida amorfa con un inhibidor de la HMG-CoA-reductasa para formar dicha forma de dosificación unitaria;

en el que dicha dispersión sólida amorfa y dicho inhibidor de la HMG-CoA-reductasa se combinan de modo que dicha dispersión sólida amorfa y dicho inhibidor de la HMG-CoA-reductasa están sustancialmente separados entre sí en dicha forma de dosificación.

14. El método de la reivindicación 13, en el que dicha etapa (b) además comprende la etapa de formar una pluralidad de gránulos que comprenden dicha dispersión sólida amorfa, y que además comprende la etapa de formar una composición de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa, y después mezclar dicha composición de inhibidor de la HMG-CoA-reductasa con dicha pluralidad de gránulos.

15. El método de la reivindicación 13, en el que dicha etapa (b) además comprende formar al menos dos capas, comprendiendo al menos una de dichas capas dicha dispersión sólida amorfa, y comprendiendo otra de dichas capas dicho inhibidor de la HMG-CoA-reductasa.

RESUMEN

Una forma de dosificación comprende (1) una dispersión sólida amorfa que comprende un inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres de colesterilo y un polímero ácido potenciador de la concentración, y (2) un inhibidor de la HMG-CoA-reductasa. La dispersión sólida amorfa y el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa se combinan en la forma de dosificación de modo que la dispersión sólida amorfa y el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa están sustancialmente separados entre sí en la forma de dosificación.

FIG. 1

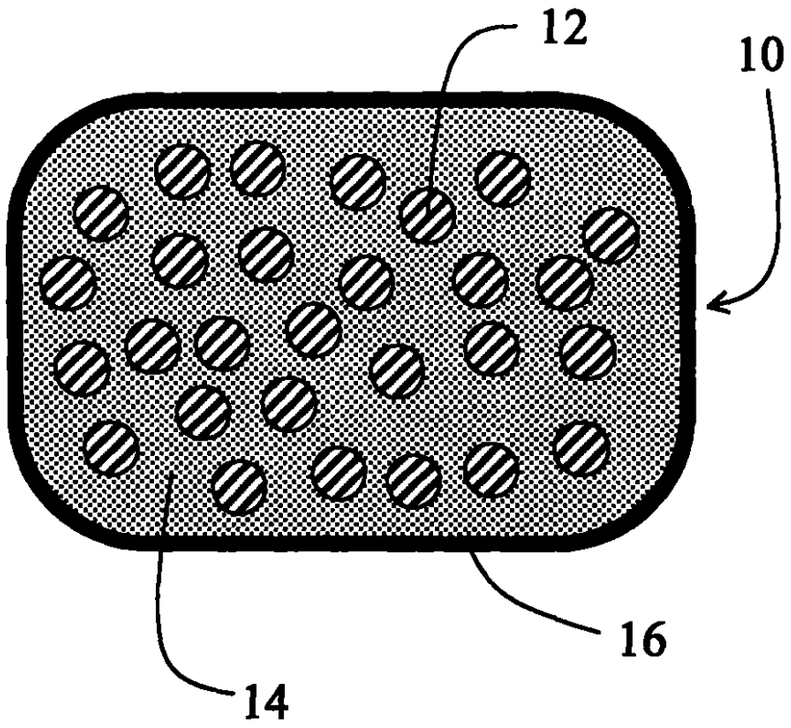


FIG. 2

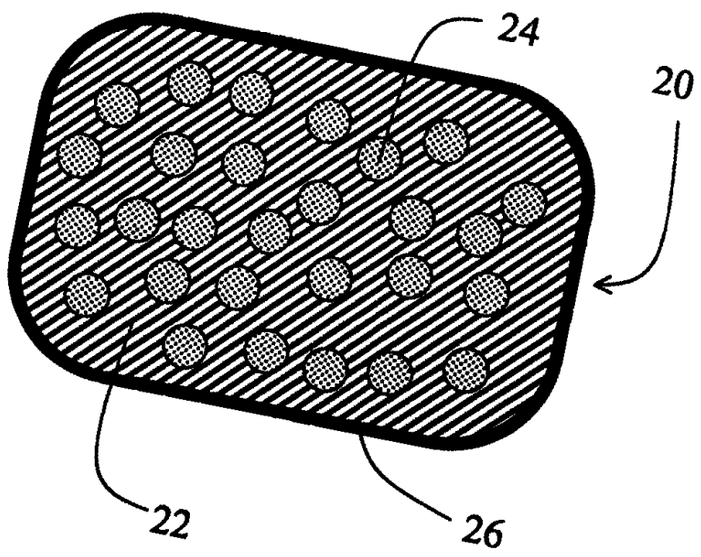


FIG. 3

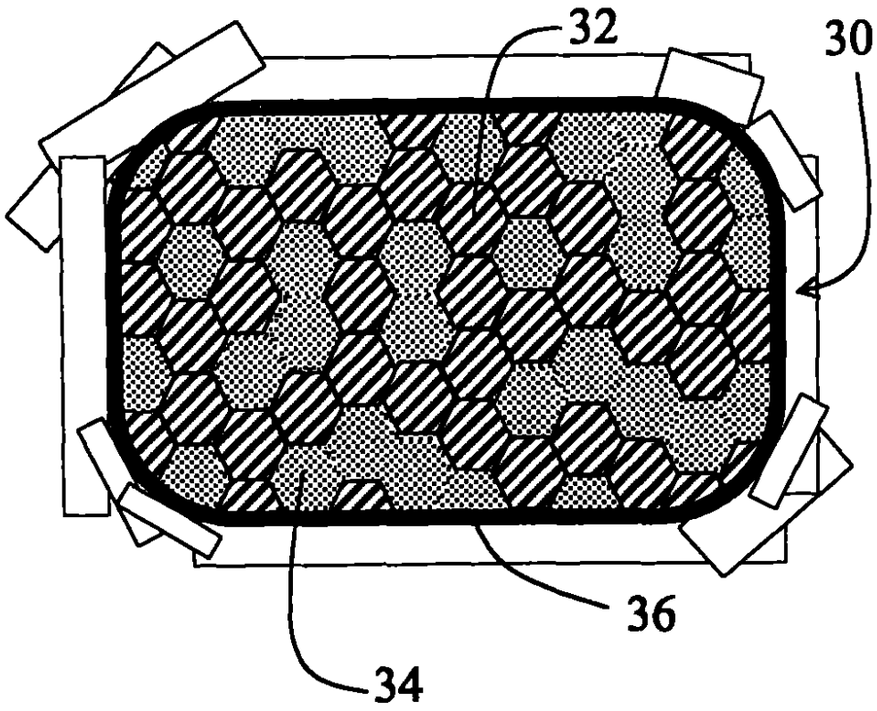


FIG. 4

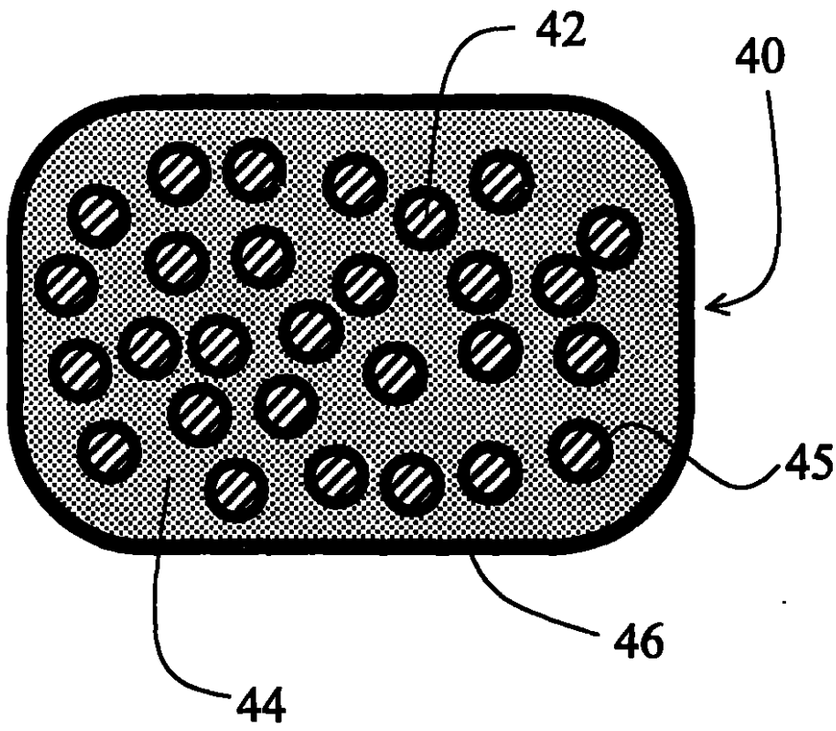


FIG. 5

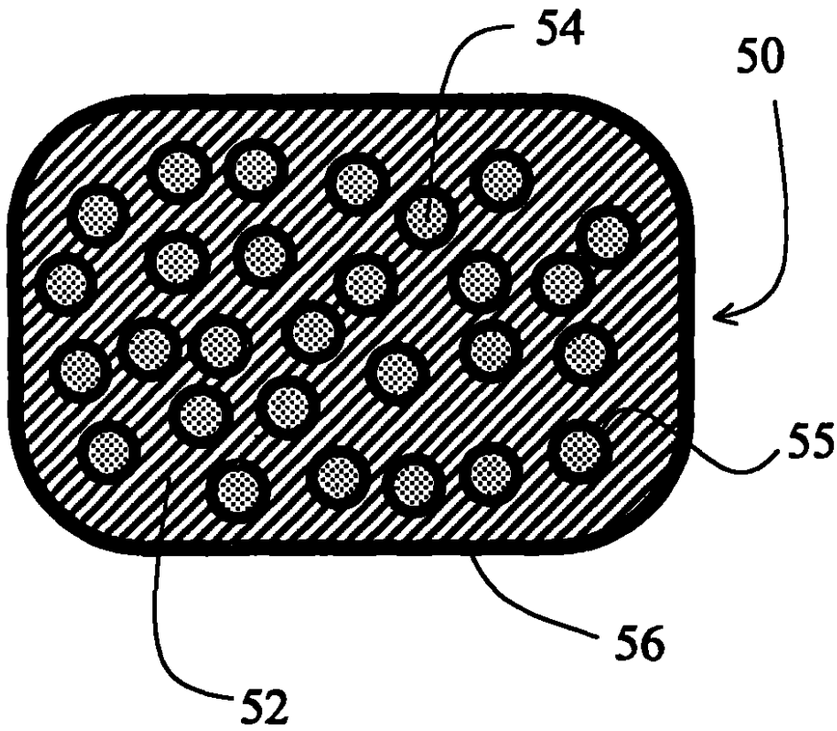


FIG. 6

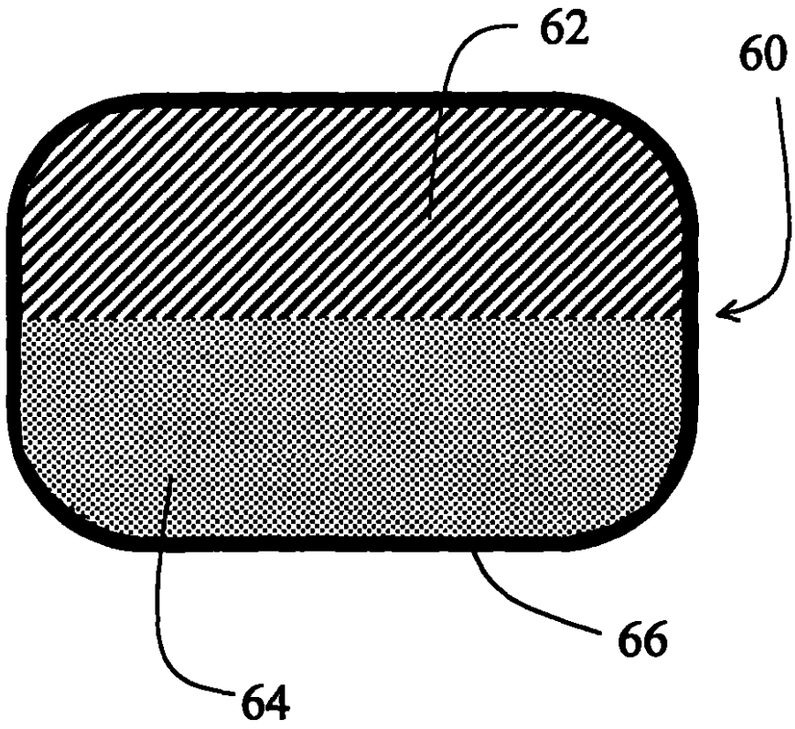


FIG. 7

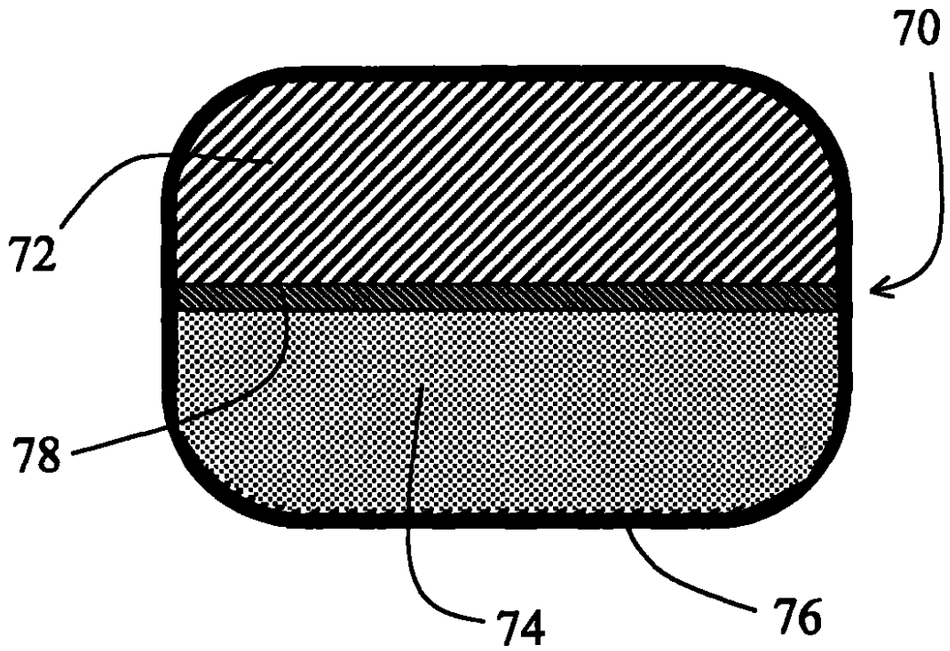
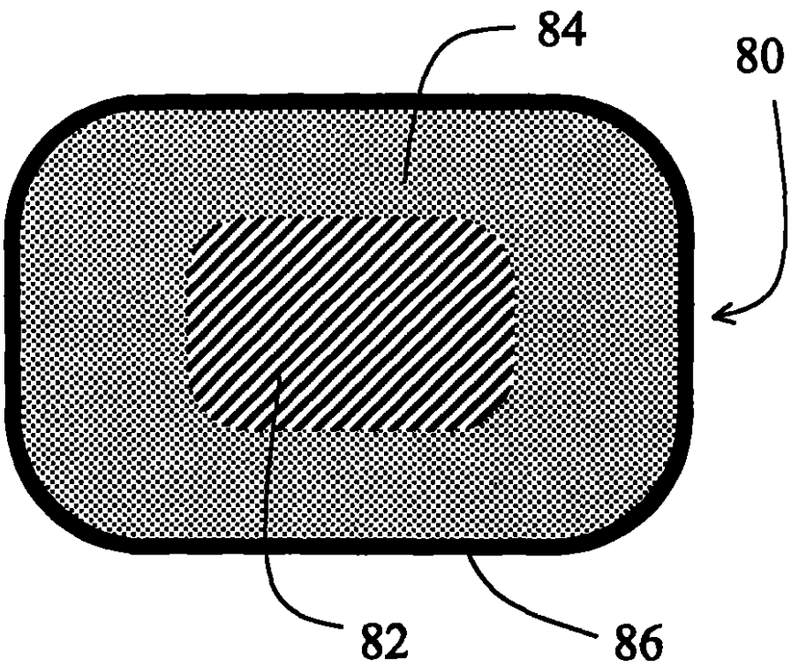


FIG. 8



TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
NOTIFICACIÓN DE TRANSMISIÓN DEL REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Regla 71.1)
De: AUTORIDAD DE REVISION PRELIMINAR INTERNACIONAL

Para:
LUMB, J. Trevor
c/o SIMPSON, Alison
Urquhart-Dykes & Lord
30 Welbeck Street
London, W1G 8ER
Gran Bretaña

Fecha de envío: 29.03.2005
Referencia del solicitante o representante: 25108/700109
No. de Solicitud Internacional: PCT/IB03/06087
Fecha de presentación internacional: 12.12.2003
Fecha de prioridad: 20.12.2002
Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC. et. al.

1. Por la presente se notifica al solicitante que esta Autoridad de Revisión Preliminar Internacional transmite adjunto a la presente el reporte de examen preliminar internacional y sus anexos, si existen, existentes en la solicitud internacional.

2. Una copia del reporte y sus anexos, si los hay, serán transmitidos a la Oficina Internacional para dar comunicación a todas las Oficinas designadas.

3. Donde se requiera por cualquiera de las Oficinas designadas, la Oficina Internacional preparará una traducción al inglés del reporte (pero no de sus anexos) y transmitirá tal traducción a aquellas Oficinas.

4. RECORDATORIO

El solicitante deberá entrar en la fase nacional ante cada Oficina designada realizando ciertos actos (presentando traducciones y cancelando tarifas nacionales) dentro de 30 meses a partir de la fecha de prioridad (o después en algunas Oficinas) (Artículo 39 (1)) (ver también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional con el Formulario PCT/IB/301).

Donde se deba presentar una traducción de la solicitud internacional ante una Oficina designada, la traducción deberá contener una traducción de cualquier anexo del reporte de examen preliminar internacional. Es responsabilidad del solicitante preparar y presentar tal traducción directamente a cada Oficina designada.

Para más información con respecto a los plazos y requisitos de las Oficinas designadas, ver el Volumen II de la Guía del Solicitante PCT.

Se llama la atención del solicitante al Artículo 33(5), el cual estipula que los criterios de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial descritos en el Artículo 33(2) a (4) sirven meramente para propósitos del examen preliminar internacional y que "cualquier estado miembro puede aplicar criterios adicionales o diferentes para los propósitos de decidir si, en ese estado, los inventos reivindicados son patentables o no" (ver también Artículo 27(5)). Tales criterios adicionales pueden estar relacionados, por ejemplo, con excepciones a partir de la patentabilidad, requerimientos para permitir la divulgación, claridad y soporte para las reivindicaciones.

Nombre y dirección de correspondencia de la Autoridad de Revisión Preliminar Internacional:
Oficina de Patentes Europea
D-80298 – Munich
Tel: +49-89 2399 - 0, Tx: 523656 epmu d
Fax: +49-89 2399 – 4465.

Funcionario Autorizado: Sleex, C
Tel: + 49 89 2399-8044

447
424

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia del solicitante o representante: 25108/700109
No. de Solicitud Internacional: PCT/IB03/06087
Fecha de presentación internacional: 12.12.2003
Fecha de prioridad: 20.12.2002
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o ambas, clasificación nacional e IPC: A61K31/40
Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC et. al.

1. El reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Revisión Preliminar Internacional y es transmitido al solicitante según el Artículo 36.

2. Este REPORTE consta de 5 hojas, incluyendo esta cubre hoja.
__ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, hojas de la descripción, reivindicaciones, y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base para este reporte y/o hojas que contengan rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas bajo el PCT).

Estos anexos constan de _hojas.

3. Este reporte contiene indicaciones con relación a los siguientes ítems:

I. X Base para el reporte
II. ☐ Prioridad
III. ☐ Ninguna opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial.
IV. ☐ Falta de unidad inventiva
V. X Declaración razonada bajo la Regla 66.2(a) (ii) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citas y explicaciones soportando dicha declaración.
VI. ☐ Ciertos documentos citados
VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional
VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de radicación de la demanda: 28.01.2004
Fecha de elaboración de este reporte: 29.03.2005
Nombre y dirección de correspondencia de la Autoridad de Revisión Preliminar Internacional:
Oficina de Patentes Europea
D-80298 – Munich
Tel: +49-89 2399-0, Tx: 523656 epmu d
Fax: + 49-89 2399-4465

Funcionario Autorizado: Young, A
Tel: +49 89 2399-7811

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

No. de Solicitud Internacional: PCT/IB03/06087

I. Base del reporte

1. Con respecto a los **elementos** de la solicitud internacional (Hojas de reemplazo, entregadas a la Oficina receptora en respuesta a un requerimiento según el Artículo 14, son referidas en este reporte como "presentadas originalmente" y no están anexadas al presente puesto que no contienen enmiendas (Reglas 70.16 y 70.17)):

Descripción, páginas:

1-180 tal como se presentó originalmente

Reivindicaciones, Nos.:

1-15 tal como se presentó originalmente

Dibujos,

1/4-4/4 tal como se presentó originalmente

2. Con respecto al **idioma**, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual fue presentada la solicitud internacional, a menos que se indique de otra manera bajo este punto.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el siguiente idioma: , el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada con fines de la búsqueda internacional (bajo Regla 23.1(b)).
- ☐ el idioma de la publicación de la solicitud internacional (bajo Regla 48.3 (b)).
- ☐ el idioma de una traducción suministrada con fines del examen preliminar internacional (bajo Regla 55.2 y/o 55.3).

3. Con respecto a cualquier **secuencia nucleótida y/o de amino ácidos** divulgada en la solicitud internacional, el examen preliminar internacional fue realizado con base en el listado de secuencias:

- ☐ contenido en la solicitud internacional por escrito.

- ☐ presentado junto con la solicitud internacional en forma electrónica
- ☐ suministrado subsecuentemente a esta Autoridad por escrito
- ☐ suministrado subsecuentemente a esta Autoridad en forma electrónica
- ☐ Ha sido suministrada la declaración donde indica que el listado suministrado de secuencias escrito no va más allá de la divulgación encontrada en la solicitud internacional tal como se presentó
- ☐ Ha sido suministrada la declaración que indica que la información registrada en forma electrónica es idéntica al listado de secuencias escrito.

4. Las enmiendas han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción. páginas:
- ☐ las reivindicaciones, Nos.:
- ☐ los dibujos, hojas:

5. Este reporte ha sido establecido como si no estuvieran hechas las enmiendas, puesto que se consideró que iban más allá de la divulgación tal como se presentó (Regla 70.2(c)).

(Cualquier hoja de reemplazo que contenga tales enmiendas debe referirse al ítem I y estar adjunto a este reporte.)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

V. Declaración razonada según el Artículo 35(2) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial: anterioridades y explicaciones que soportan tal declaración

1. Declaración

Novedad (N)	Si:	Reivindicaciones 1-15
	No:	Reivindicaciones
Nivel Inventivo (NI)	Si:	Reivindicaciones
	No:	Reivindicaciones 1-15
Aplicación Industrial (AI)	Si:	Reivindicaciones 1-15
	No:	Reivindicaciones

2. Anterioridades y explicaciones

Ver hoja adjunta

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL – HOJA ANEXA
Solicitud Internacional No. PCT/IB03/06087

Sección V:

1. Los documentos tenidos en cuenta el presente proceso están numerados de manera consecutiva D1-D7; esta numeración nace de las citas D1-D7 encontradas en el Reporte de Búsqueda Internacional (ISR) de la solicitud PCT correspondiente. Será utilizada en el resto del procedimiento. Los pasajes citados para cada cita serán considerados a menos que se especifique lo contrario.

2. La solicitud se refiere a una forma de dosificación unitaria la cual comprende:
a) una composición inhibitoria de la proteína colesterilester transferasa, la cual comprende una dispersión amorfa sólida de un inhibidor de la proteína colesterilester transferasa y un polímero aumentador de la concentración acídico; y
b) una composición inhibitoria de la HMG-CoA reductasa la cual comprende un inhibidor de la HMG-CoA reductasa;
en donde dicha dispersión amorfa sólida y dicho inhibidor de la HMG-CoA reductasa están sustancialmente separados entre sí en dicha forma de dosificación. Una realización preferida comprende una pluralidad de gránulos o por lo menos dos capas. Adicionalmente, se reivindica un método para formar dicha forma de dosificación unitaria.

3. D1 se refiere a una composición farmacéutica que comprende CETPI, atorvastatina y un vehículo.
D2 describe una composición de combinación farmacéutica la cual comprende un primer compuesto el cual es un CETPI, un segundo compuesto siendo un inhibidor de la HMG-CoA reductasa y un vehículo.
D3 divulga una combinación terapéutica la cual comprende un compuesto inhibidor de la HMG-CoA reductasa y un CETPI.

La materia de las reivindicaciones 1-15 se considera novedosa con respecto a la divulgación de D1-D3 dentro del marco de la definición del Artículo 33(2) del PCT.

D1-D3 no divulgan una dispersión amorfa sólida de un inhibidor de la proteína colesterilester transferasa y un polímero aumentador de la concentración acídico, y además la separación de la dispersión amorfa sólida de un CETPI y el inhibidor de la HMG-CoA reductasa no está presente.

4. Tal como se puede observar a partir de la descripción de los documentos D1-D3 arriba, la combinación farmacéutica de un CETPI (inhibidor de la proteína colesterilester transferasa) y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa es de conocimiento en el estado de la técnica anterior.
D4 divulga dispersiones amorfas sólidas de un inhibidor de la proteína colesterilester transferasa y un polímero aumentador de la concentración acídico con el fin de mejorar la concentración acuosa y la biodisponibilidad de tales fármacos. Por lo tanto, un lector capacitado habría sido impulsado por D4 en modificar la solución de D1-D3, y en usar una dispersión amorfa sólida de un inhibidor de la proteína colesterilester transferasa y un polímero aumentador de la concentración acídico, en vez

de un CETPI en sí. Al mejorar la biodisponibilidad del CETPI con el polímero aumentador de la concentración acídico, la persona capacitada es confrontada con el problema conocido de inestabilidad, especialmente labilidad ácida de las estatinas.
Los documentos D5 y D6 se refieren a los problemas de estabilidad de las estatinas, particularmente aquellas con una función lactosa.
La solución propuesta a este problema por la reivindicación 1 es la separación de las dos composiciones en la forma de dosificación.
Sin embargo, parece ser un concepto común en el estado de la técnica (ver D7) separar componentes incompatibles.

Por consiguiente, en el presente, no se puede reconocer nivel inventivo para la materia de las reivindicaciones 1-15 dentro del marco de la definición del Artículo 33(3) del PCT.

PATENT COOPERATION TREATY

71
423
427

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

LUMB, J., Trevor
c/o SIMPSON, Alison
Urquhart-Dykes & Lord
30 Welbeck Street
London, W1G 8ER
GRANDE BRETAGNE

JN PT00900
CM
DY
AS

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing *(day/month/year)*	29.03.2005
Applicant's or agent's file reference 25108/700109	**IMPORTANT NOTIFICATION**

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/IB 03/06087	12.12.2003	20.12.2002

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	Sleex, C Tel. +49 89 2399-8044

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 25108/700109	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
International application No. PCT/IB 03/06087	International filing date *(day/month/year)* 12.12.2003	Priority date *(day/month/year)* 20.12.2002
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A61K31/40		
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
28.01.2004	29.03.2005
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 Young, A Telephone No. +49 89 2399-7811

Form PCT/IPEA/409 (Cover Sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/IB 03/06087

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

1-180 as originally filed

Claims, Numbers

1-15 as originally filed

Drawings, Sheets

1/4-4/4 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:

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT International application No. PCT/IB 03/06087

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:

V. 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	1-15
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	
	No:	Claims	1-15
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-15
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

   see separate sheet

Re Item V:

1. The documents considered in the present processing are consecutively numbered D1-D7; this numbering results from the citations D1-D7 found in the International Search Report (ISR) of the corresponding PCT application. It will be adhered to in the rest of the procedure. The cited passage(s) for each citation will be considered unless otherwise specified.

2. The application refers to a unitary dosage form comprising:
a) a cholesteryl ester transfer protein inhibitor composition, comprising a solid amorphous dispersion of a cholesteryl ester transfer protein inhibitor (CETPI) and an acidic concentration enhancing polymer; and
b) an HMG-CoA reductase inhibitor composition comprising an HMG-CoA reductase inhibitor;
wherein said solid amorphous dispersion and said HMG-CoA reductase inhibitor are substantially separate from one another in said dosage form. A preferred embodiment comprises a plurality of granules or at least two layers.
Further, a method for forming the said unitary dosage form is claimed.

3. Document D1 refers to a pharmaceutical composition comprising a CETPI, atorvastatin and a carrier.
Document D2 describes a pharmaceutical combination composition comprising a first compound which is a CETPI, a second compound being a HMG-CoA reductase inhibitor and a carrier.
Document D3 discloses a therapeutic combination comprising a HMG-CoA reductase inhibiting compound and a CETPI.

The subject-matter of claims 1-15 is considered novel over the disclosure of D1-D3 within the meaning of Article 33(2) PCT.

Documents D1-D3 fail to disclose a solid amorphous dispersion of a CETPI and an acidic concentration-enhancing polymer, further the separation of the solid amorphous dispersion of a CETPI and the HMG-CoA reductase inhibitor is missing.

4. As it can be seen from the description of documents D1-D3 above, the pharmaceutical combination of a CETPI and a HMG-CoA reductase inhibitor has

been known in the prior art.
Document D4 discloses solid amorphous dispersions of CETPI and a concentration enhancing polymer in order to improve the aqueous concentration and the bioavailability of such drugs. Thus a skilled reader would have been prompted by D4 to modify the solution of D1-D3, and to use a solid amorphous dispersions of CETPI and a concentration enhancing polymer rather than a CETPI as such.
By improving the bioavailability of the CETPI with the acidic concentration enhancing polymer, the skilled man is confronted with the known problem of instability especially acid-lability of the statins.
Documents D5 and D6 refer to the stability problems of statins, particularly those with a lactose function.
The posed solution to this problem by claim 1 is the separation of the two compositions in the dosage form.
However, it appears to be a common concept in the art (see D7) to separate incompatible components from each other.

Therefore, at present no inventive step can be acknowledged for the subject-matter of claims 1-15 within the meaning of Article 33(3) PCT.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter al Application No
PCT/IB 03/06087

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/40 A61K47/38 A61K9/16 A61K31/4706

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

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, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 02 13797 A (PFIZER PROD INC ;SHEAR CHARLES LESTER (US)) 21 February 2002 (2002-02-21) page 5, line 22-33 claims 1-4	1-15
Y	US 6 310 075 B1 (DENINNO MICHAEL P ET AL) 30 October 2001 (2001-10-30) column 15, line 49 -column 16, line 3	1-15
Y	WO 00 38722 A (GLENN KEVIN C ;SEARLE & CO (US); SIKORSKI JAMES A (US)) 6 July 2000 (2000-07-06) page 23, line 19-25 claims 1-8	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
9 March 2004	29/03/2004

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	Young, A

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intl vel Application No
PCT/IB 03/06087

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication,where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 02 11710 A (CURATOLO WILLIAM JOHN ;FRIESEN DWAYNE THOMAS (US); GUMKOWSKI MICHA) 14 February 2002 (2002-02-14) page 117; example 1 claims 1-20	1-15
Y	WO 02 100394 A (GALEPHAR M F ;SERENO ANTONIO (BE); BAUDIER PHILIPPE (BE); VANDERBI) 19 December 2002 (2002-12-19) page 5, line 1-13	1-15
Y	SERAJUDDIN A T M ET AL: "SELECTION OF SOLID DOSAGE FORM COMPOSITION THROUGH DRUG-EXCIPIENT COMPATIBILITY TESTING" JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION. WASHINGTON, US, vol. 88, no. 7, 20 May 1999 (1999-05-20), pages 696-704, XP001088775 ISSN: 0022-3549 page 701, right-hand column, paragraph 2 -page 702, left-hand column, paragraph 1	1-15
Y	BAUER KURT H. ET AL: "Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie" 1999 , WISSENSCHAFTLICHE VERLAGSGESELLSCHAFT MBH , STUTTGART XP002272670 page 315	1-15

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

435 477

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int nal Application No
PCT/IB 03/06087

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
		BG 107515 A	30-09-2003
		BR 0113200 A	16-09-2003
		CA 2419406 A1	21-02-2002
		EP 1309329 A2	14-05-2003
		HR 20030104 A1	30-04-2003
		HU 0303083 A2	29-12-2003
		WO 0213797 A2	21-02-2002
		US 2002035125 A1	21-03-2002
US 6310075 B1	30-10-2001	US 6147089 A	14-11-2000
		BR 9904162 A	12-09-2000
		CA 2282112 A1	17-03-2000
		EP 0992496 A1	12-04-2000
		JP 3469829 B2	25-11-2003
		JP 2000095764 A	04-04-2000
WO 0038722 A	06-07-2000	AT 242007 T	15-06-2003
		AT 242008 T	15-06-2003
		AT 242009 T	15-06-2003
		AT 248606 T	15-09-2003
		AT 241386 T	15-06-2003
		AT 240120 T	15-05-2003
		AT 228012 T	15-12-2002
		AT 226448 T	15-11-2002
		AU 2157400 A	31-07-2000
		AU 2157500 A	31-07-2000
		AU 2157600 A	31-07-2000
		AU 2157700 A	31-07-2000
		AU 2157800 A	31-07-2000
		AU 2157900 A	31-07-2000
		AU 2348000 A	31-07-2000
		AU 2348100 A	31-07-2000
		AU 3103800 A	31-07-2000
		BR 9916484 A	22-01-2002
		BR 9916485 A	15-01-2002
		BR 9916486 A	05-02-2002
		BR 9916564 A	29-01-2002
		BR 9916565 A	29-01-2002
		BR 9916567 A	11-12-2001
		CA 2356156 A1	06-07-2000
		CA 2356157 A1	06-07-2000
		CA 2356158 A1	06-07-2000
		CA 2356240 A1	06-07-2000
		CA 2356422 A1	06-07-2000
		CA 2356515 A1	06-07-2000
		CA 2356607 A1	06-07-2000
		CA 2356664 A1	06-07-2000
		CN 1338944 T	06-03-2002
		CN 1338945 T	06-03-2002
		CN 1342089 T	27-03-2002
		CN 1342090 T	27-03-2002
		CN 1342091 T	27-03-2002
		CN 1338946 T	06-03-2002
		CZ 20012340 A3	14-11-2001
		CZ 20012341 A3	12-12-2001
		CZ 20012342 A3	12-12-2001
		CZ 20012343 A3	12-12-2001

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter al Application No
PCT/IB 03/06087

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0038722 A		CZ 20012344 A3	16-01-2002
		CZ 20012345 A3	12-12-2001
		DE 69903661 D1	28-11-2002
		DE 69903661 T2	03-07-2003
		DE 69904079 D1	02-01-2003
		DE 69904079 T2	17-07-2003
		DE 69907960 D1	18-06-2003
		DE 69907960 T2	26-02-2004
		DE 69908414 D1	03-07-2003
WO 0211710 A	14-02-2002	AU 2914202 A	18-02-2002
		BG 107456 A	30-09-2003
		BR 0112828 A	01-07-2003
		CA 2417755 A1	14-02-2002
		CN 1458840 T	26-11-2003
		CZ 20030224 A3	18-02-2004
		EP 1305007 A2	02-05-2003
		HU 0300676 A2	28-08-2003
		WO 0211710 A2	14-02-2002
		NO 20030506 A	31-01-2003
		US 2003186952 A1	02-10-2003
		US 2002103225 A1	01-08-2002
WO 02100394 A	19-12-2002	WO 02100394 A1	19-12-2002

435

437

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

		USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCIÓN ✓	MODELO DE UTILIDAD	( )	(✓)
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.		( )	(✓)
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.		( )	(✓)
- Descripción de la invención.		( )	(✓)
- Dibujos de ser estos pertinentes.		( )	(✓)
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.			
COMPLETA (✓)	INCOMPLETA	( )	( )

DISEÑO INDUSTRIAL ( )

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta	( )	( )
- la solicitud.		
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas	( )	( )
COMPLETA ( )	INCOMPLETA ( )	( )

ESQUEMA DE TRAZADO ( )

- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	( )	( )
Representación gráfica del esquema de trazado	( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas.	( )	( )
COMPLETA ( )	INCOMPLETA ( )	( )

Firma Responsable:

Fecha: Junio 17 de 2005

-438

Industria y Comercio

Folio 434

2020
Bogotá DC

Doctor(a)
CARLOS R. OLARTE
Apoderado(a) y/o Representante
PFIZER PRODUCTS, INC.

REFERENCIA:		
	Radicación No.	05 59491
	Solicitud Internacional	PCT/IB2003/006087
	Fecha límite inicio fase Nacional	20 – 07 – 2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	975
	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 la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC 04 OCT. 2005

ALIX CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones