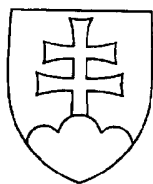


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA**

- (22) Dátum podania prihlášky: **3. 5. 2002**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **60/300 028**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **21. 6. 2001**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **US**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **3. 11. 2004**
Vestník ÚPV SR č.: **11/2004**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/IB02/01571**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO03/000295**

(11), (21) Číslo dokumentu:

1517-2003

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.7 :

**A61K 47/44,
A61K 9/10,
A61K 9/107,
A61K 31/4706,
A61K 31/44,
A61K 31/4196,
A61K 31/47,
A61K 31/015,
A61K 31/41**

(71) Prihlasovateľ: **Pfizer Products Inc., Groton, CT, US;**

(72) Pôvodca: **Gumkowski Michael Jon, Groton, CT, US;
Murdande Sharad Balasaheb, Groton, CT, US;
Perlman Michael Ellis, Groton, CT, US;
Lombardo Franco, Groton, CT, US;**

(74) Zástupca: **Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Samoemulgujúce sa kompozície inhibítorov prenosového proteínu cholesterylesteru**

(57) Anotácia:
Inhibitory CETP majú zlepšenú rozpustnosť a biologickú dostupnosť v lipofilnom vehikule, ktoré obsahuje stráviteľný olej, lipofilné rozpúšťadlo alebo povrchovo aktívnu látku. Takéto kompozície sú samoemulgujúce sa alebo samomikroemulgujúce sa a obsahujú inhibítor CETP, spolurozpúšťadlo, povrchovo aktívnu látku s HLB od 1 do 8, povrchovo aktívnu látku s HLB väčším ako 8 až 20 a voliteľne stráviteľný olej.

SAMOEMULGUJÚCE SE KOMPOZÍCIE INHIBÍTOROV PRENOSOVÉHO PROTEÍNU CHOLESTERYLESTERU

Oblasť techniky

Vynález sa týka opuzdrených kompozíc inhibitorov prenosového proteínu cholesterylesteru (CETP - cholesterol ester transfer protein) pre použitie u cicavcov, osobitne ľudí, pričom tieto kompozície poskytujú zvýšené koncentrácie inhibitorov CETP pre absorpciu a tým vyššiu biologickú dostupnosť.

Doterajší stav techniky

Inhibitory CETP ako skupinu charakterizuje vysoká väzobná aktivita. Avšak takéto inhibitory CETP sú všeobecne hydrofóbne, z čoho vyplýva, že majú extrémne nízku rozpustnosť vo vode a majú nízku biologickú dostupnosť pri orálnom podávaní. Pre orálne podávanie sa všeobecne u takýchto zlúčenín preukázala náročná príprava, ktorou by sa dosahovali vyššie hodnoty biologickej dostupnosti.

Ateroskleróza a s ňou spojené ochorenie vencových tepien (CAD - coronary artery disease) je hlavnou príčinou úmrtia v industrializovanom svete. Napriek pokusom zmeniť sekundárne rizikové faktory (fajčenie, obezitu, nedostatok cvičenia) a napriek liečbe dyslipoproteinémie úpravou diéty a liekovou terapiou, zostáva koronárne ochorenie srdca (CHD - coronary heart disease) najčastejšou príčinou úmrtia vo Spojených štátoch, kde sa kardiovaskulárne choroby podieľajú na úmrtí 44 % a z toho je 53 % spojených s aterosklerotickou koronárnou chorobou srdca.

Preukázalo sa, že riziko rozvoja tohto stavu silno korelovalo

s určitými koncentráciami plazmových lipidov. Zatiaľ čo je možná zvýšený LDL-cholesterol najuznávanejšou formou dyslipoproteinémie, nie je v žiadnom prípade jediným významným lipidovým prispievateľom k CHD. U CHD je ako rizikový faktor tiež známy nízky HDL-cholesterol (D. J. Gordon a spol.: „High-density Lipoprotein Cholesterol and Cardiovascular Disease“, *Circulation*, (1989), 79, 8-15).

Vysoké koncentrácie LDL-cholesterolu a triglyceridov korelovali pozitívne s rizikom rozvoja kardiovaskulárnych chorôb, zatiaľ čo vysoké koncentrácie HDL-cholesterolu negatívne. Dyslipoproteinémia nepredstavuje preto jediný rizikový profil u CHD, ale môže sa skladať z jednej alebo viacerých lipidových anomálií.

Medzi mnohými faktormi ovládajúcimi plazmatické koncentrácie týchto chorobu podmieňujúcich látok, ovplyvňuje všetky tri prenosový proteín cholesterylesteru (CETP). Úlohou tohto glykoproteínu s molekulovou hmotnosťou 70.000 daltonov, nájdeného v rade živočíšnych druhov, vrátane ľudí, je prenášať cholesterylester a triglyceridy medzi lipoproteínovými časticami, vrátane lipoproteínov s vysokou hustotou (HDL), lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL), lipoproteínov s veľmi nízkou hustotou (VLDL) a chylomikrónov. Čistým výsledkom aktivity CETP je zníženie HDL cholesterolu a zvýšenie LDL cholesterolu. Má sa za to, že tento účinok na profil lipoproteínu podporuje degeneratívne zmeny v tepnách, osobitne u subjektov, ktorých lipidový profil zakladá vyššie riziko CHD.

Úplne uspokojujúce terapie zvyšujúce HDL nie sú k dispozícii. Niacín môže významne zvyšovať HDL, ale má vážne problémy so znášanlivosťou, ktoré znižujú vhodnosť jeho použitia. Fibráty a inhibítory HMG CoA reduktázy zvyšujú HDL cholesterol len mierne (o asi 10 až 12 %). V dôsledku toho existuje významná

nenaplnená liečebná potreba činidla s dobrou znášanlivosťou, ktoré významne zvyšuje plazmatické koncentrácie HDL, a tým otáča alebo spomaľuje postup aterosklerózy.

Boli vyvinuté inhibítory CETP, ktoré inhibujú aktivitu CETP, a tým, keď sú prítomné v krvi, by mali mať za následok vyššie koncentrácie HDL cholesterolu a nižšie koncentrácie LDL cholesterolu. Pre účinné pôsobenie takých inhibítorov CETP sa tieto musia absorbovať do krvi. Výhodné je orálne podávanie inhibítorov CETP, pretože pokiaľ majú byť takéto inhibítory CETP účinné, musia sa podávať pravidelne, napríklad denne. Uprednostňuje sa preto možnosť, aby pacienti prijímali inhibítory CETP v orálnych dávkach, radšej než injekčne.

Formulovať inhibítory CETP pre orálnu aplikáciu tak, aby sa dosahovali terapeutické koncentrácie v krvi, sa však ukázalo ako náročné. Inhibítory CETP majú všeobecne mnohé charakteristiky, ktoré robia ich biologickú dostupnosť pri orálnom podávaní obvyklým spôsobom špatnú. Inhibítory CETP majú sklon byť celkom hydrofóbne a neobyčajne nerozpustné vo vode, s rozpustnosťou vo vodnom roztoku obyčajne menšou ako asi 10 µg/mL a typicky menšou ako 1 µg/mL. Často je rozpustnosť inhibítorov CETP vo vode menšia ako 0,1 µg/mL. Rozpustnosť niektorých inhibítorov CETP je vlastne tak malá, že je náročné ju zmerať. Keď sa inhibítory CETP podávajú orálne, majú preto koncentrácie inhibítorov CETP vo vodnom prostredí gastrointestinálneho traktu tendenciu byť neobyčajne malé, z čoho vyplýva špatná absorpcia z gastrointestinálneho traktu do krvi. Hydrofóbnosť inhibítorov CETP vedie nie len k nízkej rovnovážnej rozpustnosti vo vode, ale tiež má sklon k tomu, že lieky sa špatne zmáčajú a pomaly rozpúšťajú, čím sa veľmi znižuje ich rozpúšťacia schopnosť a absorpcia z gastrointestinálneho traktu. Táto kombinácia typických znakov má všeobecne za následok dosť malú biologickú dostupnosť u orálnej

dávky obvyklých kryštalických alebo amorfných foriem inhibítorov CETP, často s absolútnou biologickou dostupnosťou menšou než 1 %.

Uskutočnili sa rôzne pokusy pre zvýšenie koncentrácie inhibítorov CETP vo vode, ale všeobecne sa stretli s obmedzeným úspechom. Tradičné spôsoby formulácie neposkytujú dostatočnú rozpustnosť, a tak sa dosahovala nízka orálna biologická dostupnosť. Rozpúšťanie inhibítorov CETP v hydrofilných rozpúšťadlách ako napríklad acetón alebo PEG dopredu a následné podávanie v roztoku zlyhalo vďaka neodpovedajúcej rozpustnosti v rozpúšťadle alebo vďaka vyzrážaniu po zriedení vo vodnom médiu. Suspenzie kryštalickej liečivej látky neposkytovali dostatočné koncentrácie liečiva v roztoku vzhľadom k veľmi nízkym rozpustnostiam vo vode, a preto prinášali neodpovedajúce koncentrácie v krvi.

Jeden prístup, ktorý bol objavený pre formuláciu inhibítorov CETP, predstavuje vytvorenie roztokov inhibítorov CETP v lipidoch. Roztoky v triglyceridoch so stredne dlhým reťazcom mali kvalitu buď orálnych roztokov, alebo boli opuzdrené v mäkkých géloch. Akokoľvek rozpustnosť (65 mg/mL alebo menšia) niektorých najúčinnějších a najužitočnejších inhibítorov CETP, známych vynálezcom, obmedzovala dávku na 30 mg v primeranej veľkosti mäkkého gélu. Od účinnej dávky sa očakáva, že bude niekoľko násobkom tohoto množstva, a preto by vyžadovala podávanie viac ako dvoch dávok v mäkkom géle za deň.

Zistilo sa tiež, že je nevyhnutné podávať roztoky triglyceridu s jedlom, aby sa dosiahlo účinných koncentrácií inhibítorov CETP v krvi. Pre niektoré inhibítory CETP sa u ľudí pozorovalo dvadsať až tridsaťnásobné zvýšenie účinku vplyvom potravy, so značnou premenlivosťou medzi pacientmi. Účinok potravy je pomer hodnôt AUC v plazme meraný po podaní liečiva

s jedlom proti podávaniu v stave nalačno. Okrem toho je pri absencii jedla minimálna inhibícia CETP vďaka nízkemu prejavu v plazme nalačno. Bolo by preto potrebné označenie, ktoré by upozorňovalo, že sa má podávať s jedlom. Táto silná závislosť prejavu na jedle by mohla ohrozovať účinnosť medikácie pri liečení aterosklerózy, pokiaľ sa nevyhoví vyznačeným inštrukciám.

Zostáva preto potreba vývoja orálnych kompozíc inhibitorov CETP, ktoré by podstatne znižovali účinnosť jedla, primárne pomocou zlepšenia ich prejavu nalačno, a tým by minimalizovali premenlivosti klinických výsledkov od pacienta k pacientovi. Žiaducim zlepšením by tiež bolo zvýšenie dávky na tobolku.

O nedostatočnej miešateľnosti medzi olejovými kompozíciami a vodným prostredím gastrointestinálneho traktu sa vie, že vedie k premenlivému vyprázdňovaniu žalúdka, a tým k premenlivej absorpcii. Obvyklým prostriedkom pre zvýšenie biologickej dostupnosti hydrofóbných liečiv nalačno je použitie povrchovo aktívnej látky alebo kombinácie povrchovo aktívnych látok, aby sa vytvorila emulzia, ktorá, pokiaľ obsahuje dostatočne malé častice, môže viesť k posilneniu absorpcie liečiva. Lipidové roztoky obsahujúce povrchovo aktívne látky, ktoré pri zmiešaní s nejakým vodným médiom spontánne vytvárajú emulziu, sa v literatúre označujú ako samoemulgujúce sa systémy uvoľňovania liečiv (SEDDS) (S. Charman a spol.: *Pharm. Res.* (1992), sv. 9, 87). Predstavujú izotropické zmesi oleja, typicky triglyceridy so strednou dĺžkou reťazca a neiónový emulgátor, ktorý vytvára jemné emulzie, keď sa zľahka zmieša s vodnou tekutinou, napríklad takou ako v žalúdku a v črevách a má vhodnú polaritu pre rýchle uvoľnenie liečiva (C. W. Pouton: *Adv. Drug Deliv. Rev.* (1997), sv. 25, 47; P. P. Constantinides: *Pharm. Res.*, (1995), sv. 12, 1561; A. Humberstone a W. Charman: *Adv. Drug Del. Res.*, (1997), sv. 25, 103). Spočiatku sa SEDDS definovali

tým, že vytvárajú emulziu s veľkosťou častíc pod päť mikrónov (S. Charman a spol.: *Pharm. Res.* (1992), sv. 9, 87) a využívali MIGLYOL® a jedinou povrchovo aktívnu látku, Tagat TO, ktorá mala HLB (hydrofilnú-lipofilnú rovnováhu) desať, aby vytvárala emulziu s veľkosťou kvapiek tri mikróny. Tagat nie je k dispozícii pre humánne použitie, ako sú iné excipienty s vhodnými vlastnosťami.

Väčšina úsilia tak v otvorenej, ako aj v patentovej literatúre, sa investovala do kompozíc cyklosporínu. Kompozícia cyklosporínu, u ktorej sa zistilo, že zvyšuje biologickú dostupnosť pomocou vytvorenia emulzie *in situ*, využívala triglyceridy s dlhým reťazcom, polyglykolované glyceridy a etanol a predávala sa ako Sandimmune® (Cavanak (Sandoz)). Viď US patent 4,388,307 (1983). Táto kompozícia mala nevýhodu vo značnej premenlivosti biologickej dostupnosti a vo farmakokinetickom profile. Následne sa vyvinul samoemulgujúci sa systém (Meinzer, (Sandoz) WO 93/20833; Ritschel: *Clin. Transplant.* (1996), sv. 10, 364) s použitím polyetoxylovaného hydrogenovaného ricínového oleja (Cremophor® RH40), mono-, di- a triglyceridov z kukuričného oleja, propylénglykolu a etanolu. Táto kompozícia v mäkkej želatínovej tobolke, predávaná ako Neoral®, znižuje premenlivosť v prejave a tiež znižuje nie príliš veľký účinok jedla (Mueller: *Pharm. Res.* (1994), sv. 11, 151).

Miesto etanolu alebo propylénglykolu sa použili lipofilné rozpúšťadlá, ktoré nebudú migrovať do puzdra a nebudú ovplyvňovať jeho integritu a/alebo prchať, a tým pôsobiť na koncentráciu v náplni a na rozpustnosť. Triacetín sa použil ako ďalšie lipofilné rozpúšťadlo pre cyklosporínové mikroemulzné dopredu pripravené predkoncentráty s triglyceridmi s dlhým reťazcom a s povrchovo aktívnou látkou s vysokým HLB (Hong (Chong Kun Dang Corp.) WO 99/000002). Použil sa tiež samotný

alebo vo zmesi s propylénglykol-dikaprylátom/dikaprátom a s povrchovo aktívnou látkou s vysokým HLB pre ketoprofén a z neho odvodené protizápalové kyseliny (Shelley a Wei (Scherer) WO 95/31979A).

US patent číslo 5,993,858 opisuje použitie oleja, povrchovo aktívnej látky s vysokým HLB, ďalšej povrchovo aktívnej látky a s triacetínom ako spolurozpúšťadlom pre samoemulgujúce sa kompozície hydrofóbných liečivých látok. Pre cyklosporínové samoemulgujúce sa systémy sa tiež použil propylénkarbonát ako lipofilné rozpúšťadlo (Woo (Novartis) WO 97/48410 a US patent číslo 5,958,876 (1999)). Tiež bola podaná správa o použití etyllaktátu ako ďalšieho rozpúšťadla pre cyklosporínové kompozície, vrátane klinického hodnotenia (WO 00/40219).

Podstata vynálezu

Súhrn vynálezu

Predmetom vynálezu sú farmaceutické kompozície, ktoré predstavujú kvapalné roztoky, suspenzie a emulzie (olej vo vode) inhibítorov CETP, pričom sú uvedené roztoky aplikovateľné orálne. Roztoky alebo disperzie sa môžu aplikovať napríklad ako náplne v opuzdrených liekových formách, ako sú tvrdé alebo mäkké želatínové tobolky. Inhibítory CETP sa môžu rozpustiť alebo dispergovať v rôznych lipofilných vehikulách, ako sa ďalej opisujú a diskutujú nižšie, napríklad v stráviteľných olejoch, rozpúšťadlách a povrchovo aktívnych látkach, vrátane zmesí akýchkoľvek dvoch alebo viacerých vyššie uvedených vehikulov.

Odkazu na zložku kompozície, ako je „stráviteľný olej“, „povrchovo aktívna látka“ a tak ďalej, sa má ďalej rozumieť tak, že zahrnuje zmesi takýchto zložiek, napríklad zmesi

stráviteľných olejov a povrchovo aktívnych látok.

V prvom uskutočnení vynálezu sa inhibítor CETP rozpúšťa alebo disperguje v stráviteľnom oleji, ako je triglyceridový olej so strednou dĺžkou reťazca alebo zmes stráviteľných olejov.

V druhom uskutočnení sa inhibítor CETP rozpúšťa alebo disperguje v stráviteľnom oleji s jednou alebo viacerými povrchovo aktívnymi látkami s vysokým HLB. Vyššie zmienený roztok alebo disperzia obsahujúca povrchovo aktívnu látku s vysokým HBL alebo zmes povrchovo aktívnej látky môže voliteľne obsahovať jednu alebo viacero povrchovo aktívnych látok s nízkym HBL.

V treťom uskutočnení vynálezu sa inhibítor CETP rozpúšťa alebo disperguje vo farmaceuticky prijateľnom lipofilnom rozpúšťadle obsahujúcom stráviteľný olej alebo zmes stráviteľného oleja. Roztok či disperzia inhibítora CETP s rozpúšťadlom alebo jeho roztok či disperzia s kombináciou rozpúšťadla a stráviteľného oleja môžu voliteľne obsahovať jednu alebo viacero povrchovo aktívnych látok s vysokým HBL a/alebo jednu či viacero povrchovo aktívnych látok s nízkym HBL.

Prítomnosť jednej alebo viacerých povrchovo aktívnych látok môže, po uvedení farmaceutickej kompozície do kontaktu s vodou, vytvoriť emulziu, ktorá je buď dopredu vytvorená pomocou zmiešania s vodnou fázou alebo ktorá sa vytvorí *in vivo* kontaktom s vodnými kvapalinami gastrointestinálneho traktu. Vytvorenie emulzie môže zlepšiť biologickú dostupnosť v stave nalačno, a tým znižovať účinok jedla u ľudí (napr. účinok jedla na absorpciu a/alebo biologickú dostupnosť liečiva). Navyše k podávaniu vo forme toboliiek, umožňuje tiež konzumáciu oleja ako nápoja. Použitie povrchovo aktívnych látok na ustavenie

emulzie môže mať tiež význam na zvýšenie prejavu v toxikologických zložkách. Spojenie stráviteľného oleja so spolurozpúšťadlom môže mať výhodu vyššej rozpustnosti, a tým vyššej dávky v danom objeme kompozície, než sa dosahuje so samotným stráviteľným olejom. Pre biologickú dostupnosť je výhodné, aby sa celá dávka rozpustila. Prítomnosť tretej zložky v ktoromkoľvek z vyššie uvedených uskutočnení vynálezu môže tiež zlepšiť miešateľnosť prvých dvoch zložiek.

V prvom uskutočnení je takto predmetom vynálezu orálne aplikovateľná farmaceutická kompozícia obsahujúca inhibítor CETP a lipofilné vehikulum vybrané zo stráviteľného oleja, lipofilného rozpúšťadla (na ktoré sa tu odkazujeme tiež ako na „spolurozpúšťadlo“ bez ohľadu na to, či je alebo nie je vo skutočnosti použité ďalšie rozpúšťadlo), lipofilnej povrchovo aktívnej látky a zmesi ktorýchkoľvek dvoch alebo viacerých z nich. Výhodné uskutočnenia vynálezu zahŕňujú inhibítor CETP a: (1) kombináciu farmaceuticky prijateľného stráviteľného oleja a povrchovo aktívnej látky, (2) kombináciu farmaceuticky prijateľného stráviteľného oleja a lipofilného rozpúšťadla, ktoré je s ním miešateľné a (3) kombináciu farmaceuticky prijateľného stráviteľného oleja, lipofilného rozpúšťadla a povrchovo aktívnej látky.

V osobitne výhodnom uskutočnení je predmetom vynálezu kompozícia látky na zvýšenie biologickej dostupnosti inhibítora CETP. Kompozícia obsahuje:

1. inhibítor CETP,
2. spolurozpúšťadlo,
3. povrchovo aktívnu látku s hodnotou HLB od 1 do hodnoty nepresahujúcej 8,
4. povrchovo aktívnu látku s hodnotou HLB väčšou než 8 až do hodnoty 20 a
5. voliteľne stráviteľný olej.

V takýchto kompozíciách sú všetky pomocné látky farmaceuticky prijateľné. V tomto dokumente sa vyššie uvedená kompozícia niekedy označuje ako „predkoncentrát“ s odkazom na jej funkciu vytvárať stabilnú emulziu, keď sa jemne zmieša s vodou alebo iným vodným médiom, obvyčajne tekutinami gastrointestinálneho traktu. Tiež sa o nej hovorí ako o „náplni“ s odkazom na jej použitie ako náplň do toboliek z mäkkej želatíny.

Často sa tu odkazujeme na „mäkký gél“, ako na výhodnú liekovú formu pre použitie v tomto vynáleze, čím sa skrátene myslia tobolky z mäkkej želatíny. Keď sa odkazujeme na samotný „mäkký gél“, malo by sa rozumieť, že sa vynález rovnakou mierou vzťahuje na všetky typy toboliek, želatínových alebo neželatínových, bez ohľadu na tvrdosť, mäkkosť a tak ďalej.

Spolurozpúšťadlo znamená rozpúšťadlo, v ktorom má predmetný inhibítor CETP vysokú rozpustnosť, pre akýkoľvek daný inhibítor CETP rozpustnosť prinajmenšom 150 mg/mL.

Ako sme poznamenali vyššie a ako budeme ďalej diskutovať nižšie, stráviteľný olej môže tvoriť časť predkoncentrátu. Keď tento predkoncentrát neobsahuje inú zložku schopnú fungovať ako emulgačná olejová fáza, môžu sa zahrnúť stráviteľný olej ako olej, ktorý pôsobí ako rozpúšťadlo pre inhibítor CETP a ktorý sa disperguje tak, aby sa vytvorila (emulgačná) fáza kvapiek oleja, akonáhle sa predkoncentrát pridá do vody. Avšak určité povrchovo aktívne látky môžu mať dvojakú funkciu, t.j. pôsobiť ako povrchovo aktívna látka a tiež ako rozpúšťadlo a ako olejové vehikulum pre vytvorenie emulzie oleja vo vode. V prípade použitia takejto povrchovo aktívnej látky, a v závislosti na jej použitom množstve, sa môže požadovať menšie množstvo stráviteľného oleja, alebo tento olej nie je vôbec potrebný.

Predkoncentráty môžu byť samoemulgujúce sa alebo samomikroemulgujúce sa.

Výraz „samoemulgujúci sa“ sa vzťahuje ku kompozícii, ktorá po stonásobnom zriedení vodou alebo iným vodným médiom a po jemnom premiešaní, poskytne nepriehľadnú stabilnú emulziu oleja vo vode so stredným priemerom kvapky menším než asi päť mikrónov, ale väčším než sto nanometrov, a ktorá je všeobecne polydisperzná. Takáto emulzia je stabilná prinajmenšom niekoľko (t.j. aspoň šesť) hodín, čím sa mieni, že nedochádza k viditeľnému oddeľovaniu fáz a že nie je zrakovo postrehnuteľné vypadávanie kryštálikov inhibítora CETP.

Výraz „samomikroemulgujúca sa“ sa vzťahuje k predkoncentrátu, ktorý po prinajmenšom stonásobnom zriedení vodným médiom a po jemnom premiešaní, poskytne nie nepriehľadnú stabilnú emulziu oleja vo vode s priemernou veľkosťou kvapky asi jeden mikrón alebo menšou, pričom uvedená priemerná veľkosť kvapky je výhodne menšia ako sto nanometrov. Veľkosť kvapky je v prvom rade uniformná. Najvýhodnejšia je priehľadná emulzia s uniformnou distribúciou veľkosti častíc so stredným priemerom menším ako päťdesiat nanometrov, ako sa napríklad stanoví pomocou dynamického rozptylu svetla. Mikroemulzia je termodynamicky stabilná a nejaví žiadne príznaky kryštalizácie inhibítora CETP.

„Jemným premiešaním“, ako sa použilo vyššie, sa v technike rozumie, že sa vzťahuje k vytvoreniu emulzie jemným ručným (alebo strojovým) premiešaním, ako je opakované otočenie na štandardnej laboratórnej miešačke. Aby sa vytvorila emulzia nie je potrebné príliš intenzívne miešanie. Takéto predkoncentráty sa všeobecne emulgujú takmer spontánne, keď sa zavedú do ľudského (alebo iného živočíšneho) gastrointestinálneho traktu.

Výraz „inhibitor CETP“ znamená akúkoľvek zlúčeninu, ktorá sa šetrne alebo špatne rozpúšťa vo vode. Všeobecne, a ako sa uviedlo vyššie, takéto zlúčeniny vykazujú vodnú rozpustnosť (napríklad vo vode) menšiu ako asi 10 µg/mL, merané pri asi 22 °C a pri fyziologicky významnom pH od 1 do 8.

Pre vytvorenie dobrých podmienok účinnej emulgácie sa môžu využiť kombinácie dvoch povrchovo aktívnych látok, pričom jedna je povrchovo aktívna látka s nízkym HLB, s hodnotou HLB 1 až 8, a druhá je povrchovo aktívna látka s vysokým HLB, s hodnotou HLB vyššou než 8 až do hodnoty 20, výhodne 9 až 20. HLB, akronym pre „hydrofóbnu-lipofilnú rovnováhu“, je hodnotiaci stupnica, ktorá sa môže pohybovať od jednej do dvadsiatych pre neiónové povrchovo aktívne látky. Čím vyššia je hodnota HLB, tým je povrchovo aktívna látka viacej hydrofilná. Hydrofilné povrchovo aktívne látky (HLB asi 8-20) poskytujú pri samostatnom použití jemné emulzie, u ktorých je výhodne pravdepodobnejšie rovnomerné vyprázdňovanie žalúdka a ktoré poskytujú omnoho väčšiu plochu povrchu pre absorpciu. Nevýhodou však je, že obmedzená miešateľnosť takýchto povrchovo aktívnych látok s vysokým HLB s olejmi môže obmedzovať ich účinnosť, a preto sa tiež pridávajú povrchovo aktívne látky s nízkou hodnotou HLB, lipofilné povrchovo aktívne látky (HLB asi 1-8). Táto kombinácia povrchovo aktívnych látok môže tiež poskytovať kvalitnejšiu emulgáciu. Kombinácia triglyceridu so strednou dĺžkou reťazca (napríklad Miglyol® 812), polysorbátu 80 (HLB 15) a mono- alebo diglyceridov so strednou dĺžkou reťazca (Capmul® MCM, HLB = 6) bola rovnako účinná ako Miglyol® 812 a povrchovo aktívna látka s HLB 10 (Labrafac® CM). N. H. Shah a spol: *Int. J. Pharm.*, (1994), sv. 106, 15. Výhody použitia kombinácií povrchovo aktívnych látok s vysokou a nízkou hodnotou HLB pre samoemulgujúce sa systémy, vrátane podpory lipolýzy, preukázal Lacy, US patent č. 6,096,338.

Podrobný opis

Vhodné stráviteľné oleje, ktoré sa samotné môžu použiť ako vehikulum alebo vo vehikule, ktoré obsahuje stráviteľný olej ako časť zmesi, zahŕňujú triglyceridy so stredne dlhým reťazcom (MCT, od šiestych do dvanástich atómov uhlíka), triglyceridy s dlhým reťazcom (LCT, od štrnástich do dvadsiatich atómov uhlíka) a zmesi mono- di- a triglyceridov alebo lipofilných derivátov mastných kyselín, ako sú estery s alkylalkoholmi. Príklady výhodných MCT-triglyceridov zahŕňajú frakcionované kokosové oleje, ako je Miglyol® 812, čo je triglycerid s 58 % kyseliny kaprylovej (osem atómov uhlíka) a 36 % kyseliny kaprinovej (desať atómov uhlíka), Miglyol® 810 (68 % osem atómov uhlíka a 28 % desať atómov uhlíka), Neobee® M5, Captex® 300, Captex® 355 a Crodamol® GTCC. Miglyoly dodáva Condea Vista Inc. (Huls), Neobee® Stepan Europe, Voreppe, Francie, Captex® Albitec Corp. a Cromadol® Croda Corp. Príklady LCT-triglyceridov zahŕňajú rastlinné oleje, napríklad sójový, saflorový, kukuričný, olivový, bavlníkový, podzemnicový, slnečnicový, palmový alebo repkový olej. Príklady esterov mastných kyselín s alkylalkoholmi zahŕňujú etyloléat a glycerylmonooléat. Zo stráviteľných olejov sú výhodné triglyceridy so stredným reťazcom a najvýhodnejší je Miglyol® 812.

Vehikulum môže byť tiež farmaceuticky prijateľné rozpúšťadlo, použité samostatne alebo ako spolurozpúšťadlo vo zmesi. Vhodné rozpúšťadlá zahŕňajú akékoľvek rozpúšťadlo, ktoré sa používa na zvýšenie rozpustnosti inhibítora CEPT v kompozícii, aby sa umožnilo uvoľnenie požadovanej dávky na dávkovú jednotku. Rozpustnosti inhibítorov CETP v jednotlivých rozpúšťadlách nie je všeobecne možné predpovedať, ale môžu sa ľahko stanoviť pomocou „prevádzkových skúšok“. Vhodné rozpúšťadlá zahŕňajú triacetín (1,2,3-propantriyl-triacetát alebo glyceryltriacetát dostupný od Eastman Chemical Corp.) alebo iné polyolové estery

mastných kyselín, trialkylové citrátové estery, propylénkarbonát, dimetylizosorbid, etyllaktát, N-metylpyrolidóny, transkutol, glykofurol, silice mäty piepornej, 1,2-propylénglykol, etanol a polyetylénglykoly. Výhodnými rozpúšťadlami sú triacetín, propylénkarbonát (Huntsman Corp.), transkutol (Gattefosse), etyllaktát (Purac, Lincolnshire, NE) a dimetylizosorbid (predávaný pod registrovanou značkou ARLASOLVE DMI, ICI Americas). Hydrofilné rozpúšťadlo pravdepodobnejšie migruje do obalu tobolky a zmäkčuje ho, a pokiaľ je prchavé, môže sa jeho koncentrácia v kompozícii znižovať, ale s negatívnym dopadom na rozpustnosť aktívnej zložky (inhibítor CETP). Výhodnejšie sú lipofilné rozpúšťadla ako triacetín, etyllaktát a propylénkarbonát. Najvýhodnejší je triacetín.

Na znižovanie veľkosti čiastočiek kvapiek v emulzii sú obzvlášť účinné hydrofilné povrchovo aktívne látky, ktoré majú HLB 8-20, výhodne s hodnotou HLB väčšou než 10. Vhodné voľby zahŕňajú neiónové povrchovo aktívne látky, napríklad polyoxyetylén 20 sorbitan-monooleát, polysorbát 80, predávaný pod obchodnou značkou TWEEN 80, komerčne dostupné od ICI, polyoxyetylén 20 sorbitan-monolaurát (Polysorbát 20, TWEEN 20), polyetylénový (40 alebo 60) hydrogenovaný ricínový olej (dostupný pod registrovanými obchodnými značkami CREMOPHOR® RH40 a RH 60 od firmy BASF), polyoxyetylénový (35) ricínový olej (CREMOPHOR® EL), polyetylénový (60) hydrogenovaný ricínový olej (Nikkol® HCO-60), alfa-tokoferyl-polyetylénglykol-1000-sukcinát (vitamín E TPGS), glyceryl PEG 8 kaprylát/kaprát (dostupný komerčne pod registrovanou značkou LABRASOL® od firmy Gattefosse), PEG 32 glyceryllaurát (predávaný komerčne pod registrovanou obchodnou značkou GELUCIRE® 44/14 od firmy Gattefosse), polyoxyetylénové estery mastných kyselín (dostupné komerčne pod registrovanou obchodnou značkou MYRJ od firmy ICI), polyoxyetylénové étery mastných kyselín (dostupné komerčne pod registrovanou obchodnou značkou BRIJ od ICI).

Výhodné sú polysorbát 80, CREMOPHOR® RH40 (BASF) a vitamín E TPGS (Eastman). Najvýhodnejšie sú polysorbát 80 a CREMOPHOR® RH40.

Lipofilné povrchovo aktívne látky s HLB menším než 8 sú užitočné na dosiahnutie rovnováhy polarizácie, aby poskytnú stabilné emulzie a tiež sa používali na otočenie inhibičného účinku lipolýzy hydrofilných povrchovo aktívnych látok. Vhodné lipofilné povrchové látky zahŕňajú mono- a diglyceridy kyseliny kaprinovej a kaprylovej pod nasledujúcimi registrovanými obchodnými značkami: Capmul® MCM, MCM 8 a MCM 10, komerčne dostupné od firmy Albitec a Imwitor® 988, 742 alebo 308 komerčne dostupné od firmy Condea Vista, polyoxyetylénový 6 olej z marhuľových jadier dostupný pod registrovanou obchodnou značkou Labrafil® M 1944 CS od firmy Gattefosse, polyoxyetylénovaný kukuričný olej komerčne dostupný ako Labrafil® M 2125, propylénglykolmonolaurát komerčne dostupný ako Lauroglycol od Gattefosse, propylénglykol-dikaprylát/kaprát dostupný komerčne ako Captex® 200 od firmy Albitec alebo Miglyol® 840 od firmy Condea Vista, polyglyceryloleát dostupný komerčne ako Plurol oleique od Gattefosse, sorbitanové estery masných kyselín (napr. Span® 20, Crill® 1, Crill® 4, komerčne dostupné od ICI a Croda) a glycerylmonooleát (Maisine, Peceol). Z tejto triedy sú výhodné Capmul® MCM (Albitec Corp.) a Labrafil® M 1944 CS (Gattefosse). Najvýhodnejší je Capmul® MCM.

Okrem skôr zmienených hlavných kvapalných zložiek kompozície, sa môžu do náplne podľa potreby pridávať ďalšie stabilizačné prídavné činidlá, ktoré sú tradične známe v technike formulácie mäkkých gélov, obyčajne v relatívne malých množstvách, napríklad antioxidanty (BHA, BHT, tokoferol, propylgalát, atd.) a ďalšie konzervačné látky, napríklad benzylalkohol alebo parabény.

Kompozícia sa môžu formulovať spôsobmi tradične využívanými v technike ako náplň opuzdrená v tobolke z mäkkej želatíny, v tobolke z tvrdej želatíny s vhodným tmelom a v neželatinovej tobolke, napríklad v tobolke z hydroxypropylmetylcelulózy alebo ako orálna kvapalina či emulzia. Náplň sa pripraví zmiešaním pomocných látok a inhibítora CETP pri zahrievaní, ak je to potrebné.

Pomer inhibítora CETP, stráviteľného oleja, spolurozpúšťadla a povrchovo aktívnych látok závisí na účinnosti emulgácie a na rozpustnosti, a rozpustnosť závisí na požadovanej dávke na tobolku. Samoemulgujúca sa kompozícia je všeobecne užitočná, keď je primárnym cieľom uvoľniť vysokú dávku na tobolku z mäkkého gélu (aspoň 60 mg) so všeobecne omnoho nižším účinkom jedla, než je tomu pri podávaní olejového roztoku samotného. Všeobecne sú výhodné predkoncentráty v mäkkých géloch s rozpustnosťami inhibítora CETP prinajmenšom 140 mg/mL v predkoncentráte, a preto vyžadujúce väčšie množstvo spolurozpúšťadla a nižšiu koncentráciu povrchovo aktívnych látok a oleja.

Pre samoemulgujúcu sa kompozíciu inhibítorov CETP sa poväčšine používajú tieto rozsahy koncentrácií zložiek vyjadrené v percentách hmotnosti:

- 1-50 % inhibítora CETP
- 5-60 % spolurozpúšťadla
- 5-75 % povrchovo aktívnej látky s vysokým HLB
- 5-75 % povrchovo aktívnej látky s nízkym HLB

Výhodné rozsahy koncentrácií, ktoré sú výhodne málo ovplyvnené jedlom, sú bezprostredne tieto:

- 1-33 % inhibítora CETP
- 0-30 % stráviteľného oleja

- 15-55 % spolurozpúšťadla
- 5-40 % povrchovo aktívnej látky s vysokým HLB
- 10-50 % povrchovo aktívnej látky s nízkym HLB

Výhodnejšie rozsahy zahrnujú:

- 1-25 % inhibítora CESTP
- 10-25 % stráviteľného oleja
- 20-35 % spolurozpúšťadla
- 10-30 % povrchovo aktívnej látky s vysokým HLB
- 15-35 % povrchovo aktívnej látky s nízkym HLB

Pokiaľ je špecifickým cieľom minimálny vplyv potravy, potom je výhodná samomikroemulgujúca sa kompozícia. Takéto kompozície všeobecne vyžadujú relatívne vysoké koncentrácie povrchovo aktívnych látok a znížené množstvo spolurozpúšťadla. Avšak tieto kompozície môžu mať nižšie rozpustnosti a v súlade s tým nižšiu dávku na toľku. Zistilo sa, že tieto kompozície zvyšujú prejav nalačno.

Všeobecné rozsahy koncentrácie zložiek pre samomikroemulgujúce sa kompozície inhibítorov CESTP sú v percentách hmotnosti tieto:

- 1-40 % inhibítora CESTP
- 5-65 % stráviteľného oleja
- 5-60 % spolurozpúšťadla
- 10-75 % povrchovo aktívnej látky s vysokým HLB
- 5-75 % povrchovo aktívnej látky s nízkym HLB

Výhodné rozsahy koncentrácie zložiek sú nasledujúce:

- 1-20 % inhibítora CESTP
- 5-30 % stráviteľného oleja
- 5-45 % spolurozpúšťadla
- 30-55 % povrchovo aktívnej látky s vysokým HLB

10-40 % povrchovo aktívnej látky s nízkym HLB

Špecifické príklady výhodných kompozíc zahŕňujú:
kompozíciu obsahujúcu

zlúčeninu, ktorou je etylester kyseliny [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluórmetyl-benzyl)-metoxykarbonyl-amino]-2-etyl-6-trifluórmetyl-3,4-dihydro-2H-chinolín-1-karboxylovej
alebo zlúčeninu, ktorou je izopropylester kyseliny [2R,4S] 4-[acetyl-(3,5-bis-trifluórmetyl-benzyl)-amino]-2-etyl-6-trifluórmetyl-3,4-dihydro-2H-chinolín-1-karboxylovej alebo zlúčeninu, ktorou je izopropylester kyseliny [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluór-metyl-benzyl)-metoxykarbonyl-amino]-2-etyl-6-trifluór-metyl-3,4-dihydro-2H-chinolín-1-karboxylovej,
spolurozpúšťadlo,
povrchovo aktívnu látku s vysokým HLB,
povrchovo aktívnu látku s nízkym HLB
a voliteľne stráviteľný olej.

Výhodnejšia kompozícia je taká, ako sa uvádza bezprostredne vyššie, kde

uvedeným rozpúšťadlom je triacetín alebo etyllaktát,
uvedená povrchovo aktívna látka s vysokým HLB zahŕňa polysorbát 80 alebo polyetylénový hydrogenovaný ricínový olej,
uvedená povrchovo aktívna látka s nízkym HLB zahŕňa zmes mono- a diglyceridov kyseliny kaprínovej a kaprylovej,
uvedený stráviteľný olej zahŕňa triglycerid so stredným reťazcom, kde každý z troch v ňom obsiahnutých uhľovodíkových reťazcov má prevážne šesť až dvanásť atómov uhlíka.

Špecifickejšie výhodnou kompozíciou je kompozícia uvedená bezprostredne vyššie, ktorá obsahuje podľa hmotnosti:

- 5-25 % uvedeného inhibítora CETP
- 10-25 % uvedeného stráviteľného oleja
- 20-35 % uvedeného spolurozpúšťadla
- 10-35 % uvedenej povrchovo aktívnej látky s vysokým HLB
- 10-35 % uvedenej povrchovo aktívnej látky s nízkym HLB

Ešte špecifickejšie výhodným uskutočnením vynálezu je kompozícia uvedená bezprostredne vyššie, ktorá obsahuje podľa hmotnosti:

- 8-12 % etylesteru kyseliny [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluórmetyl-benzyl)-metoxykarbonyl-amino]-2-etyl-6-trifluórmetyl-3,4-dihydro-2H-chinolín-1-karboxylovej,
- 10-20 % uvedeného stráviteľného oleja,
- 25-35 % uvedeného spolurozpúšťadla, ktoré zahŕňa triacetín,
- 10-30 % uvedenej povrchovo aktívnej látky s vysokým HLB, ktorá zahŕňa polysorbát 80 a
- 15-35 % uvedenej povrchovo aktívnej látky s nízkym HLB, ktorá zahŕňa zmes mono- a diglyceridov so strednou dĺžkou reťazca.

Ďalším stále špecifickejším výhodným uskutočnením vynálezu je kompozícia, ktorá obsahuje podľa hmotnosti:

- 8-12 % izopropylesteru kyseliny [2R,4S] 4-[acetyl-(3,5-bis-trifluórmetyl-benzyl)-amino]-2-etyl-6-trifluórmetyl-3,4-dihydro-2H-chinolín-1-karboxylovej,
- 10-20 % uvedeného stráviteľného oleja,
- 25-35 % uvedeného spolurozpúšťadla, ktoré zahŕňa triacetín,
- 10-30 % uvedenej povrchovo aktívnej látky s vysokým HLB, ktorá zahŕňa polyetylénový (40) hydrogenovaný ricínový olej,
- 15-35 % uvedenej povrchovo aktívnej látky s nízkym HLB, ktorá zahŕňa zmes mono- a diglyceridov so strednou dĺžkou

reťazca.

Ďalším stále špecifickejším výhodným uskutočnením vynálezu je kompozícia, ktorá obsahuje podľa hmotnosti:

8-25 % izopropylesteru kyseliny [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluórmetyl-benzyl)-metoxykarbonyl-amino]-2-etyl-6-trifluórmetyl-3,4-dihydro-2H-chinolín-1-karboxylovej,

10-25 % stráviteľného oleja,

20-35 % uvedeného spolurozpúšťadla, ktoré zahrnuje triacetín,

10-30 % uvedenej povrchovo aktívnej látky s vysokým HLB, ktorá zahrnuje polysorbát 80 a

15-35 % uvedenej povrchovo aktívnej látky s nízkym HLB, ktorá zahrnuje zmes mono- a diglyceridov so strednou dĺžkou reťazca.

Ako sa najširším rozsahom naznačuje vyššie, stráviteľný olej sa môžu voliteľne vypustiť, aby sa ďalej zvýšilo množstvo spolurozpúšťadla, a tým rozpustnosť inhibítora CETP v predkoncentráte.

Okrem skôr zmienených hlavných zložiek kompozície, sa môžu podľa potreby do náplne pridávať ďalšie stabilizačné prídavné činidlá, ktoré sú tradične známe v technike formulácie mäkkých gélov, obyčajne v relatívne malých množstvách, napríklad anti-oxidanty (BHA, BHT, tokoferol, propylgalát, atd.) a ďalšie konzervačné látky, napríklad benzylalkohol alebo parabény.

Kompozícia sa môžu formulovať spôsobmi tradične využívanými v technike ako náplň opuzdrená v tobolke z mäkkej želatíny, v tobolke z tvrdej želatíny s vhodným tmelom a v neželatinovej tobolke, napríklad v tobolke z hydroxypropylmetylcelulózy alebo ako orálna kvapalina či emulzia. Náplň sa pripraví zmiešaním pomocných látok a inhibítora CETP pri zahrievaní, ak je to

potrebné.

Výhodné uskutočnenia vynálezu zahrnujú inhibítor CETP s:

- (a) rozpustnosťou nižšou než 10 µg/mL,
- (b) c log P väčším než 5 a/alebo
- (c) dávkou vyššou než 10 mg, výhodne aspoň 30 mg.

Vynález nie je obmedzený žiadnou konkrétnou štruktúrou alebo skupinou inhibítorov CETP. Vynález je určite všeobecne aplikovateľný na inhibítory CETP ako triedu, triedu, ktorá má sklon zahrnovat' zlúčeniny s nízkou rozpustnosťou. Zlúčeniny, ktoré môžu byť predmetom vynálezu sa môžu nájsť v rade patentov a publikovaných prihlášok, vrátane DE 19741400 A1, DE 19741399 A1, WO 9914215 A1, WO 9914174, DE 19709125 A1, DE 19704244 A1, DE 19704243 A1, EP 818448 A1, WO 9804528 A2, DE 19627431 A1, DE 19627430 A1, DE 19627419 A1, EP 796846 A1, DE 19832159, DE 818197, DE 19741051, WO 9941237 A1, WO 9914204 A1, WO 9835937 A1, JP 11049743, WO 200018721, WO 200018723, WO 200018724, WO 200017164, WO 200017165, WO 200017166, EP 992496 a EP 987251, ktoré sa tu všetky vo svojej úplnosti zahrnujú ako odkaz.

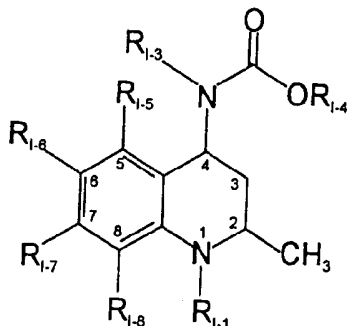
Orálne uvoľnenie mnohých inhibítorov CETP je obzvlášť náročné, pretože ich rozpustnosť vo vode je obvykle neobyčajne nízka, typicky býva nižšia než 2 µg/mL, často nižšia než 0,1 µg/mL. Takéto nízke rozpustnosti sú priamym dôsledkom konkrétnych štruktúrnych charakteristík zložiek, ktoré sa viažu na CETP, a tým pôsobia ako inhibítory CETP. Táto nízka rozpustnosť je primárne spôsobená hydrofóbnou povahou inhibítorov CETP. Všeobecne uznávanou mierou hydrofóbnosti je log P, ktorý sa definuje ako dekadický logaritmus pomeru koncentrácie liečiva v etanole ku koncentrácii liečiva vo vode v rozdeľovacom experimente. Hodnoty log P pre inhibítory CETP sú prevážne väčšie ako štyri a často sú väčšie ako päť až sedem. Táto vlastnosť sa môže tiež vypočítať zo štruktúry

molekuly a označuje sa ako „ $c \log P$ “. Výpočet hodnôt $c \log P$ z chemických štruktúr je predmetom práce: A. J. Leo: „Calculating log P from structures“, *Chem. Rev.* (1993), sv. 93, 1281. Hydrofóbná a nerozpustná povaha inhibítorov CETP ako skupiny takto predstavuje konkrétnu výzvu pre orálne uvoľňovanie. Dosiahnutie terapeutických koncentrácií v krvi pomocou orálneho podávania praktických množstiev liečiva všeobecne vyžaduje ohromné posilnenie koncentrácie liečiva v gastrointestinálnej tekutine a výsledné ohromné posilnenie biologickej dostupnosti.

Kompozície tohto vynálezu sa budú aplikovať v takom množstve, aby sa pacientovi podávala účinná dávka predmetného inhibítora CETP. Množstvo inhibítora CETP bude všeobecne známe alebo ho určí príslušný lekár. Tým bude množstvo alebo objem aplikovateľného predkoncentrátu určený pomocou predpísaného a/alebo ináč požadovaného dávkového množstva inhibítora CETP a rozpustnosťou CETP v predkoncentráte. Účinná dávka väčšiny inhibítorov CETP je prevážne v rozmedzí od 5 do 500 mg, výhodne 10-300 mg, výhodnejšie 10-200 mg na deň, v jedinej alebo v delených dávkach. Kompozíciami vynálezu sú predkoncentráty pre emulgáciu, ktoré sa všeobecne podávajú orálne v mäkkých alebo tvrdých želatínových tobolkách, pričom je technológia opuzdrovania želatínou veľmi dobre známa vo farmaceutickej technike. Takéto predkoncentráty sa môžu tiež podávať vo vodných orálnych emulziách tak, že sa pridá predkoncentrát do vody alebo do inej vodnej kvapaliny (napr. do sódy). Môžu sa tiež zmiešať s vodnou kvapalinou a predávať ako dopredu vytvorené emulzie, či pridávať do potravy, napríklad do zmrzlín.

Keď teraz prejdeme k chemickým štruktúram špecifických inhibítorov CETP, jedna trieda inhibítorov CETP, ktorá nachádza použitie v predložennom vynáleze, sa skladá z oxy substituova-

ných 4-karboxyamino-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolínov so
vzorcom I:



Vzorec I

a farmaceuticky prijateľných solí, enantiomérov alebo stereo-
izomérov zmienенých zlúčenín,

kde R_{I-1} je vodík, Y_I , W_I-X_I , W_I-Y_I ,

kde W_I je karbonyl, tiokarbonyl, sulfinyl alebo sulfonyl,

X_I je $-O-Y_I$, $-S-Y_I$, $-N(H)-Y_I$ alebo $-N-(Y_I)_2$,

kde Y_I je pri každom výskyte nezávisle Z_I alebo úplne nasýtený, čiastočne nenasýtený či úplne nenasýtený nerozvetvený alebo rozvetvený uhľikový reťazec s jedným až desiatymi členmi, v ktorom uhľiky iné ako spojovací uhľik sa môžu voliteľne nahradiť jedným alebo dvomi heteroatómami vybranými nezávisle z kyslíka, síry a dusíka a zmienенý uhľik je voliteľne nezávisle mono-, di- alebo trisubstituovaný halogénom, zmienенý uhľik je voliteľne monosubstituovaný hydroxylom, zmienенý uhľik je voliteľne monosubstituovaný skupinou oxo, zmienенá síra je voliteľne mono- alebo disubstituovaná skupinou oxo, zmienенý dusík je voliteľne mono- alebo disubstituovaný skupinou oxo a zmienенý uhľikový reťazec je voliteľne monosubstituovaný skupinou Z_I ,

kde Z_I je čiastočne nasýtený, úplne nasýtený alebo úplne nenasýtený trojčlenný až osemčlenný kruh voliteľne obsahujúci jeden až štyri heteroatómy vybrané nezávisle z kyslíka, síry a

dusíka, alebo bicyklický kruh skladajúci sa z dvoch spojených čiastočne nasýtených, úplne nasýtených alebo úplne nenasýtených trojčlenných až šesťčlenných kruhov, každý nezávisle voliteľne obsahujúci jeden až štyri heteroatómy vybrané nezávisle z dusíka, síry a kyslíka,

kde zmienený substituent Z_I je voliteľne mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle halogénom, alkenylom s dvomi až šiestymi atómami uhlíka, alkylom s jedným až šiestymi atómami uhlíka, skupinou hydroxy, alkoxy s jedným až šiestymi atómami uhlíka, alkyltio s jedným až štyrmi atómami uhlíka, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedným až šiestymi atómami uhlíka, mono-*N*- alebo di-*N,N*-alkylamino s jedným až šiestymi atómami uhlíka, kde zmienený alkylový substituent s jedným až šiestymi atómami uhlíka je voliteľne mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle halogénom, skupinou hydroxy, alkoxy s jedným až šiestymi atómami uhlíka, alkyltio s jedným až štyrmi atómami uhlíka, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedným až šiestymi atómami uhlíka, mono-*N*- alebo di-*N,N*-alkylamino s jedným až šiestymi atómami uhlíka, zmienený alkylový substituent s jedným až šiestymi atómami uhlíka je tiež voliteľne substituovaný jedným až deviatymi atómami fluóru;

R_{I-3} je vodík alebo Q_I ,

kde Q_I je úplne nasýtený, čiastočne nenasýtený či úplne nenasýtený jednočlenný až šesťčlenný nerozvetvený alebo rozvetvený uhlíkový reťazec, v ktorom uhliky iné ako spojovací uhlík sa môžu voliteľne nahradiť jedným heteroatómom vybraným nezávisle z kyslíka, síry a dusíka a zmienený uhlík je voliteľne mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle halogénom, zmienený uhlík je voliteľne monosubstituovaný hydroxylom, zmienený uhlík je voliteľne monosubstituovaný skupinou oxo, zmienená síra je voliteľne mono- alebo

disubstituovaná skupinou oxo, zmienený dusík je voliteľne mono- alebo disubstituovaný skupinou oxo a zmienený uhlíkový reťazec je voliteľne monosubstituovaný skupinou V_I ,

kde V_I je čiastočne nasýtený, úplne nasýtený alebo úplne nenasýtený trojčlenný až osemčlenný kruh voliteľne obsahujúci jeden až štyri heteroatómy vybrané nezávisle z kyslíka, síry a dusíka, alebo bicyklický kruh skladajúci sa z dvoch spojených čiastočne nasýtených, úplne nasýtených alebo úplne nenasýtených trojčlenných až šesťčlenných kruhov, každý nezávisle voliteľne obsahujúci jeden až štyri heteroatómy vybrané nezávisle z dusíka, síry a kyslíka,

kde zmienený substituent V_I je voliteľne mono-, di-, tri- alebo tetrasubstituovaný nezávisle halogénom, alkylom s jedným až šiestymi atómami uhlíka, alkenylom s dvomi až šiestymi atómami uhlíka, skupinou hydroxy, alkoxy s jedným až šiestymi atómami uhlíka, alkyltio s jedným až štyrmi atómami uhlíka, amino, nitro, kyano, oxo, karbamoyl, mono-*N*- či di-*N,N*-alkylkarbamoyl s jedným až šiestymi atómami uhlíka, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedným až šiestymi atómami uhlíka, mono-*N*- alebo di-*N,N*-alkylamino s jedným až šiestymi atómami uhlíka, kde zmienený alkylový substituent s jedným až šiestymi atómami uhlíka či alkenylový substituent s dvomi až šiestymi atómami uhlíka je voliteľne mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle skupinou hydroxy, alkoxy s jedným až šiestymi atómami uhlíka, alkyltio s jedným až štyrmi atómami uhlíka, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedným až šiestymi atómami uhlíka, mono-*N*- alebo di-*N,N*-alkylamino s jedným až šiestymi atómami uhlíka, zmienený alkylový substituent s jedným až šiestymi atómami uhlíka alebo alkenylový substituent s dvomi až šiestymi atómami uhlíka je tiež voliteľne substituovaný od jedného do deviatych atómov fluóru;

R_{I-4} je Q_{I-1} alebo V_{I-1} ,

kde Q_{I-1} je úplne nasýtený, čiastočne nenasýtený či úplne nenasýtený jednočlenný až šesťčlenný nerozvetvený alebo rozvetvený uhľikový reťazec, v ktorom uhliky iné ako spojovací uhlík sa môžu voliteľne nahradiť jedným heteroatómom vybraným z kyslíka, síry a dusíka a zmienený uhlík je voliteľne mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle halogénom, zmienený uhlík je voliteľne monosubstituovaný hydroxylom, zmienený uhlík je voliteľne monosubstituovaný skupinou oxo, zmienená síra je voliteľne mono- alebo disubstituovaná skupinou oxo, zmienený dusík je voliteľne mono- alebo disubstituovaný skupinou oxo a zmienený uhľikový reťazec je voliteľne monosubstituovaný s V_{I-1} ,

kde V_{I-1} je čiastočne nasýtený, úplne nasýtený alebo úplne nenasýtený trojčlenný až šesťčlenný kruh voliteľne obsahujúci jeden až dva heteroatómy vybrané nezávisle z kyslíka, síry a dusíka,

kde zmienený substituent V_{I-1} je voliteľne mono-, di-, tri- alebo tetrasubstituovaný nezávisle halogénom, alkylom s jedným až šiestymi atómami uhlíka, skupinou alkoxy s jedným až šiestymi atómami uhlíka, amino, nitro, kyano, alkyloxykarbonyl s jedným až šiestymi atómami uhlíka, mono-*N*- alebo di-*N,N*-alkylamino s jedným až šiestymi atómami uhlíka, kde zmienený alkylový substituent s jedným až šiestymi atómami uhlíka je voliteľne monosubstituovaný skupinou oxo, zmienený alkylový substituent s jedným až šiestymi atómami uhlíka je tiež voliteľne substituovaný jedným až deviatymi atómami fluóru;

kde buď R_{I-3} musí obsahovať V_I alebo R_{I-4} musí obsahovať V_{I-1} ;

a R_{I-5} , R_{I-6} , R_{I-7} a R_{I-8} sú každý nezávisle vodík, skupina hydroxy alebo oxy, kde zmienená skupina oxy je substituovaná T_I alebo čiastočne nasýteným, úplne nasýteným alebo úplne nenasýteným

jednočlenným až dvanásťčlenným nerozvetveným alebo rozvetveným uhlíkovým reťazcom, v ktorom uhliky iné ako spojovací uhlík sa môžu voliteľne nahradiť jedným alebo dvomi heteroatómami vybranými nezávisle z kyslíka, síry a dusíka a zmienený uhlík je voliteľne mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle halogénom, zmienený uhlík je voliteľne mono-substituovaný hydroxylom, zmienený uhlík je voliteľne mono-substituovaný skupinou oxo, zmienená síra je voliteľne mono- alebo disubstituovaná skupinou oxo, zmienený dusík je voliteľne mono- alebo disubstituovaný skupinou oxo a zmienený uhlíkový reťazec je voliteľne monosubstituovaný T_1 ,

kde T_1 je čiastočne nasýtený, úplne nasýtený alebo úplne nenasýtený trojčlenný až osemčlenný kruh voliteľne obsahujúci jeden až štyri heteroatómy vybrané nezávisle z kyslíka, síry a dusíka, alebo bicyklický kruh skladajúci sa z dvoch spojených čiastočne nasýtených, úplne nasýtených alebo úplne nenasýtených trojčlenných až šesťčlenných kruhov, každý nezávisle voliteľne obsahujúci jeden až štyri heteroatómy vybrané nezávisle z dusíka, síry a kyslíka,

kde zmienený substituent T_1 je voliteľne mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle halogénom, alkylom s jedným až šiestymi atómami uhlíka, alkenylom s dvomi až šiestymi atómami uhlíka, skupinou hydroxy, alkoxy s jedným až šiestymi atómami uhlíka, alkyltio s jedným až štyrmi atómami uhlíka, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedným až šiestymi atómami uhlíka, mono-*N*- alebo di-*N,N*-alkylamino s jedným až šiestymi atómami uhlíka, kde zmienený alkylový substituent s jedným až šiestymi atómami uhlíka je voliteľne mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle skupinou hydroxy, alkoxy s jedným až šiestymi atómami uhlíka, alkyltio s jedným až štyrmi atómami uhlíka, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedným až šiestymi atómami uhlíka, mono-*N*- alebo di-*N,N*-

alkylamino s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, zmienený alkylový substituent s jedným až šiestymi atómmi uhlíka je tiež voliteľne substituovaný jedným až deviatymi atómmi fluóru.

Zlúčeniny so vzorcom I sú opísané v spoločne podanej prejednávanej U.S. patentovej prihláške por. č. 09/390,731, ktorej celkový opis sa tu zahrnuje ako odkaz.

Vo výhodnom uskutočnení vynálezu sa inhibítor CETP vyberie z jednej z nasledujúcich zlúčenín so vzorcom I:

etylester kyseliny [2R,4S] 4-[(3,5-dichlór-benzyl)-metoxy-karbonyl-amino]-6,7-dimetoxy-2-metyl-3,4-dihydro-2H-chinolín-1-karboxylovej,

etylester kyseliny [2R,4S] 4-[(3,5-dinitro-benzyl)-metoxy-karbonyl-amino]-6,7-dimetoxy-2-metyl-3,4-dihydro-2H-chinolín-1-karboxylovej,

etylester kyseliny [2R,4S] 4-[(2,6-dichlór-pyridín-4-ylmetyl)-metoxykarbonyl-amino]-6,7-dimetoxy-2-metyl-3,4-dihydro-2H-chinolín-1-karboxylovej,

etylester kyseliny [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluórmetyl-benzyl)-metoxykarbonyl-amino]-6,7-dimetoxy-2-metyl-3,4-dihydro-2H-chinolín-1-karboxylovej,

etylester kyseliny [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluórmetyl-benzyl)-metoxykarbonyl-amino]-6-metoxy-2-metyl-3,4-dihydro-2H-chinolín-1-karboxylovej,

etylester kyseliny [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluórmetyl-benzyl)-metoxykarbonyl-amino]-7-metoxy-2-metyl-3,4-dihydro-2H-chinolín-1-karboxylovej,

izopropylester kyseliny [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluórmetyl-benzyl)-metoxykarbonyl-amino]-6,7-dimetoxy-2-metyl-3,4-dihydro-2H-chinolín-1-karboxylovej,

etylester kyseliny [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluórmetyl-benzyl)-
etoxykarbonyl-amino]-6,7-dimetoxy-2-metyl-3,4-dihydro-2H-
chinolín-1-karboxylovej,

2,2,2-trifluóretylester kyseliny [2R,4S] 4-[(3,5-bis-
trifluórmetyl-benzyl)-metoxykarbonyl-amino]-6,7-dimetoxy-
2-metyl-3,4-dihydro-2H-chinolín-1-karboxylovej,

propylester kyseliny [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluórmetyl-benzyl)-
metoxykarbonyl-amino]-6,7-dimetoxy-2-metyl-3,4-dihydro-
2H-chinolín-1-karboxylovej,

terc-butylester kyseliny [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluórmetyl-
benzyl)-metoxykarbonyl-amino]-6,7-dimetoxy-2-metyl-3,4-
dihydro-2H-chinolín-1-karboxylovej,

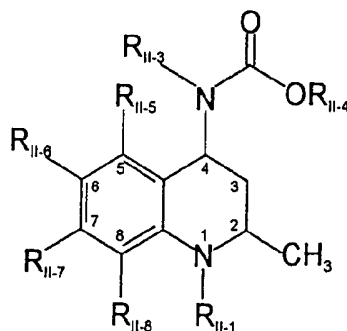
etylester kyseliny [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluórmetyl-benzyl)-
metoxykarbonyl-amino]-2-metyl-6-trifluórmetoxy-3,4-
dihydro-2H-chinolín-1-karboxylovej,

metylester kyseliny [2R,4S] (3,5-bis-trifluórmetyl-benzyl)-(1-
butyryl-6,7-dimetoxy-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolín-
4-yl)-karbamovej,

metylester kyseliny [2R,4S] (3,5-bis-trifluórmetyl-benzyl)-(1-
butyl-6,7-dimetoxy-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolín-4-
yl)-karbamovej,

hydrochlorid metylesteru kyseliny [2R,4S] (3,5-bis-trifluór-
metyl-benzyl)-[1-(2-etyl-butyl)-6,7-dimetoxy-2-metyl-
1,2,3,4-tetrahydro-chinolín-4-yl]-karbamovej.

Ďalšia trieda inhibítorov CETP, ktorá nachádza použitie
v predloženom vynáleze, sa skladá zo 4-karboxyamino-2-metyl-
1,2,3,4-tetrahydrochinolínov so vzorcom II:



Vzorec II

a farmaceuticky prijateľných solí, enantiomérov alebo stereo-izomérov zmienенých zlúčenín,

kde R_{II-1} je vodík, Y_{II} , $W_{II}-X_{II}$, $W_{II}-Y_{II}$,

kde W_{II} je karbonyl, tiokarbonyl, sulfinyl alebo sulfonyl,

X_{II} je $-O-Y_{II}$, $-S-Y_{II}$, $-N(H)-Y_{II}$ alebo $-N-(Y_{II})_2$,

kde Y_{II} je pri každom výskyte nezávisle Z_{II} alebo úplne nasýtený, čiastočne nenasýtený či úplne nenasýtený nerozvetvený alebo rozvetvený uhľikový reťazec s jedným až desiatymi členmi, v ktorom uhľiky iné ako spojovací uhlík sa môžu voliteľne nahradiť jedným alebo dvomi heteroatómami vybranými nezávisle z kyslíka, síry a dusíka a zmienенý uhlík je voliteľne mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle halogénom, zmienенý uhlík je voliteľne monosubstituovaný hydroxylom, zmienенý uhlík je voliteľne monosubstituovaný skupinou oxo, zmienенá síra je voliteľne mono- alebo disubstituovaná skupinou oxo, zmienенý dusík je voliteľne mono- alebo disubstituovaný skupinou oxo a zmienенý uhľikový reťazec je voliteľne monosubstituovaný skupinou Z_{II} ,

Z_{II} je čiastočne nasýtený, úplne nasýtený alebo úplne nenasýtený trojčlenný až osemčlenný kruh voliteľne obsahujúci jeden až štyri heteroatómy vybrané nezávisle z kyslíka, síry a dusíka, alebo bicyklický kruh skladajúci sa z dvoch spojených čiastočne nasýtených, úplne nasýtených alebo úplne nenasýtených

trojčlenných až šesťčlenných kruhov, každý nezávisle voliteľne obsahujúci jeden až štyri heteroatómy vybrané nezávisle z dusíka, síry a kyslíka,

kde zmienený substituent Z_{II} je voliteľne mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle halogénom, alkenylom s dvomi až šiestymi atómmi uhlíka, alkylom s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, skupinou hydroxy, alkoxy s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, alkyltio s jedným až štyrmi atómmi uhlíka, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, mono-*N*- alebo di-*N,N*-alkylamino s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, kde zmienený alkylový substituent s jedným až šiestymi atómmi uhlíka je voliteľne mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle halogénom, skupinou hydroxy, alkoxy s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, alkyltio s jedným až štyrmi atómmi uhlíka, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, mono-*N*- alebo di-*N,N*-alkylamino s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, zmienený alkylový substituent s jedným až šiestymi atómmi uhlíka je tiež voliteľne substituovaný jedným až deviatymi atómmi fluóru;

R_{II-3} je vodík alebo Q_{II} ,

kde Q_{II} je úplne nasýtený, čiastočne nenasýtený či úplne nenasýtený jednočlenný až šesťčlenný nerozvetvený alebo rozvetvený uhlíkový reťazec, v ktorom uhlíky iné ako spojovací uhlík sa môžu voliteľne nahradiť jedným heteroatómom vybraným nezávisle z kyslíka, síry a dusíka a zmienený uhlík je voliteľne mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle halogénom, zmienený uhlík je voliteľne monosubstituovaný hydroxylom, zmienený uhlík je voliteľne monosubstituovaný skupinou oxo, zmienená síra je voliteľne mono- alebo disubstituovaná skupinou oxo, zmienený dusík je voliteľne mono-

alebo disubstituovaný skupinou oxo a zmienený uhlíkový reťazec je voliteľne monosubstituovaný skupinou V_{II} ,

kde V_{II} je čiastočne nasýtený, úplne nasýtený alebo úplne nenasýtený trojčlenný až dvanásťčlenný kruh voliteľne obsahujúci jeden až štyri heteroatómy vybrané nezávisle z kyslíka, síry a dusíka, alebo bicyklický kruh skladajúci sa z dvoch spojených čiastočne nasýtených, úplne nasýtených alebo úplne nenasýtených trojčlenných až šesťčlenných kruhov, každý nezávisle voliteľne obsahujúci jeden až štyri heteroatómy vybrané nezávisle z dusíka, síry a kyslíka,

kde zmienený substituent V_{II} je voliteľne mono-, di-, tri- alebo tetrasubstituovaný nezávisle halogénom, alkylom s jedným až šiestymi atómami uhlíka, alkenylom s dvomi až šiestymi atómami uhlíka, skupinou hydroxy, alkoxy s jedným až šiestymi atómami uhlíka, alkyltio s jedným až štyrmi atómami uhlíka, amino, nitro, kyano, oxo, karbamoyl, mono-*N*- alebo di-*N,N*-alkylkarbamoyl s jedným až šiestymi atómami uhlíka, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedným až šiestymi atómami uhlíka, mono-*N*- alebo di-*N,N*-alkylamino s jedným až šiestymi atómami uhlíka, kde zmienený alkylový substituent s jedným až šiestymi atómami uhlíka alebo alkenylový substituent s dvomi až šiestymi atómami uhlíka je voliteľne mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle skupinou hydroxy, alkoxy s jedným až šiestymi atómami uhlíka, alkyltio s jedným až štyrmi atómami uhlíka, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedným až šiestymi atómami uhlíka, mono-*N*- alebo di-*N,N*-alkylamino s jedným až šiestymi atómami uhlíka alebo zmienený alkylový substituent s jedným až šiestymi atómami uhlíka či alkenylový substituent s dvomi až šiestymi atómami uhlíka je tiež voliteľne substituovaný od jedného do deviatych atómov fluóru;

R_{II-4} je Q_{II-1} alebo V_{II-1} ,

kde Q_{II-1} je úplne nasýtený, čiastočne nenasýtený či úplne nenasýtený jednočlenný až šesťčlenný nerozvetvený alebo rozvetvený uhľikový reťazec, v ktorom uhliky iné ako spojovací uhlík sa môžu voliteľne nahradiť jedným heteroatómom vybraným z kyslíka, síry a dusíka a zmienený uhlík je voliteľne mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle halogénom, zmienený uhlík je voliteľne monosubstituovaný hydroxylom, zmienený uhlík je voliteľne monosubstituovaný skupinou oxo, zmienená síra je voliteľne mono- alebo disubstituovaná skupinou oxo, zmienený dusík je voliteľne mono- alebo disubstituovaný skupinou oxo a zmienený uhľikový reťazec je voliteľne monosubstituovaný V_{II-1} ,

kde V_{II-1} je čiastočne nasýtený, úplne nasýtený alebo úplne nenasýtený trojčlenný až šesťčlenný kruh voliteľne obsahujúci jeden až dva heteroatómy vybrané nezávisle z kyslíka, síry a dusíka,

kde zmienený substituent V_{II-1} je voliteľne mono-, di-, tri- alebo tetrasubstituovaný nezávisle halogénom, alkylom s jedným až šiestymi atómami uhlíka, skupinou alkoxy s jedným až šiestymi atómami uhlíka, amino, nitro, kyano, alkyloxykarbonyl s jedným až šiestymi atómami uhlíka, mono-*N*- alebo di-*N,N*-alkylamino s jedným až šiestymi atómami uhlíka, kde zmienený alkylový substituent s jedným až šiestymi atómami uhlíka je voliteľne monosubstituovaný skupinou oxo, zmienený alkylový substituent s jedným až šiestymi atómami uhlíka je tiež voliteľne substituovaný jedným až deviatymi atómami fluóru;

kde buď R_{II-3} musí obsahovať V_{II} alebo R_{II-4} musí obsahovať V_{II-1} , a R_{II-5} , R_{II-6} , R_{II-7} a R_{II-8} sú každý nezávisle vodík, väzba, skupina nitro alebo halo, kde zmienená väzba je substituovaná T_{II} alebo čiastočne nasýteným, úplne nasýteným alebo úplne nenasýteným jednočlenným až dvanásťčlenným nerozvetveným alebo rozvetveným uhľikovým reťazcom, v ktorom uhlík je možné

voliteľne nahradiť jedným alebo dvomi heteroatómami vybranými nezávisle z kyslíka, síry a dusíka, kde uvedené atómy uhlíka sú voliteľne mono-, di- alebo trisubstituované nezávisle halogénom, zmienený uhlík je voliteľne monosubstituovaný hydroxylom, zmienený uhlík je voliteľne monosubstituovaný skupinou oxo, zmienená síra je voliteľne mono- alebo disubstituovaná skupinou oxo, zmienený dusík je voliteľne mono- alebo disubstituovaný skupinou oxo a zmienený uhlíkový reťazec je voliteľne monosubstituovaný T_{II} ,

kde T_{II} je čiastočne nasýtený, úplne nasýtený alebo úplne nenasýtený trojčlenný až dvanásťčlenný kruh voliteľne obsahujúci jeden až štyri heteroatómy vybrané nezávisle z kyslíka, síry a dusíka, alebo bicyklický kruh skladajúci sa z dvoch spojených čiastočne nasýtených, úplne nasýtených alebo úplne nenasýtených trojčlenných až šesťčlenných kruhov, každý nezávisle voliteľne obsahujúci jeden až štyri heteroatómy vybrané nezávisle z dusíka, síry a kyslíka,

kde zmienený substituent T_{II} je voliteľne mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle halogénom, alkylom s jedným až šiestymi atómami uhlíka, alkenylom s dvomi až šiestymi atómami uhlíka, skupinou hydroxy, alkoxy s jedným až šiestymi atómami uhlíka, alkyltio s jedným až štyrmi atómami uhlíka, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedným až šiestymi atómami uhlíka, mono-*N*- alebo di-*N,N*-alkylamino s jedným až šiestymi atómami uhlíka, kde zmienený alkylový substituent s jedným až šiestymi atómami uhlíka je voliteľne mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle skupinou hydroxy, alkoxy s jedným až šiestymi atómami uhlíka, alkyltio s jedným až štyrmi atómami uhlíka, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedným až šiestymi atómami uhlíka, mono-*N*- alebo di-*N,N*-alkylamino s jedným až šiestymi atómami uhlíka, zmienený alkylový substituent s jedným až šiestymi atómami

uhlíka je tiež voliteľne substituovaný jedným až deviatymi atómami fluóru;

s výhradou, že aspoň jeden zo substituentov R_{II-5} , R_{II-6} , R_{II-7} a R_{II-8} nie je vodík a nie je pripojený k chinolínovému podielu cez skupinu oxy.

Zlúčeniny so vzorcom II sú opísané v spoločne podanom prejednávacom U.S. patente 6,147,090, ktorého celkový opis sa tu zahrnuje ako odkaz.

Vo výhodnom uskutočnení vynálezu sa inhibítor CETP vyberie z jednej z nasledujúcich zlúčenín so vzorcom II:

etyvester kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluórmetyl-benzyl)-metoxykarbonyl-amino]-2-metyl-7-trifluórmetyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej,

etyvester kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluórmetyl-benzyl)-metoxykarbonyl-amino]-7-chlór-2-metyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej,

etyvester kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluórmetyl-benzyl)-metoxykarbonyl-amino]-6-chlór-2-metyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej,

etyvester kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluórmetyl-benzyl)-metoxykarbonyl-amino]-2,6,7-trimetyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej,

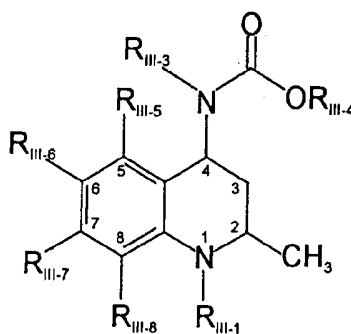
etyvester kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluórmetyl-benzyl)-metoxykarbonyl-amino]-6,7-dietyl-2-metyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej,

etyvester kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluórmetyl-benzyl)-metoxykarbonyl-amino]-6-etyl-2-metyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej,

etyléster kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluórmetyl-benzyl)-metoxykarbonyl-amino]-2-metyl-6-trifluórmetyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej,

izopropylester kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluórmetyl-benzyl)-metoxykarbonyl-amino]-2-metyl-6-trifluórmetyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej.

Ďalšia trieda inhibítorov CETP, ktorá nachádza použitie v predloženom vynáleze, sa skladá z anulénovaných 4-karboxy-amino-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolínov so vzorcom III:



Vzorec III

a farmaceuticky prijateľných solí, enantiomérov alebo stereoizomérov zmienených zlúčenín,

kde R_{III-1} je vodík, Y_{III} , $W_{III}-X_{III}$, $W_{III}-Y_{III}$,

kde W_{III} je karbonyl, tiokarbonyl, sulfinyl alebo sulfonyl,

X_{III} je $-O-Y_{III}$, $-S-Y_{III}$, $-N(H)-Y_{III}$ alebo $-N-(Y_{III})_2$,

Y_{III} je pri každom výskyte nezávisle Z_{III} alebo úplne nasýtený, čiastočne nenasýtený či úplne nenasýtený nerozvetvený alebo rozvetvený uhlíkový reťazec s jedným až desiatymi členmi, v ktorom uhliky iné ako spojovací uhlík sa môžu voliteľne nahradiť jedným alebo dvomi heteroatómami vybranými nezávisle z kyslíka, síry a dusíka a zmienený uhlík je voliteľne mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle halogénom, zmienený uhlík je voliteľne monosubstituovaný hydroxylom, zmienený uhlík je

voliteľne monosubstituovaný skupinou oxo, zmienená síra je voliteľne mono- alebo disubstituovaná skupinou oxo, zmienený dusík je voliteľne mono- alebo disubstituovaný skupinou oxo a zmienený uhlíkový reťazec je voliteľne monosubstituovaný skupinou Z_{III} ,

kde Z_{III} je čiastočne nasýtený, úplne nasýtený alebo úplne nenasýtený trojčlenný až dvanásťčlenný kruh voliteľne obsahujúci jeden až štyri heteroatómy vybrané nezávisle z kyslíka, síry a dusíka, alebo bicyklický kruh skladajúci sa z dvoch spojených čiastočne nasýtených, úplne nasýtených alebo úplne nenasýtených trojčlenných až šesťčlenných kruhov nezávisle voliteľne obsahujúcich jeden až štyri heteroatómy vybrané nezávisle z dusíka, síry a kyslíka,

kde zmienený substituent Z_{III} je voliteľne mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle halogénom, alkenylom s dvomi až šiestymi atómami uhlíka, alkylom s jedným až šiestymi atómami uhlíka, skupinou hydroxy, alkoxy s jedným až šiestymi atómami uhlíka, alkyltio s jedným až štyrmi atómami uhlíka, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedným až šiestymi atómami uhlíka, mono-*N*- alebo di-*N,N*-alkylamino s jedným až šiestymi atómami uhlíka, kde zmienený alkylový substituent s jedným až šiestymi atómami uhlíka je voliteľne mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle halogénom, skupinou hydroxy, alkoxy s jedným až šiestymi atómami uhlíka, alkyltio s jedným až štyrmi atómami uhlíka, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedným až šiestymi atómami uhlíka, mono-*N*- alebo di-*N,N*-alkylamino s jedným až šiestymi atómami uhlíka, zmienený alkylový substituent s jedným až šiestymi atómami uhlíka je tiež voliteľne substituovaný jedným až deviatymi atómami fluóru;

R_{III-3} je vodík alebo Q_{III} ,

kde Q_{III} je úplne nasýtený, čiastočne nenasýtený či úplne nenasýtený jednočlenný až šesťčlenný nerozvetvený alebo rozvetvený uhľikový reťazec, v ktorom uhliky iné ako spojovací uhlík je možné voliteľne nahradiť jedným heteroatómom vybraným nezávisle z kyslíka, síry a dusíka a zmienený uhlík je voliteľne mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle halogénom, zmienený uhlík je voliteľne monosubstituovaný hydroxylom, zmienený uhlík je voliteľne monosubstituovaný skupinou oxo, zmienená síra je voliteľne mono- alebo disubstituovaná skupinou oxo, zmienený dusík je voliteľne mono- alebo disubstituovaný skupinou oxo a zmienený uhľikový reťazec je voliteľne monosubstituovaný skupinou V_{III} ,

kde V_{III} je čiastočne nasýtený, úplne nasýtený alebo úplne nenasýtený trojčlenný až dvanásťčlenný kruh voliteľne obsahujúci jeden až štyri heteroatómy vybrané nezávisle z kyslíka, síry a dusíka, alebo bicyklický kruh skladajúci sa z dvoch spojených čiastočne nasýtených, úplne nasýtených alebo úplne nenasýtených trojčlenných až šesťčlenných kruhov nezávisle obsahujúcich voliteľne jeden až štyri heteroatómy vybrané nezávisle z dusíka, síry a kyslíka,

kde zmienený substituent V_{III} je voliteľne mono-, di-, tri- alebo tetrasubstituovaný nezávisle halogénom, alkylom s jedným až šiestymi atómami uhlíka, alkenylom s dvomi až šiestymi atómami uhlíka, skupinou hydroxy, alkoxy s jedným až šiestymi atómami uhlíka, alkyltio s jedným až štyrmi atómami uhlíka, amino, nitro, kyano, oxo, karbamoyl, mono- N - alebo di- N,N -alkylkarbamoyl s jedným až šiestymi atómami uhlíka, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedným až šiestymi atómami uhlíka, mono- N - alebo di- N,N -alkylamino s jedným až šiestymi atómami uhlíka, kde zmienený alkylový substituent s jedným až šiestymi atómami uhlíka či alkenylový substituent s dvomi až šiestymi atómami uhlíka je voliteľne mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle

skupinou hydroxy, alkoxy s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, alkyltio s jedným až štyrmi atómmi uhlíka, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, mono-*N*- alebo di-*N,N*-alkylamino s jedným až šiestymi atómmi uhlíka či zmienený alkylový substituent s jedným až šiestymi atómmi uhlíka alebo alkenylový substituent s dvomi až šiestymi atómmi uhlíka je tiež voliteľne substituovaný od jedného do deviatych atómov fluóru;

R_{III-4} je Q_{III-1} alebo V_{III-1} ,

kde Q_{III-1} je úplne nasýtený, čiastočne nenasýtený či úplne nenasýtený jednočlenný až šesťčlenný nerozvetvený alebo rozvetvený uhlíkový reťazec, v ktorom uhliky iné ako spojovací uhlík je možné voliteľne nahradiť jedným heteroatómom vybraným z kyslíka, síry a dusíka a zmienený uhlík je voliteľne mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle halogénom, zmienený uhlík je voliteľne monosubstituovaný hydroxylom, zmienený uhlík je voliteľne monosubstituovaný skupinou oxo, zmienená síra je voliteľne mono- alebo disubstituovaná skupinou oxo, zmienený dusík je voliteľne mono- alebo disubstituovaný skupinou oxo a zmienený uhlíkový reťazec je voliteľne monosubstituovaný V_{III-1} ,

kde V_{III-1} je čiastočne nasýtený, úplne nasýtený alebo úplne nenasýtený trojčlenný až šesťčlenný kruh voliteľne obsahujúci jeden až dva heteroatómy vybrané nezávisle z kyslíka, síry a dusíka,

kde zmienený substituent V_{III-1} je voliteľne mono-, di-, tri- alebo tetrasubstituovaný nezávisle halogénom, alkylom s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, skupinou alkoxy s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, amino, nitro, kyano, alkyloxykarbonyl s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, mono-*N*- alebo di-*N,N*-alkylamino s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, kde zmienený alkylový

substituent s jedným až šiestymi atómmi uhlíka je voliteľne monosubstituovaný skupinou oxo, zmienený alkylový substituent s jedným až šiestymi atómmi uhlíka je tiež voliteľne substituovaný jedným až deviatymi atómmi fluóru;

kde buď R_{III-3} musí obsahovať V_{III} alebo R_{III-4} musí obsahovať V_{III-1}

a R_{III-5} a R_{III-6} alebo R_{III-6} a R_{III-7} a/alebo R_{III-7} a R_{III-8} sa berú spoločne a vytvárajú prinajmenšom jeden štvorčlenný až osemčlenný kruh, ktorý je čiastočne nasýtený alebo úplne nenasýtený a voliteľne má jeden až tri heteroatómy nezávisle vybrané z dusíka, síry a kyslíka,

kde zmienený kruh alebo kruhy vytvorené pomocou R_{III-5} a R_{III-6} alebo R_{III-6} a R_{III-7} a/alebo R_{III-7} a R_{III-8} sú voliteľne mono-, di- alebo trisubstituované nezávisle halogénom, alkylom s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, alkylsulfonylom s jedným až štyrmi atómmi uhlíka, alkenylom s dvomi až šiestymi atómmi uhlíka, skupinou hydroxy, alkoxy s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, alkyltio s jedným až štyrmi atómmi uhlíka, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, mono-*N*- alebo di-*N,N*-alkylamino s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, kde zmienený alkylový substituent s jedným až šiestymi atómmi uhlíka je voliteľne mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle skupinou hydroxy, alkoxy s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, alkyltio s jedným až štyrmi atómmi uhlíka, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, mono-*N*- alebo di-*N,N*-alkylamino s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, zmienený alkylový substituent s jedným až šiestymi atómmi uhlíka je tiež voliteľne substituovaný jedným až deviatymi atómmi fluóru;

ak R_{III-5} , R_{III-6} , R_{III-7} a/alebo R_{III-8} , ako sa môže stať, nevytvára aspoň jeden kruh, je každý z nich nezávisle vodík,

halogén, alkoxy s jedným až šiestymi atómmi uhlíka alebo alkyl s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, pričom zmienený alkyl s jedným až šiestymi atómmi uhlíka má voliteľne od jedného do deviatych atómov fluóru.

Zlúčeniny so vzorcom III sú opísané v spoločne podanom prejednávacom U.S. patente 6,147,089, ktorého celkový opis sa tu zahrnuje ako odkaz.

Vo výhodnom uskutočnení vynálezu sa inhibítor CETP vyberie z jednej z nasledujúcich zlúčenín so vzorcom III:

etyléster kyseliny [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluórmetyl-benzyl)-metoxykarbonyl-amino]-2-metyl-2,3,4,6,7,8-hexahydro-cyklopenta[g]chinolín-1-karboxylovej,

etyléster kyseliny [6R,8S] 8-[(3,5-bis-trifluórmetyl-benzyl)-metoxykarbonyl-amino]-6-metyl-3,6,7,8-tetrahydro-1H-2-tia-5-aza-cyklopenta[b]naftalén-5-karboxylovej,

etyléster kyseliny [6R,8S] 8-[(3,5-bis-trifluórmetyl-benzyl)-metoxykarbonyl-amino]-6-metyl-3,6,7,8-tetrahydro-2H-furo[2,3-g]chinolín-5-karboxylovej,

etyléster kyseliny [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluórmetyl-benzyl)-metoxykarbonyl-amino]-2-metyl-3,4,6,8-tetrahydro-2H-furo[3,4-g]chinolín-5-karboxylovej,

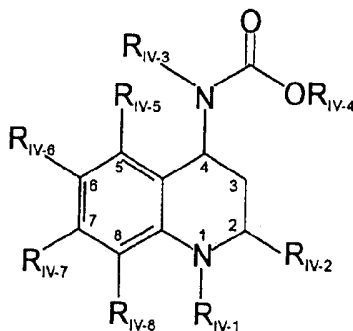
propylester kyseliny [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluórmetyl-benzyl)-metoxykarbonyl-amino]-2-metyl-3,4,6,7,8,9-hexahydro-2H-benzo[g]chinolín-1-karboxylovej,

etyléster kyseliny [7R,9S] 9-[(3,5-bis-trifluórmetyl-benzyl)-metoxykarbonyl-amino]-7-metyl-1,2,3,7,8,9-hexahydro-6-aza-cyklopenta[a]naftalén-6-karboxylovej,

etyléster kyseliny [6S,8R] 6-[(3,5-bis-trifluórmetyl-benzyl)-metoxykarbonyl-amino]-8-metyl-1,2,3,6,7,8-hexahydro-9-

aza-cyklopenta[a]naftalén-9-karboxylovej.

Ďalšia trieda inhibitorov CETP, ktorá nachádza použitie v predloženom vynáleze, sa skladá zo 4-karboxyamino-2-substituovaných-1,2,3,4-tetrahydrochinolínov so vzorcom IV:



Vzorec IV

a farmaceuticky prijateľných solí, enantiomérov alebo stereoizomérov zmienených zlúčenín,

kde R_{IV-1} je vodík, Y_{IV} , $W_{IV}-X_{IV}$, $W_{IV}-Y_{IV}$,

kde W_{IV} je karbonyl, tiokarbonyl, sulfinyl alebo sulfonyl,

X_{IV} je $-O-Y_{IV}$, $-S-Y_{IV}$, $-N(H)-Y_{IV}$ alebo $-N-(Y_{IV})_2$,

kde Y_{IV} je pri každom výskyte nezávisle Z_{IV} alebo úplne nasýtený, čiastočne nenasýtený či úplne nenasýtený nerozvetvený alebo rozvetvený uhlíkový reťazec s jedným až desiatymi členmi, v ktorom uhlíky iné ako spojovací uhlík je možné voliteľne nahradiť jedným alebo dvomi heteroatómami vybranými nezávisle z kyslíka, síry a dusíka a zmienený uhlík je voliteľne mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle halogénom, zmienený uhlík je voliteľne monosubstituovaný hydroxylom, zmienený uhlík je voliteľne monosubstituovaný skupinou oxo, zmienená síra je voliteľne mono- alebo disubstituovaná skupinou oxo, zmienený dusík je voliteľne mono- alebo disubstituovaný skupinou oxo a zmienený uhlíkový reťazec je voliteľne monosubstituovaný skupinou Z_{IV} ,

kde Z_{IV} je čiastočne nasýtený, úplne nasýtený alebo úplne nenasýtený trojčlenný až osemčlenný kruh voliteľne obsahujúci jeden až štyri heteroatómy vybrané nezávisle z kyslíka, síry a dusíka, alebo bicyklický kruh skladajúci sa z dvoch spojených čiastočne nasýtených, úplne nasýtených alebo úplne nenasýtených trojčlenných až šesťčlenných kruhov, každý nezávisle voliteľne obsahujúci jeden až štyri heteroatómy vybrané nezávisle z dusíka, síry a kyslíka,

kde zmienený substituent Z_{IV} je voliteľne mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle halogénom, alkenylom s dvomi až šiestymi atómami uhlíka, alkylom s jedným až šiestymi atómami uhlíka, skupinou hydroxy, alkoxy s jedným až šiestymi atómami uhlíka, alkyltio s jedným až štyrmi atómami uhlíka, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedným až šiestymi atómami uhlíka, mono-*N*- alebo di-*N,N*-alkylamino s jedným až šiestymi atómami uhlíka, kde zmienený alkylový substituent s jedným až šiestymi atómami uhlíka je voliteľne mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle halogénom, skupinou hydroxy, alkoxy s jedným až šiestymi atómami uhlíka, alkyltio s jedným až štyrmi atómami uhlíka, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedným až šiestymi atómami uhlíka, mono-*N*- alebo di-*N,N*-alkylamino s jedným až šiestymi atómami uhlíka, zmienený alkylový substituent s jedným až šiestymi atómami uhlíka je tiež voliteľne substituovaný jedným až deviatymi atómami fluóru;

R_{IV-2} je čiastočne nasýtený, úplne nasýtený či úplne nenasýtený nerozvetvený alebo rozvetvený uhlíkový reťazec s jedným až šiestymi členmi, v ktorom uhliky iné ako spojovací uhlík je možné voliteľne nahradiť jedným alebo dvomi heteroatómami vybranými nezávisle z kyslíka, síry a dusíka, kde uvedené atómy uhlíka sú voliteľne mono-, di- alebo trisubstituované nezávisle halogénom, zmienený uhlík je voliteľne monosubstituovaný

skupinou oxo, zmienený uhlík je voliteľne monosubstituovaný hydroxylom, zmienená síra je voliteľne mono- alebo di-substituovaná skupinou oxo, zmienený dusík je voliteľne mono- alebo disubstituovaný skupinou oxo; alebo zmienený R_{IV-2} je čiastočne nasýtený, úplne nasýtený alebo úplne nenasýtený trojčlenný až sedemčlenný kruh voliteľne obsahujúci jeden až dva heteroatómy vybrané nezávisle z kyslíka, síry a dusíka, kde zmienený R_{IV-2} kruh je voliteľne pripojený cez alkyl s jedným až štyrmi atómami uhlíka,

kde zmienený kruh R_{IV-2} je voliteľne mono-, di- alebo trisubstituovaný halogénom, alkenylom s dvomi až šiestymi atómami uhlíka, alkylom s jedným až šiestymi atómami uhlíka, skupinou hydroxy, alkoxy s jedným až šiestymi atómami uhlíka, alkyltio s jedným až štyrmi atómami uhlíka, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedným až šiestymi atómami uhlíka, mono-*N*- alebo di-*N,N*-alkylamino s jedným až šiestymi atómami uhlíka, kde zmienený alkylový substituent s jedným až šiestymi atómami uhlíka je voliteľne mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle halogénom, skupinou hydroxy, alkoxy s jedným až šiestymi atómami uhlíka, alkyltio s jedným až štyrmi atómami uhlíka, oxo alebo alkyloxykarbonyl s jedným až šiestymi atómami uhlíka,

s výhradou, že R_{IV-2} nie je metyl;

R_{IV-3} je vodík alebo Q_{IV} ,

kde Q_{IV} je úplne nasýtený, čiastočne nenasýtený či úplne nenasýtený jednočlenný až šesťčlenný nerozvetvený alebo rozvetvený uhlíkový reťazec, v ktorom uhlíky iné ako spojovací uhlík je možné voliteľne nahradiť jedným heteroatómom vybraným nezávisle z kyslíka, síry a dusíka a zmienený uhlík je voliteľne mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle

halogénom, zmienený uhlík je voliteľne monosubstituovaný hydroxylom, zmienený uhlík je voliteľne monosubstituovaný skupinou oxo, zmienená síra je voliteľne mono- alebo disubstituovaná skupinou oxo, zmienený dusík je voliteľne mono- alebo disubstituovaný skupinou oxo a zmienený uhlíkový reťazec je voliteľne monosubstituovaný skupinou V_{IV} ,

kde V_{IV} je čiastočne nasýtený, úplne nasýtený alebo úplne nenasýtený trojčlenný až osemčlenný kruh voliteľne obsahujúci jeden až štyri heteroatómy vybrané nezávisle z kyslíka, síry a dusíka, alebo bicyklický kruh skladajúci sa z dvoch spojených čiastočne nasýtených, úplne nasýtených alebo úplne nenasýtených trojčlenných až šesťčlenných kruhov, každý nezávisle voliteľne obsahujúci jeden až štyri heteroatómy vybrané nezávisle z dusíka, síry a kyslíka,

kde zmienený substituent V_{IV} je voliteľne mono-, di-, tri- alebo tetrasubstituovaný nezávisle halogénom, alkylom s jedným až šiestymi atómami uhlíka, alkenylom s dvomi až šiestymi atómami uhlíka, skupinou hydroxy, alkoxy s jedným až šiestymi atómami uhlíka, alkyltio s jedným až štyrmi atómami uhlíka, amino, nitro, kyano, oxo, karbamoyl, mono-*N*- alebo di-*N,N*-alkylkarbamoyl s jedným až šiestymi atómami uhlíka, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedným až šiestymi atómami uhlíka, mono-*N*- alebo di-*N,N*-alkylamino s jedným až šiestymi atómami uhlíka, kde zmienený alkylový substituent s jedným až šiestymi atómami uhlíka alebo alkenylový substituent s dvomi až šiestymi atómami uhlíka je voliteľne mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle skupinou hydroxy, alkoxy s jedným až šiestymi atómami uhlíka, alkyltio s jedným až štyrmi atómami uhlíka, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedným až šiestymi atómami uhlíka, mono-*N*- alebo di-*N,N*-alkylamino s jedným až šiestymi atómami uhlíka, zmienený alkylový substituent s jedným až šiestymi atómami uhlíka alebo alkenylový substituent s dvomi až

šiestymi atómmi uhlíka je tiež voliteľne substituovaný od jedného do deviatych atómov fluóru;

R_{IV-4} je Q_{IV-1} alebo V_{IV-1} ,

kde Q_{IV-1} je úplne nasýtený, čiastočne nenasýtený či úplne nenasýtený jednočlenný až šesťčlenný nerozvetvený alebo rozvetvený uhlíkový reťazec, v ktorom uhlíky iné ako spojovací uhlík je možné voliteľne nahradiť jedným heteroatómom vybraným z kyslíka, síry a dusíka a zmienený uhlík je voliteľne mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle halogénom, zmienený uhlík je voliteľne monosubstituovaný hydroxylom, zmienený uhlík je voliteľne monosubstituovaný skupinou oxo, zmienená síra je voliteľne mono- alebo disubstituovaná skupinou oxo, zmienený dusík je voliteľne mono- alebo disubstituovaná skupinou oxo a zmienený uhlíkový reťazec je voliteľne monosubstituovaný V_{IV-1} ,

kde V_{IV-1} je čiastočne nasýtený, úplne nasýtený alebo úplne nenasýtený trojčlenný až šesťčlenný kruh voliteľne obsahujúci jeden až dva heteroatómy vybrané nezávisle z kyslíka, síry a dusíka,

kde zmienený substituent V_{IV-1} je voliteľne mono-, di-, tri- alebo tetrasubstituovaný nezávisle halogénom, alkylom s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, skupinou alkoxy s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, amino, nitro, kyano, alkyloxykarbonyl s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, mono-*N*- alebo di-*N,N*-alkylamino s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, kde zmienený alkylový substituent s jedným až šiestymi atómmi uhlíka je voliteľne monosubstituovaný skupinou oxo, zmienený alkylový substituent s jedným až šiestymi atómmi uhlíka je tiež voliteľne substituovaný jedným až deviatymi atómmi fluóru,

kde buď R_{IV-3} musí obsahovať V_{IV} alebo R_{IV-4} musí obsahovať V_{IV-1} ;

R_{IV-5} , R_{IV-6} , R_{IV-7} a R_{IV-8} sú každý nezávisle vodík, väzba, skupina nitro alebo halogén, kde zmienená väzba je substituovaná T_{IV} alebo čiastočne nasýteným, úplne nasýteným alebo úplne nenasýteným jednočlenným až dvanásťčlenným nerozvetveným alebo rozvetveným uhľikovým reťazcom, v ktorom uhlík je možné voliteľne nahradiť jedným alebo dvomi heteroatómami vybranými nezávisle z kyslíka, síry a dusíka, kde uvedené atómy uhlíka sú voliteľne mono-, di- alebo trisubstituované nezávisle halogénom, zmienený uhlík je voliteľne monosubstituovaný hydroxylom, zmienený uhlík je voliteľne monosubstituovaný skupinou oxo, zmienená síra je voliteľne mono- alebo di-substituovaná skupinou oxo, zmienený dusík je voliteľne mono- alebo disubstituovaný skupinou oxo a zmienený uhlík je voliteľne monosubstituovaný T_{IV} ,

kde T_{IV} je čiastočne nasýtený, úplne nasýtený alebo úplne nenasýtený trojčlenný až osemčlenný kruh voliteľne obsahujúci jeden až štyri heteroatómy vybrané nezávisle z kyslíka, síry a dusíka, alebo bicyklický kruh skladajúci sa z dvoch spojených čiastočne nasýtených, úplne nasýtených alebo úplne nenasýtených trojčlenných až šesťčlenných kruhov, každý nezávisle voliteľne obsahujúci jeden až štyri heteroatómy vybrané nezávisle z dusíka, síry a kyslíka,

kde zmienený substituent T_{IV} je voliteľne mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle halogénom, alkylom s jedným až šiestymi atómami uhlíka, alkenylom s dvomi až šiestymi atómami uhlíka, skupinou hydroxy, alkoxy s jedným až šiestymi atómami uhlíka, alkyltio s jedným až štyrmi atómami uhlíka, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedným až šiestymi atómami uhlíka, mono- N - alebo di- N,N -alkylamino s jedným až šiestymi atómami uhlíka, kde zmienený alkylový substituent s jedným až šiestymi atómami uhlíka je voliteľne mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle skupinou hydroxy,

alkoxy s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, alkyltio s jedným až štyrmi atómmi uhlíka, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, mono-*N*- alebo di-*N,N*-alkylamino s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, zmienený alkylový substituent s jedným až šiestymi atómmi uhlíka je tiež voliteľne substituovaný jedným až deviatymi atómmi fluóru

kde je možné tiež R_{IV-5} a R_{IV-6} alebo R_{IV-6} a R_{IV-7} a/alebo R_{IV-7} a R_{IV-8} brať spoločne a môžu vytvoriť prinajmenšom jeden štvorčlenný až osemčlenný kruh, ktorý je čiastočne nasýtený alebo úplne nenasýtený a voliteľne má jeden až tri heteroatómy nezávisle vybrané z dusíka, síry a kyslíka,

kde zmienený kruh alebo kruhy vytvorené pomocou R_{IV-5} a R_{IV-6} alebo R_{IV-6} a R_{IV-7} a/alebo R_{IV-7} a R_{IV-8} sú voliteľne mono-, di- alebo trisubstituované nezávisle halogénom, alkylom s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, alkylsulfonylom s jedným až štyrmi atómmi uhlíka, alkenylom s dvomi až šiestymi atómmi uhlíka, skupinou hydroxy, alkoxy s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, alkyltio s jedným až štyrmi atómmi uhlíka, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, mono-*N*- alebo di-*N,N*-alkylamino s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, kde zmienený alkylový substituent s jedným až šiestymi atómmi uhlíka je voliteľne mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle skupinou hydroxy, alkoxy s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, alkyltio s jedným až štyrmi atómmi uhlíka, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, mono-*N*- alebo di-*N,N*-alkylamino s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, zmienený alkylový substituent s jedným až šiestymi atómmi uhlíka je tiež voliteľne substituovaný jedným až deviatymi atómmi fluóru,

pod podmienkou, že keď R_{IV-2} je karboxyl alebo alkylkarboxyl

s jedným až štyrmi atómami uhlíka, potom R_{IV-1} nie je vodík.

Zlúčeniny so vzorcom IV sú opísané v spoločne podanom prejednávacom U.S. patentu 6,197,786, ktorého celkový opis sa tu zahrnuje ako odkaz.

Vo výhodnom uskutočnení vynálezu sa inhibítor CETP vyberie z jednej z nasledujúcich zlúčenín so vzorcom IV:

izopropylester kyseliny [2*S*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluórmetyl-benzyl)-metoxykarbonyl-amino]-2-izopropyl-6-trifluórmetyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej,

izopropylester kyseliny [2*S*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluórmetyl-benzyl)-metoxykarbonyl-amino]-6-chlór-2-cyklopropyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej,

izopropylester kyseliny [2*S*,4*S*] 2-cyklopropyl-4-[(3,5-dichlór-benzyl)-metoxykarbonyl-amino]-6-trifluórmetyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej,

terc-butylester kyseliny [2*S*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluórmetyl-benzyl)-metoxykarbonyl-amino]-2-cyklopropyl-6-trifluórmetyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej,

izopropylester kyseliny [2*R*,4*R*] 4-[(3,5-bis-trifluórmetyl-benzyl)-metoxykarbonyl-amino]-2-cyklopropyl-6-trifluórmetyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej,

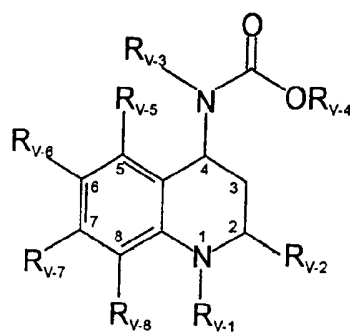
izopropylester kyseliny [2*S*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluórmetyl-benzyl)-metoxykarbonyl-amino]-6-cyklopropyl-6-trifluórmetyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej,

izopropylester kyseliny [2*S*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluórmetyl-benzyl)-metoxykarbonyl-amino]-2-cyklobutyl-6-trifluórmetyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej,

izopropylester kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluórmetyl-benzyl)-metoxykarbonyl-amino]-2-etyl-6-trifluórmetyl-3,4-

dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej,
 izopropylester kyseliny [2*S*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluórmetyl-
 benzyl)-metoxykarbonyl-amino]-2-metoxymetyl-6-
 trifluórmetyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej,
 2-hydroxyetylester kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluórmetyl-
 benzyl)-metoxykarbonyl-amino]-2-etyl-6-trifluórmetyl-3,4-
 dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej,
 etylester kyseliny [2*S*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluórmetyl-benzyl)-
 metoxykarbonyl-amino]-2-cyklopropyl-6-trifluórmetyl-3,4-
 dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej,
 etylester kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluórmetyl-benzyl)-
 metoxykarbonyl-amino]-2-etyl-6-trifluórmetyl-3,4-dihydro-
 2*H*-chinolín-1-karboxylovej,
 propylester kyseliny [2*S*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluórmetyl-benzyl)-
 metoxykarbonyl-amino]-2-cyklopropyl-6-trifluórmetyl-3,4-
 dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej a
 propylester kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluórmetyl-benzyl)-
 metoxykarbonyl-amino]-2-etyl-6-trifluórmetyl-3,4-dihydro-
 2*H*-chinolín-1-karboxylovej.

Ďalšia trieda inhibítorov CETP, ktorá nachádza použitie
 v predloženom vynáleze, sa skladá zo 4-amino-substituovaných-2-
 substituovaných-1,2,3,4-tetrahydrochinolínov so vzorcom V:



Vzorec V

a farmaceuticky prijateľných solí, enantiomérov alebo stereo-izomérov zmienených zlúčenín,

kde R_{V-1} je Y_V , W_V-X_V , W_V-Y_V ,

kde W_V je karbonyl, tiokarbonyl, sulfinyl alebo sulfonyl,

X_V je $-O-Y_V$, $-S-Y_V$, $-N(H)-Y_V$ alebo $-N-(Y_V)_2$,

kde Y_V je pri každom výskyte nezávisle Z_V alebo úplne nasýtený, čiastočne nenasýtený či úplne nenasýtený nerozvetvený alebo rozvetvený uhlíkový reťazec s jedným až desiatymi členmi, v ktorom uhliky iné ako spojovací uhlík je možné voliteľne nahradiť jedným alebo dvomi heteroatómami vybranými nezávisle z kyslíka, síry a dusíka a zmienený uhlík je voliteľne mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle halogénom, zmienený uhlík je voliteľne monosubstituovaný hydroxylom, zmienený uhlík je voliteľne monosubstituovaný skupinou oxo, zmienená síra je voliteľne mono- alebo disubstituovaná skupinou oxo, zmienený dusík je voliteľne mono- alebo disubstituovaný skupinou oxo a zmienený uhlíkový reťazec je voliteľne monosubstituovaný skupinou Z_V ,

kde Z_V je čiastočne nasýtený, úplne nasýtený alebo úplne nenasýtený trojčlenný až osemčlenný kruh voliteľne obsahujúci jeden až štyri heteroatómy vybrané nezávisle z kyslíka, síry a dusíka, alebo bicyklický kruh skladajúci sa z dvoch spojených čiastočne nasýtených, úplne nasýtených alebo úplne nenasýtených trojčlenných až šesťčlenných kruhov, každý nezávisle voliteľne obsahujúci jeden až štyri heteroatómy vybrané nezávisle z dusíka, síry a kyslíka,

kde zmienený substituent Z_V je voliteľne mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle halogénom, alkenylom s dvomi až šiestymi atómami uhlíka, alkylom s jedným až šiestymi atómami uhlíka, skupinou hydroxy, alkoxy s jedným až šiestymi atómami uhlíka, alkyltio s jedným až štyrmi atómami uhlíka, amino,

nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, mono-*N*- alebo di-*N,N*-alkylamino s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, kde zmienený alkylový substituent s jedným až šiestymi atómmi uhlíka je voliteľne mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle halogénom, skupinou hydroxy, alkoxy s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, alkyltio s jedným až štyrmi atómmi uhlíka, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, mono-*N*- alebo di-*N,N*-alkylamino s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, zmienený alkylový substituent s jedným až šiestymi atómmi uhlíka je tiež voliteľne substituovaný jedným až deviatymi atómmi fluóru,

R_{V-2} je čiastočne nasýtený, úplne nasýtený či úplne nenasýtený nerozvetvený alebo rozvetvený uhlíkový reťazec s jedným až šiestymi členmi, v ktorom uhlíky iné ako spojovací uhlík je možné voliteľne nahradiť jedným alebo dvomi heteroatómmi vybranými nezávisle z kyslíka, síry a dusíka, kde uvedené atómy uhlíka sú voliteľne mono-, di- alebo trisubstituované nezávisle halogénom, zmienený uhlík je voliteľne monosubstituovaný skupinou oxo, zmienený uhlík je voliteľne monosubstituovaný hydroxylom, zmienená síra je voliteľne mono- alebo di-substituovaná skupinou oxo, zmienený dusík je voliteľne mono- alebo disubstituovaný skupinou oxo; alebo zmienený R_{V-2} je čiastočne nasýtený, úplne nasýtený či úplne nenasýtený trojčlenný až sedemčlenný kruh voliteľne obsahujúci jeden až dva heteroatómy vybrané nezávisle z kyslíka, síry a dusíka, kde zmienený kruh R_{V-2} sa voliteľne pripojuje cez alkyl s jedným až štyrmi atómmi uhlíka,

kde zmienený kruh R_{V-2} je voliteľne mono-, di- alebo trisubstituovaný halogénom, alkenylom s dvomi až šiestymi atómmi uhlíka, alkylom s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, skupinou hydroxy, alkoxy s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, alkyltio

s jedným až štyrmi atómmi uhlíka, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, mono-*N*- alebo di-*N,N*-alkylamino s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, kde zmienený alkylový substituent s jedným až šiestymi atómmi uhlíka je voliteľne mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle halogénom, skupinou hydroxy, alkoxy s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, alkyltio s jedným až štyrmi atómmi uhlíka, oxo alebo alkyloxykarbonyl s jedným až šiestymi atómmi uhlíka;

R_{V-3} je vodík alebo Q_v ,

kde Q_v je úplne nasýtený, čiastočne nenasýtený či úplne nenasýtený jednočlenný až šesťčlenný nerozvetvený alebo rozvetvený uhlíkový reťazec, v ktorom uhlíky iné ako spojovací uhlík je možné voliteľne nahradiť jedným heteroatómom vybraným nezávisle z kyslíka, síry a dusíka a zmienený uhlík je voliteľne mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle halogénom, zmienený uhlík je voliteľne monosubstituovaný hydroxylom, zmienený uhlík je voliteľne monosubstituovaný skupinou oxo, zmienená síra je voliteľne mono- alebo disubstituovaná skupinou oxo, zmienený dusík je voliteľne mono- alebo disubstituovaný skupinou oxo a zmienený uhlíkový reťazec je voliteľne monosubstituovaný skupinou V_v ,

kde V_v je čiastočne nasýtený, úplne nasýtený alebo úplne nenasýtený trojčlenný až osemčlenný kruh voliteľne obsahujúci jeden až štyri heteroatómy vybrané nezávisle z kyslíka, síry a dusíka, alebo bicyklický kruh skladajúci sa z dvoch spojených čiastočne nasýtených, úplne nasýtených alebo úplne nenasýtených trojčlenných až šesťčlenných kruhov, každý nezávisle voliteľne obsahujúci jeden až štyri heteroatómy vybrané nezávisle z dusíka, síry a kyslíka,

kde zmienený substituent V_v je voliteľne mono-, di-, tri- alebo tetrasubstituovaný nezávisle halogénom, alkylom s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, alkenylom s dvomi až šiestymi atómmi uhlíka, skupinou hydroxy, alkoxy s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, alkyltio s jedným až štyrmi atómmi uhlíka, amino, nitro, kyano, oxo, karbamoyl, mono- N - alebo di- N,N -alkylkarbamoyl s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, mono- N - alebo di- N,N -alkylamino s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, kde zmienený alkylový substituent s jedným až šiestymi atómmi uhlíka alebo alkenylový substituent s dvomi až šiestymi atómmi uhlíka je voliteľne mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle skupinou hydroxy, alkoxy s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, alkyltio s jedným až štyrmi atómmi uhlíka, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, mono- N - alebo di- N,N -alkylamino s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, zmienený alkylový substituent s jedným až šiestymi atómmi uhlíka alebo alkenylový substituent s dvomi až šiestymi atómmi uhlíka je tiež voliteľne substituovaný od jedného do deviatych atómov fluóru;

R_{V-4} je skupina kyano, formyl, $W_{V-1}Q_{V-1}$, $W_{V-1}V_{V-1}$, (C_1-C_4) alkylén- V_{V-1} alebo V_{V-2} ,

kde W_{V-1} je karbonyl, tiokarbonyl, SO alebo SO_2 ,

kde Q_{V-1} je úplne nasýtený, čiastočne nenasýtený či úplne nenasýtený jednočlenný až šesťčlenný nerozvetvený alebo rozvetvený uhlíkový reťazec, v ktorom je možné uhliky voliteľne nahradiť jedným heteroatómom vybraným z kyslíka, síry a dusíka a zmienený uhlík je voliteľne mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle halogénom, zmienený uhlík je voliteľne mono-substituovaný hydroxylom, zmienený uhlík je voliteľne mono-substituovaný skupinou oxo, zmienená sira je voliteľne mono-

alebo disubstituovaná skupinou oxo, zmienený dusík je voliteľne mono- alebo disubstituovaný skupinou oxo a zmienený uhlíkový reťazec je voliteľne monosubstituovaný V_{V-1} ,

kde V_{V-1} je čiastočne nasýtený, úplne nasýtený alebo úplne nenasýtený trojčlenný až šesťčlenný kruh voliteľne obsahujúci jeden až dva heteroatómy vybrané nezávisle z kyslíka, síry a dusíka, alebo bicyklický kruh skladajúci sa z dvoch spojených čiastočne nasýtených, úplne nasýtených či úplne nenasýtených trojčlenných až šesťčlenných kruhov, každý nezávisle voliteľne obsahujúci jeden až štyri heteroatómy vybrané nezávisle z dusíka, síry a kyslíka,

kde zmienený substituent V_{V-1} je voliteľne mono-, di-, tri- alebo tetrasubstituovaný nezávisle halogénom, alkylom s jedným až šiestymi atómami uhlíka, skupinou alkoxy s jedným až šiestymi atómami uhlíka, hydroxy, oxo, amino, nitro, kyano, alkyloxy-karbonyl s jedným až šiestymi atómami uhlíka, mono-*N*- alebo di-*N,N*-alkylamino s jedným až šiestymi atómami uhlíka, kde zmienený alkylový substituent s jedným až šiestymi atómami uhlíka je voliteľne monosubstituovaný skupinou oxo, zmienený alkylový substituent s jedným až šiestymi atómami uhlíka je tiež voliteľne substituovaný jedným až deviatymi atómami fluóru,

kde V_{V-2} je čiastočne nasýtený, úplne nasýtený alebo úplne nenasýtený päťčlenný až sedemčlenný kruh obsahujúci jeden až štyri heteroatómy vybrané nezávisle z kyslíka, síry a dusíka,

kde zmienený substituent V_{V-2} je voliteľne mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle halogénom, alkylom s jedným až dvomi atómami uhlíka, skupinou alkoxy s jedným až dvomi atómami uhlíka, hydroxy alebo oxo, kde zmienený alkyl s jedným až dvomi atómami uhlíka má voliteľne od jedného do piatich atómov fluóru

a kde R_{V-4} nezahrnuje oxykarbonyl viazaný priamo na C^4 dusík,

kde R_{V-3} musí obsahovať V_V alebo R_{V-4} musí obsahovať V_{V-1} ,

R_{V-5} , R_{V-6} , R_{V-7} a R_{V-8} sú každý nezávisle vodík, väzba, skupina nitro alebo halogén, kde zmienená väzba je substituovaná T_V alebo čiastočne nasýteným, úplne nasýteným alebo úplne nenasýteným jednočlenným až dvanásťčlenným nerozvetveným alebo rozvetveným uhľíkovým reťazcom, v ktorom uhlík je možné voliteľne nahradiť jedným alebo dvomi heteroatómami vybranými nezávisle z kyslíka, síry a dusíka, kde uvedené atómy uhlíka sú voliteľne mono-, di- alebo trisubstituované nezávisle halogénom, zmienený uhlík je voliteľne monosubstituovaný hydroxylom, zmienený uhlík je voliteľne monosubstituovaný skupinou oxo, zmienená síra je voliteľne mono- alebo di-substituovaná skupinou oxo, zmienený dusík je voliteľne mono- alebo disubstituovaný skupinou oxo a zmienený uhľíkový reťazec je voliteľne monosubstituovaný T_V ,

kde T_V je čiastočne nasýtený, úplne nasýtený alebo úplne nenasýtený trojčlenný až dvanásťčlenný kruh voliteľne obsahujúci jeden až štyri heteroatómy vybrané nezávisle z kyslíka, síry a dusíka, alebo bicyklický kruh skladajúci sa z dvoch spojených čiastočne nasýtených, úplne nasýtených alebo úplne nenasýtených trojčlenných až šesťčlenných kruhov, každý nezávisle voliteľne obsahujúci jeden až štyri heteroatómy vybrané nezávisle z dusíka, síry a kyslíka,

kde zmienený substituent T_V je voliteľne mono-, di- alebo tri-substituovaný nezávisle halogénom, alkylom s jedným až šiestymi atómami uhlíka, alkenylom s dvomi až šiestymi atómami uhlíka, skupinou hydroxy, alkoxy s jedným až šiestymi atómami uhlíka, alkyltio s jedným až štyrmi atómami uhlíka, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedným až šiestymi atómami

uhlíka, mono-*N*- alebo di-*N,N*-alkylamino s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, kde zmienený alkylový substituent s jedným až šiestymi atómmi uhlíka je voliteľne mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle skupinou hydroxy, alkoxy s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, alkyltio s jedným až štyrmi atómmi uhlíka, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, mono-*N*- alebo di-*N,N*-alkylamino s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, zmienený alkylový substituent s jedným až šiestymi atómmi uhlíka je tiež voliteľne substituovaný jedným až deviatymi atómmi fluóru,

kde je tiež možné brať R_{V-5} a R_{V-6} alebo R_{V-6} a R_{V-7} a/alebo R_{V-7} a R_{V-8} spoločne a môžu vytvoriť prinajmenšom jeden štvorčlenný až osemčlenný kruh, ktorý je čiastočne nasýtený alebo úplne nenasýtený a voliteľne má jeden až tri heteroatómy nezávisle vybrané z dusíka, síry a kyslíka,

kde uvedené kruhy vytvorené pomocou R_{V-5} a R_{V-6} alebo R_{V-6} a R_{V-7} a/alebo R_{V-7} a R_{V-8} sú voliteľne mono-, di- alebo trisubstituované nezávisle halogénom, alkylom s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, alkylsulfonylom s jedným až štyrmi atómmi uhlíka, alkenylom s dvomi až šiestymi atómmi uhlíka, skupinou hydroxy, alkoxy s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, alkyltio s jedným až štyrmi atómmi uhlíka, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, mono-*N*- alebo di-*N,N*-alkylamino s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, kde zmienený alkylový substituent s jedným až šiestymi atómmi uhlíka je voliteľne mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle skupinou hydroxy, alkoxy s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, alkyltio s jedným až štyrmi atómmi uhlíka, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, mono-*N*- alebo di-*N,N*-alkylamino s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, zmienený alkylový substituent s jedným až šiestymi atómmi uhlíka je tiež

voliteľne substituovaný jedným až deviatymi atómami fluóru.

Zlúčeniny so vzorcom V sú opísané v spoločne podanom prejednávavom U.S. patente 6,140,343, ktorého celkový opis sa tu zahrnuje ako odkaz.

Vo výhodnom uskutočnení vynálezu sa inhibítor CETP vyberie z jednej z nasledujúcich zlúčenín so vzorcom V:

izopropylester kyseliny [2*S*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluórmetyl-benzyl)-formyl-amino]-2-cyklopropyl-6-trifluórmetyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej,

propylester kyseliny [2*S*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluórmetyl-benzyl)-formyl-amino]-2-cyklopropyl-6-trifluórmetyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej,

terc-butylester kyseliny [2*S*,4*S*] 4-[acetyl-(3,5-bis-trifluórmetyl-benzyl)-amino]-2-cyklopropyl-6-trifluórmetyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej,

izopropylester kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[acetyl-(3,5-bis-trifluórmetyl-benzyl)-amino]-2-etyl-6-trifluórmetyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej,

etylester kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[acetyl-(3,5-bis-trifluórmetyl-benzyl)-amino]-2-metyl-6-trifluórmetyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej,

izopropylester kyseliny [2*S*,4*S*] 4-[1-(3,5-bis-trifluórmetyl-benzyl)-ureido]-2-cyklopropyl-6-trifluórmetyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej,

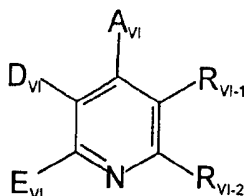
etylester kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[acetyl-(3,5-bis-trifluórmetyl-benzyl)-amino]-2-etyl-6-trifluórmetyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej,

izopropylester kyseliny [2*S*,4*S*] 4-[acetyl-(3,5-bis-trifluórmetyl-benzyl)-amino]-2-metoxymetyl-6-

trifluórmetyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej,
 propylester kyseliny [2*S*,4*S*] 4-[acetyl-(3,5-bis-trifluórmetyl-
 benzyl)-amino]-2-cyklopropyl-6-trifluórmetyl-3,4-dihydro-
 2*H*-chinolín-1-karboxylovej,
 etylester kyseliny [2*S*,4*S*] 4-[acetyl-(3,5-bis-trifluórmetyl-
 benzyl)-amino]-2-cyklopropyl-6-trifluórmetyl-3,4-dihydro-
 2*H*-chinolín-1-karboxylovej,
 izopropylester kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluórmetyl-
 benzyl)-formyl-amino]-2-etyl-6-trifluórmetyl-3,4-dihydro-
 2*H*-chinolín-1-karboxylovej,
 etylester kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluórmetyl-benzyl)-
 formyl-amino]-2-metyl-6-trifluórmetyl-3,4-dihydro-2*H*-
 chinolín-1-karboxylovej,
 izopropylester kyseliny [2*S*,4*S*] 4-[acetyl-(3,5-bis-
 trifluórmetyl-benzyl)-amino]-2-cyklopropyl-6-
 trifluórmetyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej,
 etylester kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluórmetyl-benzyl)-
 formyl-amino]-2-etyl-6-trifluórmetyl-3,4-dihydro-2*H*-
 chinolín-1-karboxylovej,
 etylester kyseliny [2*S*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluórmetyl-benzyl)-
 formyl-amino]-2-cyklopropyl-6-trifluórmetyl-3,4-dihydro-
 2*H*-chinolín-1-karboxylovej,
 izopropylester kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluórmetyl-
 benzyl)-formyl-amino]-2-metyl-6-trifluórmetyl-3,4-
 dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej a
 izopropylester kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[acetyl-(3,5-bis-
 trifluórmetyl-benzyl)-amino]-2-metyl-6-trifluórmetyl-3,4-
 dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej.

Ďalšia trieda inhibítorov CETP, ktorá nachádza použitie
 v predloženom vynáleze, sa skladá z cykloalkano-pyridínov,

ktoré majú vzorec VI:



Vzorec VI

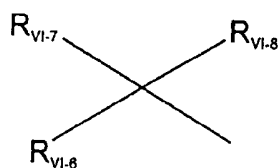
a farmaceuticky prijateľných solí, enantiomérov alebo stereoizomérov zmienovaných zlúčenín,

kde

A_{VI} označuje aryl obsahujúci šesť až desať atómov uhlíka, ktorý je voliteľne substituovaný až piatymi rovnakými alebo rozdielnymi substituentmi vo forme halogénu, skupiny nitro, hydroxy, trifluórmetyl, trifluórmetoxy alebo nerozvetveného či rozvetveného alkylu, acylu, hydroxyalkylu alebo alkoxyly, kde každý obsahuje až sedem atómov uhlíka alebo vo forme skupiny podľa vzorca $-NR_{VI-3}R_{VI-4}$, kde

R_{VI-3} a R_{VI-4} sú rovnaké alebo rozdielne a označujú vodík, fenyl alebo nerozvetvený či rozvetvený alkyl obsahujúci až šesť atómov uhlíka,

D_{VI} označuje aryl obsahujúci šesť až desať atómov uhlíka, ktorý je voliteľne substituovaný fenylom, skupinou nitro, halogénom, trifluórmetylom alebo trifluórmetoxylom alebo skupinou podľa vzorca $R_{VI-5}-L_{VI}-$,



alebo $R_{VI-9}-T_{VI}-V_{VI}-X_{VI}$, kde

R_{VI-5}, R_{VI-6} a R_{VI-9} označujú vzájomne nezávisle cykloalkyl obsahujúci tri až šesť atómov uhlíka alebo aryl obsahujúci šesť až desať atómov uhlíka alebo päťčlenný až sedemčlenný, voliteľne benzo-kondenzovaný, nasýtený či nenasýtený mono-, bi- alebo tricyklický heterocyklus obsahujúci až do štyroch heteroatómov zo skupiny síra, dusík a/alebo kyslík, kde sú kruhy voliteľne substituované, tiež na dusíkovej funkčnej skupine v prípade, že kruhy obsahujú dusík, až piatymi rovnakými alebo rozdielnymi substituentmi vo forme halogénu, trifluórmetylu, skupiny nitro, hydroxy, kyano, karboxy, trifluórmetoxy, nerozvetveného či rozvetveného acylu, alkylu, skupiny alkyltio, alkylalkoxy, alkoxy alebo alkoxykarbonyl, z ktorých každá obsahuje až šesť atómov uhlíka, arylu alebo arylu substituovaného trifluórmetylom, z ktorých každý obsahuje šesť až desať atómov uhlíka alebo vo forme voliteľne benzo-kondenzovaného aromatického päťčlenného až sedemčlenného heterocyklu, ktorý obsahuje až do troch heteroatómov zo skupiny síra, dusík a/alebo kyslík a/alebo vo forme skupiny so vzorcom -OR_{VI-10}, -SR_{VI-11}, -SO₂R_{VI-12} alebo -NR_{VI-13}R_{VI-14}, kde

R_{VI-10}, R_{VI-11}, a R_{VI-12} vzájomne nezávisle označujú aryl so šiestymi až desiatymi atómami uhlíka, ktorý sa zase substituuje až dvomi rovnakými alebo rozdielnymi substituentmi vo forme fenylu, halogénu alebo nerozvetveného či rozvetveného alkylu až so šiestymi atómami uhlíka,

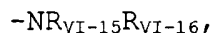
R_{VI-13} a R_{VI-14} sú rovnaké alebo rozdielne a majú vyššie uvedený význam R_{VI-3} a R_{VI-4} alebo

R_{VI-5} a/alebo R_{VI-6} označujú skupinu podľa vzorca



R_{VI-7} označuje vodík alebo halogén

a R_{VI-8} označuje vodík, halogén, skupinu azido, trifluórmetyl, hydroxy, trifluórmetoxy, nerozvetvenú alebo rozvetvenú skupinu alkoxy alebo alkyl, každá až so šiestymi atómami uhlíka alebo skupinu podľa vzorca



kde

R_{VI-15} a R_{VI-16} sú rovnaké alebo rozdielne a majú vyššie uvedený význam R_{VI-3} a R_{VI-4} alebo

R_{VI-7} a R_{VI-8} spoločne tvoria skupinu so vzorcom $=O$ alebo $=NR_{VI-17}$,

kde

R_{VI-17} označuje vodík alebo nerozvetvený či rozvetvený alkyl, alkoxy alebo acyl, každý až so šiestymi atómami uhlíka,

L_{VI} označuje nerozvetvený alebo rozvetvený alkylénový alebo alkenylénový reťazec, každý až s ôsmymi atómami uhlíka, ktoré sú voliteľne substituované až dvomi hydroxylovými skupinami,

T_{VI} a X_{VI} sú rovnaké alebo rozdielne a označujú nerozvetvený či rozvetvený alkylénový reťazec až s ôsmymi atómami uhlíka alebo

T_{VI} alebo X_{VI} označuje väzbu,

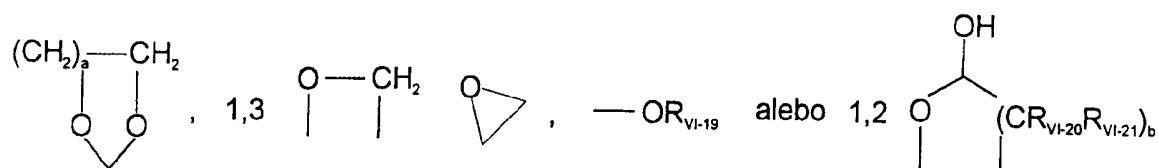
V_{VI} označuje atóm kyslíka alebo síry alebo skupinu $-NR_{VI-18}$, kde

R_{VI-18} označuje vodík alebo nerozvetvený či rozvetvený alkyl až so šiestymi atómami uhlíka alebo fenyl,

E_{VI} označuje cykloalkyl s tromi až ôsmymi atómami uhlíka alebo nerozvetvený či rozvetvený alkyl až s ôsmymi atómami uhlíka, ktorý je voliteľne substituovaný cykloalkylom obsahujúcim tri

až osem atómov uhlíka alebo hydroxylom alebo fenylom, ktorý je voliteľne substituovaný halogénom alebo trifluórmetylom,

R_{VI-1} a R_{VI-2} spoločne tvoria nerozvetvený alebo rozvetvený alkylénový reťazec až so siedmymi atómami uhlíka, ktorý musí byť substituovaný karbonylovou skupinou alebo skupinou podľa vzorca



kde

a a b sú rovnaké alebo rozdielne a označujú číslo rovné 1, 2 alebo 3,

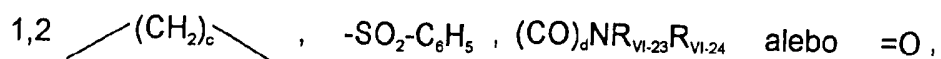
R_{VI-19} označuje atóm vodíka, cykloalkyl s tromi až siedmymi atómami uhlíka, nerozvetvený alebo rozvetvený silylalkyl až s ôsmymi atómami uhlíka alebo nerozvetvený či rozvetvený alkyl až s ôsmymi atómami uhlíka, ktorý je voliteľne substituovaný hydroxylom, nerozvetvenú alebo rozvetvenú skupinou alkoxy obsahujúcou až šesť atómov uhlíka alebo fenylom, ktorý môže byť substituovaný halogénom, skupinou nitro, trifluórmetyl, trifluórmetoxy alebo fenylom alebo tetrazolom substituovaným fenylom a alkylom, ktorý je voliteľne substituovaný skupinou podľa vzorca ---OR_{VI-22} , kde

R_{VI-22} označuje nerozvetvený či rozvetvený acyl až so štyrmi atómami uhlíka alebo benzyl, alebo

R_{VI-19} označuje nerozvetvený či rozvetvený acyl až s dvadsiatymi atómami uhlíka alebo benzoyl, ktorý je voliteľne substituovaný halogénom, trifluórmetylom, skupinou nitro alebo trifluórmetoxy alebo nerozvetvenou či rozvetvenou skupinou fluóracyl obsahujúcou až do ôsmich atómov uhlíka,

R_{VI-20} a R_{VI-21} sú rovnaké alebo rozdielne a označujú vodík, fenyl alebo nerozvetvený či rozvetvený alkyl až so šiestymi atómmi uhlíka alebo

R_{VI-20} a R_{VI-21} spoločne vytvárajú trojčlenný až šesťčlenný karbocyklický kruh a vytvorené karbocyklické kruhy sú voliteľne substituované, voliteľne tiež zdvojene, až šiestymi rovnakými alebo rozdielnymi substituentmi vo forme trifluórmetylu, skupiny hydroxy, nitril, halo, karboxy, nitro, azido, kyano, cykloalkyl alebo cykloalkoxy, každá s tromi až siedmymi atómmi uhlíka, nerozvetvenou či rozvetvenou skupinou alkoxykarbonyl, alkoxy alebo alkyltio, každá až so šiestymi atómmi uhlíka, alebo vo forme nerozvetveného či rozvetveného alkylu až so šiestymi atómmi uhlíka, ktorý je opäť substituovaný až dvomi rovnakými alebo rozdielnymi substituentmi vo forme skupiny hydroxy, benzyloxy, trifluórmetyl, benzoyl, nerozvetvenej či rozvetvenej skupiny alkoxy, oxyacyl alebo karboxy, každá až so štyrmi atómmi uhlíka, a/alebo fenylom, ktorý môže byť zase voliteľne substituovaný halogénom, trifluórmetylom alebo skupinou trifluórmetoxy a/alebo vytvorené karbocyklické kruhy sa voliteľne substituujú, tiež zdvojene, až piatymi rovnakými alebo rozdielnymi substituentmi vo forme fenylu, benzoylu, tiofenylu alebo sulfonylbenzylu, ktoré sa zase voliteľne substituujú halogénom, trifluórmetylom, skupinou trifluórmetoxy alebo nitro a/alebo voliteľne vo forme skupiny podľa vzorca



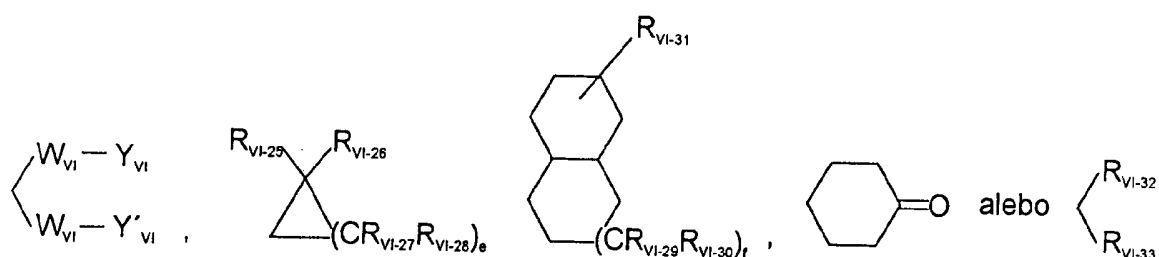
kde

c je číslo rovnajúce sa 1, 2, 3 alebo 4,

d je číslo rovnajúce sa 0 alebo 1,

R_{VI-23} a R_{VI-24} sú rovnaké alebo rozdielne a označujú vodík,

cykloalkyl s tromi až šiestymi atómmi uhlíka, nerozvetvený či rozvetvený alkyl až so šiestymi atómmi uhlíka, benzyl alebo fenyl, ktorý je voliteľne substituovaný až dvomi rovnakými alebo rozdielnymi substituentmi vo forme halogénu, trifluórmetylu, skupiny kyano, fenyl alebo nitro a/alebo vytvorené karbocyklické kruhy sú voliteľne substituované spiroviazanou skupinou podľa vzorca



kde

W_{VI} označuje buď atóm kyslíka alebo atóm síry,

Y_{VI} a Y'_{VI} spolu vytvárajú dvojčlenný až šesťčlenný nerozvetvený či rozvetvený alkylénový reťazec,

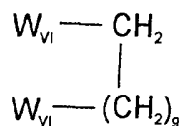
e je číslo rovnajúce sa 1, 2, 3, 4, 5, 6 alebo 7,

f je číslo rovnajúce sa 1 alebo 2,

R_{VI-25} , R_{VI-26} , R_{VI-27} , R_{VI-28} , R_{VI-29} , R_{VI-30} a R_{VI-31} sú rovnaké alebo rozdielne a označujú vodík, trifluórmetyl, fenyl, halogén alebo nerozvetvený či rozvetvený alkyl alebo alkoxyl, každý až so šiestymi atómmi uhlíka alebo

dvojica R_{VI-25} a R_{VI-26} alebo R_{VI-27} a R_{VI-28} každá spoločne označuje nerozvetvený či rozvetvený alkylový reťazec až so šiestymi atómmi uhlíka alebo

dvojica R_{VI-25} a R_{VI-26} alebo R_{VI-27} a R_{VI-28} každá spoločne vytvára skupinu podľa vzorca



kde

W_{VI} má vyššie uvedený význam,

g je číslo rovnajúce sa 1,2,3,4,5,6 alebo 7,

R_{VI-32} a R_{VI-33} spoločne vytvárajú trojčlenný až sedemčlenný heterocyklus, ktorý obsahuje atóm kyslíka alebo síry alebo skupinu podľa vzorca SO , SO_2 alebo $-NR_{VI-34}$, kde

R_{VI-34} označuje atóm vodíka, fenyl, benzyl alebo nerozvetvený či rozvetvený alkyl až so štyrmi atómami uhlíka a jeho soli a N -oxidy, s výnimkou 5(6*H*)-chinolónov, 3-benzoyl-7,8-dihydro-2,7,7-trimetyl-4-fenylu.

Zlúčeniny so vzorcom VI sú opísané v európskej patentovej prihláške č. EP 818448 A1, v U.S. patente 6,207,671 a v U.S. patente 6,064,148, ktorých úplné opisy sa tu zahrnujú ako odkaz.

Vo výhodnom uskutočnení vynálezu sa inhibítor CETP vyberie z jednej z nasledujúcich zlúčenín so vzorcom VI:

2-cyklopentyl-4-(4-fluórfenyl)-7,7-dimetyl-3-(4-trifluórmetylbenzoyl)-4,6,7,8-tetrahydro-1*H*-chinolín-5-ón,

2-cyklopentyl-4-(4-fluórfenyl)-7,7-dimetyl-3-(4-trifluórmetylbenzoyl)-7,8-dihydro-6*H*-chinolín-5-ón,

[2-cyklopentyl-4-(4-fluórfenyl)-5-hydroxy-7,7-dimetyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolín-3-yl]-(4-trifluórmetylfenyl)-metanón,

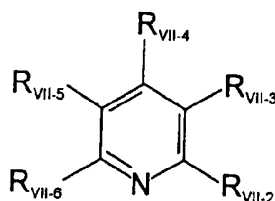
[5-(*terc*-butyldimetylsilanyloxy)-2-cyklopentyl-4-(4-fluórfenyl)-7,7-dimetyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolín-3-yl]-(4-trifluórmetylfenyl)-metanón,

[5-(*terc*-butyldimetylsilanyloxy)-2-cyklopentyl-4-(4-fluórfenyl)-7,7-dimetyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolín-3-yl]-
(4-trifluórmetylfenyl)-metanol,

5-(*terc*-butyldimetylsilanyloxy)-2-cyklopentyl-4-(4-fluórfenyl)-
3-[fluór-(4-trifluórmetylfenyl)-metyl]-7,7-dimetyl-
5,6,7,8-tetrahydrochinolín,

2-cyklopentyl-4-(4-fluórfenyl)-3-[fluór-(4-trifluór-
metylfenyl)-metyl]-7,7-dimetyl-5,6,7,8-
tetrahydrochinolín-5-ol.

Ďalšia trieda inhibítorov CETP, ktorá nachádza použitie
v predloženom vynáleze, sa skladá zo substituovaných pyridínov,
ktoré majú vzorec VII:



Vzorec VII

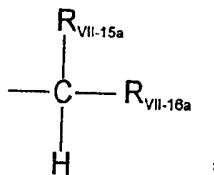
alebo ich farmaceuticky prijateľnej soli či tautoméru,

kde

R_{VII-2} a R_{VII-6} sa nezávisle vyberú zo skupiny skladajúcej sa z vodíka, hydroxy, alkylu, fluorovaného alkylu, fluorovaného aralkylu, chlorofluorovaného alkylu, cykloalkylu, heterocyklylu, arylu, heteroarylu, alkoxy, alkoxyalkylu a alkoxykarbonylu, pod podmienkou, že aspoň jeden z R_{VII-2} a R_{VII-6} je fluorovaný alkyl, chlorofluorovaný alkyl alebo alkoxyalkyl;

R_{VII-3} sa vyberie zo skupiny skladajúcej sa zo skupiny hydroxy, amido, arylkarbonyl, heteroarylskarbonyl, hydroxymetyl, -CHO, -CO₂ R_{VII-7} , kde R_{VII-7} sa vyberie zo skupiny skladajúcej sa

z vodíka, alkylu a kyanoalkylu; a



kde $\text{R}_{\text{VII-15a}}$ sa vyberie zo skupiny skladajúcej sa z hydroxylu, vodíka, halogénu, skupiny alkyltio, alkenyltio, alkinyltio, aryltio, heteroaryltio, heterocyklyltio, alkoxy, alkénogy, alkínogy, aryloxy, heteroaryloxy a heterocyklyloxy

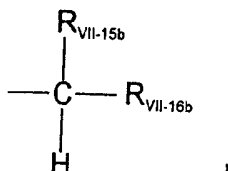
a $\text{R}_{\text{VII-16a}}$ sa vyberie zo skupiny skladajúcej sa z alkylu, haloalkylu, alkenylu, haloalkenylu, alkinylu, haloalkinylu, arylu, heteroarylu a heterocyklylu, skupiny arylalkoxy, trialkylsilyloxy;

$\text{R}_{\text{VII-4}}$ sa vyberie zo skupiny skladajúcej sa z vodíka, skupiny hydroxy, halogénu, alkylu, alkenylu, alkinylu, cykloalkylu, cykloalkenylu, haloalkylu, haloalkenylu, haloalkinylu, arylu, heteroarylu, heterocyklylu, cykloalkylalkylu, cykloalkenylalkylu, aralkylu, heteroarylalkylu, heterocyklylalkylu, cykloalkylalkenylu, cykloalkenylalkenylu, aralkenylu, heteroarylalkenylu, heterocyklylalkenylu, skupiny alkoxy, alkénogy, alkínogy, aryloxy, heteroaryloxy, heterocyklyloxy, alkanoyloxy, alkenoyloxy, alkinoyloxy, aryloyloxy, heteroaryloyloxy, heterocykloyloxy, alkoxykarbonyl, alkénogykarbonyl, alkínogykarbonyl, aryloxykarbonyl, heteroaryloxykarbonyl, heterocyklyloxykarbonyl, tio, alkyltio, alkenyltio, alkinyltio, aryltio, heteroaryltio, heterocyklyltio, cykloalkyltio, cykloalkenyltio, alkyltioalkyl, alkenyltioalkyl, alkinyltioalkyl, aryltioalkyl, heteroaryltioalkyl, heterocyklyltioalkyl, alkyltioalkenyl, alkenyltioalkenyl, alkinyltioalkenyl, aryltioalkenyl, heteroaryltioalkenyl, heterocyklyltioalkenyl, alkyl-

amino, alkenylamino, alkinylamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyklylamino, aryldialkylamino, diarylamino, diheteroarylamino, alkylarylamino, alkylheteroarylamino, arylheteroarylamino, trialkylsilyl, trialkenylsilyl, triarylsilyl, skupiny $-\text{CO}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{\text{VII-8a}}\text{R}_{\text{VII-8b}})$, kde $\text{R}_{\text{VII-8a}}$ a $\text{R}_{\text{VII-8b}}$ sa nezávisle vyberú zo skupiny skladajúcej sa z alkylu, alkenylu, alkinylu, arylu heteroarylu a heterocyklylu, skupiny $-\text{SO}_2\text{R}_{\text{VII-9}}$, kde $\text{R}_{\text{VII-9}}$ sa vyberie zo skupiny skladajúcej sa z hydroxylu, alkylu, alkenylu, alkinylu, arylu, heteroarylu a heterocyklylu, skupiny $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_{\text{VII-10a}})(\text{OR}_{\text{VII-10b}})$, kde $\text{R}_{\text{VII-10a}}$ a $\text{R}_{\text{VII-10b}}$ sa nezávisle vyberú zo skupiny skladajúcej sa z vodíka, hydroxylu, alkylu, alkenylu, alkinylu, arylu, heteroarylu a heterocyklylu a skupiny $-\text{OP}(\text{S})(\text{OR}_{\text{VII-11a}})(\text{OR}_{\text{VII-11b}})$, kde $\text{R}_{\text{VII-11a}}$ a $\text{R}_{\text{VII-11b}}$ sa nezávisle vyberú zo skupiny skladajúcej sa z alkylu, alkenylu, alkinylu, arylu, heteroarylu a heterocyklylu;

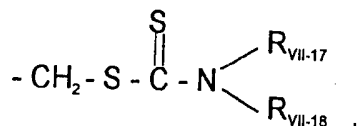
$\text{R}_{\text{VII-5}}$ sa vyberie zo skupiny skladajúcej sa z vodíka, hydroxylu, halogénu, alkylu, alkenylu, alkinylu, cykloalkylu, cykloalkenylu, haloalkylu, haloalkenylu, haloalkinylu, arylu, heteroarylu, heterocyklylu, skupiny alkoxy, alkénoxy, alkínoxy, aryloxy, heteroaryloxy, heterocyklyloxy, alkylkarbonyloxyalkyl, alkenylkarbonyloxyalkyl, alkinylkarbonyloxyalkyl, arylkarbonyloxyalkyl, heteroarylkarbonyloxyalkyl, heterocyklylkarbonyloxyalkyl, cykloalkylalkyl, cykloalkenylalkyl, aralkyl, heteroaralkyl, heterocyklylalkyl, cykloalkylalkenyl, cykloalkenylalkenyl, aralkenyl, heteroarylalkenyl, heterocyklylalkenyl, alkyltioalkyl, cykloalkyltioalkyl, alkenyltioalkyl, alkinyltioalkyl, aryltioalkyl, heteroaryltioalkyl, heterocyklyltioalkyl, alkyltioalkenyl, alkenyltioalkenyl, alkinyltioalkenyl, aryltioalkenyl, heteroaryltioalkenyl, heterocyklyltioalkenyl, alkoxyalkyl, alkénoxyalkyl, alkínoxyalkyl, aryloxyalkyl, heteroaryl-oxyalkyl, heterocyklyloxyalkyl, alkoxyalkenyl, alkénoxyalkenyl, alkínoxyalkenyl, aryloxyalkenyl, heteroaryloxyalkenyl, heterocyklyloxyalkenyl, kyano, hydroxymetyl, $-\text{CO}_2\text{R}_{\text{VII-14}}$, kde $\text{R}_{\text{VII-14}}$ sa

vyberie zo skupiny skladajúcej sa z alkylu, alkenylu, alkinylu, arylu, heteroarylu a heterocyklylu;

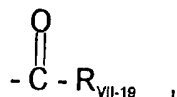


kde $\text{R}_{\text{VII-15b}}$ sa vyberie zo skupiny skladajúcej sa z hydroxylu, vodíka, halogénu, skupiny alkyltio, alkenyltio, alkinyltio, aryltio, heteroaryltio, heterocyklyltio, alkoxy, alkénoxy, alkínoxy, aryloxy, heteroaryloxy, heterocyklyloxy, aroyloxy a alkylsulfonyloxy

a $\text{R}_{\text{VII-16b}}$ sa vyberie zo skupiny skladajúcej sa z alkylu, alkenylu, alkinylu, arylu, heteroarylu, heterocyklylu, skupiny arylalkoxy a trialkylsilyloxy;



kde $\text{R}_{\text{VII-17}}$ a $\text{R}_{\text{VII-18}}$ sa nezávisle vyberú zo skupiny skladajúcej sa z alkylu, cykloalkylu, alkenylu, alkinylu, arylu, heteroarylu a heterocyklylu;



kde $\text{R}_{\text{VII-19}}$ sa vyberie zo skupiny skladajúcej sa z alkylu, cykloalkylu, alkenylu, alkinylu, arylu, heteroarylu, heterocyklylu, $-\text{SR}_{\text{VII-20}}$, $-\text{OR}_{\text{VII-21}}$ a $-\text{R}_{\text{VII-22}}\text{CO}_2\text{R}_{\text{VII-23}}$, kde

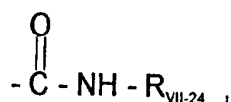
$\text{R}_{\text{VII-20}}$ sa vyberie zo skupiny skladajúcej sa z alkylu, alkenylu, alkinylu, arylu, heteroarylu, heterocyklylu, amino-

alkylu, aminoalkenylu, aminoalkynylu, aminoarylu, aminoheteroarylu, aminoheterocyklylu, skupiny alkylheteroarylamino, arylheteroarylamino,

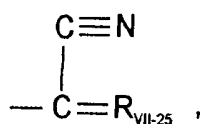
R_{VII-21} sa vyberie zo skupiny skladajúcej sa z alkylu, alkenylu, alkynylu, arylu, heteroarylu a heterocyklylu,

R_{VII-22} sa vyberie zo skupiny skladajúcej sa z alkylénu alebo arylénu

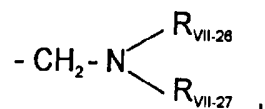
a R_{VII-23} sa vyberie zo skupiny skladajúcej sa z alkylu, alkenylu, alkynylu, arylu, heteroarylu a heterocyklylu;



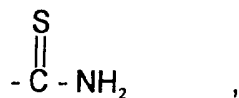
kde R_{VII-24} sa vyberie zo skupiny skladajúcej sa z vodíka, alkylu, cykloalkylu, alkenylu, alkynylu, arylu, heteroarylu, heterocyklylu, aralkylu, aralkenylu a aralkynylu;

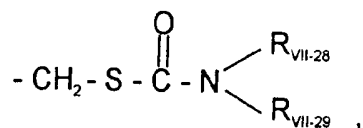
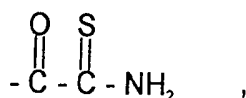


kde R_{VII-25} je heterocyklylidenyl;

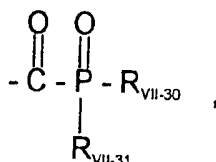


kde R_{VII-26} a R_{VII-27} sa nezávisle vyberú zo skupiny skladajúcej sa z vodíka, alkylu, cykloalkylu, alkenylu, alkynylu, arylu, heteroarylu a heterocyklylu;

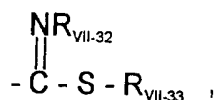




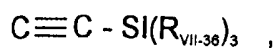
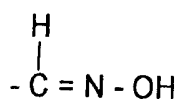
kde $\text{R}_{\text{VII-28}}$ a $\text{R}_{\text{VII-29}}$ sa nezávisle vyberú zo skupiny skladajúcej sa z vodíka, alkylu, cykloalkylu, alkenylu, alkynylu, arylu, heteroarylu a heterocyklylu;



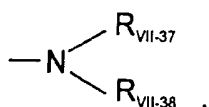
kde $\text{R}_{\text{VII-30}}$ a $\text{R}_{\text{VII-31}}$ sú nezávisle alkoxy, alkénoxy, alkínoxy, aryloxy, heteroaryloxy a heterocyklyloxy; a



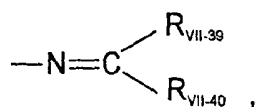
kde $\text{R}_{\text{VII-32}}$ a $\text{R}_{\text{VII-33}}$ sa nezávisle vyberú zo skupiny skladajúcej sa z vodíka, alkylu, cykloalkylu, alkenylu, alkynylu, arylu, heteroarylu a heterocyklylu;



kde $\text{R}_{\text{VII-36}}$ sa vyberie zo skupiny skladajúcej sa z alkylu, alkenylu, arylu, heteroarylu a heterocyklylu;

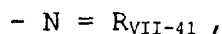


kde $\text{R}_{\text{VII-37}}$ a $\text{R}_{\text{VII-38}}$ sa nezávisle vyberú zo skupiny skladajúcej sa z vodíka, alkylu, cykloalkylu, alkenylu, alkynylu, arylu, heteroarylu a heterocyklylu;

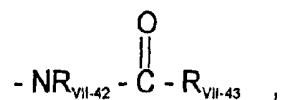


kde $\text{R}_{\text{VII-39}}$ sa vyberie zo skupiny skladajúcej sa z vodíka, skupiny alkoxy, alkénoxy, alkínoxy, aryloxy, heteroaryloxy, heterocyklyloxy, alkyltio, alkenyltio, alkinyltio, aryltio, heteroaryltio a heterocyklyltio

a $\text{R}_{\text{VII-40}}$ sa vyberie zo skupiny skladajúcej sa z haloalkylu, haloalkenylu, haloalkinylu, haloarylu, haloheteroarylu, halo-heterocyklylu, cykloalkylu, cykloalkenylu, skupiny heterocyklylalkoxy, heterocyklylalkénoxy, heterocyklylalkínoxy, alkyltio, alkenyltio, alkinyltio, aryltio, heteroaryltio a heterocyklyltio;

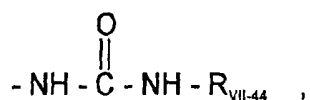


kde $\text{R}_{\text{VII-41}}$ je heterocyklylidenyl;



kde $\text{R}_{\text{VII-42}}$ sa vyberie zo skupiny skladajúcej sa z vodíka, alkylu, alkenylu, alkinylu, arylu, heteroarylu a heterocyklylu

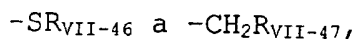
a $\text{R}_{\text{VII-43}}$ sa vyberie zo skupiny skladajúcej sa z vodíka, alkylu, alkenylu, alkinylu, arylu, heteroarylu, heterocyklylu, cykloalkylu, cykloalkenylu, haloalkylu, haloalkenylu, haloalkinylu, haloarylu, haloheteroarylu a haloheterocyklylu;



kde $\text{R}_{\text{VII-44}}$ sa vyberie zo skupiny skladajúcej sa z vodíka, alkylu, cykloalkylu, alkenylu, alkinylu, arylu, heteroarylu a heterocyklylu;

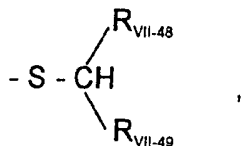
- N = S = O,
- N = C = S,
- N = C = O,
- N₃,
- SR_{VII-45},

kde R_{VII-45} sa vyberie zo skupiny skladajúcej sa z vodíka, alkylu, alkenylu, alkinylu, arylu, heteroarylu, heterocyklylu, haloalkylu, haloalkenylu, haloalkinylu, haloarylu, haloheteroarylu, haloheterocyklylu, cykloalkylalkylu, cykloalkenylalkylu, aralkylu, heteroarylalkylu, heterocyklylalkylu, cykloalkylalkenylu, cykloalkenylalkenylu, aralkenylu, heteroarylalkenylu, heterocyklylalkenylu, alkytioalkylu, alkenyltioalkylu, alkinyltioalkylu, aryltioalkylu, heteroaryltioalkylu, heterocyklyltioalkylu, alkyltioalkenylu, alkenyltioalkenylu, alkinyltioalkenylu, aryltioalkenylu, heteroaryltioalkenylu, heterocyklyltioalkenylu, aminokarbonylalkylu, aminokarbonylalkenylu, aminokarbonylalkinylu, aminokarbonylarylu, aminokarbonylheteroarylu a aminokarbonylheterocyklylu;



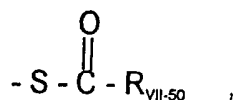
kde R_{VII-46} sa vyberie zo skupiny skladajúcej sa z alkylu, alkenylu, alkinylu, arylu, heteroarylu a heterocyklylu

a R_{VII-47} sa vyberie zo skupiny skladajúcej sa z vodíka, alkylu, alkenylu, alkinylu, arylu, heteroarylu a heterocyklylu;
a

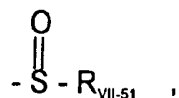


kde R_{VII-48} sa vyberie zo skupiny skladajúcej sa z vodíka, alkylu, cykloalkylu, alkenylu, alkinylu, arylu, heteroarylu a heterocyklylu

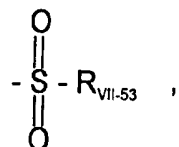
a R_{VII-49} sa vyberie zo skupiny skladajúcej sa zo skupiny alkoxy, alkénoxy, alkínoxy, aryloxy, heteroaryloxy, heterocyklyloxy, haloalkyl, haloalkenyl, haloalkinyl, haloaryl, haloheteroaryl a haloheterocyklyl;



kde R_{VII-50} sa vyberie zo skupiny skladajúcej sa z vodíka, alkylu, cykloalkylu, alkenylu, alkinylu, arylu, heteroarylu, heterocyklylu, skupiny alkoxy, alkénoxy, alkínoxy, aryloxy, heteroaryloxy a heterocyklyloxy;



kde R_{VII-51} sa vyberie zo skupiny skladajúcej sa z alkylu, alkenylu, alkinylu, arylu, heteroarylu, heterocyklylu, haloalkylu, haloalkenylu, haloalkinylu, haloarylu, halo-heteroarylu a haloheterocyklylu; a



kde R_{VII-53} sa vyberie zo skupiny skladajúcej sa z alkylu, alkenylu, alkinylu, arylu, heteroarylu a heterocyklylu,

s výhradou, keď sa R_{VII-5} vyberie zo skupiny skladajúcej sa z heterocyklylalkylu a heterocyklylalkenylu, je heterocyklylová skupina odpovedajúceho heterocyklylalkylu alebo heterocyklylalkenylu iná ako δ -laktón,

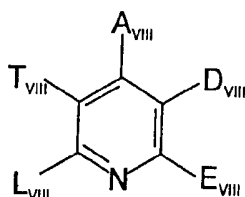
a s výhradou, keď R_{VII-4} je aryl, heteroaryl alebo heterocyklyl a jeden z R_{VII-2} a R_{VII-6} je trifluórmetyl, potom ten druhý z R_{VII-2} a R_{VII-6} je difluórmetyl.

Zlúčeniny so vzorcom VII sa opisujú v patente WO 9941237-A1, ktorého úplný opis sa tu zahrnuje ako odkaz.

Vo výhodnom uskutočnení vynálezu sa inhibítor CETP vyberie z nasledujúcich zlúčenín so vzorcom VII:

dimetyl-5,5-ditiobis[2-difluórmetyl-4(2-metylpropyl)-6(trifluórmetyl)-3-pyridín-karboxylát].

Ďalšia trieda inhibítorov CETP, ktorá nachádza použitie v predloženom vynáleze, sa skladá zo substituovaných pyridínov, ktoré majú vzorec VIII:



Vzorec VIII

alebo ich farmaceuticky prijateľných solí, enantiomérov alebo stereoizomérov,

kde

A_{VIII} značí aryl so šiestymi až desiatymi atómami uhlíka, ktorý sa voliteľne až trojnásobne substituuje, rovnako alebo rozdielne, pomocou halogénu, vodíka, skupiny hydroxy, trifluórmetyl, trifluórmetoxy alebo nerozvetveného či rozvetveného alkylu, acylu alebo alkoxy, z ktorých každý obsahuje až sedem atómov uhlíka alebo pomocou skupiny podľa vzorca

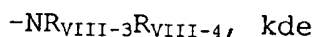
$-NR_{VIII-1}R_{VIII-2}$, kde

R_{VIII-1} a R_{VIII-2} sú rovnaké alebo rozdielne a označujú vodík, fenyl alebo nerozvetvený či rozvetvený alkyl až so šiestymi atómami uhlíka,

D_{VIII} značí nerozvetvený alebo rozvetvený alkyl až s ôsmymi atómmi uhlíka, ktorý je substituovaný skupinou hydroxy,

E_{VIII} a L_{VIII} sú buď rovnaké alebo rozdielne a znamenajú nerozvetvený či rozvetvený alkyl až s ôsmymi atómmi uhlíka, ktorý sa voliteľne substituuje cykloalkylom s tromi až ôsmymi atómmi uhlíka, alebo znamenajú cykloalkyl s tromi až ôsmymi atómmi uhlíka, alebo

E_{VIII} má vyššie zmienený význam a L_{VIII} v tomto prípade znamená aryl so šiestymi až desiatymi atómmi uhlíka, ktorý sa voliteľne až trojnásobne substituuje, rovnako alebo rozdielne, pomocou halogénu, skupiny hydroxy, trifluórmetyl, trifluórmetyoxy alebo pomocou nerozvetveného či rozvetveného alkylu, acylu alebo alkoxyly, z ktorých každý obsahuje až sedem atómov uhlíka alebo pomocou skupiny podľa vzorca



R_{VIII-3} a R_{VIII-4} sú rovnaké alebo rozdielne a majú rovnaký význam, ako vyššie uvedené skupiny R_{VIII-1} a R_{VIII-2}, alebo

E_{VIII} znamená nerozvetvený či rozvetvený alkyl až s ôsmymi atómmi uhlíka alebo znamená aryl so šiestymi až desiatymi atómmi uhlíka, ktorý sa voliteľne až trojnásobne substituuje, rovnako alebo rozdielne, pomocou halogénu, skupiny hydroxy, trifluórmetyl, trifluórmetyoxy alebo pomocou nerozvetveného či rozvetveného alkylu, acylu alebo alkoxyly, kde každý obsahuje až sedem atómov uhlíka alebo pomocou skupiny podľa vzorca

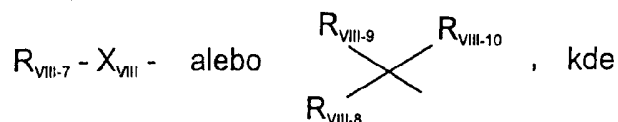


R_{VIII-5} a R_{VIII-6} sú rovnaké alebo rozdielne a majú rovnaký význam, ako vyššie uvedené skupiny R_{VIII-1} a R_{VIII-2},

a L_{VIII} v tomto prípade znamená nerozvetvenú či rozvetvenú

skupinu alkoxy až s ôsmymi atómmi uhlika alebo skupinu cykloalkyloxy s tromi až ôsmymi atómmi uhlika,

T_{VIII} značí skupinu so vzorcom



R_{VIII-7} a R_{VIII-8} sú rovnaké alebo rozdielne a označujú cykloalkyl s tromi až ôsmymi atómmi uhlika alebo aryl so šiestymi až desiatymi atómmi uhlika alebo označujú päťčlennú až sedemčlennú aromatickú, voliteľne benzo-kondenzovanou, heterocyklickú zlúčeninu až s tromi heteroatómmi zo skupiny síra, dusík a/alebo kyslík, ktorá sa voliteľne až trojnásobne substituuje, rovnako alebo rozdielne, pomocou skupiny trifluórmetyl, trifluórmetoxy, halo, hydroxy, karbonyl, pomocou nerozvetveného či rozvetveného alkylu, acylu, skupiny alkoxy alebo alkoxykarbonyl, každá až so šiestymi atómmi uhlika, alebo pomocou skupiny fenylyl, fenyloxy alebo tiofenyl, ktoré môžu byť zase substituované halogénom trifluórmetylom alebo trifluórmetoxylom a/alebo sa kruhy substituujú skupinou so vzorcom



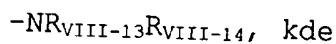
R_{VIII-11} a R_{VIII-12} sú rovnaké alebo rozdielne a majú rovnaký význam, ako vyššie uvedené skupiny R_{VIII-1} a R_{VIII-2},

X_{VIII} označuje nerozvetvený alebo rozvetvený alkylový alebo alkenylový reťazec, každý s dvomi až desiatymi atómmi uhlika, ktorý je voliteľne až dvojnásobne substituovaný skupinou hydroxy,

R_{VIII-9} označuje vodík

a R_{VIII-10} označuje vodík, halogén, skupinu azido, trifluór-

metyl, hydroxy, merkapto, trifluórmetyloxy, nerozvetvenú či rozvetvenú skupinu alkoxy až s piatymi atómami uhlíka alebo skupinu so vzorcom

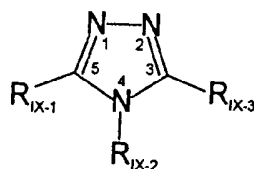


$R_{VIII-13}$ a $R_{VIII-14}$ sú rovnaké alebo rozdielne a majú rovnaký význam, ako vyššie uvedené skupiny R_{VIII-1} a R_{VIII-2} , alebo

R_{VIII-9} a $R_{VIII-10}$ spoločne s atómom uhlíka tvorí karbonylovú skupinu.

Zlúčeniny so vzorcom VIII sa opisujú v patente WO 9804528, ktorého úplný opis sa tu zahrnuje ako odkaz.

Ďalšia trieda inhibítorov CETP, ktorá nachádza použitie v predložennom vynáleze, sa skladá zo substituovaných 1,2,4-triazolov, ktoré majú vzorec IX:



Vzorec IX

alebo ich farmaceuticky prijateľnej soli či tautoméru,

kde R_{IX-1} sa vyberie z vyššieho alkylu, vyššieho alkenylu, vyššieho alkinylu, arylu, aralkylu, aryloxyalkylu, alkoxyalkylu, alkyltioalkylu, aryltioalkylu a cykloalkylalkylu,

kde R_{IX-2} sa vyberie z arylu, heteroarylu, cykloalkylu a cykloalkenylu, kde

R_{IX-2} sa v pozícii vhodnej pre substitúciu voliteľne substituuje jednou alebo viacerými skupinami nezávisle vybranými z alkylu, haloalkylu, skupiny alkyltio, alkyl-

sulfinyl, alkylsulfonyl, alkoxy, halo, aryloxy, aralkyloxy, aryl, aralkyl, aminosulfonyl, amino, monoalkylamino a dialkyl-amino

a kde sa R_{IX-3} vyberie zo skupiny hydrido, -SH a halo,

s výhradou, že R_{IX-2} nemôže byť fenyl alebo 4-metylfenyl, keď R_{IX-1} je vyšší alkyl a keď R_{IX-3} je -SH.

Zlúčeniny so vzorcom IX sa opisujú v patente WO 9914204, ktorého úplný opis sa tu zahrnuje ako odkaz.

Vo výhodnom uskutočnení vynálezu sa inhibítor CETP vyberie z jednej z nasledujúcich zlúčenín so vzorcom IX:

2,4-dihydro-4-(3-metoxyfenyl)-5-tridecyl-3H-1,2,4-triazol-3-tión,

2,4-dihydro-4-(2-fluórfenyl)-5-tridecyl-3H-1,2,4-triazol-3-tión,

2,4-dihydro-4-(2-metylfenyl)-5-tridecyl-3H-1,2,4-triazol-3-tión,

2,4-dihydro-4-(3-chlórfenyl)-5-tridecyl-3H-1,2,4-triazol-3-tión,

2,4-dihydro-4-(2-metoxyfenyl)-5-tridecyl-3H-1,2,4-triazol-3-tión,

2,4-dihydro-4-(3-metylfenyl)-5-tridecyl-3H-1,2,4-triazol-3-tión,

4-cyklohexyl-2,4-dihydro-5-tridecyl-3H-1,2,4-triazol-3-tión,

2,4-dihydro-4-(3-pyridyl)-5-tridecyl-3H-1,2,4-triazol-3-tión,

2,4-dihydro-4-(2-etoxyfenyl)-5-tridecyl-3H-1,2,4-triazol-3-tión,

- 2,4-dihydro-4-(2,6-dimetilfenil)-5-tridecyl-3*H*-1,2,4-triazol-3-tión,
- 2,4-dihydro-4-(4-fenoxifenil)-5-tridecyl-3*H*-1,2,4-triazol-3-tión,
- 4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2,4-dihydro-5-tridecyl-3*H*-1,2,4-triazol-3-tión,
- 4-(2-chlórfenil)-2,4-dihydro-5-tridecyl-3*H*-1,2,4-triazol-3-tión,
- 2,4-dihydro-4-(4-metoxifenil)-5-tridecyl-3*H*-1,2,4-triazol-3-tión,
- 2,4-dihydro-5-tridecyl-4-(3-trifluórmetilfenil)-3*H*-1,2,4-triazol-3-tión,
- 2,4-dihydro-5-tridecyl-4-(3-fluórfenil)-3*H*-1,2,4-triazol-3-tión,
- 4-(3-chlór-4-metilfenil)-2,4-dihydro-5-tridecyl-3*H*-1,2,4-triazol-3-tión,
- 2,4-dihydro-4-(2-metiltiofenil)-5-tridecyl-3*H*-1,2,4-triazol-3-tión,
- 4-(4-benzyloxyfenil)-2,4-dihydro-5-tridecyl-3*H*-1,2,4-triazol-3-tión,
- 2,4-dihydro-4-(2-naftil)-5-tridecyl-3*H*-1,2,4-triazol-3-tión,
- 2,4-dihydro-5-tridecyl-4-(4-trifluórmetilfenil)-3*H*-1,2,4-triazol-3-tión,
- 2,4-dihydro-4-(1-naftil)-5-tridecyl-3*H*-1,2,4-triazol-3-tión,
- 2,4-dihydro-4-(3-metiltiofenil)-5-tridecyl-3*H*-1,2,4-triazol-3-tión,
- 2,4-dihydro-4-(4-metiltiofenil)-5-tridecyl-3*H*-1,2,4-triazol-3-tión,
- 2,4-dihydro-4-(3,4-dimetoxifenil)-5-tridecyl-3*H*-1,2,4-triazol-3-tión,

2,4-dihydro-4-(2,5-dimetoxyfenyl)-5-tridecyl-3*H*-1,2,4-triazol-3-tión,

2,4-dihydro-4-(2-metoxy-5-chlórfenyl)-5-tridecyl-3*H*-1,2,4-triazol-3-tión,

4-(4-aminosulfonylfenyl)-2,4-dihydro-5-tridecyl-3*H*-1,2,4-triazol-3-tión,

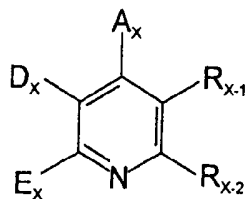
2,4-dihydro-5-dodecyl-4-(3-metoxyfenyl)-3*H*-1,2,4-triazol-3-tión,

2,4-dihydro-4-(3-metoxyfenyl)-5-tetradecyl-3*H*-1,2,4-triazol-3-tión,

2,4-dihydro-4-(3-metoxyfenyl)-5-undecyl-3*H*-1,2,4-triazol-3-tión,

2,4-dihydro-4-(4-metoxyfenyl)-5-pentadecyl-3*H*-1,2,4-triazol-3-tión.

Ďalšia trieda inhibítorov CETP, ktorá nachádza použitie v predložennom vynáleze, sa skladá z heterotetrahydrochinolínov, ktoré majú vzorec X:



Vzorec X

a farmaceuticky prijateľných solí, enantiomérov či stereoizomérov alebo *N*-oxidov uvedených zlúčenín,

kde

A_x zastupuje cykloalkyl s tromi až ôsmymi atómami uhlíka alebo päťčlenný až sedemčlenný nasýtený, čiastočne nasýtený alebo nenasýtený, voliteľne benzo-kondenzovaný heterocyklický kruh

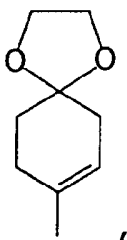
obsahujúci až tri heteroatómy zo skupiny síra, dusík a/alebo kyslík, ktorý v prípade nasýteného heterocyklického kruhu sa viaže na dusíkovú funkčnú skupinu, voliteľne ju premostňuje, a v ktorom vyššie uvedené aromatické systémy sú až päťnásobne voliteľne substituované rovnakými alebo rozdielnymi substituentmi vo forme halogénu, skupiny nitro, hydroxy, trifluórmetyl, trifluórmetoxy alebo nerozvetveného či rozvetveného alkylu, acylu, hydroxyalkylu alebo alkoxyly, z ktorých každý obsahuje až sedem atómov uhlíka alebo vo forme skupiny podľa vzorca $-NR_{X-3}R_{X-4}$,

kde

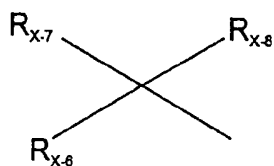
R_{X-3} a R_{X-4} sú rovnaké alebo rozdielne a označujú vodík, fenyl alebo nerozvetvený či rozvetvený alkyl až so šiestymi atómami uhlíka,

alebo

A_X zastupuje skupinu so vzorcom



D_X zastupuje aryl so šiestymi až desiatymi atómami uhlíka, ktorý je voliteľne substituovaný fenylom, skupinou nitro, halogénom, trifluórmetylom alebo trifluórmetoxylom alebo zastupuje skupinu podľa vzorca $R_{X-5}-L_X-$,



alebo $R_{X-9}-T_X-V_X-X_X$, kde

R_{X-5} , R_{X-6} a R_{X-9} vzájomne nezávisle označujú cykloalkyl s tromi až šiestymi atómami uhlíka alebo aryl so šiestymi až desiatymi atómami uhlíka alebo päťčlenný až sedemčlenný aromatický, voliteľne benzo-kondenzovaný, nasýtený či nenasýtený, mono-, bi- alebo tricyklický heterocyklický kruh až so štyrmi heteroatómami zo skupiny skladajúcej sa zo síry, dusíka a/alebo kyslíka, v ktorom sú kruhy substituované, v prípade aromatických kruhov obsahujúcich dusík s využitím dusíkovej funkcie, voliteľne až piatymi rovnakými alebo rozdielnymi substituentmi vo forme halogénu, trifluórmetylu, skupiny nitro, hydroxy, kyano, karbonyl, trifluórmetoxy, nerozvetveného alebo rozvetveného acylu, alkylu, skupiny alkyltio, alkylalkoxy, alkoxy alebo alkoxykarbonyl, z ktorých každá obsahuje až šesť atómov uhlíka, vo forme arylu alebo arylu substituovaného trifluórmetylom, z ktorých každý má šesť až desať atómov uhlíka, alebo vo forme voliteľne benzo-kondenzovaného aromatického päťčlenného až sedemčlenného heterocyklického kruhu až s tromi heteroatómami zo skupiny skladajúcej sa zo síry, dusíka a/alebo kyslíka, a/alebo substituovaný skupinou, ktorá má vzorec $-OR_{X-10}$, $-SR_{X-11}$, $-SO_2R_{X-12}$ alebo $-NR_{X-13}R_{X-14}$,

kde

R_{X-10} , R_{X-11} a R_{X-12} vzájomne nezávisle označujú aryl so šiestymi až desiatymi atómami uhlíka, ktorý je opäť substituovaný až dvomi rovnakými alebo rozdielnymi substituentmi vo forme fenyly, halogénu alebo nerozvetveného či rozvetveného alkylu až so šiestymi atómami uhlíka,

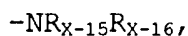
R_{X-13} a R_{X-14} sú rovnaké alebo rozdielne a majú vyššie uvedený význam R_{X-3} a R_{X-4} alebo

R_{X-5} a/alebo R_{X-6} označujú skupinu so vzorcom



R_{X-7} označuje vodík alebo halogén

a R_{X-8} označuje vodík, halogén, skupinu azido, trifluórmetyl, hydroxy, trifluórmetoxy, nerozvetvenú alebo rozvetvenú skupinu alkoxy alebo alkyl až so šiestymi atómami uhlíka alebo skupinu podľa vzorca



kde

R_{X-15} a R_{X-16} sú rovnaké alebo rozdielne a majú význam R_{X-3} a R_{X-4} uvedených vyššie

alebo

R_{X-7} a R_{X-8} spoločne tvoria skupinu so vzorcom $=O$ alebo $=NR_{X-17}$,

kde

R_{X-17} označuje vodík alebo nerozvetvený či rozvetvený alkyl, alkokyl alebo acyl až so šiestymi atómami uhlíka,

L_X označuje nerozvetvený alebo rozvetvený alkylenový alebo alkenylénový reťazec majúci až osem atómov uhlíka, ktoré sú voliteľne substituované až dvomi skupinami hydroxy,

T_X a X_X sú rovnaké alebo rozdielne a označujú nerozvetvený či rozvetvený alkylénový reťazec až s ôsmymi atómami uhlíka alebo

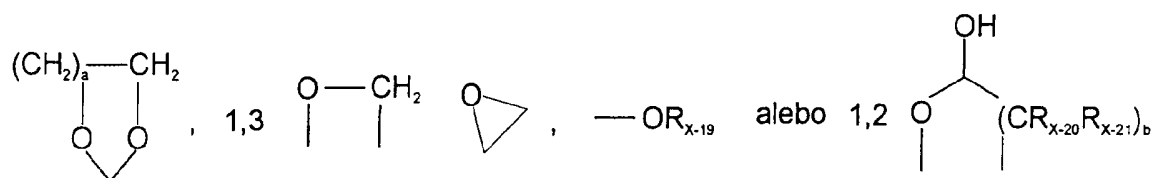
T_X alebo X_X označuje väzbu,

V_X zastupuje atóm kyslíka alebo síry alebo skupinu $-NR_{X-18}$, kde

R_{X-18} označuje vodík alebo nerozvetvený či rozvetvený alkyl až so šiestymi atómami uhlíka alebo fenyl,

E_x zastupuje cykloalkyl s tromi až ôsmymi atómmi uhlíka alebo nerozvetvený či rozvetvený alkyl až s ôsmymi atómmi uhlíka, ktorý je voliteľne substituovaný cykloalkylom s tromi až ôsmymi atómmi uhlíka alebo hydroxylom alebo zastupuje fenyl, ktorý je voliteľne substituovaný halogénom alebo trifluórmetylom,

R_{X-1} a R_{X-2} spoločne vytvárajú nerozvetvený alebo rozvetvený alkylénový reťazec až so siedmymi atómmi uhlíka, ktorý musí byť substituovaný karbonylovú skupinou a/alebo skupinou so vzorcom



kde a a b sú rovnaké alebo rozdielne a označujú číslo rovnajúce sa 1, 2 alebo 3,

R_{X-19} označuje vodík, cykloalkyl s tromi až siedmymi atómmi uhlíka, nerozvetvený či rozvetvený silylalkyl až s ôsmymi atómmi uhlíka alebo nerozvetvený či rozvetvený alkyl až s ôsmymi atómmi uhlíka, ktoré sú voliteľne substituované hydroxylom, nerozvetvenou alebo rozvetvenou skupinou alkoxy až so šiestymi atómmi uhlíka alebo fenylom, ktorý by mohol byť opäť substituovaný halogénom, skupinou nitro, trifluórmetyl, trifluórmetoxy alebo fenylom alebo fenylom substituovaným tetrazolom a alkylom, voliteľne substituovaným skupinou so vzorcom $-\text{OR}_{X-22}$, kde

R_{X-22} označuje nerozvetvený alebo rozvetvený acyl až so štyrmi atómmi uhlíka alebo benzyl,

alebo

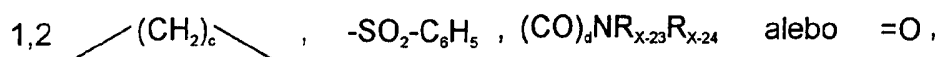
R_{X-19} označuje nerozvetvený či rozvetvený acyl až s dvadsiatymi atómmi uhlíka alebo benzoyl, ktorý sa voliteľne substituuje

halogénom, trifluórmetylom, skupinou nitro alebo trifluórmetoxy alebo označuje nerozvetvenú či rozvetvenú skupinu fluóracyl až s ôsmymi atómmi uhlíka a deviatymi atómmi fluóru,

R_{X-20} a R_{X-21} sú rovnaké alebo rozdielne a označujú vodík, fenyl alebo nerozvetvený či rozvetvený alkyl až so šiestymi atómmi uhlíka

alebo

R_{X-20} a R_{X-21} spoločne vytvárajú trojčlenný až šesťčlenný karbocyklický kruh a vytvorené karbocyklické kruhy sú voliteľne substituované, voliteľne tiež zdvojene, až so šiestymi rovnakými alebo rozdielnymi substituentmi vo forme trifluórmetylu, skupiny hydroxy, nitril, halo, karboxyl, nitro, azido, kyano, cykloalkyl alebo cykloalkoxy, každá s tromi až siedmymi atómmi uhlíka, pomocou nerozvetvenej či rozvetvenej skupiny alkoxykarbonyl, alkoxy alebo alkyltio, každá až so šiestymi atómmi uhlíka alebo pomocou nerozvetveného či rozvetveného alkylu až so šiestymi atómmi uhlíka, ktorý je zase substituovaný až dvomi rovnakými alebo rozdielnymi substituentmi vo forme skupiny hydroxy, benzyloxy, trifluórmetyl, benzoyl, nerozvetvenej či rozvetvenej skupiny alkoxy, oxyacyl alebo karbonyl, každá až so štyrmi atómmi uhlíka a/alebo fenylu, ktorý môže byť opäť substituovaný halogénom, trifluórmetylom alebo skupinou trifluórmetyoxy a/alebo vytvorené karbocyklické kruhy sa voliteľne substituujú, tiež zdvojene, až piatymi rovnakými alebo rozdielnymi substituentmi vo forme fenylu, benzoylu, tiofenylu alebo sulfonylbenzylu, ktoré sa zase voliteľne substituujú halogénom, trifluórmetylom, skupinou trifluórmetyoxy alebo nitro a/alebo sa voliteľne substituujú skupinou so vzorcom

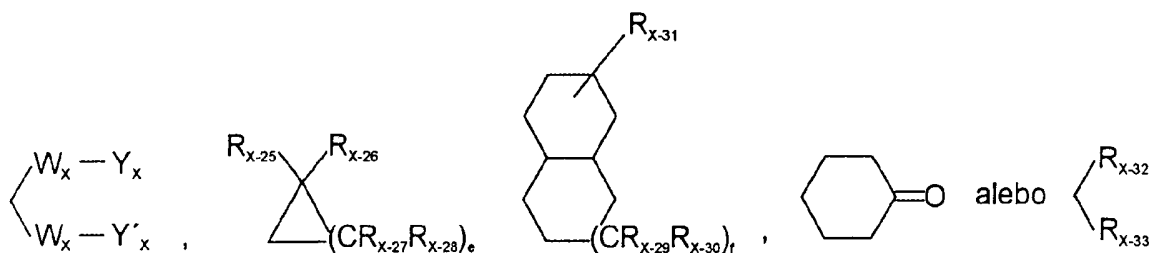


kde

c označuje číslo rovnajúce sa 1,2,3 alebo 4,

d označuje číslo rovnajúce sa 0 alebo 1,

R_{X-23} a R_{X-24} sú rovnaké alebo rozdielne a označujú vodík, cykloalkyl s tromi až šiestymi atómami uhlíka, nerozvetvený či rozvetvený alkyl až so šiestymi atómami uhlíka, benzyl alebo fenyl, ktorý je voliteľne substituovaný až dvomi rovnakými alebo rozdielnymi substituentmi vo forme halogénu, trifluórmetylu, skupiny kyano, fenyl alebo nitro a/alebo vytvorené karbocyklické kruhy sa voliteľne substituujú spiroviazanou skupinou so vzorcom



kde

W_x označuje buď atóm kyslíka alebo síry,

Y_x a Y'_x spolu vytvárajú dvojčlenný až šesťčlenný nerozvetvený či rozvetvený alkylénový reťazec,

e označuje číslo rovnajúce sa 1,2,3,4,5,6 alebo 7,

f označuje číslo rovnajúce sa 1 alebo 2,

R_{X-25} , R_{X-26} , R_{X-27} , R_{X-28} , R_{X-29} , R_{X-30} a R_{X-31} sú rovnaké alebo rozdielne a označujú vodík, trifluórmetyl, fenyl, halogén alebo nerozvetvený či rozvetvený alkyl alebo alkoxyl, každý až so šiestymi atómami uhlíka

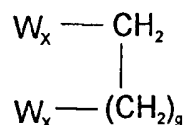
alebo

dvojice R_{X-25} a R_{X-26} alebo R_{X-27} a R_{X-28} spoločne vytvárajú nerozvetvený či rozvetvený alkylový reťazec až so šiestymi

atómmi uhlíka

alebo

dvojica R_{X-25} a R_{X-26} alebo R_{X-27} a R_{X-28} každá spoločne vytvára skupinu podľa vzorca



kde

W_x má vyššie uvedený význam,

g označuje číslo rovnajúce sa 1,2,3,4,5,6 alebo 7,

R_{X-32} a R_{X-33} spoločne vytvárajú trojčlenný až sedemčlenný heterocyklus, ktorý obsahuje atóm kyslíka alebo síry alebo skupinu so vzorcom SO , SO_2 alebo $-NR_{X-34}$,

kde

R_{X-34} označuje atóm vodíka, fenyl, benzyl alebo nerozvetvený či rozvetvený alkyl až so štyrmi atómmi uhlíka.

Zlúčeniny so vzorcom X sú opísané v patente WO 9914215, ktorého úplný opis sa tu zahrnuje ako odkaz.

Vo výhodnom uskutočnení vynálezu sa inhibítor CETP vyberie z jednej z nasledujúcich zlúčenín so vzorcom X:

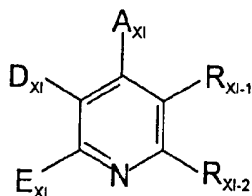
2-cyklopentyl-5-hydroxy-7,7-dimetyl-4-(3-tienyl)-3-(4-trifluórmetylbenzoyl)-5,6,7,8-tetrahydrochinolín,

2-cyklopentyl-3-[fluór-(4-trifluórmetylfenyl)metyl]-5-hydroxy-7,7-dimetyl-4-(3-tienyl)-5,6,7,8-tetrahydrochinolín a

2-cyklopentyl-5-hydroxy-7,7-dimetyl-4-(3-tienyl)-3-(trifluórmetylbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydrochinolín.

Ďalšia trieda inhibítorov CETP, ktorá nachádza použitie

v predloženom vynáleze, sa skladá zo substituovaných tetrahydronaftalénov a analogických zlúčenín, ktoré majú vzorec XI:



Vzorec XI

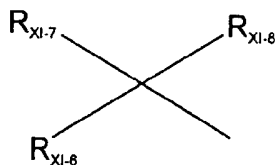
a ich stereoizomérov, zmesi stereoizomérov a solí, kde

A_{XI} znamená cykloalkyl s tromi až ôsmymi atómmi uhlíka alebo znamená aryl so šiestymi až desiatymi atómmi uhlíka alebo znamená päťčlenný až sedemčlenný nasýtený, čiastočne nasýtený alebo nenasýtený, eventuálne benzo-kondenzovaný heterocyklický kruh až so štyrmi heteroatómmi zo skupiny síra, dusík a/alebo kyslík, kde vyššie uvedené arylové a heterocyklické kruhové systémy sú až päťnásobne substituované, rovnako alebo rozdielne, skupinou kyano, halo, nitro, karboxy, hydroxy, trifluórmetyl, trifluórmetoxy alebo nerozvetvenou či rozvetvenou skupinou alkyl, acyl, hydroxyalkyl, alkyltio, alkoxykarbonyl, oxyalkoxykarbonyl alebo alkoxy, každá až so siedmymi atómmi uhlíka alebo pomocou skupiny so vzorcom $-NR_{XI-3}R_{XI-4}$,

kde

R_{XI-3} a R_{XI-4} sú rovnaké alebo rozdielne a označujú vodík, fenyl alebo nerozvetvený či rozvetvený alkyl až so šiestymi atómmi uhlíka,

D_{XI} znamená skupinu so vzorcom $R_{XI-5}-L_{XI}-$,



alebo $R_{XI-9}-T_{XI}-V_{XI}-X_{XI}-$, kde

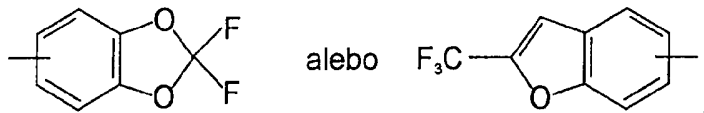
R_{XI-5} , R_{XI-6} a R_{XI-9} označujú vzájomne nezávisle cykloalkyl s tromi až šiestymi atómami uhlíka alebo označujú aryl so šiestymi až desiatymi atómami uhlíka alebo označujú päťčlenný až sedemčlenný aromatický, eventuálne benzo-kondenzovaný, nasýtený či nenasýtený, mono-, bi- alebo tricyklický heterocyklus až so štyrmi heteroatómami zo skupiny síra, dusík a/alebo kyslík, kde sa kruhy eventuálne až päťnásobne substituujú, v prípade kruhov obsahujúcich dusík tiež na dusíkovej funkčnej skupine, rovnako alebo rozdielne, pomocou halogénu, trifluórmetylu, skupiny nitro, hydroxy, kyano, karboxy, trifluórmetoxy, nerozvetveného alebo rozvetveného acylu, alkylu, skupiny alkyltio, alkylalkoxy, alkoxy alebo alkoxykarbonyl, každá až so šiestymi atómami uhlíka, pomocou arylu alebo arylu substituovaného trifluórmetylom, každý so šiestymi až desiatymi atómami uhlíka, alebo pomocou eventuálne benzo-kondenzovaného aromatického päťčlenného až sedemčlenného heterocyklického kruhu až s tromi heteroatómami zo skupiny síra, dusík a/alebo kyslík, a/alebo substituovaný skupinou so vzorcom $-OR_{XI-10}$, $-SR_{XI-11}$, $-SO_2R_{XI-12}$ alebo $-NR_{XI-13}R_{XI-14}$,

kde

R_{XI-10} , R_{XI-11} , a R_{XI-12} označujú vzájomne nezávisle aryl so šiestymi až desiatymi atómami uhlíka, ktorý samotný sa substituuje až dvomi rovnakými alebo rozdielnymi substituentmi pomocou fenylu, halogénu alebo nerozvetveného či rozvetveného alkylu až so šiestymi atómami uhlíka,

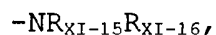
R_{XI-13} a R_{XI-14} sú rovnaké alebo rozdielne a majú vyššie uvedený význam pre R_{XI-3} a R_{XI-4} alebo

R_{XI-5} a/alebo R_{XI-6} označujú skupinu so vzorcom



R_{XI-7} označuje vodík, halogén alebo metyl

a R_{XI-8} označuje vodík, halogén, skupinu azido, trifluórmetyl, hydroxy, trifluórmetoxy, nerozvetvenú alebo rozvetvenú skupinu alkoxy alebo alkyl až so šiestymi atómami uhlíka alebo skupinu so vzorcom



kde

R_{XI-15} a R_{XI-16} sú rovnaké alebo rozdielne a majú význam uvedený vyššie pre R_{XI-3} a R_{XI-4}

alebo

R_{XI-7} a R_{XI-8} spoločne vytvárajú skupinu so vzorcom $=O$ alebo $=NR_{XI-17}$,

kde

R_{XI-17} označuje vodík alebo nerozvetvený či rozvetvený alkyl, alkoxy alebo acyl, každý až so šiestymi atómami uhlíka,

L_{XI} označuje nerozvetvený alebo rozvetvený alkylénový alebo alkenylénový reťazec až s ôsmymi atómami uhlíka, ktorý sa eventuálne až dvojnásobne substituie skupinou hydroxy,

T_{XI} a X_{XI} sú rovnaké alebo rozdielne a označujú nerozvetvený či rozvetvený alkylénový reťazec až s ôsmymi atómami uhlíka alebo

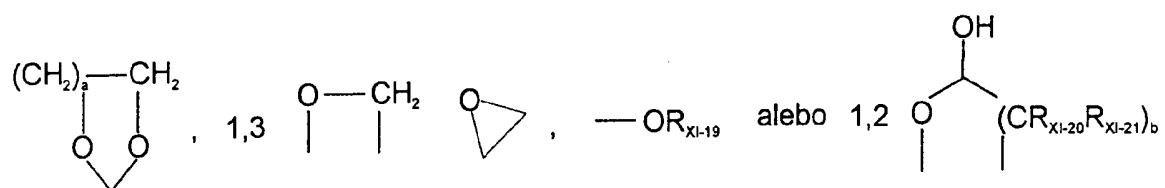
T_{XI} a X_{XI} označuje väzbu,

V_{XI} znamená atóm kyslíka alebo síry alebo skupinu $-NR_{XI-18}$, kde

R_{XI-18} označuje vodík alebo nerozvetvený či rozvetvený alkyl až so šiestymi atómmi uhlíka alebo fenyl,

E_{XI} znamená cykloalkyl s tromi až ôsmymi atómmi uhlíka alebo znamená nerozvetvený či rozvetvený alkyl až s ôsmymi atómmi uhlíka, ktorý sa eventuálne substituuje cykloalkylom s tromi až ôsmymi atómmi uhlíka alebo hydroxylom alebo znamená fenyl, ktorý sa eventuálne substituuje halogénom alebo trifluórmetylom,

R_{XI-1} a R_{XI-2} spoločne vytvárajú nerozvetvený alebo rozvetvený alkylénový reťazec až so siedmymi atómmi uhlíka, ktorý sa musí substituovať karbonylovou skupinou a/alebo skupinou so vzorcom



kde a a b sú rovnaké alebo rozdielne a označujú číslo rovnajúce sa 1, 2 alebo 3,

R_{XI-19} označuje vodík, cykloalkyl s tromi až siedmymi atómmi uhlíka, nerozvetvený či rozvetvený silylalkyl až s ôsmymi atómmi uhlíka alebo nerozvetvený či rozvetvený alkyl až s ôsmymi atómmi uhlíka, ktorý sa eventuálne substituuje hydroxylom, nerozvetvenou či rozvetvenou skupinou alkoxy až so šiestymi atómmi uhlíka alebo fenylom, ktorý samotný sa môže substituovať halogénom, skupinou nitro, trifluórmetyl, trifluórmetoxy alebo fenylom substituovaným fenylom alebo tetrazolom, a alkyl sa eventuálne substituuje skupinou so vzorcom ---OR_{XI-22} , kde

R_{XI-22} označuje nerozvetvený alebo rozvetvený acyl až so štyrmi atómmi uhlíka alebo benzyl

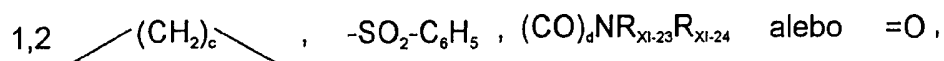
alebo

R_{XI-19} označuje nerozvetvený či rozvetvený acyl až s dvadsiatymi atómmi uhlíka alebo benzoyl, ktorý sa eventuálne substituuje halogénom, trifluórmetylom, skupinou nitro alebo trifluórmetoxy alebo označuje nerozvetvenú či rozvetvenú skupinu fluóracyl až s ôsmymi atómmi uhlíka a deviatymi atómmi fluóru,

R_{XI-20} a R_{XI-21} sú rovnaké alebo rozdielne a označujú vodík, fenyl alebo nerozvetvený či rozvetvený alkyl až so šiestymi atómmi uhlíka

alebo

R_{XI-20} a R_{XI-21} spoločne vytvárajú trojčlenný až šesťčlenný karbocyklus a, eventuálne tiež zdvojene, alkylénový reťazec vytvorený pomocou R_{XI-1} a R_{XI-2}, ktorý sa eventuálne až šesťnásobne substituuje, rovnako alebo rozdielne, pomocou trifluórmetylu, skupiny hydroxy, nitril, halo, karboxy, nitro, azido, kyano, cykloalkyl alebo cykloalkoxy, každá s tromi až siedmymi atómmi uhlíka, pomocou nerozvetvenej či rozvetvenej skupiny alkoxykarbonyl, alkoxy alebo alkoxytio, každá až so šiestymi atómmi uhlíka, alebo pomocou nerozvetveného či rozvetveného alkylu až so šiestymi atómmi uhlíka, ktorý samotný sa až dvojnásobne substituuje, rovnako alebo rozdielne, skupinou hydroxy, benzyloxy, trifluórmetyl, benzoyl, nerozvetvenou či rozvetvenou skupinou alkoxy, oxyacyl alebo karboxy, každá až so štyrmi atómmi uhlíka a/alebo fenylom, ktorý samotný sa môže substituovať halogénom, trifluórmetylom alebo skupinou trifluórmetoxy a/alebo alkylénový reťazec vytvorený pomocou R_{XI-1} a R_{XI-2} sa, tiež zdvojene, eventuálne až päťnásobne substituuje, rovnako alebo rozdielne, pomocou skupiny fenyl, benzoyl, tiofenyl alebo sulfobenzyl, ktoré samotné sa eventuálne substituujú halogénom, trifluórmetylom, skupinou trifluórmetoxy alebo nitro a/alebo alkylénový reťazec vytvorený pomocou R_{XI-1} a R_{XI-2} sa eventuálne substituuje skupinou so vzorcom

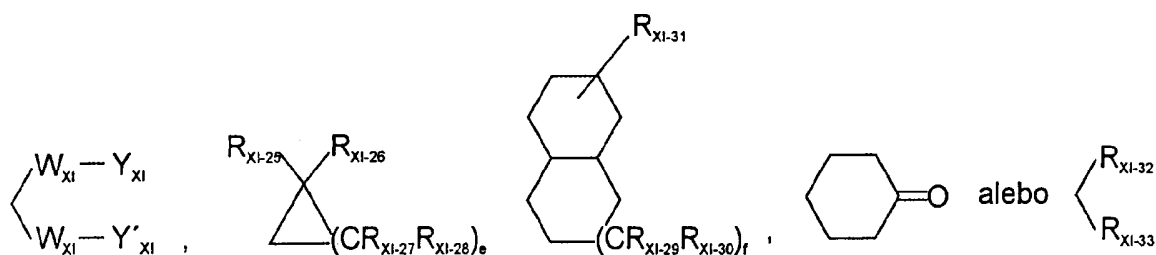


kde

c označuje číslo 1,2,3 alebo 4,

d označuje číslo 0 alebo 1,

$\text{R}_{\text{XI}-23}$ a $\text{R}_{\text{XI}-24}$ sú rovnaké alebo rozdielne a označujú vodík, cykloalkyl s tromi až šiestymi atómami uhlíka, nerozvetvený či rozvetvený alkyl až so šiestymi atómami uhlíka, benzyl alebo fenyl, ktorý sa eventuálne substituuje až dvomi rovnakými alebo rozdielnymi substituentmi vo forme halogénu, trifluórmetylu, skupiny kyano, fenyl alebo nitro a/alebo alkylénový reťazec vytvorený pomocou $\text{R}_{\text{XI}-1}$ a $\text{R}_{\text{XI}-2}$ sa eventuálne substituuje spiro-spojenou skupinou so vzorcom



kde

W_{XI} označuje buď atóm kyslíka alebo síry,

Y_{XI} a Y'_{XI} spolu vytvárajú dvojčlenný až šesťčlenný nerozvetvený či rozvetvený alkylénový reťazec,

e označuje číslo 1,2,3,4,5,6 alebo 7,

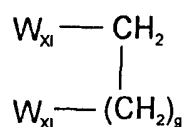
f označuje číslo 1 alebo 2,

$\text{R}_{\text{XI}-25}$, $\text{R}_{\text{XI}-26}$, $\text{R}_{\text{XI}-27}$, $\text{R}_{\text{XI}-28}$, $\text{R}_{\text{XI}-29}$, $\text{R}_{\text{XI}-30}$ a $\text{R}_{\text{XI}-31}$ sú rovnaké alebo rozdielne a označujú vodík, trifluórmetyl, fenyl, halogén alebo nerozvetvený či rozvetvený alkyl alebo alkoxyl, každý až so šiestymi atómami uhlíka alebo

$\text{R}_{\text{XI}-25}$ a $\text{R}_{\text{XI}-26}$ alebo $\text{R}_{\text{XI}-27}$ a $\text{R}_{\text{XI}-28}$ spoločne vytvárajú

nerozvetvený či rozvetvený alkylový reťazec až so šiestymi atómami uhlíka alebo

dvojice R_{XI-25} a R_{XI-26} alebo R_{XI-27} a R_{XI-28} spoločne vytvárajú skupinu so vzorcom



kde

W_{XI} má vyššie uvedený význam,

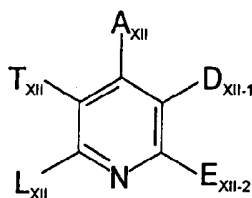
g je číslo 1, 2, 3, 4, 5, 6 alebo 7,

R_{XI-32} a R_{XI-33} spoločne vytvárajú trojčlenný až sedemčlenný heterocyklus, ktorý obsahuje atóm kyslíka alebo síry alebo skupinu so vzorcom SO , SO_2 alebo $-NR_{XI-34}$, kde

R_{XI-34} označuje atóm vodíka, fenyl, benzyl alebo nerozvetvený či rozvetvený alkyl až so štyrmi atómami uhlíka.

Zlúčeniny so vzorcom XI sú opísané v patente WO 9914174, ktorého úplný opis sa tu zahrnuje ako odkaz.

Ďalšia trieda inhibítorov CETP, ktorá nachádza použitie v predloženom vynáleze, sa skladá z 2-aryl-substituovaných pyridínov, ktoré majú vzorec XII:



Vzorec XII

alebo farmaceuticky prijateľných solí, enantiomérov alebo stereoizomérov uvedených zlúčenín,

v ktorých

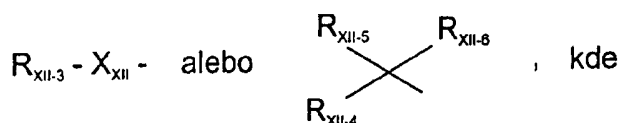
A_{XII} a E_{XII} sú rovnaké alebo rozdielne a znamenajú aryl so šiestymi až desiatymi atómami uhlíka, ktorý sa eventuálne, rovnako alebo rozdielne, až päťnásobne substituuje pomocou halogénu, skupiny hydroxy, trifluórmetyl, trifluórmetoxy, nitro alebo pomocou nerozvetvenej či rozvetvenej skupiny alkyl, acyl, hydroxyalkyl alebo alkoxy, každá až so siedmymi atómami uhlíka alebo pomocou skupiny so vzorcom $-NR_{XII-1}R_{XII-2}$,
kde

R_{XII-1} a R_{XII-2} sú rovnaké alebo rozdielne a majú byť vodík, fenyl alebo nerozvetvený či rozvetvený alkyl až so šiestymi atómami uhlíka,

D_{XII} znamená nerozvetvený alebo rozvetvený alkyl až s ôsmymi atómami uhlíka, ktorý sa substituuje skupinou hydroxy,

L_{XII} znamená cykloalkyl s tromi až ôsmymi atómami uhlíka alebo nerozvetvený či rozvetvený alkyl až s ôsmymi atómami uhlíka, ktorý sa eventuálne substituuje cykloalkylom s tromi až ôsmymi atómami uhlíka alebo skupinou hydroxy,

T_{XII} znamená skupinu so vzorcom



R_{XII-3} a R_{XII-4} sú rovnaké alebo rozdielne a majú byť cykloalkyl s tromi až ôsmymi atómami uhlíka alebo aryl so šiestymi až desiatymi atómami uhlíka alebo päťčlenný až sedemčlenný aromatický, eventuálne benzo-kondenzovaný, heterocyklus až s tromi heteroatómami zo skupiny síra, dusík a/alebo kyslík, ktoré sa eventuálne rovnako alebo rozdielne až trojnásobne substituujú pomocou skupiny trifluórmetyl, trifluórmetoxy, halo, hydroxy, karboxy, nitro, pomocou nerozvetveného či rozvetveného alkylu, acylu, skupiny alkoxy alebo

alkoxykarbonyl, každá až so šiestymi atómami uhlíka, alebo pomocou skupiny fenyl, fenoxý alebo fenyltio, ktoré samotné sa môžu substituovať halogénom, trifluórmetylom alebo skupinou trifluórmetoxy, a/alebo kde sa kruhy eventuálne substituujú pomocou skupiny so vzorcom $-NR_{XII-7}R_{XII-8}$, kde

R_{XII-7} a R_{XII-8} sú rovnaké alebo rozdielne a majú rovnaký význam, ako vyššie uvedené skupiny R_{XII-1} a R_{XII-2} ,

X_{XII} je nerozvetvený alebo rozvetvený alkylový alebo alkenylový reťazec, každý s dvomi až desiatymi atómami uhlíka, eventuálne až dvojnásobne substituovaný skupinou hydroxy alebo halogénom,

R_{XII-5} znamená vodík

a R_{XII-6} má byť vodík, halogén, skupina merkaptó, azido, trifluórmetyl, hydroxy, trifluórmetoxy, nerozvetvená či rozvetvená skupina alkoxy až s piatimi atómami uhlíka alebo skupina so vzorcom $-NR_{XII-9}R_{XII-10}$, kde

R_{XII-9} a R_{XII-10} sú rovnaké alebo rozdielne a majú rovnaký význam, ako vyššie uvedené skupiny R_{XII-1} a R_{XII-2} alebo

R_{XII-5} a R_{XII-6} spoločne s atómom uhlíka vytvárajú karbonylovú skupinu.

Zlúčeniny so vzorcom XII sa opisujú v patentoch EP 796846-A1, U.S. 6,127,383 a U.S. 5,925,645, ktorých úplné opisy sa tu zahrnujú ako odkaz.

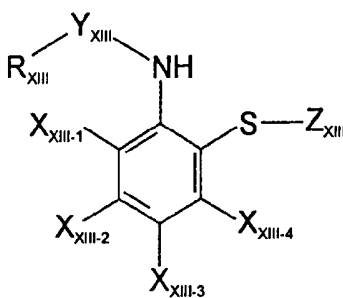
Vo výhodnom uskutočnení vynálezu sa inhibítor CETP vyberie z jednej z nasledujúcich zlúčenín so vzorcom XII:

4,6-bis-(p-fluórfenyl)-2-izopropyl-3-[(p-trifluórmetylfenyl)-(fluór)-metyl]-5-(1-hydroxyetyl)pyridín,

2,4-bis-(4-fluórfenyl)-6-izopropyl-5-[4-(trifluórmetylfenyl)-fluórmetyl]-3-(1-hydroxymetyl)pyridín a

2,4-bis-(4-fluórfenyl)-6-izopropyl-5-[2-(3-trifluórmetylfenyl)vinyl]-3-(1-hydroxymetyl)pyridín.

Ďalšia trieda inhibítorov CETP, ktorá nachádza použitie v predloženom vynáleze, sa skladá zo zlúčenín so vzorcom XIII:



Vzorec XIII

alebo farmaceuticky prijateľných solí, enantiomérov, stereoizomérov, hydrátov alebo solvátov uvedených zlúčenín, kde

R_{XIII} je nerozvetvený alebo rozvetvený alkyl s jedným až desiatymi atómami uhlíka, nerozvetvený alebo rozvetvený alkenyl s dvomi až desiatymi atómami uhlíka, halogénovaný nižší alkyl s jedným až štyrmi atómami uhlíka, cykloalkyl s tromi až desiatymi atómami uhlíka, ktorý sa môže substituovať, cykloalkenyl s piatymi až ôsmymi atómami uhlíka, ktorý sa môže substituovať, cykloalkyl s tromi až desiatymi atómami uhlíka spojený s alkylom s jedným až desiatymi atómami uhlíka, ktorý sa môže substituovať, aryl, ktorý sa môže substituovať, aralkyl, ktorý sa môže substituovať, alebo päťčlenná či šesťčlenná heterocyklická skupina s jedným až tromi atómami dusíka alebo atómami kyslíka alebo atómami síry, ktorá sa môže substituovať,

X_{XIII-1} , X_{XIII-2} , X_{XIII-3} , X_{XIII-4} môžu byť rovnaké alebo rozdielne a sú atóm vodíka, atóm halogénu, nižší alkyl s jedným až štyrmi atómami uhlíka, halogénovaný nižší alkyl s jedným až štyrmi atómami uhlíka, nižšia skupina alkoxy s jedným až štyrmi atómami uhlíka, skupina kyano, skupina nitro, acyl alebo aryl,

V_{XIII} je $-CO-$ alebo $-SO_2-$

a Z_{XIII} je atóm vodíka alebo ochranná skupina merkapto.

Zlúčeniny so vzorcom XIII sa opisujú v patente WO 98/35937, ktorého úplný opis sa tu zahrnuje ako odkaz.

Vo výhodnom uskutočnení vynálezu sa inhibítor CETP vyberie z jednej z nasledujúcich zlúčenín so vzorcom XIII:

N,N' -(ditiodi-2,1-fenylene)bis[2,2-dimetyl-propánamid],

N,N' -(ditiodi-2,1-fenylene)bis[1-metyl-cyklohexánkarboxamid],

N,N' -(ditiodi-2,1-fenylene)bis[-1-(3-metylbutyl)-
cyklopentánkarboxamid],

N,N' -(ditiodi-2,1-fenylene)bis[1-(3-metylbutyl)-
cyklohexánkarboxamid],

N,N' -(ditiodi-2,1-fenylene)bis[1-(2-etylbutyl)-
cyklohexánkarboxamid],

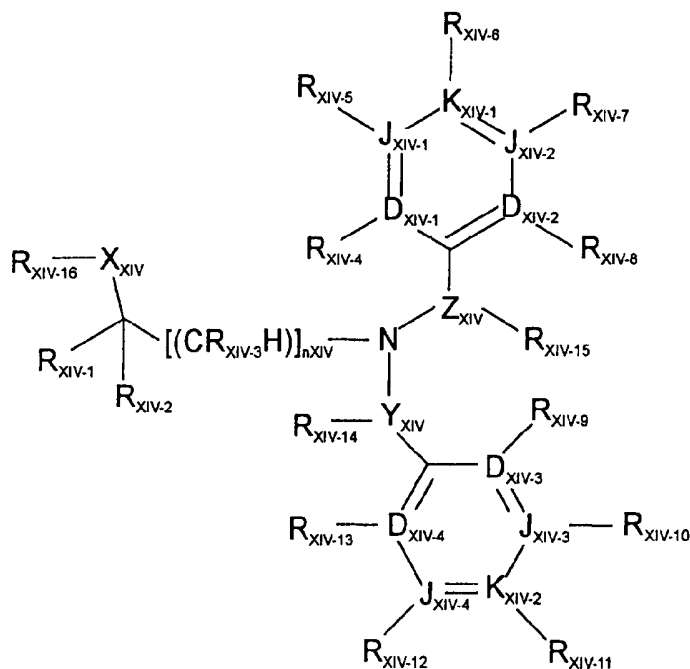
N,N' -(ditiodi-2,1-fenylene)bis-tricyklo[3.3.1.1^{3,7}]dekán-1-
karboxamid,

2-metyl-, S-[2-[[[1-(2-etylbutyl)cyklohexyl]karbon-
yl]amino]fenyl]-ester kyseliny propántiovej,

2,2-dimetyl-, S-[2-[[[1-(2-etylbutyl)cyklohexyl]karbon-
yl]amino]fenyl]-ester kyseliny propántiovej,

S-[2-[[[1-(2-etylbutyl)cyklohexyl]karbonyl]amino]fenyl]-ester
kyseliny etántiovej.

Ďalšia trieda inhibítorov CETP, ktorá nachádza použitie v predloženom vynáleze, sa skladá z polycyklických arylových a heteroarylových terciárnych-heteroalkylamínov so vzorcom XIV:



Vzorec XIV

a ich farmaceuticky prijateľných foriem, kde

n_{XIV} je celé číslo vybrané z 0 až 5

R_{XIV-1} sa vyberie zo skupiny skladajúcej sa z haloalkylu, haloalkenylu, haloalkoxyalkylu a haloalkenyloxyalkylu,

X_{XIV} sa vyberie zo skupiny skladajúcej sa z O, H, F, S, S(O), NH, N(OH), N(alkyl) a N(alkoxy),

R_{XIV-16} sa vyberie zo skupiny skladajúcej sa zo skupiny hydrido, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, aralkyl, aryloxyalkyl, alkoxyalkyl, alkenyloxyalkyl, alkyltioalkyl, aryltioalkyl, aralkoxyalkyl, heteroaralkoxyalkyl, alkylsulfinylalkyl, alkylsulfonylalkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, cykloalkylalkenyl,

cykloalkenyl, cykloalkenylalkyl, haloalkyl, haloalkenyl, halo-cykloalkyl, halocykloalkenyl, haloalkoxyalkyl, haloalkenyl-oxyalkyl, halocykloalkoxyalkyl, halocykloalkenyloxyalkyl, perhaloaryl, perhaloaralkyl, perhaloaryloxyalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, monokarboalkoxyalkyl, monokarboalkoxy, di-karboalkoxyalkyl, monokarboxamido, monokyanoalkyl, dikyano-alkyl, karboalkoxykyanoalkyl, acyl, aroyl, heteroaroyl, hetero-aryloxyalkyl, dialkoxfosfonoalkyl, trialkylsilyl a medzičlánku vybraného zo skupiny skladajúcej sa z jednoduchéj kovalentnej väzby a lineárneho podielu medzičlánku majúceho od jedného do štyroch príslušných atómov pripojeného k bodu spájajúcemu aromatický substituent vybraný zo skupiny skladajúcej sa z R_{XIV-4} , R_{XIV-8} , R_{XIV-9} a R_{XIV-13} , aby vytvorili heterocyklický kruh obsahujúci päť až desať príslušných členov s výhradami, že zmienený podiel medzičlánku je iný ako jednoduchá kovalentná väzba, keď R_{XIV-2} je alkyl a že neexistuje žiadny R_{XIV-16} , v ktorom X je H alebo F,

D_{XIV-1} , D_{XIV-2} , J_{XIV-1} , J_{XIV-2} a K_{XIV-1} sa nezávisle vyberú zo sku-piny skladajúcej sa z uhlíka, dusíka, kyslíka, síry a kovalentnej väzby s výhradou, že najviac jeden z D_{XIV-1} , D_{XIV-2} , J_{XIV-1} , J_{XIV-2} a K_{XIV-1} je kovalentná väzba, najviac jeden z D_{XIV-1} , D_{XIV-2} , J_{XIV-1} , J_{XIV-2} a K_{XIV-1} je kyslík, najviac jeden z D_{XIV-1} , D_{XIV-2} , J_{XIV-1} , J_{XIV-2} a K_{XIV-1} je síra, jeden z D_{XIV-1} , D_{XIV-2} , J_{XIV-1} , J_{XIV-2} a K_{XIV-1} musí byť kovalentná väzba, keď dva z D_{XIV-1} , D_{XIV-2} , J_{XIV-1} , J_{XIV-2} a K_{XIV-1} sú kyslík a síra a najviac štyri z D_{XIV-1} , D_{XIV-2} , J_{XIV-1} , J_{XIV-2} a K_{XIV-1} sú dusík,

D_{XIV-3} , D_{XIV-4} , J_{XIV-3} , J_{XIV-4} a K_{XIV-2} sa nezávisle vyberú zo skupiny skladajúcej sa z uhlíka, dusíka, kyslíka, síry a kovalentnej väzby s výhradou, že najviac jeden z D_{XIV-3} , D_{XIV-4} , J_{XIV-3} , J_{XIV-4} a K_{XIV-2} je kovalentná väzba, najviac jeden z D_{XIV-3} , D_{XIV-4} , J_{XIV-3} , J_{XIV-4} a K_{XIV-2} je kyslík, najviac jeden z D_{XIV-3} , D_{XIV-4} , J_{XIV-3} , J_{XIV-4} a K_{XIV-2} je síra, jeden z D_{XIV-3} , D_{XIV-4} , J_{XIV-3} , J_{XIV-4} a K_{XIV-2} musí

byť kovalentná väzba, keď dva z D_{XIV-3} , D_{XIV-4} , J_{XIV-3} , J_{XIV-4} a K_{XIV-2} sú kyslík a síra a najviac štyri z D_{XIV-3} , D_{XIV-4} , J_{XIV-3} , J_{XIV-4} a K_{XIV-2} sú dusík,

R_{XIV-2} sa nezávisle vyberie zo skupiny skladajúcej sa zo skupiny hydrido, hydroxy, hydroxyalkyl, amino, aminoalkyl, alkylamino, dialkylamino, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl aralkyl, aralkoxyalkyl, aryloxyalkyl, alkoxyalkyl, heteroaryl-oxyalkyl, alkenyloxyalkyl, alkyltioalkyl, aralkyltioalkyl, aryltioalkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, cykloalkylalkenyl, cykloalkenyl, cykloalkenylalkyl, haloalkyl, haloalkenyl, halo-cykloalkyl, halocykloalkenyl, haloalkoxy, haloalkoxyalkyl, haloalkenyloxyalkyl, halocykloalkoxy, halocykloalkoxyalkyl, halocykloalkenyloxyalkyl, perhaloaryl, perhaloaralkyl, perhalo-aryloxyalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heteroaryltioalkyl, heteroaralkyltioalkyl, monokarboalkoxyalkyl, dikarboalkoxy-alkyl, monokyanoalkyl, dikyanoalkyl, karboalkoxykyanoalkyl, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, alkylsulfinylalkyl, alkyl-sulfonylalkyl, haloalkylsulfinyl, haloalkylsulfonyl, aryl-sulfinyl, arylsulfinylalkyl, arylsulfonyl, arylsulfonylalkyl, aralkylsulfinyl, aralkylsulfonyl, cykloalkylsulfinyl, cyklo-alkylsulfonyl, cykloalkylsulfinylalkyl, cykloalkylsulfonyl-alkyl, heteroarylsulfonylalkyl, heteroarylsulfinyl, heteroaryl-sulfonyl, heteroarylsulfinylalkyl, aralkylsulfinylalkyl, aralkylsulfonylalkyl, karboxy, karboxyalkyl, karboalkoxy, karboxamid, karboxamidoalkyl, karboaralkoxy, dialkoxyfosfono, diaralkoxyfosfono, dialkoxyfosfonoalkyl a diaralkoxyfosfono-alkyl,

R_{XIV-2} a R_{XIV-3} sa berú spoločne, aby vytvorili lineárny medzičlánkový podiel vybraný zo skupiny skladajúcej sa z jednoduchej kovalentnej väzby a podielu majúceho od jedného do šiestych prilahlých atómov, aby vytvorili kruh vybraný zo skupiny skladajúcej sa z cykloalkylu s tromi až ôsmymi

príslahlými členmi, cykloalkenylu s piatymi až ôsmymi príslahlými členmi a heterocyklického kruhu so štyrmi až ôsmymi príslahlými členmi,

R_{XIV-3} sa vyberie zo skupiny skladajúcej sa zo skupiny hydrido, hydroxy, halo, kyano, aryloxy, hydroxyalkyl, amino, alkylamino, dialkylamino, acyl, sulfhydryl, acylamido, alkoxy, alkyltio, aryltio, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, aralkyl, aryloxyalkyl, alkoxyalkyl, heteroaryltio, aralkyltio, aralkoxyalkyl, alkylsulfynylalkyl, alkylsulfonfylalkyl, aroyl, hetero- aroyl, aralkyltioalkyl, heteroaralkyltioalkyl, heteroaryloxyalkyl, alkenyloxyalkyl, alkyltioalkyl, aryltioalkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, cykloalkylalkenyl, cykloalkenyl, cykloalkenylalkyl, haloalkyl, haloalkenyl, halocykloalkyl, halocykloalkenyl, haloalkoxy, haloalkoxyalkyl, haloalkenyloxyalkyl, halocykloalkoxy, halocykloalkoxyalkyl, halocykloalkenyloxyalkyl, perhaloaryl, perhaloaralkyl, perhaloaryloxyalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heteroaryltioalkyl, monokarboalkoxyalkyl, dikarboalkoxyalkyl, monokyanoalkyl, dikyanoalkyl, karboalkoxykyanoalkyl, alkylsulfynyl, alkylsulfonfyl, haloalkylsulfynyl, haloalkylsulfonfyl, arylsulfynyl, arylsulfynylalkyl, arylsulfonfyl, arylsulfonfylalkyl, aralkylsulfynyl, aralkylsulfonfyl, cykloalkylsulfynyl, cykloalkylsulfonfyl, cykloalkylsulfynylalkyl, cykloalkylsulfonfylalkyl, heteroarylsulfonfylalkyl, heteroarylsulfynyl, heteroarylsulfonfyl, heteroarylsulfynylalkyl, aralkylsulfynylalkyl, aralkylsulfonfylalkyl, karboxy, karboxyalkyl, karboalkoxy, karboxamid, karboxamidoalkyl, karboaralkoxy, dialkoxyfosfono, diaralkoxyfosfono, dialkoxyfosfonoalkyl a diaralkoxyfosfonoalkyl,

Y_{XIV} sa vyberie zo skupiny skladajúcej sa z jednoduchej kovalentnej väzby, $(C(R_{XIV-14})_2)_{q_{XIV}}$, kde q_{XIV} je celé číslo vybrané z 1 a 2, a $(CH(R_{XIV-14}))_{g_{XIV}}-W_{XIV}-(CH(R_{XIV-14}))_{p_{XIV}}$, kde g_{XIV} a p_{XIV} sú celé čísla nezávisle vybrané z 0 a 1,

R_{XIV-14} sa nezávisle vyberie zo skupiny skladajúcej sa zo skupiny hydrido, hydroxy, halo, kyano, aryloxy, amino, alkyl-amino, dialkylamino, hydroxyalkyl, acyl, aroyl, heteroaroyl, heteroaryloxyalkyl, sulfhydryl, acylamido, alkoxy, alkyltio, aryltio, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, aralkyl, aryloxyalkyl, aralkoxyalkylalkoxy, alkylsulfinylalkyl, alkylsulfonylalkyl, aralkyltioalkyl, heteroaralkoxytioalkyl, alkoxyalkyl, heteroaryloxyalkyl, alkenyloxyalkyl, alkyltioalkyl, aryltioalkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, cykloalkylalkenyl, cykloalkenyl, cykloalkenylalkyl, haloalkyl, haloalkenyl, halocykloalkyl, halocykloalkenyl, haloalkoxy, haloalkoxyalkyl, haloalkenyloxyalkyl, halocykloalkoxy, halocykloalkoxyalkyl, halocykloalkenyloxyalkyl, perhaloaryl, perhaloaralkyl, perhaloaryloxyalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heteroaryltioalkyl, heteroaralkyltioalkyl, monokarboalkoxyalkyl, dikarboalkoxyalkyl, monokyanoalkyl, dikyanoalkyl, karboalkoxykyanoalkyl, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, haloalkylsulfinyl, haloalkylsulfonyl, arylsulfinyl, arylsulfinylalkyl, arylsulfonyl, arylsulfonylalkyl, aralkylsulfinyl, aralkylsulfonyl, cykloalkylsulfinyl, cykloalkylsulfonyl, cykloalkylsulfinylalkyl, cykloalkylsulfonylalkyl, heteroarylsulfonylalkyl, heteroarylsulfinyl, heteroarylsulfonyl, heteroarylsulfinylalkyl, aralkylsulfinylalkyl, aralkylsulfonylalkyl, karboxy, karboxyalkyl, karboalkoxy, karboxamid, karboxamidoalkyl, karboaralkoxy, dialkoxyfosfono, diaralkoxyfosfono, dialkoxyfosfonoalkyl, diaralkoxyfosfonoalkyl, medzičlánku vybraného z podielu majúceho dĺžku reťazca tri až šesť atómov napojeného na bod väzby vybraný zo skupiny skladajúcej sa z R_{XIV-9} a R_{XIV-13}, aby sa vytvoril kruh vybraný zo skupiny skladajúcej sa z cykloalkenylového kruhu s piatymi až ôsmymi príslušnými členmi a z heterocyklického kruhu s piatymi až ôsmymi príslušnými členmi a z medzičlánku vybraného z podielu s dĺžkou reťazca dva až päť atómov napojeného na bod väzby vybraný zo skupiny skladajúcej sa z R_{XIV-4} a R_{XIV-8}, aby sa vytvoril heterocyklyl s piatymi až

ôsmymi príslušnými členmi s výhradou, že, keď Y_{XIV} je kovalentná väzba, substituent R_{XIV-14} nie je pripojený k Y_{XIV} ;

keď sa R_{XIV-14} a R_{XIV-14} viažu na rozdielne atómy, berú sa spoločne, aby vytvorili skupinu vybranú zo skupiny skladajúcej sa z kovalentnej väzby, alkylénu, haloalkylénu a medzičlánku vybraného zo skupiny skladajúcej sa z podielu s dĺžkou reťazca dva až päť atómov spojených tak, aby vytvorili kruh vybraný zo skupiny nasýteného cykloalkylu s piatymi až ôsmymi príslušnými členmi, cykloalkenylu s piatymi až ôsmymi príslušnými členmi a heterocyklu s piatymi až ôsmymi príslušnými členmi,

keď sa R_{XIV-14} a R_{XIV-14} viažu na rovnaký atóm, berú sa spoločne, aby vytvorili skupinu vybranú zo skupiny skladajúcej sa zo skupiny oxo, tióno, alkylén, haloalkylén a medzičlánku vybraného zo skupiny skladajúcej sa z podielu s dĺžkou reťazca tri až sedem atómov spojených tak, aby vytvorili kruh vybraný zo skupiny skladajúcej sa z cykloalkylu so štyrmi až ôsmymi príslušnými členmi, cykloalkenylu so štyrmi až ôsmymi príslušnými členmi a heterocyklu so štyrmi až ôsmymi príslušnými členmi;

W_{XIV} sa vyberie zo skupiny skladajúcej sa z 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 a N(R_{XIV-14}) s výhradou, že R_{XIV-14} sa vyberie z inej skupiny ako skupina halo a kyano;

Z_{XIV} sa nezávisle vyberie zo skupiny skladajúcej sa z jednoduchej kovalentnej väzby, $(C(R_{XIV-15})_2)_{q_{XIV-2}}$, kde q_{XIV-2} je celé číslo vybrané z 1 a 2, $(CH(R_{XIV-15}))_{j_{XIV}}-W_{XIV}-(CH(R_{XIV-15}))_{k_{XIV}}$, kde j_{XIV} a k_{XIV} sú celé čísla nezávisle vybrané z 0 a 1, s výhradou, že keď Z_{XIV} je jednoduchá kovalentná väzba, substituent R_{XIV-15} sa neviaže na Z_{XIV} ;

keď Z_{XIV} je $(C(R_{XIV-15})_2)_{q_{XIV}}$, kde q_{XIV} je celé číslo vybrané z 1

a 2, R_{XIV-15} sa nezávisle vyberie zo skupiny skladajúcej sa zo skupiny hydrido, hydroxy, halo, kyano, aryloxy, amino, alkyl-amino, dialkylamino, hydroxyalkyl, acyl, aroyl, heteroaroyl, heteroaryloxyalkyl, sulfhydryl, acylamido, alkoxy, alkyltio, aryltio, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, aralkyl, aryloxyalkyl, aralkoxyalkyl, alkylsulfinyalkyl, alkylsulfonylalkyl, aralkyltioalkyl, heteroaralkyltioalkyl, alkoxyalkyl, heteroaryloxyalkyl, alkenyloxyalkyl, alkyltioalkyl, aryltioalkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, cykloalkylalkenyl, cykloalkenyl, cykloalkenylalkyl, haloalkyl, haloalkenyl, halocykloalkyl, halocykloalkenyl, haloalkoxy, haloalkoxyalkyl, haloalkenyl-oxyalkyl, halocykloalkoxy, halocykloalkoxyalkyl, halocykloalkenyloxyalkyl, perhaloaryl, perhaloaralkyl, perhaloaryloxyalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heteroaryltioalkyl, heteroaralkyltioalkyl, monokarboalkoxyalkyl, dikarboalkoxyalkyl, monokyanoalkyl, dikyanoalkyl, karboalkoxykyanoalkyl, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, haloalkylsulfinyl, haloalkylsulfonyl, arylsulfinyl, arylsulfinylalkyl, arylsulfonyl, arylsulfonylalkyl, aralkylsulfinyl, aralkylsulfonyl, cykloalkylsulfinyl, cykloalkylsulfonyl, cykloalkylsulfinylalkyl, cykloalkylsulfonylalkyl, heteroarylsulfonylalkyl, heteroarylsulfinyl, heteroarylsulfonyl, heteroarylsulfinylalkyl, aralkylsulfinylalkyl, aralkylsulfonylalkyl, karboxy, karboxyalkyl, karboalkoxy, karboxamid, karboxamidoalkyl, karboaralkoxy, dialkoxyfosfono, diaralkoxyfosfono, dialkoxyfosfonoalkyl, diaralkoxyfosfonoalkyl, medzičlánku vybraného z podielu s dĺžkou reťazca tri až šesť atómov napojeného na bod väzby vybraný zo skupiny skladajúcej sa z R_{XIV-4} a R_{XIV-8}, aby sa vytvoril kruh vybraný zo skupiny skladajúcej sa z cykloalkenylového kruhu s piatymi až ôsmymi príslušnými členmi a heterocyklického kruhu s piatymi až ôsmymi príslušnými členmi a medzičlánku vybraného z podielu s dĺžkou reťazca dva až päť atómov spojeného s bodom väzby vybraným zo skupiny skladajúcej sa z R_{XIV-9} a R_{XIV-13}, aby sa vytvoril heterocyklyl s piatymi až

ôsmymi príslušnými členmi;

keď sa R_{XIV-15} a R_{XIV-15} viažu na rozličné atómy, berú sa spoločne, aby vytvorili skupinu vybranú zo skupiny skladajúcej sa z kovalentnej väzby, alkylénu, haloalkylénu a medzičlánku vybraného zo skupiny skladajúcej sa z podielu majúceho dĺžku reťazca dva až päť atómov spojených tak, aby vytvorili kruh vybraný zo skupiny nasýteného cykloalkylu s piatymi až ôsmymi príslušnými členmi, cykloalkenylu s piatymi až ôsmymi príslušnými členmi a heterocyklu s piatymi až ôsmymi príslušnými členmi;

keď sa R_{XIV-15} a R_{XIV-15} viažu na rovnaký atóm, berú sa spoločne, aby vytvorili skupinu vybranú zo skupiny skladajúcej sa zo skupiny oxo, tióno, alkylén, haloalkylén a medzičlánku vybraného zo skupiny skladajúcej sa z podielu s dĺžkou reťazca tri až sedem atómov spojených tak, aby vytvorili kruh vybraný zo skupiny skladajúcej sa z cykloalkylu so štyrmi až ôsmymi príslušnými členmi, cykloalkenyl so štyrmi až ôsmymi príslušnými členmi a heterocyklu so štyrmi až ôsmymi príslušnými členmi;

keď Z_{XIV} je $(C(R_{XIV-15}))_{jXIV}-W_{XIV}-(CH(R_{XIV-15}))_{kXIV}$, kde $jXIV$ a $kXIV$ sú celé čísla nezávisle vybrané z 0 a 1, R_{XIV-15} sa nezávisle vyberie zo skupiny skladajúcej sa zo skupiny hydrido, halo, kyano, aryloxy, karboxyl, acyl, aroyl, heteroaroyl, hydroxyalkyl, heteroaryloxyalkyl, acylamido, alkoxy, alkyltio, aryltio, alkyl, alkenyl, alkinyl, aryl, aralkyl, aryloxyalkyl, alkoxyalkyl, heteroaryloxyalkyl, aralkoxyalkyl, heteroaralkoxyalkyl, alkylsulfonalkyl, alkylsulfonalkyl, alkenyloxyalkyl, alkyltioalkyl, aryltioalkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, cykloalkylalkenyl, cykloalkenyl, cykloalkenylalkyl, haloalkyl, haloalkenyl, halocykloalkyl, halocykloalkenyl, haloalkoxy, haloalkoxyalkyl, haloalkenyloxyalkyl, halocykloalkoxy, halo-cykloalkoxyalkyl, halocykloalkenyloxyalkyl, perhaloaryl, perhaloaralkyl, perhaloaryloxyalkyl, heteroaryl, heteroaryl-

alkyl, heteroaryltioalkyl, heteroaralkyltioalkyl, monokarboalkoxyalkyl, dikarboalkoxyalkyl, monokyanoalkyl, dikyanoalkyl, karboalkoxykyanoalkyl, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, haloalkylsulfinyl, haloalkylsulfonyl, arylsulfinyl, arylsulfinylalkyl, arylsulfonyl, arylsulfonylalkyl, aralkylsulfinyl, aralkylsulfonyl, cykloalkylsulfinyl, cykloalkylsulfonyl, cykloalkylsulfinylalkyl, cykloalkylsulfonylalkyl, heteroarylsulfonylalkyl, heteroarylsulfinyl, heteroarylsulfonyl, heteroarylsulfinylalkyl, aralkylsulfinylalkyl, aralkylsulfonylalkyl, karboxyalkyl, karboalkoxy, karboxamid, karboxamidoalkyl, karboaralkoxy, dialkoxifyosfonoalkyl, diaralkoxifyosfonoalkyl, medzičlánku vybraného z lineárneho podielu s dĺžkou reťazca tri až šesť atómov napojeného na bod väzby vybraný zo skupiny skladajúcej sa z R_{XIV-4} a R_{XIV-8} , aby sa vytvoril kruh vybraný zo skupiny skladajúcej sa z cykloalkenylového kruhu s piatymi až ôsmymi príslušnými členmi a heterocyklického kruhu s piatymi až ôsmymi príslušnými členmi a medzičlánku vybraného z lineárneho podielu s dĺžkou reťazca dva až päť atómov napojeného na bod väzby vybraný zo skupiny skladajúcej sa z R_{XIV-9} a R_{XIV-13} , aby sa vytvoril heterocyklický kruh s piatymi až ôsmymi príslušnými členmi,

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} a R_{XIV-13} sa nezávisle vyberú zo skupiny skladajúcej sa zo skupiny perhaloaryloxy, alkanoylalkyl, alkanoylalkoxy, alkanoyloxy, *N*-aryl-*N*-alkylamino, heterocyklylalkoxy, heterocyklyltio, hydroxyalkoxy, karboxamidoalkoxy, alkoxykarbonylalkoxy, alkoxykarbonylalkenyloxy, aralkanoylalkoxy, aralkenoyl, *N*-alkylkarboxamido, *N*-haloalkylkarboxamido, *N*-cykloalkylkarboxamido, *N*-arylkarboxamidoalkoxy, cykloalkylkarbonyl, kyanoalkoxy, heterocyklylkarbonyl, hydrido, karboxy, heteroaralkyltio, heteroaralkoxy, cykloalkylamino, acylalkyl, acylalkoxy, aroylalkoxy, heterocyklyloxy, aralkylaryl, aralkyl, aralkenyl, aralkinyl, heterocyklyl, perhaloaralkyl, aralkyl-

sulfonyl, aralkylsulfonylalkyl, aralkylsulfinyl, aralkylsulfinylalkyl, halocykloalkyl, halocykloalkenyl, cykloalkylsulfinyl, cykloalkylsulfinylalkyl, cykloalkylsulfonyl, cykloalkylsulfonylalkyl, heteroarylamino, *N*-heteroarylamino-*N*-alkylamino, heteroarylaminoalkyl, haloalkyltio, alkanoyloxy, alkoxy, akoxyalkyl, haloalkoxyalkyl, heteroaralkoxy, cykloalkoxy, cykloalkenyloxy, cykloalkoxyalkyl, cykloalkylalkoxy, cykloalkenyloxyalkyl, cykloalkylendioxy, halocykloalkoxy, haloalkoxyalkyl, halocykloalkenyloxy, halocykloalkenyloxyalkyl, hydroxy, amino, tio, nitro, nižší alkylamino, alkyltio, alkyltioalkyl, arylamino, aralkylamino, aryltio, aryltioalkyl, heteroaralkoxyalkyl, alkylsulfinyl, alkylsulfinylalkyl, arylsulfinylalkyl, heteroarylsulfinylalkyl, heteroarylsulfonylalkyl, alkylsulfonyl, alkylsulfonylalkyl, haloalkylsulfinylalkyl, haloalkylsulfonylalkyl, alkylsulfonamido, alkylaminosulfonyl, amidosulfonyl, monoalkylamidossulfonyl, dialkylamidossulfonyl, monoarylamidossulfonyl, arylsulfonamido, diarylamidossulfonyl, monoalkylmonoarylamidossulfonyl, arylsulfinyl, arylsulfonyl, heteroaryltio, heteroarylsulfinyl, heteroarylsulfonyl, heterocyklylsulfonyl, heterocyklyltio, alkanoyl, alkenoyl, aroyl, heteroaroyl, aralkanoyl, heteroaralkanoyl, haloalkanoyl, alkyl, alkenyl, alkinyl, alkenyloxy, alkenyloxyalkyl, alkyléndioxy, haloalkyléndioxy, cykloalkyl, cykloalkylalkanoyl, cykloalkenyl, nižší cykloalkylalkyl, nižší cykloalkenylalkyl, halo, haloalkyl, haloalkenyl, haloalkoxy, hydroxyhaloalkyl, hydroxyaralkyl, hydroxyalkyl, hydroxyheteroaralkyl, haloalkoxyalkyl, aryl, heteroaralkinyl, aryloxy, aralkoxy, aryloxyalkyl, nasýtený heterocyklyl, čiastočne nasýtený heterocyklyl, heteroaryl, heteroaryloxy, heteroaryloxyalkyl, arylalkenyl, heteroarylalkenyl, karboxyalkyl, karboalkoxy, alkoxykarboxamido, alkylamidokarbonylamido, arylamidokarbonylamido, karboalkoxyalkyl, karboalkoxyalkenyl, karboaralkoxy, karboxamido, karboxamidoalkyl, kyano, karbohaloalkoxy, fosfono, fosfonoalkyl, diaralkoxyfosfono a diaralkoxy-

fosfonoalkyl s výhradami, že je tu prítomný jeden až päť nehydridových kruhových substituentov R_{XIV-4} , R_{XIV-5} , R_{XIV-6} , R_{XIV-7} a R_{XIV-8} , že je tu prítomný jeden až päť nehydridových kruhových substituentov R_{XIV-9} , R_{XIV-10} , R_{XIV-11} , R_{XIV-12} a R_{XIV-13} a že 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} a R_{XIV-13} sa každý nezávisle vyberie tak, aby sa zachovala tetravalentná povaha uhlíka, trivalentná povaha dusíka, divalentná povaha síry a divalentná povaha kyslíka;

R_{XIV-4} a R_{XIV-5} , R_{XIV-5} a R_{XIV-6} , R_{XIV-6} a R_{XIV-7} , R_{XIV-7} a R_{XIV-8} , R_{XIV-8} a R_{XIV-9} , R_{XIV-9} a R_{XIV-10} , R_{XIV-10} a R_{XIV-11} , R_{XIV-11} a R_{XIV-12} a R_{XIV-12} a R_{XIV-13} sa nezávisle vyberú tak, aby vytvorili medzičlánkový pár, kde medzičlánkový pár sa berie spoločne, aby tvoril lineárny podiel s tromi až šiestymi príslušnými atómami spájajúcimi body väzby členov uvedeného medzičlánkového páru tak, aby sa vytvoril kruh vybraný zo skupiny skladajúcej sa z cykloalkenylového kruhu s piatymi až ôsmymi príslušnými členmi, z čiastočne nasýteného heterocyklického kruhu s piatymi až ôsmymi príslušnými členmi, heteroarylového kruhu s piatymi až šiestymi príslušnými členmi a arylu, s výhradami, že sa nepoužije súčasne viacej ako jedna zo skupiny skladajúcej sa z medzičlánkových párov R_{XIV-4} a R_{XIV-5} , R_{XIV-5} a R_{XIV-6} , R_{XIV-6} a R_{XIV-7} , R_{XIV-7} a R_{XIV-8} a že sa nepoužije súčasne viacej ako jedna zo skupiny skladajúcej sa z medzičlánkových párov R_{XIV-9} a R_{XIV-10} , R_{XIV-10} a R_{XIV-11} , R_{XIV-11} a R_{XIV-12} , R_{XIV-12} a R_{XIV-13} ;

R_{XIV-4} a R_{XIV-9} , R_{XIV-4} a R_{XIV-13} , R_{XIV-8} a R_{XIV-9} a R_{XIV-8} a R_{XIV-13} sa nezávisle vyberú tak, aby vytvorili medzičlánkový pár, kde uvedený medzičlánkový pár sa berie spoločne, aby vytvoril lineárny podiel, kde uvedený lineárny podiel vytvára kruh vybraný zo skupiny skladajúcej sa z čiastočne nasýteného heterocyklického kruhu s piatymi až ôsmymi príslušnými členmi a heteroarylového kruhu s piatymi až šiestymi príslušnými členmi, s výhradou, že sa nepoužije súčasne viacej ako jedna zo

skupiny skladajúcej sa z medzičlánkových párov R_{XIV-4} a R_{XIV-9} , R_{XIV-4} a R_{XIV-13} , R_{XIV-8} a R_{XIV-9} a R_{XIV-8} a R_{XIV-13} .

Zlúčeniny so vzorcom XIV sa opisujú v patente WO 00/18721, ktorého úplný opis sa tu zahrnuje ako odkaz.

Vo výhodnom uskutočnení vynálezu sa inhibítor CETP vyberie z jednej z nasledujúcich zlúčenín so vzorcom XIV:

- 3-[[3-(3-trifluórmetoxyfenoxy)fenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluóretoxy)-fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(3-izopropylfenoxy)fenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluóretoxy)-fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(3-cyklopropylfenoxy)fenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluóretoxy)fenyl]-metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(3-(2-furyl)fenoxy)fenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluóretoxy)-fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(2,3-dichlórfenoxy)fenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluóretoxy)-fenyl]-metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(4-fluórfenoxy)fenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluóretoxy)-fenyl]-metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(4-metylfenoxy)fenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluóretoxy)-fenyl]-metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(2-fluór-5-brómfenoxy)fenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluóretoxy)fenyl]-metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(4-chlór-3-etylfenoxy)fenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluóretoxy)fenyl]-metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-[3-(1,1,2,2-tetrafluóretoxy)fenoxy]fenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluóretoxy)fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-[3-(pentafluóretyl)fenoxy]fenyl][[3-(1,1,2,2-

- tetrafluóretoxy) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(3,5-dimetylfenoxy) fenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluór-etoxy) fenyl]-metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(3-etylfenoxy) fenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluór-etoxy) fenyl]-metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(3-terc-butylfenoxy) fenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluór-etoxy) fenyl]-metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(3-metylfenoxy) fenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluór-etoxy) fenyl]-metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naftoxy) fenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluóretoxy) fenyl]-metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(fenoxy) fenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluóretoxy) fenyl]-metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-[3-(N,N-dimetylamino) fenoxy] fenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluóretoxy) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluóretoxy) fenyl]metyl][3-[[3-(trifluórmetyoxy)-fenyl]metyoxy] fenyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluóretoxy) fenyl]metyl][3-[[3-(trifluórmetyl)-fenyl]metyoxy] fenyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluóretoxy) fenyl]metyl][3-[[3,5-dimetylfenyl]metyoxy] fenyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluóretoxy) fenyl]metyl][3-[[3-(trifluórmetyltio)-fenyl]metyoxy] fenyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluóretoxy) fenyl]metyl][3-[[3,5-

- 3-[[3-(4-metylfenoxy) fenyl][[3-(pentafluór-etyl) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(2-fluór-5-brómfenoxy) fenyl][[3-(pentafluór-etyl) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(4-chlór-3-etyl fenoxy) fenyl][[3-(pentafluór-etyl) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-[3-(1,1,2,2-tetrafluóretoxy) fenoxy] fenyl][[3-(pentafluóretyl)-fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-[3-(pentafluóretyl) fenoxy] fenyl][[3-(pentafluóretyl)-fenyl]-metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(3,5-dimetylfenoxy) fenyl][[3-(pentafluór-etyl) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(3-etyl fenoxy) fenyl][[3-(pentafluór-etyl) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(3-terc-butylfenoxy) fenyl][[3-(pentafluór-etyl) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(3-metylfenoxy) fenyl][[3-(pentafluór-etyl) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naftoxy) fenyl][[3-(pentafluór-etyl) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(fenoxy) fenyl][[3-(pentafluóretyl) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-[3-(*N,N*-dimetylamino) fenoxy] fenyl][[3-(pentafluór-etyl) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[[3-(pentafluóretyl) fenyl]metyl][3-[[3-(trifluórmetoxy)-fenyl]metoxy] fenyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[[3-(pentafluóretyl) fenyl]metyl][3-[[3-(trifluórmetyl)-fenyl]metoxy] fenyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[[3-(pentafluóretyl) fenyl]metyl][3-[[3,5-dimetylfenyl]-

metoxy]fenyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
 3-[[[3-(pentafluóretyl)fenyl]metyl][3-[[3-(trifluórmetyl-
 tio)fenyl]-metoxy]fenyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
 3-[[[3-(pentafluóretyl)fenyl]metyl][3-[[3,5-difluórfenyl]-
 metoxy]-fenyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
 3-[[[3-(pentafluóretyl)fenyl]metyl][3-[cyklohexyl-
 metoxy]fenyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
 3-[[3-(2-difluórmethoxy-4-pyridyloxy)fenyl][[3-(pentafluór-
 etyl)fenyl]-metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
 3-[[3-(2-trifluórmetyl-4-pyridyloxy)fenyl][[3-(pentafluór-
 etyl)fenyl]-metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
 3-[[3-(3-difluórmethoxyfenoxy)fenyl][[3-(pentafluór-etyl)fenyl]-
 metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
 3-[[[3-(3-trifluórmetyltio)fenoxy]fenyl][[3-(pentafluór-
 etyl)fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
 3-[[3-(4-chlór-3-trifluórmetylfenoxy)fenyl][[3-(pentafluór-
 etyl)fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
 3-[[3-(3-trifluórmethoxyfenoxy)fenyl][[3-(heptafluór-
 propyl)fenyl]-metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
 3-[[3-(3-izopropylfenoxy)fenyl][[3-(heptafluórpropyl)fenyl]-
 metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
 3-[[3-(3-cyklopropylfenoxy)fenyl][[3-(heptafluórpropyl)fenyl]-
 metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
 3-[[3-(3-(2-furyl)fenoxy)fenyl][[3-(heptafluórpropyl)fenyl]-
 metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
 3-[[3-(2,3-dichlórfenoxy)fenyl][[3-(heptafluórpropyl)fenyl]-
 metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
 3-[[3-(4-fluórfenoxy)fenyl][[3-(heptafluórpropyl)fenyl]-
 metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
 3-[[3-(4-metylfenoxy)fenyl][[3-(heptafluórpropyl)fenyl]-

metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
 3-[[3-(2-fluór-5-brómfenoxi)fenyl][[3-(heptafluórpropyl)fenyl]-
 metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
 3-[[3-(4-chlór-3-etylfenoxi)fenyl][[3-(heptafluór-
 propyl)fenyl]-metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
 3-[[3-[3-(1,1,2,2,-tetrafluóretoxi)fenoxi]fenyl][[3-
 (heptafluórpropyl)fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-
 propanol,
 3-[[3-[3-(pentafluóretyl)fenoxi]fenyl][[3-(heptafluór-
 propyl)fenyl]-metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
 3-[[3-(3,5-dimetylfenoxi)fenyl][[3-(heptafluórpropyl)fenyl]-
 metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
 3-[[3-(3-etylfenoxi)fenyl][[3-(heptafluórpropyl)fenyl]-
 metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
 3-[[3-(3-terc-butylfenoxi)fenyl][[3-(heptafluórpropyl)fenyl]-
 metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
 3-[[3-(3-metylfenoxi)fenyl][[3-(heptafluórpropyl)fenyl]-
 metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
 3-[[3-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naftoxi)fenyl][[3-(heptafluór-
 propyl)fenyl]-metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
 3-[[3-(fenoxi)fenyl][[3-(heptafluórpropyl)fenyl]-metyl]amino]-
 1,1,1-trifluór-2-propanol,
 3-[[3-[3-(*N,N*-dimetylamino)fenoxi]fenyl][[3-(heptafluór-
 propyl)fenyl]-metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
 3-[[[3-(heptafluórpropyl)fenyl]metyl][3-[[3-(trifluórmetoxi)-
 fenyl]-metoxi]fenyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
 3-[[[3-(heptafluórpropyl)fenyl]metyl][3-[[3-(trifluórmetyl)-
 fenyl]-metoxi]fenyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
 3-[[[3-(heptafluórpropyl)fenyl]metyl][3-[[3,5-dimetylfenyl]-
 metoxi]fenyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,

- 3-[[[3-(heptafluórpropyl)fenyl]metyl][3-[[3-(trifluórmetyl-
tio)fenyl]-metoxy]fenyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[[3-(heptafluórpropyl)fenyl]metyl][3-[[3,5-difluórfenyl]-
metoxy]fenyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[[3-(heptafluórpropyl)fenyl]metyl][3-[cyklohexylmetoxy]-
fenyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(2-difluórmetyloxy-4-pyridyloxy)fenyl][[3-(heptafluór-
propyl)fenyl]-metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(2-trifluórmetyl-4-pyridyloxy)fenyl][[3-(heptafluór-
propyl)fenyl]-metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(3-difluórmetyloxyfenyloxy)fenyl][[3-(heptafluór-
propyl)fenyl]-metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[[3-(3-trifluórmetyltio)fenyloxy]fenyl][3-[[3-(heptafluór-
propyl)fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(4-chlór-3-trifluórmetyloxyfenyloxy)fenyl][[3-(heptafluór-
propyl)fenyl]-metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(3-trifluórmetyloxyfenyloxy)fenyl][[2-fluór-5-(trifluór-
metyl)-fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(3-izopropylfenyloxy)fenyl][[2-fluór-5-(trifluórmetyl)-
fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(3-cyklopropylfenyloxy)fenyl][[2-fluór-5-(trifluórmetyl)-
fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(3-(2-furyl)fenyloxy)fenyl][[2-fluór-5-(trifluórmetyl)-
fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(2,3-dichlórfenyloxy)fenyl][[2-fluór-5-(trifluórmetyl)-
fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(4-fluórfenyloxy)fenyl][[2-fluór-5-(trifluórmetyl)-
fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(4-metyloxyfenyloxy)fenyl][[2-fluór-5-(trifluórmetyl)-
fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,

- 3-[[3-(2-fluór-5-brómfenoxy) fenyl][[2-fluór-5-(trifluórmetyl)-fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(4-chlór-3-etylfenoxi) fenyl][[2-fluór-5-(trifluór-metyl)-fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-[3-(1,1,2,2-tetrafluóretoxy) fenoxi] fenyl][[2-fluór-5-(trifluórmetyl)-fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-[3-(pentafluóretyl) fenoxi] fenyl][[2-fluór-5-(trifluór-metyl)-fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(3,5-dimetylfenoxi) fenyl][[2-fluór-5-(trifluórmetyl)-fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(3-etylfenoxi) fenyl][[2-fluór-5-(trifluórmetyl)-fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(3-terc-butylfenoxi) fenyl][[2-fluór-5-(trifluórmetyl)-fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(3-metylfenoxi) fenyl][[2-fluór-5-(trifluórmetyl)-fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naftoxy) fenyl][[2-fluór-5-(trifluórmetyl)-fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(fenoxi) fenyl][[2-fluór-5-(trifluórmetyl)-fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-[3-(N,N-dimetyl-amino) fenoxi] fenyl][[2-fluór-5-(trifluórmetyl)-fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[[2-fluór-5-(trifluórmetyl) fenyl]metyl][3-[[3-(trifluórmetoxy) fenyl]metoxy] fenyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[[2-fluór-5-(trifluórmetyl) fenyl]metyl][3-[[3-(trifluórmetyl) fenyl]metoxy] fenyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,

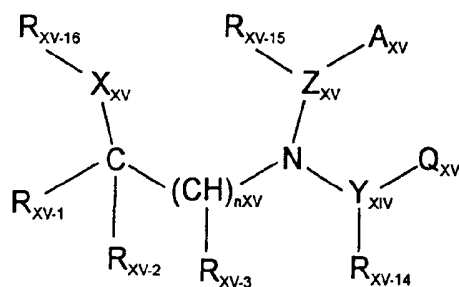
- 3-[[[2-fluór-5-(trifluórmetyl) fenyl]metyl][3-[[3,5-dimetyl-fenyl]metoxy]fenyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[[2-fluór-5-(trifluórmetyl) fenyl]metyl][3-[[3-(trifluór-metyltio) fenyl]metoxy]fenyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[[2-fluór-5-(trifluórmetyl) fenyl]metyl][3-[[3,5-difluór-fenyl]metoxy]fenyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[[2-fluór-5-(trifluórmetyl) fenyl]metyl][3-[cyklohexyl-metoxyl-fenyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(2-difluórmetoxyl-4-pyridyloxy) fenyl][[2-fluór-5-(trifluórmetyl)-fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(2-trifluórmetyl-4-pyridyloxy) fenyl][[2-fluór-5-(trifluórmetyl)-fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(3-difluórmetoxylfenoxyl) fenyl][[2-fluór-5-(trifluórmetyl)-fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[[3-(3-trifluórmetyltio) fenoxyl] fenyl][[2-fluór-5-(trifluórmetyl)-fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(4-chlór-3-trifluórmetylfenoxyl) fenyl][[2-fluór-5-(trifluórmetyl)-fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(3-trifluórmetoxylfenoxyl) fenyl][[2-fluór-4-(trifluórmetyl)-fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(3-izopropylfenoxyl) fenyl][[2-fluór-4-(trifluórmetyl)-fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(3-cyklopropylfenoxyl) fenyl][[2-fluór-4-(trifluórmetyl)-fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(3-(2-furyl) fenoxyl) fenyl][[2-fluór-4-(trifluórmetyl)-fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,

- 3-[[3-(2,3-dichlórfenoxý) fenýl][[2-fluór-4-(trifluórmetyl)-fenýl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(4-fluórfenoxý) fenýl][[2-fluór-4-(trifluórmetyl)-fenýl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(4-metylfenoxý) fenýl][[2-fluór-4-(trifluórmetyl)-fenýl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(2-fluór-5-brómfenoxý) fenýl][[2-fluór-4-(trifluórmetyl)-fenýl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(4-chlór-3-etylfenoxý) fenýl][[2-fluór-4-(trifluór-metyl)-fenýl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-[3-(1,1,2,2-tetrafluóretoxy) fenoxý] fenýl][[2-fluór-4-(trifluórmetyl)-fenýl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-[3-(pentafluóretyl) fenoxý] fenýl][[2-fluór-4-(trifluórmetyl)-fenýl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(3,5-dimetylfenoxý) fenýl][[2-fluór-4-(trifluórmetyl)-fenýl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(3-etylfenoxý) fenýl][[2-fluór-4-(trifluórmetyl)-fenýl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(3-terc-butylfenoxý) fenýl][[2-fluór-4-(trifluórmetyl)-fenýl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(3-metylfenoxý) fenýl][[2-fluór-4-(trifluórmetyl)-fenýl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naftoxy) fenýl][[2-fluór-4-(trifluórmetyl)-fenýl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(fenoxý) fenýl][[2-fluór-4-(trifluórmetyl)-fenýl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-[3-(N,N-dimetylamino) fenoxý] fenýl][[2-fluór-4-(trifluórmetyl)-fenýl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,

- 3-[[[2-fluór-4-(trifluórmetyl) fenyl]metyl][3-[[3-(trifluór-metoxi) fenyl]metoxi] fenyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[[2-fluór-4-(trifluórmetyl) fenyl]metyl][3-[[3-(trifluórmetyl) fenyl]metoxi] fenyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[[2-fluór-4-(trifluórmetyl) fenyl]metyl][3-[[3,5-dimetyl-fenyl]metoxi] fenyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[[2-fluór-4-(trifluórmetyl) fenyl]metyl][3-[[3-(trifluórmetyltio) fenyl]metoxi] fenyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[[2-fluór-4-(trifluórmetyl) fenyl]metyl][3-[[3,5-difluór-fenyl]metoxi] fenyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[[2-fluór-4-(trifluórmetyl) fenyl]metyl][3-[cyklohexyl-metoxi]-fenyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(2-difluórmetoxi-4-pyridyloxy) fenyl][[2-fluór-4-(trifluórmetyl)-fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(2-trifluórmetyl-4-pyridyloxy) fenyl][[2-fluór-4-(trifluórmetyl)-fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(3-difluórmetoxifenoxi) fenyl][[2-fluór-4-(trifluórmetyl)-fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[[3-(3-trifluórmetyltio) fenoxi] fenyl][[2-fluór-4-(trifluórmetyl)-fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(4-chlór-3-trifluórmetylfenoxi) fenyl][[2-fluór-4-(trifluórmetyl)-fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol.

Ďalšia trieda inhibítorov CETP, ktorá nachádza použitie

v predloženom vynáleze, sa skladá zo substituovaných *N*-alifatických-*N*-aromatických terciárnych heteroalkylamínov so vzorcom XV:



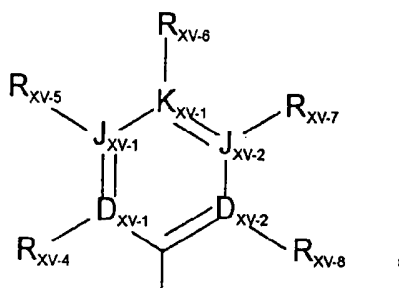
Vzorec XV

a ich farmaceuticky prijateľných foriem, kde

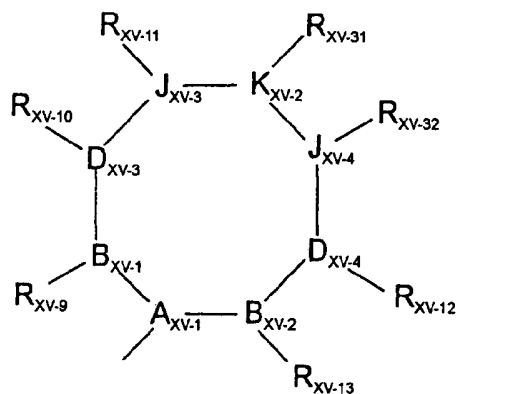
n je celé číslo vybrané z 1 a 2,

A_{XV} a Q_{XV} sa nezávisle vyberú zo skupiny skladajúcej sa z

AQ-1



AQ-2



a $-\text{CH}_2(\text{CR}_{XV-37}\text{R}_{XV-38})_{vXV}-(\text{CR}_{XV-33}\text{R}_{XV-34})_{uXV}-\text{T}_{XV}-(\text{CR}_{XV-35}\text{R}_{XV-36})_{wXV}-\text{H}$,

s výhradami, že jeden z A_{XV} a Q_{XV} musí byť AQ-1 a jeden z A_{XV}

a Q_{XV} sa musí vybrať zo skupiny skladajúcej sa z AQ-2 a $-CH_2(CR_{XV-37}R_{XV-38})_{vXV}-(CR_{XV-33}R_{XV-34})_{uXV}-T_{XV}-(CR_{XV-35}R_{XV-36})_{wXV}-H$,

T_{XV} sa vyberie zo skupiny skladajúcej sa z jednoduchéj kovalentnej väzby, O, S, S(O), S(O)₂, C(R_{XV-33})=C(R_{XV-35}) a C≡C,

vXV je celé číslo vybrané z 0 a 1 s výhradou, že vXV je 1, keď ktorýkoľvek z R_{XV-33}, R_{XV-34}, R_{XV-35} a R_{XV-36} je aryl alebo heteroaryl,

uXV a wXV sú celé čísla nezávisle vybrané od 0 do 6,

A_{XV-1} je C(R_{XV-30}),

D_{XV-1} , D_{XV-2} , J_{XV-1} , J_{XV-2} a K_{XV-1} sa nezávisle vyberú zo skupiny skladajúcej sa z uhlíka, dusíka, kyslíka, síry a kovalentnej väzby s podmienkami, že najviac jeden z D_{XV-1} , D_{XV-2} , J_{XV-1} , J_{XV-2} a K_{XV-1} je kovalentná väzba, najviac jeden z D_{XV-1} , D_{XV-2} , J_{XV-1} , J_{XV-2} a K_{XV-1} je kyslík, najviac jeden z D_{XV-1} , D_{XV-2} , J_{XV-1} , J_{XV-2} a K_{XV-1} je síra, jeden z D_{XV-1} , D_{XV-2} , J_{XV-1} , J_{XV-2} a K_{XV-1} musí byť kovalentná väzba, keď dva z D_{XV-1} , D_{XV-2} , J_{XV-1} , J_{XV-2} a K_{XV-1} sú kyslík a síra a najviac štyri z D_{XV-1} , D_{XV-2} , J_{XV-1} , J_{XV-2} a K_{XV-1} sú dusík,

B_{XV-1} , B_{XV-2} , D_{XV-3} , D_{XV-4} , J_{XV-3} , J_{XV-4} a K_{XV-2} sa nezávisle vyberú zo skupiny skladajúcej sa z uhlíka, C(R_{XV-30}), dusíka, kyslíka, síry a kovalentnej väzby s podmienkami, že najviac päť z B_{XV-1} , B_{XV-2} , D_{XV-3} , D_{XV-4} , J_{XV-3} , J_{XV-4} a K_{XV-2} sú kovalentné väzby, že najviac dva z B_{XV-1} , B_{XV-2} , D_{XV-3} , D_{XV-4} , J_{XV-3} , J_{XV-4} a K_{XV-2} sú kyslík, najviac dva z B_{XV-1} , B_{XV-2} , D_{XV-3} , D_{XV-4} , J_{XV-3} , J_{XV-4} a K_{XV-2} sú síra, najviac dva z B_{XV-1} , B_{XV-2} , D_{XV-3} , D_{XV-4} , J_{XV-3} , J_{XV-4} a K_{XV-2} sú súčasne kyslík a síra a najviac dva z B_{XV-1} , B_{XV-2} , D_{XV-3} , D_{XV-4} , J_{XV-3} , J_{XV-4} a K_{XV-2} sú dusík,

B_{XV-1} a D_{XV-3} , D_{XV-3} a J_{XV-3} , J_{XV-3} a K_{XV-2} , K_{XV-2} a J_{XV-4} , J_{XV-4} a D_{XV-4} a D_{XV-4} a B_{XV-2} sa nezávisle vyberú, aby vytvorili medzičlánkový pár v kruhu, kde uvedený medzičlánkový pár sa vyberie zo skupiny skladajúcej sa z $C(R_{XV-33})=C(R_{XV-35})$ a $N=N$ s podmienkami, že AQ-2 musí byť kruh s najmenej piatymi príslušnými členmi, že najviac dve skupiny zo skupiny uvedeného medzičlánkového páru sú súčasne $C(R_{XV-33})=C(R_{XV-35})$ a že najviac jedna skupina uvedeného medzičlánkového páru môže byť $N=N$, pokiaľ tie ďalšie medzičlánkové páry nie sú iné ako $C(R_{XV-33})=C(R_{XV-35})$, O, N a S,

R_{XV-1} sa vyberie zo skupiny skladajúcej sa z haloalkylu a haloalkoxymetylu,

R_{XV-2} sa vyberie zo skupiny skladajúcej sa zo skupiny hydrido, aryl, alkyl, alkenyl, haloalkyl, haloalkoxy, haloalkoxyalkyl, perhaloaryl, perhaloaralkyl, perhaloaryloxyalkyl a heteroaryl,

R_{XV-3} sa vyberie zo skupiny skladajúcej sa zo skupiny hydrido, aryl, alkyl, alkenyl, haloalkyl a haloalkoxyalkyl,

Y_{XV} sa vyberie zo skupiny skladajúcej sa z jednoduchéj kovalentnej väzby, z $(CH_2)_q$, kde q je celé číslo vybrané z 1 a 2, a z $(CH_2)_j-O-(CH_2)_k$, kde j a k sú celé čísla nezávisle vybrané z 0 a 1,

Z_{XV} sa vyberie zo skupiny skladajúcej sa z jednoduchéj kovalentnej väzby, z $(CH_2)_q$, kde q je celé číslo vybrané z 1 a 2, a z $(CH_2)_j-O-(CH_2)_k$, kde j a k sú celé čísla nezávisle vybrané z 0 a 1,

R_{XV-4} , R_{XV-8} , R_{XV-9} a R_{XV-13} sa nezávisle vyberú zo skupiny skladajúcej sa zo skupiny hydrido, halo, haloalkyl a alkyl,

R_{XV-30} sa vyberie zo skupiny skladajúcej sa zo skupiny hydrido,

alkoxy, alkoxyalkyl, halo, haloalkyl, alkylamino, alkyltio, alkyltioalkyl, alkyl, alkenyl, haloalkoxy a haloalkoxyalkyl s výhradou, že R_{XV-30} sa vyberie tak, aby sa zachovala tetravalentná povaha uhlíka, trivalentná povaha dusíka, divalentná povaha síry a divalentná povaha kyslíka,

keď sa R_{XV-30} viaže na A_{XV-1} , berú sa spoločne, aby vytvorili vo vnútri kruhu lineárny medzičlánok spojujúci A_{XV-1} uhlík v bode pripojenia R_{XV-30} k bodu väzby skupiny vybranej zo skupiny skladajúcej sa z R_{XV-10} , R_{XV-11} , R_{XV-12} , R_{XV-31} a R_{XV-32} , kde uvedený lineárny medzičlánok vo vnútri kruhu sa vyberie zo skupiny skladajúcej sa z jednoduchéj kovalentnej väzby a medzičlánkového podielu majúceho od jedného do šiestymi príslahlých atómov, aby vytvorili kruh vybraný zo skupiny skladajúcej sa z cykloalkylu s tromi až desiatymi príslahlými členmi, cykloalkenylu s piatymi až desiatymi príslahlými členmi a heterocyklylu s piatymi až desiatymi príslahlými členmi,

keď sa R_{XV-30} viaže na A_{XV-1} , berú sa spoločne, aby vytvorili vo vnútri kruhu rozvetvený medzičlánok spojujúci A_{XV-1} uhlík v bode pripojenia R_{XV-30} k bodom väzby každého člena akéhokoľvek jedného zo substitučných párov vybraných zo skupiny skladajúcej sa zo substitučných párov R_{XV-10} a R_{XV-11} , R_{XV-10} a R_{XV-31} , R_{XV-10} a R_{XV-32} , R_{XV-10} a R_{XV-12} , R_{XV-11} a R_{XV-31} , R_{XV-11} a R_{XV-32} , R_{XV-11} a R_{XV-12} , R_{XV-31} a R_{XV-32} , R_{XV-31} a R_{XV-12} a R_{XV-32} a R_{XV-12} , a kde uvedený rozvetvený medzičlánok vo vnútri kruhu sa vyberie, aby vytvoril dva kruhy vybrané zo skupiny skladajúcej sa z cykloalkylu s tromi až desiatymi príslahlými členmi, z cykloalkenylu s piatymi až desiatymi príslahlými členmi a z heterocyklylu s piatymi až desiatymi príslahlými členmi,

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} a R_{XV-36} sa nezávisle vyberú zo skupiny skladajúcej sa zo skupiny hydrido, karboxy, hetero-

aralkyltio, heteroaralkoxy, cykloalkylamino, acylalkyl, acylalkoxy, aroylalkoxy, heterocyklyloxy, aralkylaryl, aralkyl, aralkenyl, aralkinyl, heterocyklyl, perhaloaralkyl, aralkylsulfonyl, aralkylsulfonylalkyl, aralkylsulfinyl, aralkylsulfinylalkyl, halocykloalkyl, halocykloalkenyl, cykloalkylsulfinyl, cykloalkylsulfinylalkyl, cykloalkylsulfonyl, cykloalkylsulfonylalkyl, heteroarylamino, *N*-heteroarylamino-*N*-alkylamino, heteroarylaminoalkyl, haloalkyltio, alkanoyloxy, alkoxy, akoxyalkyl, haloalkoxyalkyl, heteroaralkoxy, cykloalkoxy, cykloalkenyloxy, cykloalkoxyalkyl, cykloalkylalkoxy, cykloalkenyloxyalkyl, cykloalkylendioxy, halocykloalkoxy, halocykloalkoxyalkyl, halocykloalkenyloxy, halocykloalkenyloxyalkyl, hydroxy, amino, tio, nitro, nižší alkylamino, alkyltio, alkyltioalkyl, arylamino, aralkylamino, aryltio, aryltioalkyl, heteroaralkoxyalkyl, alkylsulfinyl, alkylsulfinylalkyl, arylsulfinylalkyl, arylsulfonylalkyl, heteroarylsulfinylalkyl, heteroarylsulfonylalkyl, alkylsulfonyl, alkylsulfonylalkyl, haloalkylsulfinylalkyl, haloalkylsulfonylalkyl, alkylsulfonamido, alkyaminosulfonyl, amidosulfonyl, monoalkylamidossulfonyl, dialkylamidossulfonyl, monoarylamidossulfonyl, arylsulfonamido, diarylamidossulfonyl, monoalkyl-monoarylamidossulfonyl, arylsulfinyl, arylsulfonyl, heteroaryltio, heteroarylsulfinyl, heteroarylsulfonyl, heterocyklylsulfonyl, heterocyklyltio, alkanoyl, alkenoyl, aroyl, heteroaroyl, aralkanoyl, heteroaralkanoyl, haloalkanoyl, alkyl, alkenyl, alkinyl, alkenyloxy, alkenyloxyalkyl, alkyléndioxy, haloalkylendioxy, cykloalkyl, cykloalkylalkanoyl, cykloalkenyl, nižší cykloalkylalkyl, nižší cykloalkenylalkyl, halo, haloalkyl, haloalkenyl, haloalkoxy, hydroxyhaloalkyl, hydroxyaralkyl, hydroxyalkyl, hydroxyheteroaralkyl, haloalkoxyalkyl, aryl, heteroaralkinyl, aryloxy, aralkoxy, aryloxyalkyl, nasýteného heterocyklylu, čiastočne nasýteného heterocyklylu, skupiny heteroaryl, heteroaryloxy, heteroaryloxyalkyl, arylalkenyl, heteroarylalkenyl, karboxyalkyl, karboalkoxy, alkoxykarboxamido, alkylamidokarbonylamido,

karboalkoxyalkyl, karboalkoxyalkenyl, karboaralkoxy, karbox-amido, karboxamidoalkyl, kyano, karbohaloalkoxy, fosfono, fosfonoalkyl, diaralkoxyfosfono a diaralkoxyfosfonoalkyl s výhradami, že 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} a R_{XV-36} sa každý nezávisle vyberie tak, aby sa zachovala tetravalentná povaha uhlíka, trivalentná povaha dusíka, divalentná povaha síry a divalentná povaha kyslíka, že najviac tri zo substituentov R_{XV-33} a R_{XV-34} sú súčasne vybrané z inej než zo skupiny skladajúcej sa zo skupiny hydrido a halo a že najviac tri zo substituentov R_{XV-35} a R_{XV-36} sú súčasne vybrané z inej skupiny, než zo skupiny skladajúcej sa zo skupiny hydrido a halo,

R_{XV-9} , R_{XV-10} , R_{XV-11} , R_{XV-12} , R_{XV-13} , R_{XV-31} a R_{XV-32} sa nezávisle vyberú, aby boli oxo s výhradami, že B_{XV-1} , B_{XV-2} , D_{XV-3} , D_{XV-4} , J_{XV-3} , J_{XV-4} a K_{XV-2} sa nezávisle vyberú zo skupiny skladajúcej sa z uhlíka a síry, najviac dva z R_{XV-9} , R_{XV-10} , R_{XV-11} , R_{XV-12} , R_{XV-13} , R_{XV-31} , a R_{XV-32} sú súčasne oxo a že R_{XV-9} , R_{XV-10} , R_{XV-11} , R_{XV-12} , R_{XV-13} , R_{XV-31} a R_{XV-32} sa každý nezávisle vyberie tak, aby sa zachovala tetravalentná povaha uhlíka, trivalentná povaha dusíka, divalentná povaha síry a divalentná povaha kyslíka,

R_{XV-4} a R_{XV-5} , R_{XV-5} a R_{XV-6} , R_{XV-6} a R_{XV-7} , R_{XV-7} a R_{XV-8} , R_{XV-9} a R_{XV-10} , R_{XV-10} a R_{XV-11} , R_{XV-11} a R_{XV-31} , R_{XV-31} a R_{XV-32} , R_{XV-32} a R_{XV-12} a R_{XV-12} a R_{XV-13} sa nezávisle vyberú, aby vytvorili medzičlánkové páry, kde medzičlánkový pár sa berie spoločne, aby vytvoril lineárny podiel s tromi až šiestymi príslahlými atómy spojujúcimi body viazania sa členov uvedeného medzičlánkového páru tak, aby sa vytvoril kruh vybraný zo skupiny skladajúcej sa z cykloalkenylového kruhu s piatymi až ôsmymi príslahlými členmi, čiastočne nasýteného heterocyklického kruhu s piatymi až ôsmymi príslahlými členmi, heteroarylového kruhu s piatymi až šiestymi príslahlými členmi a arylu s výhradami, že najviac jedna skupina

skladajúca sa z medzičlánkových párov R_{XV-4} a R_{XV-6} , R_{XV-5} a R_{XV-6} , R_{XV-6} a R_{XV-7} , R_{XV-7} a R_{XV-8} sa použije súčasne a že najviac jedna skupina skladajúca sa z medzičlánkových párov R_{XV-9} a R_{XV-10} , R_{XV-10} a R_{XV-11} , R_{XV-11} a R_{XV-31} , R_{XV-31} a R_{XV-32} , R_{XV-32} a R_{XV-12} a R_{XV-12} a R_{XV-13} sa použije súčasne,

R_{XV-9} a R_{XV-11} , R_{XV-9} a R_{XV-12} , R_{XV-9} a R_{XV-13} , R_{XV-9} a R_{XV-31} , R_{XV-9} a R_{XV-32} , R_{XV-10} a R_{XV-12} , R_{XV-10} a R_{XV-13} , R_{XV-10} a R_{XV-31} , R_{XV-10} a R_{XV-32} , R_{XV-11} a R_{XV-12} , R_{XV-11} a R_{XV-13} , R_{XV-11} a R_{XV-32} , R_{XV-12} a R_{XV-31} , R_{XV-13} a R_{XV-31} a R_{XV-13} a R_{XV-32} sa nezávisle vyberú tak, aby vytvorili medzičlánkový pár, kde uvedený medzičlánkový pár sa berie spoločne, aby tvoril lineárny medzičlánkový podiel vybraný zo skupiny skladajúcej sa z jednoduchéj kovalentnej väzby a podielu s jedným až tromi príslušnými atómami, aby sa vytvoril kruh vybraný zo skupiny skladajúcej sa z cykloalkylu s tromi až ôsmymi príslušnými členmi, cykloalkenylu s piatymi až ôsmymi príslušnými členmi, nasýteného heterocyklylu s piatymi až ôsmymi príslušnými členmi a čiastočne nasýteného heterocyklylu s piatymi až ôsmymi príslušnými členmi s výhradami, že najviac jedna z uvedenej skupiny medzičlánkového páru sa použije súčasne,

R_{XV-37} a R_{XV-38} sa nezávisle vyberú zo skupiny skladajúcej sa zo skupiny hydrido, alkoxy, alkoxyalkyl, hydroxy, amino, tio, halo, haloalkyl, alkylamino, alkyltio, alkyltioalkyl, kyano, alkyl, alkenyl, haloalkoxy a haloalkoxyalkyl.

Zlúčeniny so vzorcom XV sa opisujú v patente WO 00/18723, ktorého úplný opis sa tu zahrnuje ako odkaz.

Vo výhodnom uskutočnení vynálezu sa inhibítor CETP vyberie z jednej z nasledujúcich zlúčenín so vzorcom XV:

3-[[3-(4-chlór-3-etyl-fenoxy)fenyl](cyklohexylmetyl)amino]-
1,1,1-trifluór-2-propanol,

- 3-[[3-(4-chlór-3-etylfeoxy) fenyl] (cyklopentylmetyl) amino]-
1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(4-chlór-3-etylfeoxy) fenyl] (cyklopropylmetyl) amino]-
1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(4-chlór-3-etylfeoxy) fenyl] [(3-trifluórmetyl) cyklo-
hexyl-metyl] amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(4-chlór-3-etylfeoxy) fenyl] [(3-pentafluóretyl) cyklo-
hexyl-metyl] amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(4-chlór-3-etylfeoxy) fenyl] [(3-trifluórmetoxy) cyklo-
hexyl-metyl] amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(4-chlór-3-etylfeoxy) fenyl] [3-(1,1,2,2-tetrafluór-
etoxy) cyklohexyl-metyl] amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(3-trifluórmetoxyfeoxy) fenyl] (cyklohexylmetyl) amino]-
1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(3-trifluórmetoxyfeoxy) fenyl] (cyklopentylmetyl) amino]-
1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(3-trifluórmetoxyfeoxy) fenyl] (cyklopropylmetyl) amino]-
1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(3-trifluórmetoxyfeoxy) fenyl] [(3-trifluórmetyl) cyklo-
hexyl-metyl] amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(3-trifluórmetoxyfeoxy) fenyl] [(3-pentafluóretyl) cyklo-
hexyl-metyl] amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(3-trifluórmetoxyfeoxy) fenyl] [(3-trifluórmetoxy) cyklo-
hexyl-metyl] amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(3-trifluórmetoxyfeoxy) fenyl] [3-(1,1,2,2-tetrafluór-
etoxy) cyklohexyl-metyl] amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(3-izopropylfeoxy) fenyl] (cyklohexylmetyl) amino]-1,1,1-
trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(3-izopropylfeoxy) fenyl] (cyklopentylmetyl) amino]-1,1,1-
trifluór-2-propanol,

- 3-[[3-(3-izopropylfenoxy) fenyl] (cyklopropylmetyl) amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(3-izopropylfenoxy) fenyl] [(3-trifluórmetyl) cyklohexylmetyl] amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(3-izopropylfenoxy) fenyl] [(3-pentafluóretyl) cyklohexylmetyl] amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(3-izopropylfenoxy) fenyl] [(3-trifluórmetoxy) cyklohexylmetyl] amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(3-izopropylfenoxy) fenyl] [3-(1,1,2,2-tetrafluóretoxy) cyklohexylmetyl] amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(2,3-dichlórfenoxy) fenyl] (cyklohexylmetyl) amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(2,3-dichlórfenoxy) fenyl] (cyklopentylmetyl) amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(2,3-dichlórfenoxy) fenyl] (cyklopropylmetyl) amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(2,3-dichlórfenoxy) fenyl] [(3-trifluórmetyl) cyklohexylmetyl] amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(2,3-dichlórfenoxy) fenyl] [(3-pentafluóretyl) cyklohexylmetyl] amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(2,3-dichlórfenoxy) fenyl] [(3-trifluórmetoxy) cyklohexylmetyl] amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(2,3-dichlórfenoxy) fenyl] [3-(1,1,2,2-tetrafluóretoxy) cyklohexylmetyl] amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(4-fluórfenoxy) fenyl] (cyklohexylmetyl) amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(4-fluórfenoxy) fenyl] (cyklopentylmetyl) amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(4-fluórfenoxy) fenyl] (cyklopropylmetyl) amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,

- 3-[[3-(4-fluórfenoxy) fenyl][(3-trifluórmetyl)cyklohexyl-metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(4-fluórfenoxy) fenyl][(3-pentafluóretyl)cyklohexyl-metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(4-fluórfenoxy) fenyl][(3-trifluórmetoxy)cyklohexyl-metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(4-fluórfenoxy) fenyl][3-(1,1,2,2-tetrafluór-etoxy)cyklohexyl-metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(3-trifluórmetoxybenzyloxy) fenyl](cyklohexyl-metyl)amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(3-trifluórmetoxybenzyloxy) fenyl](cyklopentyl-metyl)amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(3-trifluórmetoxybenzyloxy) fenyl](cyklopropyl-metyl)amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(3-trifluórmetoxybenzyloxy) fenyl][(3-trifluór-metyl)cyklohexyl-metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(3-trifluórmetoxybenzyloxy) fenyl][(3-pentafluór-etyl)cyklohexyl-metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(3-trifluórmetoxybenzyloxy) fenyl][(3-trifluór-metoxy)cyklohexyl-metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(3-trifluórmetoxybenzyloxy) fenyl][3-(1,1,2,2-tetrafluór-etoxy)cyklohexyl-metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(3-trifluórmetylbenzyloxy) fenyl](cyklohexyl-metyl)amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(3-trifluórmetylbenzyloxy) fenyl](cyklopentyl-metyl)amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(3-trifluórmetylbenzyloxy) fenyl](cyklopropyl-metyl)amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(3-trifluórmetylbenzyloxy) fenyl][(3-trifluór-metyl)cyklohexyl-metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,

- 3-[[3-(3-trifluórmetylbенzyloxy)fenyl][(3-pentafluór-
etyl)cyklohexyl-metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(3-trifluórmetylbенzyloxy)fenyl][(3-trifluór-
metoxy)cyklohexyl-metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[3-(3-trifluórmetylbенzyloxy)fenyl][3-(1,1,2,2-tetrafluór-
etoxo)cyklohexyl-metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[[(3-trifluórmetyl)fenyl]metyl](cyklohexyl)amino]-1,1,1-
trifluór-2-propanol,
- 3-[[[(3-pentafluóretyl)fenyl]metyl](cyklohexyl)amino]-1,1,1-
trifluór-2-propanol,
- 3-[[[(3-trifluórmetoxo)fenyl]metyl](cyklohexyl)amino]-1,1,1-
trifluór-2-propanol,
- 3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluóretoxo)fenyl]metyl](cyklo-
hexyl)amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[[(3-trifluórmetyl)fenyl]metyl](4-metylcyklohexyl)amino]-
1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[[(3-pentafluóretyl)fenyl]metyl](4-metylcyklo-hexyl)amino]-
1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[[(3-trifluórmetoxo)fenyl]metyl](4-metylcyklohexyl)amino]-
1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluóretoxo)fenyl]metyl](4-
metylcyklohexyl)amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[[(3-trifluórmetyl)fenyl]metyl](3-trifluórmetyl-
cyklohexyl)amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[[(3-pentafluóretyl)fenyl]metyl](3-trifluórmetyl-
cyklohexyl)amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[[(3-trifluórmetoxo)fenyl]metyl](3-trifluórmetyl-
cyklohexyl)amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluóretoxo)fenyl]metyl](3-trifluór-
metylcyklohexyl)amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,

3-[[[(3-trifluórmetyl) fenyl]metyl][3-(4-chlór-3-etyl-fenoxy)-
 cyklohexyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
 3-[[[(3-pentafluóretyl) fenyl]metyl][3-(4-chlór-3-etyl-fenoxy)-
 cyklohexyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
 3-[[[(3-trifluórmetoxy) fenyl]metyl][3-(4-chlór-3-etyl-fenoxy)-
 cyklohexyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
 3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluóretoxy) fenyl]metyl][3-(4-chlór-3-
 etyl-fenoxy)-cyklohexyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
 3-[[[(3-trifluórmetyl) fenyl]metyl] (3-fenoxycyklohexyl) amino]-
 1,1,1-trifluór-2-propanol,
 3-[[[(3-pentafluóretyl) fenyl]metyl] (3-fenoxycyklo-hexyl) amino]-
 1,1,1-trifluór-2-propanol,
 3-[[[(3-trifluórmetoxy) fenyl]metyl] (3-fenoxycyklo-hexyl) amino]-
 1,1,1-trifluór-2-propanol,
 3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluóretoxy) fenyl]metyl] (3-fenoxycyklo-
 hexyl) amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
 3-[[[(3-trifluórmetyl) fenyl]metyl] (3-isopropoxycyklo-
 hexyl) amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
 3-[[[(3-pentafluóretyl) fenyl]metyl] (3-isopropoxycyklo-
 hexyl) amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
 3-[[[(3-trifluórmetoxy) fenyl]metyl] (3-isopropoxycyklo-
 hexyl) amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
 3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluóretoxy) fenyl]metyl] (3-
 isopropoxycyklohexyl) amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
 3-[[[(3-trifluórmetyl) fenyl]metyl] (3-cyklopentyloxycyklo-
 hexyl) amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
 3-[[[(3-pentafluóretyl) fenyl]metyl] (3-cyklopentyloxycyklo-
 hexyl) amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
 3-[[[(3-trifluórmetoxy) fenyl]metyl] (3-cyklopentyloxycyklo-
 hexyl) amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,

- 3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluóretoxy) fenyl]metyl] (3-cyklopentyl-oxycyklohexyl) amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[[(2-trifluórmetyl) pyrid-6-yl]metyl] (3-isopropoxycyklohexyl) amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[[(2-trifluórmetyl) pyrid-6-yl]metyl] (3-cyklopentyl-oxycyklohexyl) amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[[(2-trifluórmetyl) pyrid-6-yl]metyl] (3-fenoxycyklohexyl) amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[[(2-trifluórmetyl) pyrid-6-yl]metyl] (3-trifluórmetyl-cyklohexyl) amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[[(2-trifluórmetyl) pyrid-6-yl]metyl] [3-(4-chlór-3-etyl-fenoxi)-cyklohexyl] amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[[(2-trifluórmetyl) pyrid-6-yl]metyl] [3-(1,1,2,2-tetrafluóretoxy)-cyklohexyl] amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[[(2-trifluórmetyl) pyrid-6-yl]metyl] [(3-pentafluóretyl-cyklohexyl) amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[[(2-trifluórmetyl) pyrid-6-yl]metyl] [(3-trifluórmetoxy-cyklohexyl) amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[[(3-trifluórmetyl) fenyl]metyl] [3-(4-chlór-3-etyl-fenoxi) propyl] amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[[(3-pentafluóretyl) fenyl]metyl] [3-(4-chlór-3-etyl-fenoxi) propyl] amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[[(3-trifluórmetoxy) fenyl]metyl] [3-(4-chlór-3-etyl-fenoxi) propyl] amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluóretoxy) fenyl]metyl] [3-(4-chlór-3-etyl-fenoxi) propyl] amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[[(3-trifluórmetyl) fenyl]metyl] [3-(4-chlór-3-etyl-fenoxi)-2,2-difluórpropyl] amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- 3-[[[(3-pentafluóretyl) fenyl]metyl] [3-(4-chlór-3-etyl-fenoxi)-2,2-difluórpropyl] amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,

3-[[[(3-trifluórmetyloxy) fenyl]metyl][3-(4-chlór-3-etyl-fenoxi)-
2,2-difluórpropyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,

3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluóretoxy) fenyl]metyl][3-(4-chlór-3-
etyl-fenoxi)-2,2-difluórpropyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-
propanol,

3-[[[(3-trifluórmetyl) fenyl]metyl][3-(isopropoxy)-
propyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,

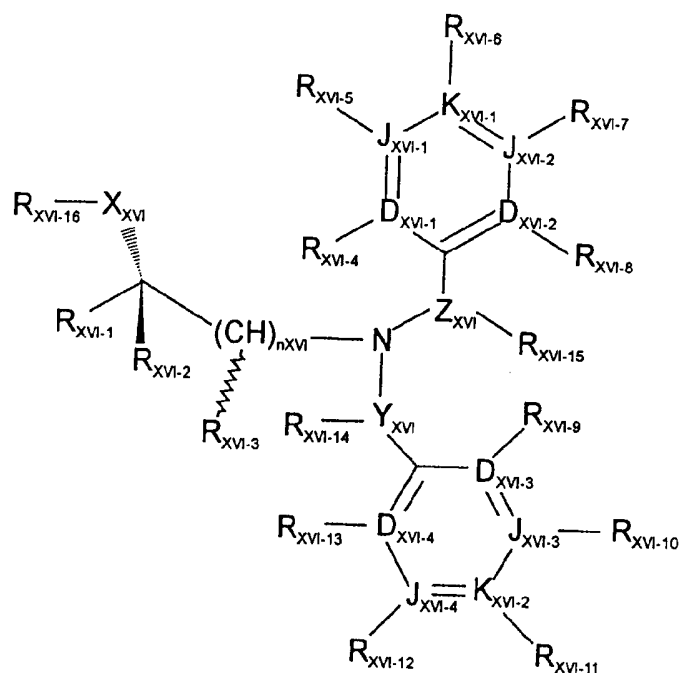
3-[[[(3-pentafluóretyl) fenyl]metyl][3-(isopropoxy)-
propyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,

3-[[[(3-trifluórmetyloxy) fenyl]metyl][3-(isopropoxy)-
propyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,

3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluóretoxy) fenyl]metyl][3-(isopropoxy)-
propyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,

3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluóretoxy) fenyl]metyl][3-(fenoxi)-
propyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol.

Ďalšia trieda inhibítorov CETP, ktorá nachádza použitie
v predloženom vynáleze, sa skladá z (R)-chirálnych
halogenovaných 1-substituovaných-amino-(n+1)-alkanolov so
vzorcom XVI:



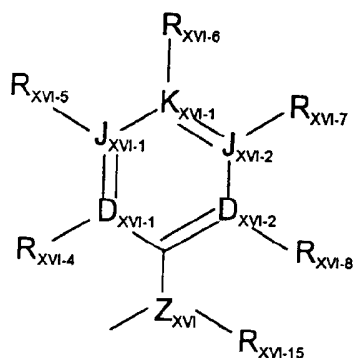
Vzorec XVI

a ich farmaceuticky prijateľných foriem, kde

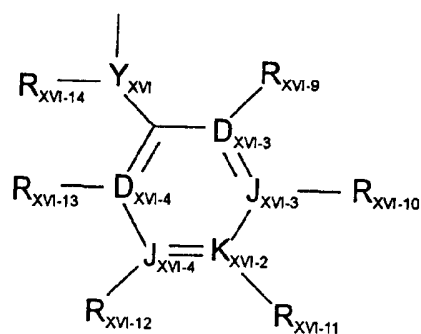
n_{XVI} je celé číslo vybrané z 1 až 4,

X_{XVI} je skupina oxy,

R_{XVI-1} sa vyberie zo skupiny skladajúcej sa z haloalkylu, haloalkenylu, haloalkoxymetylu a haloalkenyloxymetylu s výhradou, že R_{XVI-1} má vyššie hodnotenie stereochemického systému Cahn-Ingold-Prelog ako R_{XVI-2} , ako aj $(CHR_{XVI-3})_n-N(A_{XVI})Q_{XVI}$, kde A_{XVI} predstavuje vzorec XVI-II a Q_{XVI} predstavuje vzorec XVI-III,



XVI-II



XVI-III

R_{XVI-16} sa vyberie zo skupiny skladajúcej sa zo skupiny hydrido, alkyl, acyl, aroyl, heteroaroyl, trialkylsilyl a medzičlánku vybraného zo skupiny skladajúcej sa z jednoduchej kovalentnej väzby a lineárneho medzičlánkového podielu s dĺžkou reťazca jeden až štyri atómy, ktorý sa napojuje na bod väzby akéhokoľvek aromatického substituenta vybraného zo skupiny skladajúcej sa z R_{XVI-4}, R_{XVI-8}, R_{XVI-9} a R_{XVI-13} tak, aby sa vytvoril heterocyklický kruh obsahujúci od piatymi do desiatymi príslušných členov,

D_{XVI-1}, D_{XVI-2}, J_{XVI-1}, J_{XVI-2} a K_{XVI-1} sa nezávisle vyberú zo skupiny skladajúcej sa z uhlíka, dusíka, kyslíka, síry a kovalentnej väzby s výhradami, že najviac jeden z D_{XVI-1}, D_{XVI-2}, J_{XVI-1}, J_{XVI-2} a K_{XVI-1} je kovalentná väzba, najviac jeden z D_{XVI-1}, D_{XVI-2}, J_{XVI-1}, J_{XVI-2} a K_{XVI-1} je kyslík, najviac jeden z D_{XVI-1}, D_{XVI-2}, J_{XVI-1}, J_{XVI-2} a K_{XVI-1} je síra, jeden z D_{XVI-1}, D_{XVI-2}, J_{XVI-1}, J_{XVI-2} a K_{XVI-1} musí byť kovalentná väzba, keď dva z D_{XVI-1}, D_{XVI-2}, J_{XVI-1}, J_{XVI-2} a K_{XVI-1} sú kyslík a síra a najviac štyri z D_{XVI-1}, D_{XVI-2}, J_{XVI-1}, J_{XVI-2} a K_{XVI-1} sú dusík,

D_{XVI-3}, D_{XVI-4}, J_{XVI-3}, J_{XVI-4} a K_{XVI-2} sa nezávisle vyberú zo skupiny skladajúcej sa z uhlíka, dusíka, kyslíka, síry a kovalentnej väzby s výhradami, že najviac jeden je kovalentná väzba, že najviac jeden z D_{XVI-3}, D_{XVI-4}, J_{XVI-3}, J_{XVI-4} a K_{XVI-2} je kyslík, najviac jeden z D_{XVI-3}, D_{XVI-4}, J_{XVI-3}, J_{XVI-4} a K_{XVI-2} je síra, najviac dva z D_{XVI-3}, D_{XVI-4}, J_{XVI-3}, J_{XVI-4} a K_{XVI-2} sú kyslík a síra, jeden z D_{XVI-3}, D_{XVI-4}, J_{XVI-3}, J_{XVI-4} a K_{XVI-2} musí byť kovalentná väzba, keď dva z D_{XVI-3}, D_{XVI-4}, J_{XVI-3}, J_{XVI-4} a K_{XVI-2} sú kyslík a síra a najviac štyri z D_{XVI-3}, D_{XVI-4}, J_{XVI-3}, J_{XVI-4} a K_{XVI-2} sú dusík,

R_{XVI-2} sa vyberie zo skupiny skladajúcej sa zo skupiny hydrido, aryl, aralkyl, alkyl, alkenyl, alkenyloxyalkyl, haloalkyl, haloalkenyl, halocykloalkyl, haloalkoxy, haloalkoxyalkyl, haloalkenyloxyalkyl, halocykloalkoxy, halocykloalkoxyalkyl,

perhaloaryl, perhaloaralkyl, perhaloaryloxyalkyl, heteroaryl, dikyanoalkyl a karboalkoxykaynoalkyl s výhradou, že R_{XVI-2} má nižšie hodnotenie stereochemického systému Cahn-Ingold-Prelog, ako R_{XVI-1} , ako aj $(CHR_{XVI-3})_n-N(A_{XVI})Q_{XVI}$,

R_{XVI-3} sa vyberie zo skupiny skladajúcej sa zo skupiny hydrido, hydroxy, kyano, aryl, aralkyl, acyl, alkoxy, alkyl, alkenyl, alkoxyalkyl, heteroaryl, alkenyloxyalkyl, haloalkyl, haloalkenyl, haloalkoxy, haloalkoxyalkyl, haloalkenyloxyalkyl, monokyanoalkyl, dikyanoalkyl, karboxamid a karboxamidoalkyl s výhradou, že $(CHR_{XVI-3})_n-N(A_{XVI})Q_{XVI}$ má nižšie hodnotenie stereochemického systému Cahn-Ingold-Prelog ako R_{XVI-1} a vyššie hodnotenie stereochemického systému Cahn-Ingold-Prelog ako R_{XVI-2} ,

Y_{XVI} sa vyberie zo skupiny skladajúcej sa z jednoduchej kovalentnej väzby, $(C(R_{XVI-14})_2)_q$, kde q je celé číslo vybrané z 1 a 2, a z $(CH(R_{XVI-14}))_q-W_{XVI}-(CH(R_{XVI-14}))_p$, kde q a p sú celé čísla nezávisle vybrané z 0 a 1,

R_{XVI-14} sa vyberie zo skupiny skladajúcej sa zo skupiny hydrido, hydroxy, kyano, hydroxyalkyl, acyl, alkoxy, alkyl, alkenyl, alkinyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, haloalkenyl, haloalkoxy, haloalkoxyalkyl, haloalkenyloxyalkyl, monokarboalkoxyalkyl, monokyanoalkyl, dikyanoalkyl, karboalkoxykyanoalkyl, karboalkoxy, karboxamid a karboxamidoalkyl,

Z_{XVI} sa vyberie zo skupiny skladajúcej sa z jednoduchej kovalentnej väzby, $(C(R_{XVI-15})_2)_q$, kde q je celé číslo vybrané z 1 a 2, a z $(CH(R_{XVI-15}))_j-W_{XVI}-(CH(R_{XVI-15}))_k$, kde j a k sú celé čísla nezávisle vybrané z 0 a 1,

W_{XVI} sa vyberie zo skupiny skladajúcej sa z 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 a N(R_{XVI-14}) s výhradou,

že R_{XVI-14} je iné ako skupina kyano,

R_{XVI-15} sa vyberie zo skupiny skladajúcej sa zo skupiny hydrido, kyano, hydroxyalkyl, acyl, alkoxy, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, haloalkenyl, haloalkoxy, haloalkoxyalkyl, haloalkenyloxyalkyl, monokarboalkoxyalkyl, monokyanoalkyl, dikyanoalkyl, karboalkoxykyanoalkyl, karboalkoxy, karboxamid a karboxamidoalkyl,

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} a R_{XVI-13} sa nezávisle vyberú zo skupiny skladajúcej sa zo skupiny hydrido, karboxy, heteroaralkyltio, heteroaralkoxy, cykloalkylamino, acylalkyl, acylalkoxy, aroylalkoxy, heterocyklyloxy, aralkylaryl, aralkyl, aralkenyl, aralkynyl, heterocyklyl, perhaloaralkyl, aralkylsulfonfyl, aralkylsulfonfylalkyl, aralkylsulfinyl, aralkylsulfinylalkyl, halocykloalkyl, halocykloalkenyl, cykloalkylsulfinyl, cykloalkylsulfinylalkyl, cykloalkylsulfonfyl, cykloalkylsulfonfylalkyl, heteroarylamino, N-heteroarylamino-N-alkylamino, heteroaralkyl, heteroarylaminoalkyl, haloalkyltio, alkanoyloxy, alkoxy, alkoxyalkyl, haloalkoxyalkyl, heteroaralkoxy, cykloalkoxy, cykloalkenyloxy, cykloalkoxyalkyl, cykloalkylalkoxy, cykloalkenyloxyalkyl, cykloalkylendioxy, halocykloalkoxy, halocykloalkoxyalkyl, halocykloalkenyloxy, halocykloalkenyloxyalkyl, hydroxy, amino, tio, nitro, nižšej alkylamino, alkyltio, alkyltioalkyl, arylamino, aralkylamino, aryltio, aryltioalkyl, heteroaralkoxyalkyl, alkylsulfinyl, alkylsulfinylalkyl, arylsulfinylalkyl, arylsulfonfylalkyl, heteroarylsulfinylalkyl, heteroarylsulfonfylalkyl, alkylsulfonfyl, alkylsulfonfylalkyl, haloalkylsulfinylalkyl, haloalkylsulfonfylalkyl, alkylsulfonamido, alkylamino-sulfonfyl, amidosulfonfyl, monoalkylamidossulfonfyl, dialkylamidossulfonfyl, monoarylamidosulfonfyl, arylsulfonamido, diarylamidosulfonfyl, monoalkyl-monoaryl-amidosulfonfyl, arylsulfinyl, arylsulfonfyl, heteroaryltio, heteroarylsulfinyl, heteroaryl-

sulfonyl, heterocyklylsulfonyl, heterocyklyltio, alkanoyl, alkenoyl, aroyl, heteroaroyl, aralkanoyl, heteroaralkanoyl, haloalkanoyl, alkyl, alkenyl, alkinyl, alkenyloxy, alkenyloxy-alkyl, alkylendioxy, haloalkylendioxy, cykloalkyl, cykloalkyl-alkanoyl, cykloalkenyl, nižšej cykloalkylalkyl, nižšej cykloalkenylalkyl, halo, haloalkyl, haloalkenyl, haloalkoxy, hydroxyhaloalkyl, hydroxyaralkyl, hydroxyalkyl, hydroxyheteroaralkyl, haloalkoxyalkyl, aryl, heteroaralkinyl, aryloxy, aralkoxy, aryloxyalkyl, nasýtenej heterocyklyl, čiastočne nasýtenej heterocyklyl, heteroaryl, heteroaryloxy, heteroaryl-oxyalkyl, arylalkenyl, heteroarylalkenyl, karboxyalkyl, karboalkoxy, alkoxykarboxamido, alkylamidokarbonylamido, alkylamido-karbonylamido, arylamidokarbonylamido, karboalkoxyalkyl, karboalkoxyalkenyl, karboaralkoxy, karboxamido, karboxamidoalkyl, kyano, karbohaloalkoxy, fosfono, fosfonoalkyl, diaralkoxyfosfono a diaralkoxyfosfonoalkyl s výhradou, že 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} a R_{XVI-13} sa každý nezávisle vyberie tak, aby sa zachovala tetravalentná povaha uhlíka, trivalentná povaha dusíka, divalentná povaha síry a divalentná povaha kyslíka,

R_{XVI-4} a R_{XVI-5} , R_{XVI-5} a R_{XVI-6} , R_{XVI-6} a R_{XVI-7} , R_{XVI-7} a R_{XVI-8} , R_{XVI-9} a R_{XVI-10} , R_{XVI-10} a R_{XVI-11} , R_{XVI-11} a R_{XVI-12} a R_{XVI-12} a R_{XVI-13} sa nezávisle vyberú, aby vytvorili medzičlánkové páry, kde medzičlánkový pár sa berie spoločne, aby vytvoril lineárny podiel s tromi až šiestymi príslušnými atómami spájajúcimi body väzby členov uvedeného medzičlánkového páru tak, aby sa vytvoril kruh vybraný zo skupiny skladajúcej sa z cykloalkenylového kruhu obsahujúceho päť až osem príslušných členov, z čiastočne nasýteného heterocyklického kruhu obsahujúceho päť až osem príslušných členov, z heteroarylového kruhu s piatimi až šiestimi príslušnými členmi a z arylu s výhradami, že najviac jedna skupina skladajúca sa z medzičlánkových párov R_{XVI-4} a R_{XVI-5} , R_{XVI-5} a R_{XVI-6} , R_{XVI-6} a R_{XVI-7}

a R_{XVI-7} a R_{XVI-8} sa použije súčasne a že najviac jedna skupina skladajúca sa z medzičlánkových párov R_{XVI-9} a R_{XVI-10}, R_{XVI-10} a R_{XVI-11}, R_{XVI-11} a R_{XVI-12} a R_{XVI-12} a R_{XVI-13} sa môže použiť súčasne,

R_{XVI-4} a R_{XVI-9}, R_{XVI-4} a R_{XVI-13}, R_{XVI-8} a R_{XVI-9} a R_{XVI-8} a R_{XVI-13} sa nezávisle vyberú, aby vytvorili medzičlánkový pár, kde uvedený medzičlánkový pár sa berie spoločne tak, aby vytvoril lineárny podiel, kde uvedený lineárny podiel vytvára kruh vybraný zo skupiny skladajúcej sa z čiastočne nasýteného heterocyklického kruhu s piatymi až ôsmymi príslušnými členmi a heteroarylového kruhu s piatymi až šiestimi príslušnými členmi s výhradou, že najviac jedna skupina skladajúca sa z medzičlánkových párov R_{XVI-4} a R_{XVI-9}, R_{XVI-4} a R_{XVI-13}, R_{XVI-8} a R_{XVI-9} a R_{XVI-8} a R_{XVI-13} sa použije súčasne.

Zlúčeniny so vzorcom XVI sa opisujú v patente WO 00/18724, ktorého úplný opis sa tu zahrnuje ako odkaz.

Vo výhodnom uskutočnení vynálezu sa inhibítor CETP vyberie z jednej z nasledujúcich zlúčenín so vzorcom XVI:

(2R)-3-[[3-(3-trifluórmetoxyfenoxi)fenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluóretoxy)fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,

(2R)-3-[[3-(3-izopropylfenoxi)fenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluóretoxy)fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,

(2R)-3-[[3-(3-cyklopropylfenoxi)fenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluóretoxy)fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,

(2R)-3-[[3-(3-(2-furyl)fenoxi)fenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluóretoxy)fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,

(2R)-3-[[3-(2,3-dichlórfenoxi)fenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluóretoxy)fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,

(2R)-3-[[3-(4-fluórfenoxi)fenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluóretoxy)fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,

- (2R)-3-[[3-(4-metylfenoxi) fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluór-etoxy) fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(2-fluór-5-brómfenoxi) fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluór-etoxy) fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(4-chlór-3-etylfenoxi) fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluóretoxy) fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-[3-(1,1,2,2-tetrafluóretoxy) fenoxi] fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluóretoxy) fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-[3-(pentafluóretil) fenoxi] fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluóretoxy) fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(3,5-dimetylfenoxi) fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluór-etoxy) fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(3-etylfenoxi) fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluór-etoxy) fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(3-terc-butylfenoxi) fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluór-etoxy) fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(3-metylfenoxi) fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluór-etoxy) fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naftoxi) fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluóretoxy) fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(fenoxi) fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluór-etoxy) fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-[3-(N,N-dimetilamino) fenoxi] fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluóretoxy) fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluóretoxy) fenil]metil][3-[[3-(trifluórmetoxi) fenil]metoxi] fenil]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,

- (2R)-3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluóretoxy) fenyl]metyl][3-[[3-(trifluórmetyl) fenyl]metoxy] fenyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluóretoxy) fenyl]metyl][3-[[3,5-dimetyl fenyl]metoxy] fenyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluóretoxy) fenyl]metyl][3-[[3-(trifluórmetyltio) fenyl]metoxy] fenyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluóretoxy) fenyl]metyl][3-[[3,5-difluórfenyl]metoxy] fenyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluóretoxy) fenyl]metyl][3-[cyklohexylmetoxy] fenyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(2-difluórmetyoxy-4-pyridyloxy) fenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluóretoxy) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(2-trifluórmetyl-4-pyridyloxy) fenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluóretoxy) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(3-difluórmetyoxyfenoxy) fenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluóretoxy) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[[3-(3-trifluórmetyltio) fenoxy] fenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluóretoxy) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(4-chlór-3-trifluórmetylfenoxy) fenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluóretoxy) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(3-trifluórmetyoxyfenoxy) fenyl][[3-(pentafluóretyl) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(3-izopropylfenoxy) fenyl][[3-(pentafluór-

- ethyl) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(3-cyklopropylfenoxy) fenyl][[3-(pentafluór-ethyl) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(3-(2-furyl) fenoxy) fenyl][[3-(pentafluór-ethyl) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(2,3-dichlórfenoxy) fenyl][[3-(pentafluór-ethyl) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(4-fluórfenoxy) fenyl][[3-(pentafluór-ethyl) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(4-metylfenoxy) fenyl][[3-(pentafluór-ethyl) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(2-fluór-5-brómfenoxy) fenyl][[3-(pentafluór-ethyl) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(4-chlór-3-ethylfenoxy) fenyl][[3-(pentafluór-ethyl) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-[3-(1,1,2,2-tetrafluóretoxy) fenoxy] fenyl][[3-(pentafluóretyl) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-[3-(pentafluóretyl) fenoxy] fenyl][[3-(pentafluór-ethyl) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(3,5-dimetylfenoxy) fenyl][[3-(pentafluór-ethyl) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(3-ethylfenoxy) fenyl][[3-(pentafluór-ethyl) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(3-terc-butylfenoxy) fenyl][[3-(pentafluór-ethyl) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(3-metylfenoxy) fenyl][[3-(pentafluór-ethyl) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naftoxy) fenyl][[3-(pentafluór-ethyl) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,

- (2R)-3-[[3-(fenoxy)fenyl][[3-(pentafluór-etyl)fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-[3-(N,N-dimetyl-amino) fenoxy]fenyl][[3-(pentafluór-etyl)fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[[3-(pentafluóretyl)fenyl]metyl][3-[[3-(trifluór-metoxi)fenyl]metoxi]fenyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[[3-(pentafluóretyl)fenyl]metyl][3-[[3-(trifluór-metyl)fenyl]metoxi]fenyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[[3-(pentafluóretyl)fenyl]metyl][3-[[3,5-dimetyl-fenyl]metoxi]fenyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[[3-(pentafluóretyl)fenyl]metyl][3-[[3-(trifluór-metyltio)fenyl]metoxi]fenyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[[3-(pentafluóretyl)fenyl]metyl][3-[[3,5-difluór-fenyl]metoxi]fenyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[[3-(pentafluóretyl)fenyl]metyl][3-[cyklohexyl-metoxi]fenyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(2-difluórmetoxi-4-pyridyloxy)fenyl][[3-(pentafluóretyl)fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(2-trifluórmetyl-4-pyridyloxy)fenyl][[3-(pentafluóretyl)fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(3-difluórmetoxifenoxy)fenyl][[3-(pentafluóretyl)fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[[3-(3-trifluórmetyltio) fenoxy]fenyl][[3-(pentafluóretyl)fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(4-chlór-3-trifluórmetylfenoxy)fenyl][[3-(pentafluóretyl)fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(3-trifluórmetoxifenoxy)fenyl][[3-(heptafluór-

propyl) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
 (2R)-3-[[3-(3-izopropylfenoxy) fenyl][[3-(heptafluór-
 propyl) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
 (2R)-3-[[3-(3-cyklopropylfenoxy) fenyl][[3-(heptafluór-
 propyl) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
 (2R)-3-[[3-(3-(2-furyl) fenoxy) fenyl][[3-(heptafluór-
 propyl) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
 (2R)-3-[[3-(2,3-dichlórfenoxy) fenyl][[3-(heptafluór-
 propyl) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
 (2R)-3-[[3-(4-fluórfenoxy) fenyl][[3-(heptafluór-
 propyl) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
 (2R)-3-[[3-(4-metylfenoxy) fenyl][[3-(heptafluór-
 propyl) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
 (2R)-3-[[3-(2-fluór-5-brómfenoxy) fenyl][[3-(heptafluór-
 propyl) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
 (2R)-3-[[3-(4-chlór-3-etyl fenoxy) fenyl][[3-(heptafluór-
 propyl) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
 (2R)-3-[[3-[3-(1,1,2,2-tetrafluóretoxy) fenoxy] fenyl][[3-
 (heptafluórpropyl) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-
 propanol,
 (2R)-3-[[3-[3-(pentafluóretyl) fenoxy] fenyl][[3-(heptafluór-
 propyl) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
 (2R)-3-[[3-(3,5-dimetylfenoxy) fenyl][[3-(heptafluór-
 propyl) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
 (2R)-3-[[3-(3-etyl fenoxy) fenyl][[3-(heptafluór-
 propyl) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
 (2R)-3-[[3-(3-terc-butylfenoxy) fenyl][[3-(heptafluór-
 propyl) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
 (2R)-3-[[3-(3-metylfenoxy) fenyl][[3-(heptafluór-
 propyl) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,

- (2R)-3-[[3-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naftoxy)fenyl][3-(heptafluórpropyl)fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(fenoxy)fenyl][3-(heptafluórpropyl)fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-[3-(N,N-dimetylamino)fenoxy]fenyl][3-(heptafluórpropyl)fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(heptafluórpropyl)fenyl]metyl][3-[3-(trifluórmetyloxy)fenyl]metyloxy]fenyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(heptafluórpropyl)fenyl]metyl][3-[3-(trifluórmetyl)fenyl]metyloxy]fenyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(heptafluórpropyl)fenyl]metyl][3-[3,5-dimetylfenyl]metyloxy]fenyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(heptafluórpropyl)fenyl]metyl][3-[3-(trifluórmetyltio)fenyl]metyloxy]fenyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(heptafluórpropyl)fenyl]metyl][3-[3,5-difluórfenyl]metyloxy]fenyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(heptafluórpropyl)fenyl]metyl][3-[cyklohexylmetyloxy]fenyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(2-difluórmetyloxy-4-pyridyloxy)fenyl][3-(heptafluórpropyl)fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(2-trifluórmetyl-4-pyridyloxy)fenyl][3-(heptafluórpropyl)fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(3-difluórmetyloxyfenoxy)fenyl][3-(heptafluórpropyl)fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(3-trifluórmetyltio)fenoxy]fenyl][3-(heptafluórpropyl)fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(4-chlór-3-trifluórmetylfenoxy)fenyl][3-(hepta-

- fluórpropyl) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(3-trifluórmetyoxy) fenyl][[2-fluór-5-(trifluórmetyl) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(3-izopropylfenoxy) fenyl][[2-fluór-5-(trifluórmetyl) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(3-cyklopropylfenoxy) fenyl][[2-fluór-5-(trifluórmetyl) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(3-(2-furyl) fenoxy) fenyl][[2-fluór-5-(trifluórmetyl) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(2,3-dichlórfenoxi) fenyl][[2-fluór-5-(trifluórmetyl) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(4-fluórfenoxi) fenyl][[2-fluór-5-(trifluórmetyl) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(4-metylfenoxi) fenyl][[2-fluór-5-(trifluórmetyl) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(2-fluór-5-brómfenoxi) fenyl][[2-fluór-5-(trifluórmetyl) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(4-chlór-3-etylfenoxi) fenyl][[2-fluór-5-(trifluórmetyl) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-[3-(1,1,2,2-tetrafluóretoxy) fenoxi] fenyl][[2-fluór-5-(trifluórmetyl) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-[3-(pentafluóretyl) fenoxi] fenyl][[2-fluór-5-(trifluórmetyl) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(3,5-dimetylfenoxi) fenyl][[2-fluór-5-(trifluórmetyl) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(3-etylfenoxi) fenyl][[2-fluór-5-(trifluórmetyl) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,

- (2R)-3-[[3-(3-*terc*-butylfenoxy) fenyl][[2-fluór-5-(trifluór-metyl) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(3-metylfenoxy) fenyl][[2-fluór-5-(trifluór-metyl) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naftoxy) fenyl][[2-fluór-5-(trifluórmetyl) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(fenoxy) fenyl][[2-fluór-5-(trifluór-metyl) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-[3-(*N,N*-dimetylamino) fenoxy] fenyl][[2-fluór-5-(trifluórmetyl) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[[2-fluór-5-(trifluórmetyl) fenyl]metyl][3-[[3-(trifluórmetoxy) fenyl]metoxy] fenyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[[2-fluór-5-(trifluórmetyl) fenyl]metyl][3-[[3-(trifluórmetyl) fenyl]metoxy] fenyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[[2-fluór-5-(trifluórmetyl) fenyl]metyl][3-[[3,5-dimetylfenyl]metoxy] fenyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[[2-fluór-5-(trifluórmetyl) fenyl]metyl][3-[[3-(trifluórmetyltio) fenyl]metoxy] fenyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[[2-fluór-5-(trifluórmetyl) fenyl]metyl][3-[[3,5-difluórfenyl]metoxy] fenyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[[2-fluór-5-(trifluórmetyl) fenyl]metyl][3-[cyklohexylmetoxy] fenyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(2-difluórmetoxy-4-pyridyloxy) fenyl][[2-fluór-5-(trifluórmetyl) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-

propanol,

(2R)-3-[[3-(2-trifluórmetyl-4-pyridyloxy) fenyl][[2-fluór-5-(trifluórmetyl) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,

(2R)-3-[[3-(3-difluórmetoxyfenoxi) fenyl][[2-fluór-5-(trifluórmetyl) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,

(2R)-3-[[[3-(3-trifluórmetyltio) fenoxi] fenyl][[2-fluór-5-(trifluórmetyl) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,

(2R)-3-[[3-(4-chlór-3-trifluórmetylfenoxi) fenyl][[2-fluór-5-(trifluórmetyl) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,

(2R)-3-[[3-(3-trifluórmetoxyfenoxi) fenyl][[2-fluór-4-(trifluórmetyl) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,

(2R)-3-[[3-(3-izopropylfenoxi) fenyl][[2-fluór-4-(trifluórmetyl) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,

(2R)-3-[[3-(3-cyklopropylfenoxi) fenyl][[2-fluór-4-(trifluórmetyl) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,

(2R)-3-[[3-(3-(2-furyl) fenoxi) fenyl][[2-fluór-4-(trifluórmetyl) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,

(2R)-3-[[3-(2,3-dichlórfenoxi) fenyl][[2-fluór-4-(trifluórmetyl) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,

(2R)-3-[[3-(4-fluórfenoxi) fenyl][[2-fluór-4-(trifluórmetyl) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,

(2R)-3-[[3-(4-metylfenoxi) fenyl][[2-fluór-4-(trifluórmetyl) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,

(2R)-3-[[3-(2-fluór-5-brómfenoxi) fenyl][[2-fluór-4-(trifluórmetyl) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,

(2R)-3-[[3-(4-chlór-3-etylfenoxi) fenyl][[2-fluór-4-(trifluór-

- metyl) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-[3-(1,1,2,2-tetrafluóretoxy) fenoxi]fenyl][[2-fluór-4-(trifluórmetyl) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-[3-(pentafluóretyl) fenoxi]fenyl][[2-fluór-4-(trifluórmetyl) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(3,5-dimetylfenoxi) fenyl][[2-fluór-4-(trifluórmetyl) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(3-etylfenoxi) fenyl][[2-fluór-4-(trifluórmetyl) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(3-terc-butyl) fenoxi]fenyl][[2-fluór-4-(trifluórmetyl) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(3-metylfenoxi) fenyl][[2-fluór-4-(trifluórmetyl) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naftoxi) fenyl][[2-fluór-4-(trifluórmetyl) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(fenoxi) fenyl][[2-fluór-4-(trifluórmetyl) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-[3-N,N-dimetylamino) fenoxi]fenyl][[2-fluór-4-(trifluórmetyl) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[[2-fluór-4-(trifluórmetyl) fenyl]metyl][3-[[3-(trifluórmetoxy) fenyl]metoxy]fenyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[[2-fluór-4-(trifluórmetyl) fenyl]metyl][3-[[3-(trifluórmetyl) fenyl]metoxy]fenyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,
- (2R)-3-[[[2-fluór-4-(trifluórmetyl) fenyl]metyl][3-[[3,5-dimetylfenyl]metoxy]fenyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-

propanol,

(2R)-3-[[[2-fluór-4-(trifluórmetyl) fenyl]metyl][3-[[3-(trifluórmetyltio) fenyl]metoxy]fenyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,

(2R)-3-[[[2-fluór-4-(trifluórmetyl) fenyl]metyl][3-[[3,5-difluórfenyl]metoxy]fenyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,

(2R)-3-[[[2-fluór-4-(trifluórmetyl) fenyl]metyl][3-[cyklohexylmetoxy]fenyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,

(2R)-3-[[3-(2-difluórmetoxy-4-pyridyloxy) fenyl][[2-fluór-4-(trifluórmetyl) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,

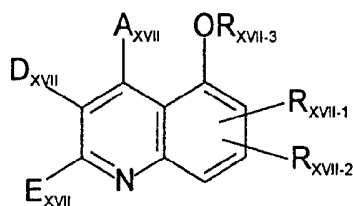
(2R)-3-[[3-(2-trifluórmetyl-4-pyridyloxy) fenyl][[2-fluór-4-(trifluórmetyl) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,

(2R)-3-[[3-(3-difluórmetoxyfenoxy) fenyl][[2-fluór-4-(trifluórmetyl) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,

(2R)-3-[[[3-(3-trifluórmetyltio) fenoxy] fenyl][[2-fluór-4-(trifluórmetyl) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol,

(2R)-3-[[3-(4-chlór-3-trifluórmetylfenoxy) fenyl][[2-fluór-4-(trifluórmetyl) fenyl]metyl]amino]-1,1,1-trifluór-2-propanol.

Ďalšia trieda inhibítorov CETP, ktorá nachádza použitie v predloženom vynáleze, sa skladá z chinolínov so vzorcom XVII:



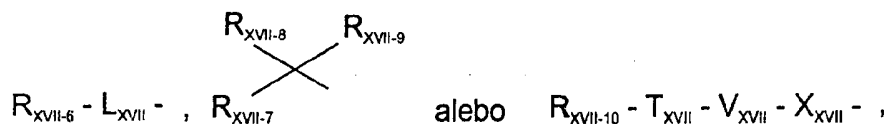
Vzorec XVII

a ich farmaceuticky prijateľných foriem, kde:

A_{XVII} označuje aryl obsahujúci šesť až desať atómov uhlíka, ktorý sa voliteľne substituuje až piatymi rovnakými alebo rozdielnymi substituentmi vo forme halogénu, skupiny nitro, hydroxy, trifluórmetyl, trifluórmetoxy alebo nerozvetveného či rozvetveného alkylu, acylu, hydroxyalkylu alebo skupiny alkoxy, kde každý substituent obsahuje až sedem atómov uhlíka, alebo vo forme skupiny podľa vzorca $-NR_{XVII-4}R_{XVII-5}$, kde

R_{XVII-4} a R_{XVII-5} sú rovnaké alebo rozdielne a označujú vodík, fenyl alebo nerozvetvený či rozvetvený alkyl obsahujúci až šesť atómov uhlíka,

D_{XVII} označuje aryl obsahujúci šesť až desať atómov uhlíka, ktorý je voliteľne substituovaný fenylom, skupinou nitro, halo, trifluórmetyl alebo trifluórmetoxy, alebo skupinou podľa vzorca



kde

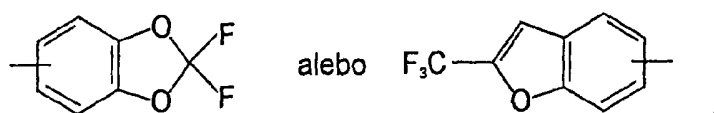
R_{XVII-6} , R_{XVII-7} , $R_{XVII-10}$ vzájomne nezávisle označujú cykloalkyl obsahujúci tri až šesť atómov uhlíka alebo aryl obsahujúci šesť až desať atómov uhlíka alebo päťčlenný až sedemčlenný, voliteľne benzo-kondenzovaný, nasýtený či nenasýtený, mono-, bi- alebo tricyklický heterocyklus až so štyrmi heteroatómami zo

skupiny síra, dusík a/alebo kyslík, v ktorých sa kruhy voliteľne substituujú, v prípade kruhov obsahujúcich dusík tiež na dusíkovej funkčnej skupine, až piatymi rovnakými alebo rozdielnymi substituentmi vo forme halogénu, trifluórmetylu, skupiny nitro, hydroxy, kyano, karboxy, trifluórmetoxy, nerozvetveného či rozvetveného acylu, alkylu, skupiny alkyltio, alkylalkoxy, alkoxy alebo alkoxykarbonyl, z ktorých každý obsahuje až šesť atómov uhlíka, vo forme arylu alebo trifluórmetylom substituovaného arylu, kde každý obsahuje šesť až desať atómov uhlíka alebo vo forme voliteľne benzo-kondenzovaného, aromatického päťčlenného až sedemčlenného heterocyklu, ktorý obsahuje až tri heteroatómy zo skupiny síra, dusík a/alebo kyslík a/alebo vo forme skupiny podľa vzorca $-OR_{XVII-11}$, $-SR_{XVII-12}$, $-SO_2R_{XVII-13}$ alebo $-NR_{XVII-14}R_{XVII-15}$,

$R_{XVII-11}$, $R_{XVII-12}$ a $R_{XVII-13}$ vzájomne nezávisle označujú aryl so šiestymi až desiatymi atómami uhlíka, ktorý sa opäť substituuje až dvomi rovnakými alebo rozdielnymi substituentmi vo forme fenylu, halogénu alebo nerozvetveného či rozvetveného alkylu obsahujúceho až šesť atómov uhlíka,

$R_{XVII-14}$ a $R_{XVII-15}$ sú rovnaké alebo rozdielne a majú vyššie uvedený význam pre R_{XVII-4} a R_{XVII-5} alebo

R_{XVII-6} a/alebo R_{XVII-7} označuje skupinu podľa vzorca



R_{XVII-8} označuje vodík alebo halogén

a R_{XVII-9} označuje vodík, halogén, skupinu azido, trifluórmetyl, hydroxy, trifluórmetoxy, nerozvetvenú alebo

rozvetvenú skupinu alkoxy alebo alkyl, každá až so šiestymi atómami uhlíka, alebo skupinu podľa vzorca $-NR_{XVII-16}R_{XVII-17}$,

$R_{XVII-16}$ a $R_{XVII-17}$ sú rovnaké alebo rozdielne a majú význam vyššie uvedených R_{XVII-4} a R_{XVII-5} alebo

R_{XVII-8} a R_{XVII-9} spoločne vytvárajú skupinu podľa vzorca $=O$ alebo $=NR_{XVII-18}$,

$R_{XVII-18}$ označuje vodík alebo nerozvetvenú či rozvetvenú skupinu alkyl, alkoxy alebo acyl, z ktorých každá obsahuje až šesť atómov uhlíka,

L_{XVII} označuje nerozvetvený alebo rozvetvený alkylénový alebo alkenylový reťazec, každý až s ôsmymi atómami uhlíka a voliteľne substituovaný až dvomi hydroxylovými skupinami,

T_{XVII} a X_{XVII} sú rovnaké alebo rozdielne a označujú nerozvetvený alebo rozvetvený alkylénový reťazec až s ôsmymi atómami uhlíka alebo

T_{XVII} a X_{XVII} označujú väzbu,

V_{XVII} označuje atóm kyslíka alebo síry alebo skupinu $-NR_{XVII-19}$,

$R_{XVII-19}$ označuje vodík alebo nerozvetvený či rozvetvený alkyl až so šiestymi atómami uhlíka alebo fenyl,

E_{XVII} označuje cykloalkyl s tromi až ôsmymi atómami uhlíka alebo nerozvetvený či rozvetvený alkyl až s ôsmymi atómami uhlíka, ktorý je voliteľne substituovaný cykloalkylom s tromi až ôsmymi atómami uhlíka alebo hydroxylom alebo fenylom, ktorý je voliteľne substituovaný halogénom alebo trifluórmetylom,

R_{XVII-1} a R_{XVII-2} sú rovnaké alebo rozdielne a označujú cykloalkyl obsahujúci tri až osem atómov uhlíka, vodík, skupinu nitro, halo, trifluórmetyl, trifluórmetoxy, karboxy, hydroxy, kyano, nerozvetvený či rozvetvený acyl, alkoxykarbonyl alebo skupinu alkoxy až so šiestymi atómami uhlíka, či $-NR_{XVII-20}R_{XVII-21}$,

$R_{XVII-20}$ a $R_{XVII-21}$ sú rovnaké alebo rozdielne a označujú vodík, fenyl alebo nerozvetvený či rozvetvený alkyl až so šiestymi atómami uhlíka a alebo

R_{XVII-1} a/alebo R_{XVII-2} sú nerozvetvený či rozvetvený alkyl až so šiestymi atómami uhlíka, voliteľne substituovaný halogénom, skupinou trifluórmetoxy, hydroxy alebo nerozvetvenou či rozvetvenou skupinou alkoxy až so štyrmi atómami uhlíka, aryl obsahujúci šesť až desať atómov uhlíka voliteľne substituovaný až s piatymi rovnakými alebo rozdielnymi substituentmi vybranými z halogénu, skupiny kyano, hydroxy, trifluórmetyl, trifluórmetoxy, nitro, nerozvetveného či rozvetveného alkylu, acylu, hydroxyalkylu, alkoxyly až so siedmymi atómami uhlíka a skupinu so vzorcom $-NR_{XVII-22}R_{XVII-23}$,

$R_{XVII-22}$ a $R_{XVII-23}$ sú rovnaké alebo rozdielne a označujú vodík, fenyl alebo nerozvetvený či rozvetvený alkyl až so šiestymi atómami uhlíka

a/alebo R_{XVII-1} a R_{XVII-2} brané spoločne vytvárajú nerozvetvený či rozvetvený alkén alebo alkán až so šiestymi atómami uhlíka, voliteľne substituovaný halogénom, trifluórmetylom, hydroxylom alebo nerozvetvenou či rozvetvenou skupinou alkoxy až s piatymi atómami uhlíka,

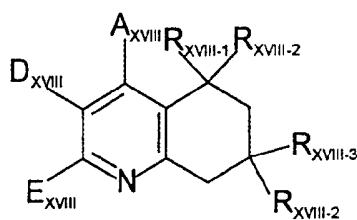
R_{XVII-3} označuje vodík, nerozvetvený či rozvetvený acyl až s dvadsiatymi atómami uhlíka, benzoyl voliteľne substituovaný halogénom, trifluórmetylom, skupinou nitro alebo trifluór-

metoxy, nerozvetveným či rozvetveným fluóracylom až s ôsmymi atómmi uhlíka a siedmymi atómmi fluóru, cykloalkyl s tromi až siedmymi atómmi uhlíka, nerozvetvený alebo rozvetvený alkyl až s ôsmymi atómmi uhlíka voliteľne substituovaný skupinou hydroxy, nerozvetvenou či rozvetvenou skupinou alkoxy až so šiestymi atómmi uhlíka voliteľne substituovanú fenylom, ktorý môže byť zase substituovaný halogénom, skupinou nitro, trifluórmetyl, trifluórmetoxy, alebo fenyl či tetrazolom substituovaný fenyl a/alebo alkyl, ktorý je voliteľne substituovaný skupinou podľa vzorca $-OR_{XVII-24}$,

$R_{XVII-24}$ je nerozvetvený či rozvetvený acyl až so štyrmi atómmi uhlíka alebo benzyl.

Zlúčeniny so vzorcom XVII sa opisujú v patente WO 98/39299, ktorého úplný opis sa tu zahrnuje ako odkaz.

Ďalšia trieda inhibítorov CETP, ktorá nachádza použitie v predloženom vynáleze, sa skladá zo 4-fenyltetrahydrochinolínov so vzorcom XVIII:

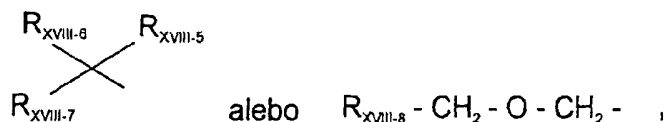


Vzorec XVIII

a ich *N*-oxidov a farmaceuticky prijateľných foriem, kde

A_{XVIII} označuje fenyl voliteľne substituovaný až dvomi rovnakými alebo rozdielnymi substituentmi vo forme halogénu, trifluórmetylu alebo nerozvetveného či rozvetveného alkylu alebo alkoxy, ktorý obsahuje až tri atómy uhlíka,

D_{XVIII} označuje vzorec



R_{XVIII-5} a R_{XVIII-6} sa berú spoločne, aby vytvorili =O alebo

R_{XVIII-5} označuje vodík a R_{XVIII-6} označuje halogén alebo vodík alebo

R_{XVIII-5} a R_{XVIII-6} označujú vodík,

R_{XVIII-7} a R_{XVIII-8} sú rovnaké alebo rozdielne a označujú fenyl, naftyl, benzotiazolyl, chinolyl, pyrimidyl alebo pyridyl až so štyrmi rovnakými alebo rozdielnymi substituentmi vo forme halogénu, trifluórmetylu, skupiny nitro, kyano, trifluórmetoxy, -SO₂-CH₃ alebo -NR_{XVIII-9}R_{XVIII-10},

R_{XVIII-9} a R_{XVIII-10} sú rovnaké alebo rozdielne a označujú vodík alebo nerozvetvený či rozvetvený alkyl až s tromi atómami uhlíka,

E_{XVIII} označuje cykloalkyl s tromi až šiestymi atómami uhlíka alebo nerozvetvený či rozvetvený alkyl až s ôsmymi atómami uhlíka,

R_{XVIII-1} označuje skupinu hydroxy,

R_{XVIII-2} označuje vodík alebo metyl,

R_{XVIII-3} a R_{XVIII-4} sú rovnaké alebo rozdielne a označujú nerozvetvený či rozvetvený alkyl až s tromi atómami uhlíka alebo

R_{XVIII-3} a R_{XVIII-4} sa berú spoločne, aby vytvorili alkenylén vytvorený medzi dvomi a štyrmi atómami uhlíka.

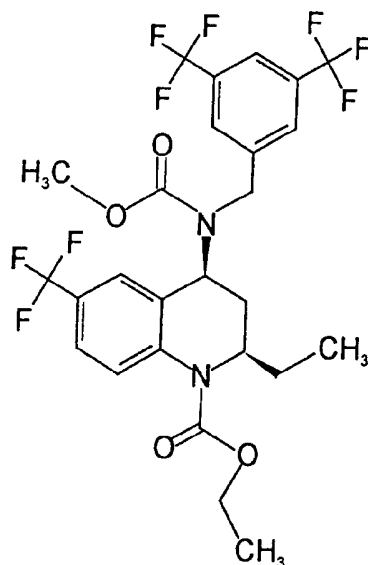
Zlúčeniny so vzorcom XVIII sa opisujú v patente WO 99/15504, ktorého úplný opis sa tu zahrnuje ako odkaz.

Emulzné predkoncentráty inhibítorov CETP, formulované ako sa

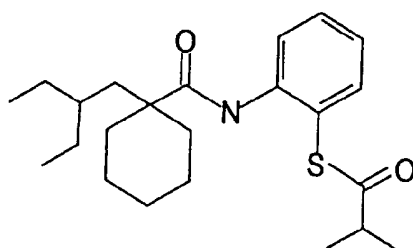
opisuje vyššie, sú opuzdrené v tobolkách z mäkkej želatíny alebo sú opuzdrené v tvrdých želatínových alebo neželatínových tobolkách. Pokiaľ ide o opuzdrenie v tvrdých želatínových alebo neželatínových tobolkách, je výhodné, aby sa spoj medzi dvomi polovicami tobolky zalepil napríklad prúžkom želatíny, aby sa zabránilo strate materiálu. Opuzdrenie v mäkkej želatíne je známou technikou a opisuje sa v práci „The Theory and Practice of Industrial Pharmacy“ autorov L. Lachman, H. Lieberman a J. Kanig, vydané nakladateľstvom Lea and Febiger, tretie vydanie, 1986.

Vynález sa ďalej opisuje na nasledujúcich príkladoch, ktoré sú ilustratívne a nemajú vynález obmedzovať. V príkladoch sa používa skratka „mgA“, ktorá znamená „miligramy aktívnej liečivej látky“, hmotnosť sa vyjadruje v mg nie však vo forme soli, t.j. bez kyseliny alebo zásady. Ďalšie obvykle využívané a zrozumiteľné skratky sa týkajú napríklad Me - pre metyl, zl. pre zlúčeninu. V príkladoch znamená nasledujúce skrátené označenie odpovedajúcu štruktúru a názov, ako sa uvádza nižšie:

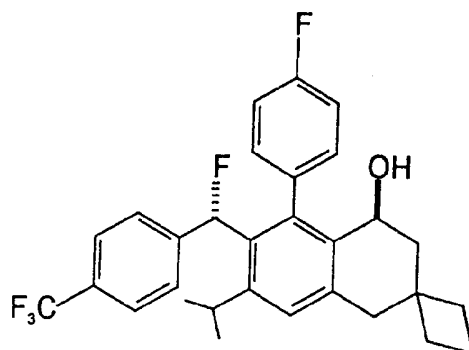
Zlúčenina A: etylester kyseliny [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluór-metyl-benzyl)-metoxykarbonyl-amino]-2-etyl-6-trifluórmetyl-3,4-dihydro-2H-chinolín-1-karboxylovej, s hodnotou C.logP rovnou 7,45 a s nasledujúcou štruktúrou:



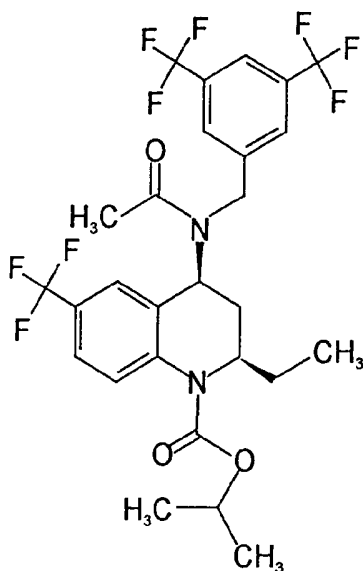
Zlúčenina B: S-[2-[[[1-(2-etylbutyl)cyklohexyl]karbonyl]amino]fenyl]-ester kyseliny 2-metyl-propántiónovej, s hodnotou C.logP rovnou 7,15 a s nasledujúcou štruktúrou:



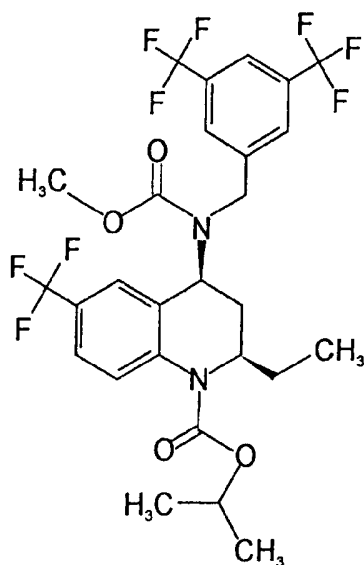
Zlúčenina C: (S,S)-4'-(4-fluórphenyl)-3'-[fluór[4-(trifluór-metyl)fenyl]metyl]-5',8'-dihydro-2'-(1-metyletyl)-spiro[cyklobutan-1,7'(6'H)-chinolín]-5'-ol, s hodnotou C.logP rovnou 8,93 a s nasledujúcou štruktúrou:



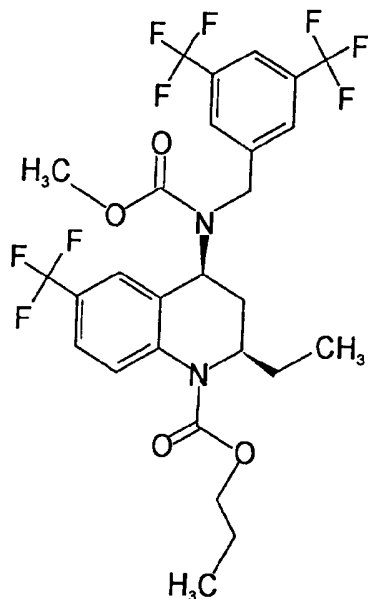
Zlúčenina D: izopropylester kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[acetyl-(3,5-bis-trifluórmetyl-benzyl)-amino]-2-etyl-6-trifluórmetyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej, s hodnotou C.logP rovnou 6,52 a s nasledujúcou štruktúrou:



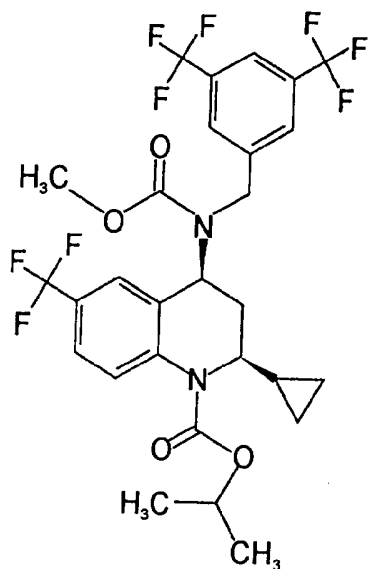
Zlúčenina E: izopropylester kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluórmetyl-benzyl)-metoxykarbonyl-amino]-2-etyl-6-trifluórmetyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej, s hodnotou C.logP rovnou 7,76 a s nasledujúcou štruktúrou:



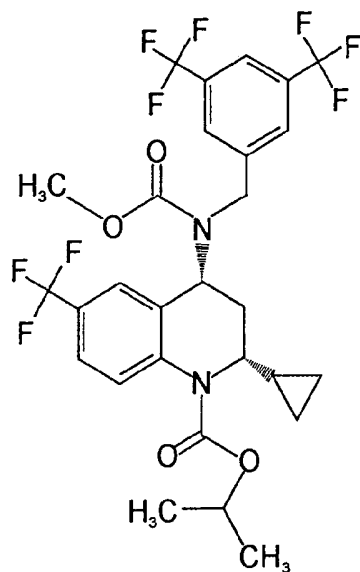
Zlúčenina F: propylester kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluórmetyl-benzyl)-metoxykarbonyl-amino]-2-etyl-6-tri-fluórmetyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej, s hodnotou C.logP rovnou 7,98 a s nasledující štruktúrou:



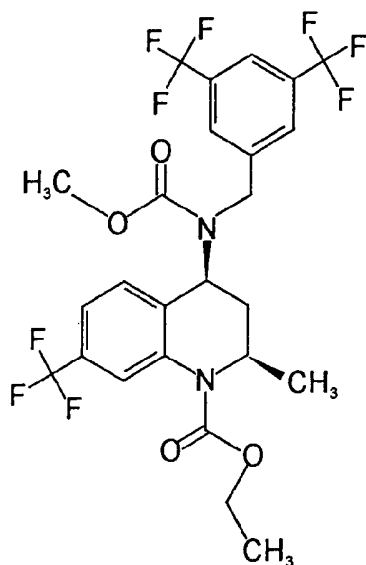
Zlúčenina G: izopropylester kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluórmetyl-benzyl)-metoxykarbonyl-amino]-2-cyklopropyl-6-trifluórmetyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej, s hodnotou C.logP rovnou 7,58 a s nasledující štruktúrou:



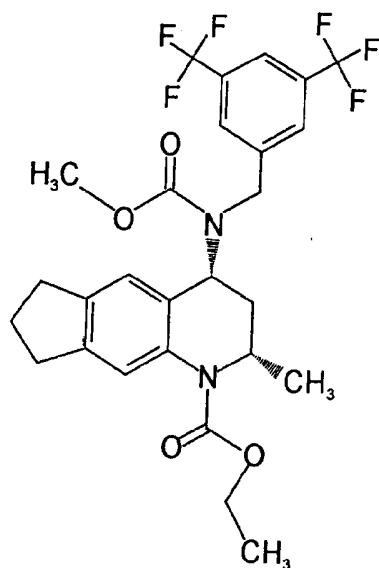
Zlúčenina H: izopropylester kyseliny [2*S*,4*R*] 4-[(3,5-bis-trifluórmetyl-benzyl)-metoxykarbonyl-amino]-2-cyklopropyl-6-trifluórmetyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej, s hodnotou C.logP rovnou 7,58 a s nasledujúcou štruktúrou:



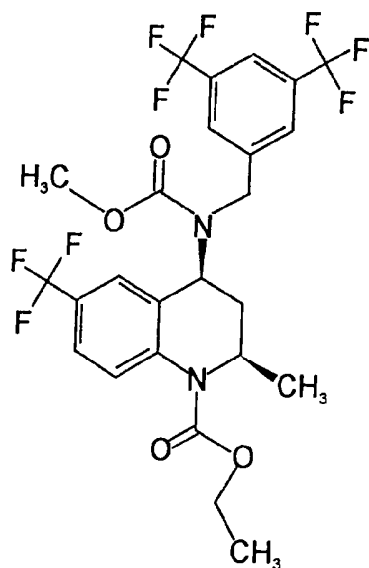
Zlúčenina I: etylester kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluór-metyl-benzyl)-metoxykarbonyl-amino]-2-metyl-7-trifluór-metyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej, s hodnotou C.logP rovnou 6,92 a s nasledujúcou štruktúrou:



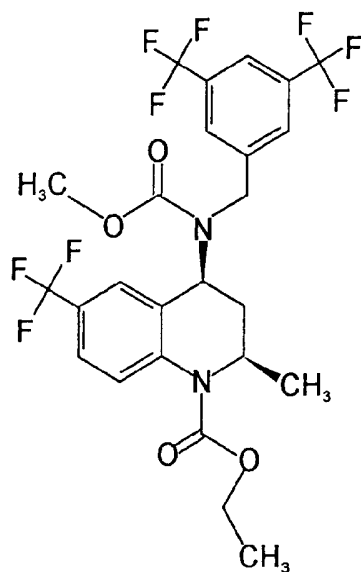
Zlúčenina J: etylester kyseliny [2*S*,4*R*] 4-[(3,5-bis-trifluór-metyl-benzyl)-metoxykarbonyl-amino]-2-metyl-2,3,4,6,7,8-hexahydro-cyklopenta[*g*]chinolín-1-karboxylovej, s hodnotou C.logP rovnou 7,05 a s nasledujúcou štruktúrou:



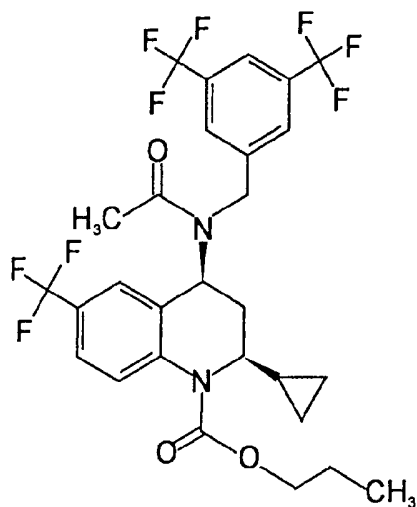
Zlúčenina K: etylester kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluór-metyl-benzyl)-metoxykarbonyl-amino]-2-metyl-6-trifluór-metyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej, s hodnotou C.logP rovnou 6,92 a s nasledujúcou štruktúrou:



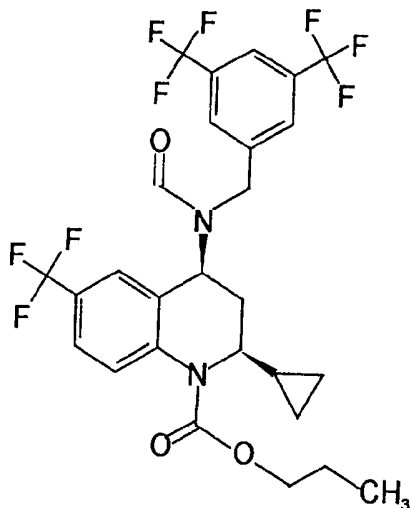
Zlúčenina L: etylester kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluór-metyl-benzyl)-metoxykarbonyl-amino]-2-metyl-6-trifluór-metyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej, s hodnotou C.logP rovnou 6,92 a s nasledujúcou štruktúrou:



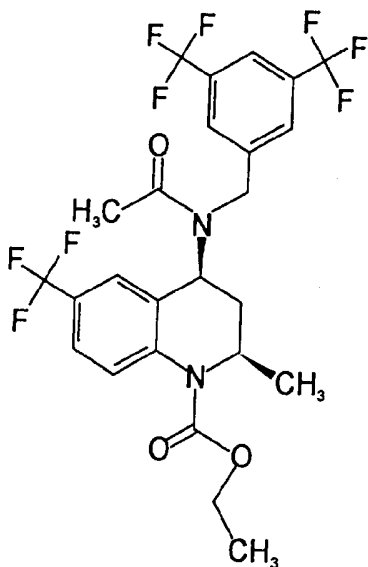
Zlúčenina M: propylester kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[acetyl-(3,5-bis-trifluórmetyl-benzyl)-amino]-2-cyklopropyl-6-trifluórmetyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej, s hodnotou C.logP rovnou 6,56 a s nasledujúcou štruktúrou:



Zlúčenina N: propylester kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluórmetyl-benzyl)-formyl-amino]-2-cyklopropyl-6-trifluórmetyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej, s hodnotou C.logP rovnou 6,33 a s nasledujúcou štruktúrou:

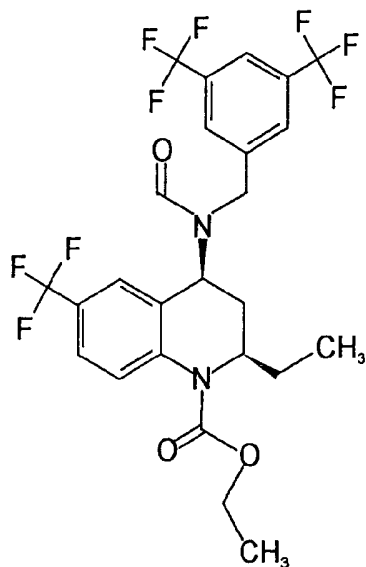


Zlúčenina O: etylester kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[acetyl-(3,5-bis-trifluórmetyl-benzyl)-amino]-2-metyl-6-trifluórmetyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej, s hodnotou C.logP rovnou 5,68 a s nasledujúcou štruktúrou:

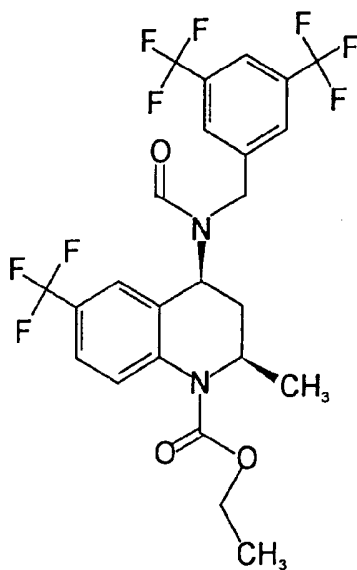


Zlúčenina P: etylester kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluór-

metyl-benzyl)-formyl-amino]-2-etyl-6-trifluórmetyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej, s hodnotou C.logP rovnou 5,97 a s nasledujícícou štruktúrou:



Zlúčenina Q: etylester kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluór-metyl-benzyl)-formyl-amino]-2-metyl-6-trifluórmetyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej, s hodnotou C.logP rovnou 5,45 a s nasledujícícou štruktúrou:



Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Tento príklad (a príklady 2 až 5) ilustrujú prípravu kompozície podľa vynálezu a jej použitie na výrobu toboliiek z mäkkej želatíny, ktoré ju obsahujú.

Capmul® MCM sa zahrieval na 55 °C a miešal. Do dvojlitrovej sklenenej kadičky sa pridalo 277 g Miglyolu® 812, 510 g triacetínu, 318 g polysorbátu 80 a 442 g Capmul® MCM. Po jednogodinovom miešaní sa tento roztok pridal do 161 g zlúčeniny A a výsledná zmes sa osem hodín miešala pri laboratórnej teplote, pričom sa podľa potreby stierali steny nádoby. Zmes sa potom filtrovala, aby sa odstránili hrubé častice. Množstvo každej zložky (v mg) v náplni na jeden gram náplne sa uvádza v tabuľke 1.

Vyššie uvedená náplň 100 mgA/mL sa opuzdrla do #10 oválnych a #5 oválnych toboliiek z mäkkého gélu, aby poskytli objem náplne v uvedenom poradí 0,6 mL a 0,3 mL. Dávky na tobolku sú preto v uvedenom poradí 60 mgA a 30 mgA. Puzdro sa pripravilo zo želatíny, glycerínu a vody.

Tabuľka 1

Prísada	mg/g
Zlúčenina A	94
Miglyol® 812	162
Triacetín	299
Polysorbát 80	186
Capmul® MCM	259

Príklad 2

Capmul® MCM sa zahrieval na 55 °C a miešal. Cremophor® RH40 sa tiež zahrieval na 65 °C a miešal. Potom sa spojilo 539 g Miglyolu® 812, 998 g triacetínu, 608 g Cremophoru® RH40 a 860 g Capmul® MCM a dvadsať minút sa miešali. Do tejto zmesi sa pridalo 312 g zlúčeniny D a výsledná zmes sa tri hodiny miešala pri laboratórnej teplote, pričom sa podľa potreby stierali steny nádoby. Zmes sa potom filtrovala, aby sa odstránili hrubé častice. Množstvo každej zložky (v mg) v náplni na jeden gram náplne sa uvádza v tabuľke 2.

Vyššie uvedená náplň 100 mgA/mL sa opuzdčila do #2 oválnych a #5 oválnych toboliek z mäkkého gélu, aby poskytli objem náplne v uvedenom poradí 0,1 mL a 0,3 mL. Dávky na tobolku sú preto v uvedenom poradí 10 mgA a 30 mgA. Puzdro sa pripravilo zo želatíny, glycerínu a vody.

Tabuľka 2

Prísada	mg/g
Zlúčenina D	94
Miglyol® 812	163
Triacetín	301
Cremophor® RH40	183
Capmul® MCM	259

Príklad 3

Capmul® MCM sa zahrieval na 55 °C a miešal. Alfa-tokoferylpolyetylénglykol-1000-sukcinát (TPGS) sa tiež za miešania zahrieval na 55 °C. Potom sa spojilo 264 g Miglyolu® 812, 333 g propylénkarbonátu, 103 g TPGS a 562 g Capmulu® MCM a jednu hodinu sa miešali. Táto zmes sa potom pridala do 130,4 g zlúčeniny A a výsledná zmes sa osem hodín miešala pri

laboratórnej teplote, pričom sa podľa potreby stierali steny nádoby. Zmes sa potom filtrovala, aby sa odstránili hrubé častice. Množstvo každej zložky (v mg) v náplni na jeden gram náplne sa uvádza v tabuľke 3.

Vyššie uvedená náplň 100 mgA/mL sa opuzdriala do #11 podlhovastých toboliek z mäkkého gélu, aby poskytla objem náplne 0,6 mL. Dávka na tobolku je preto 60 mgA. Puzdro sa pripravilo zo želatíny, glycerínu a vody.

Tabuľka 3

Prísada	mg/g
Zlúčenina A	94
Miglyol® 812	164
Propylénkarbonát	207
TPGS	185
Capmul® MCM	350

Príklad 4

Capmul® MCM sa zahrieval na 55 °C a miešal. Potom sa spojilo 264 g Miglyolu® 812, 333 g propylénkarbonátu, 303 g polysorbátu 80 a 562 g Capmulu® MCM a jednu hodinu sa miešali. Táto zmes sa potom pridala k 130,5 g zlúčeniny A a výsledná zmes sa osem hodín miešala pri laboratórnej teplote, pričom sa podľa potreby stierali steny nádoby. Zmes sa potom filtrovala, aby sa odstránili hrubé častice. Množstvo každej zložky (v mg) v náplni na jeden gram náplne sa uvádza v tabuľke 4.

Vyššie uvedená náplň 100 mgA/mL sa opuzdriala do #11 podlhovastých toboliek z mäkkého gélu, aby poskytla objem náplne 0,6 mL. Dávka na tobolku je preto 60 mgA. Puzdro sa pripravilo zo želatíny, glycerínu a vody.

Tabuľka 4

Prísada	mg/g
Zlúčenina A	95
Miglyol® 812	163
Propylénkarbonát	206
Polysorbát 80	188
Capmul® MCM	348

Príklad 5

Capmul® MCM sa zahrieval na 55 °C a miešal. Potom sa spojilo 271 g Miglyolu® 812, 250 g triacetínu, 779 g polysorbátu 80 a 217 g Capmulu® MCM a dvadsať minút sa miešali. Táto zmes sa potom pridala do 75,7 g zlúčeniny A a výsledná zmes sa osem hodín miešala pri laboratórnej teplote, pričom sa podľa potreby stierali steny nádoby. Zmes sa potom filtrovala, aby sa odstránili hrubé častice. Množstvo každej zložky (v mg) v náplni na jeden gram náplne sa uvádza v tabuľke 5.

Vyššie uvedená náplň 50 mgA/mL sa opuzdrila do #11 podlhovastých toboliek z mäkkého gélu, aby poskytla objem náplne 0,6 mL. Dávka na tobolku je preto 30 mgA. Puzdro sa pripravilo zo želatíny, glycerínu a vody.

Tabuľka 5

Prísada	mg/g
Zlúčenina A	48
Miglyol® 812	170
Triacetín	157
Polysorbát 80	489
Capmul® MCM	136

Príklad 6

Tento (a príklad 7) ilustrujú kompozíciu náplní podľa tohoto vynálezu. Množstvo každej zložky v náplni (v mg) na jeden gram náplne sa uvádza v tabuľke 6. Náplň sa pripravila pri koncentrácii 50 mgA/mL podobným spôsobom, ako sa opísal v príkladoch 1-5, ale v malom objeme pre farmakokinetické štúdie u psov. Mohla by sa pripraviť vo veľkom merítke pre opuzdrenie do #11 podlhovastých toboliek z mäkkej želatíny, aby poskytla objem náplne 0,6 mL a dávku 30 mgA.

Tabuľka 6

Kompozícia	mg/g
Zlúčenina A	48
Miglyol® 812	143
Triacetín	143
Cremophor® RH 40	381
Capmul® MCM	286

Príklad 7

Množstvo každej zložky v náplni (v mg) na jeden gram náplne sa uvádza v tabuľke 7. Náplň sa pripravila pri koncentrácii 150 mgA/mL podobným spôsobom, ako sa opísal v príkladoch 1-5, ale v malom objemu pre farmakokinetické štúdie u psov. Mohla by sa pripraviť vo veľkom merítke pre opuzdrenie do #11 podlhovastých toboliek z mäkkej želatíny, aby poskytla objem náplne 0,6 mL a dávku 90 mgA.

Tabuľka 7

Kompozície	mg/g
Zlúčenina A	142
Miglyol® 812	86
Etyllaktát	429
Cremophor® RH 40	257
Capmul® MCM	86

Príklad 8

K 80,1 g zlúčeniny A sa pridalo 1451 g Miglyolu® 812. Výsledná zmes sa miešala osem hodín pri laboratórnej teplote, pričom sa podľa potreby stierali steny nádoby. Zmes sa potom filtrovala, aby sa odstránili hrubé častice. Množstvo každej zložky v náplni (v mg) na jeden gram náplne sa uvádza v tabuľke 8.

Vyššie uvedená náplň 50 mgA/mL sa opuzdriala do #11 oválnych a #4 oválnych toboliek z mäkkého gélu, aby poskytli objem náplne v uvedenom poradí 0,6 mL a 0,2 mL. Dávky na tobolku sú preto v uvedenom poradí 30 mgA a 10 mgA. Puzdro sa pripravilo zo želatíny, glycerínu a vody.

Tabuľka 8

Prísada	mg/g
Zlúčenina A	52
Miglyol® 812	948

Príklad 9

Tento príklad opisuje stanovenie rozpustnosti inhibítorov CETP v pomocných látkach a emulzných predkoncentrátoch a tiež prvé ohodnotenie kvality emulzie (tabuľky 9a až 9d).

Rozpustnosť inhibítorov CETP v pomocných látkach a v kompozíciách sa stanovila prídavkom prebytku zlúčeniny do príslušného média. Zmes sa miešala rotáciou niekoľko dní pri laboratórnej teplote, dokiaľ sa nedosiahla rovnovážna koncentrácia v roztoku, ako sa súdilo podľa podobných meraní v následných časových bodoch. Koncentrácia sa merala pomocou filtrácie alikvotných podielov injekčným filtrom PTFE a analýzou HPLC, ako sa opisuje v príklade 11.

U inhibítorov CETP, ktorých množstvá boli obmedzené, sa stanovenie rozpustnosti dosiahlo prídavkom vehikula k známemu množstvu zlúčeniny a ich deväťdesiatminútovým miešaním v ultrazvukovej kúpeli a následným ustálením rovnováhy cez noc pri laboratórnej teplote. Prídavok vehikula sa opakoval, dokiaľ sa necielilo roztoku.

Miera emulgácie sa stanovovala zmiešaním predkoncentrátu a vody v pomere 1:100 a 1:10 pomocou jemného prevracania (päťkrát), vizuálnou inšpekciou a preskúmaním pod optickým mikroskopom, s použitím polarizujúceho filtra, aby sa overila prítomnosť kryštálikov. Stanovenie veľkosti kvapiek týmto prístupom sa vyjadruje ako horná hranica priemernej veľkosti častíc kvapiek, pretože submikrónové kvapky sa nemôžu týmto spôsobom detegovať.

Výsledky v tabuľke 9a ukazujú, že rozpustnosť zlúčeniny A v Miglyole® 812 dosťahuje len pre náplne 50 mgA/mL (30 mgA v 0,6 mL tobolke z mäkkej želatíny), zatiaľ čo spolurozpúšťadlá, napríklad triacetín a propylénkarbonát poskytujú asi štyrikrát vyššiu rozpustnosť a spolurozpúšťadlá ako etyllaktát a dimetyl-izosorbíd asi dvojnásobok týchto koncentrácií. Údaje rozpustnosti a schopnosti vytvárať emulzie u roztokov predkoncentrátu zlúčeniny A sú uvedené v tabuľke 9c. Použitie propylénkarbonátu a triacetínu ako spolurozpúšťadiel umožňuje v niektorých prípadoch dostatočnú rozpustnosť pre 100 mgA/mL samoemulgujúce sa náplne, (napr. kompozície M, O, Q a R, vid' tabuľka 9c).

Pre dosiahnutie samomikroemulgujúcich sa kompozíc sa často vyžadujú vyššie koncentrácie povrchovo aktívnych látok a v týchto prípadoch rozpustnosti všeobecne dovoľujú len 50 mgA/mL náplne s použitím triacetínu ako spolurozpúšťadla (napr. kompozície EE, Y a PP). Použitie propylénkarbonátu alebo etyl-

laktátu ako spolurozpúšťadla môže dovoliť náplň 100 mgA (napr. kompozície A, B, XX, YY a ZZ), ktoré majú dostatok povrchovo aktívnej látky, aby došlo k mikroemulgácii. Avšak triacetín má výhodu dobrého precedensu v orálnych liekových formách (a má status GRAS). Pre ďalšiu charakterizáciu distribúcie submikrónových veľkostí častíc sa pre mikroemulzie použil dynamický rozptyl svetla, ako sa opisuje v príklade 10.

Rozpustnosť etyllaktátu dovoľuje prípravu samoemulgujúcej sa náplne 150 mgA/mL (napr. kompozícia WW). Avšak rozpustnosti emulzných predkoncentrátov ukázané v tabuľke 9a nie je možné spoľahlivo predpovedať na základe rozpustnosti samotných zložiek. Príkladom toho je kompozícia WW (tabuľka 9c), ktorá vykazuje podstatne vyššiu rozpustnosť ako odpovedajúce kompozície používajúce dimetylizosorbid (kompozícia AAA), hoci by sa bol predpokladal opačný výsledok založený na rozpustnostiach jednotlivých spolurozpúšťadiel. Okrem toho nedostatok údajov pre pomocné látky, ktoré sú pri laboratórnej teplote v pevnom stave, tiež bráni predikcii.

Všetky emulzie pripravené z týchto kompozící vykazujú dobrú fyzikálnu stabilitu, t.j. neobjavujú sa známky kryštalizácie alebo zmeny veľkosti častíc na základe mikroskopického pozorovania po nočnom státiu pri laboratórnej teplote.

Výsledky získané pre ďalšie inhibítory CETP sú v tabuľkách 9b a 9d. V prípade zlúčeniny D (tabuľka 9b) je priemerná veľkosť emulzných čiastočiek < 5 mikrónov.

Tabuľka 9a: Údaje rovnovážnej rozpustnosti zlúčeniny A v olejoch, rozpúšťadlách a povrchovo aktívnych látkach

		Rozpustnosť (mgA/mL)
Vehikulum	HLB	
Voda		< 0,00004
Kyselina olejová		8,5
Maisine 35-1	4	9
Paceol	3	10
Olivový olej		17
Plurol Oleique CC 497	6	17
Cremophor® EL		20
Polysorbát 80 (Tween 80)	15	23
Labrafil® M 1944	4	26
Labrafil® M 2125	4	27
Tagat TO (polyoxyetylén glyceroltrioleát)	11	32
Pluronic® L-44		36
Capmul® MCM	6	41
Labrasol®	14	41
Miglyol® 812		65
Lauroglykol FCC	4	70
Glykofurol		99
Kyselina kaprylová		145
Transkutol P		174
Propylénkarbonát		227
Triacetín		235
Triethylcitrát		240
Silica mäty piepornej		266
Etyllaktát		400
Dimetylizosorbid		439
N-metyl-2-pyrolidón		813

Tabuľka 9b: Údaje rovnovážnej rozpustnosti pre ďalšie inhibítory CETP

	Rozpustnosť (mgA/mL)	
	Zlúčenina D	Zlúčenina E
Olivový olej	13	39
Olivový olej/Cremophor® EL	14	
Cremophor® EL	18	
Miglyol® 812/Cremophor® EL 80/20	51	
Capmul® MCM	58	
Miglyol® 812	61	167
Miglyol® 812/propylénkarbonát/ Cremophor® EL	208	394
Triacetín	239	

Tabuľka 9c: Údaje rozpustnosti a schopnosti vytvárať emulziu pre zlúčeninu A v predkoncentrátoch*

Číslo kompozície	Zloženie (% v/v)			Rozpustnosť (mgA/mL)	Priem. veľ. kvapky (μ) (zriedenie 1:100)
	Miglyol® 812	Spoluroz-púšťadlo*	Povrchovo aktívna látka		
			Vitamín E TPGS/ Capmul® MCM		
A	20	20 P.C.	20/40	145	< 1
H	20	20 triacetín	20/40	113	< 2
I	20	30 P.C.	20/30	189	< 2
S	10	30 triacetín	20/40	131	< 5
			Polysorbát 80/ Capmul® MCM		
B	20	20 P.C.	20/40	142	< 5
O	20	30 triacetín	20/30	141	< 2
EE	20	15 triacetín	50/15	64	< 1
			Vitamín E TPGS/ Labrafil® M 1944 CS		
C	20	20 P.C.	20/40	114	< 1
Q	10	40 triacetín	20/30	142	< 2
			Gelucire® 44/14/ Capmul® MCM		
D	20	20 P.C.	20/40	151	< 5
			Cremophor® RH40/ Capmul® MCM		
E	20	20 P.C.	20/40	147	< 1

M	20	30 triacetín	20/30	145	< 1
R	20	30 triacetín	35/15	122	< 1
SS	0	28 triacetín	30/42	108	< 1
PP	17	13 triacetín	39/31	77	< 1
Y	20	10 triacetín	50/20	67	< 1
WW	11	50 etyllaktát	29/10	203	< 2
XX	11	40 etyllaktát	29/20	159	< 1
YY	16	35 etyllaktát	39/10	142	< 1
ZZ	22	29 etyllaktát	19/30	145	< 1
AAA	11	47 dimetyl- izosorbid	31/11	157	< 1

* P.C. = propylénkarbonát

Tabuľka 9d: Údaje rozpustnosti a schopnosti vytvárať emulziu pre ďalšie predkoncentráty inhibítora CETP

	Zloženie (% v/v)				
Zlúčenina	Miglyol® 812	Triacetín	Povrchovo aktívne látky	Rozpustnosť (mgA/mL)	Priem. veľ. kvapky (μ) (zriedenie 1:100)
			Polysorbát 80/ Capmul® MCM		
B*	20	30	20/30	≥ 100	< 5
C*	6	55	15/24	≥ 30	< 5
E	22	27	20/31	308	< 2
			Cremophor® RH40/ Capmul® MCM		
D	20	30	20/30	172	< 5

* amorfna pevná látka

Príklad 10

Predbežná analýza veľkosti kvapiek sa získala na vybraných kompozíciách s použitím analyzátoru veľkosti častíc na základe dynamického rozptylu svetla (ZetaPals, Brookhaven Instruments, Inc.) na meranie distribúcie submikrónových častíc. Roztok kompozície sa zriedil v pomere 1:100 vo vode s čistotou pre

HPLC (filtrovaná cez injekčný filter 0,22 μm). Výsledná zmes sa jemne päťkrát otočila, aby sa vytvorila emulzia. Každá vzorka emulzie sa potom analyzovala pri teplote 37 °C. Trojnásobné meranie sa uskutočnilo v každom časovom bode (0, 30 minút).

Výsledky v tabuľke 10 potvrdzujú, že kompozície O, Q a R sú samoemulgujúce sa kompozície s priemernou veľkosťou kvapiek nad 100 nm. Kompozície ako A a B majú strednú veľkosť kvapiek v oblasti mikroemulzie, ale s významnou populáciou väčších kvapiek a sú maličko zakalené. Kompozícia EE je veľmi málo zakalená so stopami väčších kvapiek. Použitie Cremophoru® RH 40 ako povrchovo aktívnej látky s vysokým HLB poskytuje kompozície Y, PP, XX a ZZ, ktoré vytvárajú priehľadné mikroemulzie so všetkými kvapkami menšími ako asi 100 nm, ako je to v prípade Neoralu®. Len kompozícia Y ukazovala stabilnú rovnomernú distribúciu, ktorá sa nemenila, dokonca ani pri miešaní.

Tabuľka 10a: Analýza veľkosti kvapiek emulzií zo samoemulgujúcich sa kompozícií zlúčeniny A dynamickým rozptylom svetla*

Kompozícia	Zloženie predkoncentrátu (% v/v)	Stredný priemer (nm)	Distribúcia #		
			Max. 1	Max. 2	Max. 3
A	Miglyol® 812/propylénkarbonát/ vitamín E TPGS/Capmul® MCM (20/20/20/40)	78,6	22	73	349
B	Miglyol® 812/propylénkarbonát/ polysorbát 80/Capmul® MCM (20/20/20/40)	45,3	33	217	
C	Miglyol® 812/propylénkarbonát/ vitamín E TPGS/Labrafil® M 1944 CS (20/20/20/40)	21,6	17	38	(197)
O	Miglyol® 812/triacetín/ polysorbát 80/Capmul® MCM (20/30/20/30)	256,6	257		
Q	Miglyol® 812/triacetín/ vitamín E TPGS/Labrafil® M 1944 CS (10/40/20/30)	440,9	259	537	
R	Miglyol® 812/triacetín/ Cremophor® RH40/ Capmul® MCM (20/30/35/15)	245,2	245		

X	Neoral [®] /propylénkarbonát (90:10)	19,0	11	29	
Y	Miglyol [®] 812/triacetín/ Cremophor [®] RH40/ Capmul [®] MCM (20/10/50/20)	22,3	22		
EE	Miglyol [®] 812/triacetín/ polysorbát 80/Capmul [®] MCM (20/15/50/15)	19,6	13	64	(220)
PP	Miglyol [®] 812/triacetín/ Cremophor [®] RH40/ Capmul [®] MCM (17/13/39/31)	27,1	27		
SS	Triacetín/ Cremophor [®] RH40/ Capmul [®] MCM (28/30/42)	32,4	26	(116)	
WW	Miglyol [®] 812/etylaktát/ Cremophor [®] RH40/ Capmul [®] MCM (11/50/29/10)	293,8	324		
XX	Miglyol [®] 812/etylaktát/ Cremophor [®] RH40/ Capmul [®] MCM (11/40/29/20)	24,9	22	(107)	
YY	Miglyol [®] 812/etylaktát/ Cremophor [®] RH40/ Capmul [®] MCM (16/35/39/10)	31,5	28	(135)	
ZZ	Miglyol [®] 812/etylaktát/ Cremophor [®] RH40/ Capmul [®] MCM (22/29/19/30)	36,3	34	(103)	
	Neoral [®]	27,4	27	(65)	

Zátvorky naznačujú stopové koncentrácie

* Merané okamžite po príprave, pokiaľ sa neuvádza niečo iné

Tabuľka 10b: Analýza veľkosti kvapiek emulzií pre ďalšie zlúčeniny dynamickým rozptylom svetla

Zlúčenina	Koncentrácia (mg/mL)	Zloženie predkoncentrátu (% v/v)	Stredný priemer (nm) [#]	
			počiatočný *	30 minút *
D	100	Miglyol [®] 812/triacetín/ Cremophor [®] RH40/ Capmul [®] MCM (20/30/20/30)	-	182 ± 17 (3)
E	100	Miglyol [®] 812/triacetín/ polysorbát 80 / Capmul [®] MCM (22/27/20/31)	181	175
E	200	Miglyol [®] 812/triacetín/ polysorbát 80 / Capmul [®] MCM (22/27/20/31)	239 ± 17 (4)	251 ± 45 (4)

V zátvorkách je počet vzoriek

* Čas po príprave emulzie

Príklad 11

Náplne pripravené vo vyššie uvedených príkladoch sa ručne plnili do hydrofóbných puzdier z mäkkej želatíny a za tepla sa zalepili, a potom sa testovala stabilita za zrýchlených podmienok v nepriedušne uzavretých HPDE nádobkách opatrených vrchnákom bezpečným pre deti. Náplne sa analyzovali v časových intervaloch zriedením alikvotných podielov v acetonitrile a gradientovou HPLC analýzou na Water Symmetry C-8 kolóne (3,9 x 150 mm, 5 mikrónov) pri 30 °C s prietokovou rýchlosťou 1 mL/min. Mobilná fáza sa naprogramovala na dvadsaťpäťminútový gradient od 100 % A do 50 % A/50 % B (A = 400/300/300/0,8 podľa objemov: deionizovaná voda/acetonitril/2-propanol/kyselina fosforečná a B = 2-propanol), potom sa päť minút udržoval pri týchto podmienkach a desať minút sa gradient vracal do počiatočných podmienok. UV absorbanca pri 210 nm sa použila ako spôsob detekcie.

U žiadnej kompozície v tabuľke 11 sa nevytvorili žiadne nečistoty v rozsahu $\geq 0,1$ % plochy ich maxima vzhľadom k ploche materskej zlúčeniny. Podľa mikroskopického pozorovania sa v náplni neprejavili žiadne známky kryštalizácie v akýchkoľvek podmienkach. Tiež sa neprejavili žiadne náznaky úniku cez zalepené miesta.

Doba dezintegrácie kompozíc A, B a O po skladovaní za zrýchlených podmienok počas šiestimi týždňov bola vo vode pri 37 °C menšia ako pätnásť minút.

Kompozícia O zlúčeniny A v mäkkej želatínovej tobolke vyrobená strojovo sa ukázala ako stabilná počas deviatych mesiacov uchovávaní pri zrýchlených podmienkach. Kompozícia M zlúčeniny D v mäkkej želatínovej tobolke sa ukázala ako stabilná počas šiestich mesiacov uchovávaní pri zrýchlených

podmienkach.

Tabuľka 11: Údaje zrýchlenej stability u vybraných kompozícií zlučieniny A v ručne plnených mäkkých želatínových tobolkách

Test	Analýza náplne					
	Skúška funkčnosti náplne					
Kompozícia	A	B	C	E	M	O
Počiatočná	100,6 ± 0,6	99,4 ± 0,7	101,3 ± 0,8	102,0 ± 0,1	101,6 ± 0,2	102,6 ± 0,6
<u>1 týždeň</u>						
5 °C/75 % RV	101,8 ± 0,8	99,5 ± 2,3	99,1 ± 0,4	101,5 ± 0,4		
30 °C/60 %RV	100,8 ± 0,6	98,8 ± 0,6	100,5 ± 0,7	101,1 ± 0,1		
40 °C/75 %RV	101,4 ± 0,5	98,6 ± 1,4	99,7 ± 0,5	102,6 ± 0,1		
<u>3 či 4 týždne</u>	*	*				
5 °C/75 % RV	99,9 ± 0,4	99,0 ± 0,3	99,3 ± 1,0	100,5 ± 0,6	100,6 ± 0,5	101,1 ± 0,6
30 °C/60 %RV	100,7 ± 0,8	98,4 ± 0,7	100,0 ± 0,6	99,9 ± 0,5	100,3 ± 0,6	101,4 ± 1,3
40 °C/75 %RV	101,3 ± 0,3	100,7 ± 1,0	101,8 ± 0,5	102,3 ± 0,4	102,9 ± 0,6	101,7 ± 0,2
<u>6 týždňov</u>						
5 °C/75 % RV	100,7 ± 0,8	100,7 ± 0,1	98,4 ± 0,3	100,0 ± 0,3	101,2 ± 0,5	101,9 ± 0,2
30 °C/60 %RV	100,4 ± 0,8	100,5 ± 0,4	101,1 ± 0,6	101,1 ± 0,2	101,6 ± 0,6	101,9 ± 0,8
40 °C/75 %RV	102,4 ± 0,7	102,1 ± 1,0	102,5 ± 0,4	102,7 ± 0,7	101,6 ± 0,5	101,9 ± 0,9

* Časový bod: 4 týždne

RV - relatívna vlhkosť

Príklad 12

Náplne sa pripravili, ako sa opisuje vo vyššie uvedených príkladoch a potom sa opuzdrili do #00 tvrdých želatínových toboliek. Psom Beagle (n=6) vo veku medzi dvomi až piatimi rokmi a s hmotnosťou 6-12 kg sa podali tobolky a po nich 50 mL vody. Psom sa tiež podalo 30 mgA Miglyolu® 812 v mäkkých želatínových tobolkách a suspenzia kryštalickej liečivej látky

vo vode. Psy boli buď nechani o hlade alebo tesne pred dávkovaním sa nakrmili štrnástymi gramami suchej potravy pre psov s ôsmymi gramami olivového oleja. Pre všetky kompozície sa použil rovnaký súbor psov, s vyznačenou výnimkou. Vzorky krvi sa u každého psa odoberali z krčnej žily v časovom intervale 0, 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8 a 12 hodín a analyzovali sa okyslením plazmy, extrakciou v pevnej fáze a analýzou pomocou LC/MS/MS s dolnou hranicou citlivosti 25 ng/mL.

Výsledky v tabuľkách 12a a 12b sa uvádzajú v pojmach AUC – plocha pod krivkou, C_{max} – maximálna nameraná koncentrácia liečivej látky v plazme a T_{max} – čas potrebný na dosiahnutie C_{max}. Pokiaľ sa neuvádza ináč, výsledky sa vzťahujú k stavu nalačno. Mäkké želatínové tobolky Miglyol® majú veľmi nízky prejav nalačno, a preto vysoký účinok jedla. Prejav nalačno je vyšší ako u kryštalickej suspenzie, zatiaľ čo prejav s kŕmením s použitím potravy s vysokým obsahom oleja je rovnaký. Mäkké želatínové tobolky Miglyolu takto poskytujú nižší účinok potravy ako kryštalická liečivá látka. Pri rovnakej dávke 90 mgA kompozície ako sú A, O a C, ktoré obsahujú povrchovo aktívne látky a spolurozpúšťadlo, majú omnoho vyšší prejav nalačno a len asi trojnásobný účinok jedla. Prejavy nalačno sú tiež vyššie ako pre mäkké želatínové tobolky Miglyol® 812 a kryštalickú liečivú látku. Horší prejav nalačno sa získal pre kompozíciu WW, ktorá obsahuje väčšiu koncentráciu etyllaktátu ako spolurozpúšťadla.

Priehľadné samomikroemulgujúce sa kompozície EE a PP pri dávke 30 mgA majú účinok potravy len 2,2 – 2,4. U stabilnej, monodisperznej emulzie Y existuje omnoho vyšší prejav nalačno pri 30 mgA, ako u samoemulgujúcej sa kompozície O. Prejav nalačno u Y bol rovnaký ako po nakŕmení, t.j. neprejavoval sa u nej účinok jedla.

Podobné výsledky sa získali pre kompozície M zlúčeniny D (tabuľka 12b), ako sa pozorovali pre rovnakú kompozíciu zlúčeniny A.

Tabuľka 12a: Farmakokinetické výsledky kompozíc zlúčeniny A na psoch

Komp.	Zloženie kompozície (v/v)	n*	Konc. (mg/mL)	Dávka (mg)	AUC 0–12 hod ($\mu\text{g}^*\text{h/mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T _{max} (hod.)
	Miglyol® 812 mäk. gél krmenie	4	50	90	$3,0 \pm 2,0$	$0,77 \pm 0,48$	2,0
		6	50	90	$0,6 \pm 0,3$	$0,2 \pm 0,14$	3,7
	Kryštalické liečivo suspensia v 0,1 % polysorbátu 80/ 0,5 % metylcelulózy	6 [#]	-	90	$0,16 \pm 0,14$	$0,04 \pm 0,11$	1,3
	krmenie	6	-	90	$2,9 \pm 1,3$	$0,98 \pm 0,53$	2,7
A	Miglyol® 812/propylén -karbonát/vitamín E – TPGS/Capmul® MCM (20/20/20/40)	6	100	90	$2,7 \pm 0,9$	$0,67 \pm 0,17$	1,2
	krmenie	5	100	90	$9,6 \pm 3,4$	$2,49 \pm 1,30$	1,4
B	Miglyol® 812/propylén -karbonát/polysorbát 80/Capmul® MCM (20/20/20/40)	6	100	90	$2,3 \pm 0,5$	$0,73 \pm 0,16$	1,8
C	Miglyol® 812/propylén -karbonát/vitamín E – TPGS/Labrafil® M 1944 (20/20/20/40)	5	80	90	$3,4 \pm 1,3$	$1,2 \pm 0,41$	1,2
	krmenie	6	80	90	$9,3 \pm 3,5$	$4,31 \pm 1,89$	1,0
I	Miglyol® 812/propylén -karbonát/vitamín E – TPGS/Capmul® MCM (20/30/20/30)	6	125	90	$1,6 \pm 0,5$	$0,61 \pm 0,27$	0,9
J	Miglyol® 812/propylén -karbonát/vitamín E – TPGS (20/40/40)	6	125	90	$2,0 \pm 0,8$	$0,71 \pm 0,36$	1,7
M	Miglyol® 812/triacetin/ Cremophor® RH 40/ Capmul® MCM (20/30/20/30)	5	100	90	$2,6 \pm 1,2$	$0,73 \pm 0,26$	1,2

O	Miglyol® 812/triacetín/ polysorbát 80/ Capmul® MCM (20/30/20/30)	6	100	90	$2,7 \pm 0,7$	$0,97 \pm 0,36$	1,2
	kírménie	4	100	90	$8,5 \pm 3,6$	$2,7 \pm 1,0$	1,5
		6	100	30	$1,1 \pm 0,5$	$0,37 \pm 0,22$	1,0
Q	Miglyol® 812/triacetín/ vitamín E – TPGS/ Labrafil® M 1944 (10/40/20/30)	5**	100	90	$2,9 \pm 0,8$	$1,1 \pm 0,2$	1,0
R	Miglyol® 812/triacetín/ Cremophor® RH 40/ Capmul® MCM (20/30/35/15)	6	100	90	$2,8 \pm 1,2$	$1,0 \pm 0,4$	1,0
		6	50	90	$4,0 \pm 1,3$	$1,1 \pm 0,4$	1,5
X	Neoral®/propylén- karbonát (90 : 10)	3	50	90	$2,4 \pm 1,9$	$0,67 \pm 0,23$	1,3
Y	Miglyol® 812/triacetín/ Cremophor® RH 40/ Capmul® MCM (20/10/50/20)	6	50	90	$4,6 \pm 1,4$	$1,35 \pm 0,26$	1,7
		4**	50	30	$4,6 \pm 2,0$	$1,32 \pm 0,60$	2,0
	kírménie	5	50	30	$4,7 \pm 1,1$	$1,94 \pm 0,74$	1,0
EE	Miglyol® 812/triacetín/ polysorbát 80/ Capmul® MCM (20/15/50/15)	6	50	90	$2,7 \pm 1,5$	$0,86 \pm 0,31$	1,3
	kírménie	5	50	30	$1,7 \pm 0,3$	$0,64 \pm 0,21$	1,0
		6	50	30	$3,8 \pm 1,2$	$1,6 \pm 0,6$	1,0
PP	Miglyol® 812/triacetín/ Cremophor® RH 40/ Capmul® MCM (17/13/39/31)	5	50	30	$1,6 \pm 0,6$	$0,61 \pm 0,18$	1,2
	kírménie	5	50	30	$3,8 \pm 0,8$	$1,55 \pm 0,38$	1,4
SS	triacetín/ Cremophor® RH 40/ Capmul® MCM (28/30/42)	6	75	90	$1,9 \pm 1,7$	$0,44 \pm 0,26$	1,3
	kírménie	4	75	90	$7,3 \pm 1,3$	$1,8 \pm 0,5$	1,5
WW	Miglyol® 812/etyl- laktát/Cremophor® RH 40/ Capmul® MCM (11/50/29/10)	5	150	90	$1,5 \pm 0,7$	$0,54 \pm 0,17$	0,9

* $n < 6$ vzhľadom k zvracaniu

** vzhľadom k zvracaniu a že psy boli mimo seba

odlišný súbor psov

Tabuľka 12b: Farmakokinetické výsledky pre ďalšie zlúčeniny na psoch

Zlúčenina	Zloženie kompozície (v/v)	n	Konc. (mg/mL)	Dávka (mg)	AUC _{0-X} [#] hod (μg [*] h/mL)	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (hod.)
D [*]	Miglyol [®] 812/ triacetín /Cremophor [®] RH 40/ Capmul [®] MCM (20/30/20/30)	3 [*]	100	90	3.45 ± 0,96	0,86 ± 0,31	1,7
	kŕmenie	4 [*]	100	90	4.84 ± 1,23	1,20 ± 0,41	1,5
E	Miglyol [®] 812/triacetín/ polysorbát 80/ Capmul [®] MCM (22/27/20/31)	4 ^{**}	100	60	2,90 ± 0,67	0,86 ± 0,31	1,5

* Zvracanie u jedného psa nalačno (údaje nie sú zahrnuté) a u štyroch nakŕmených psov (sú zahrnuté); podávanie s 50 mL vody.

** Zvracanie u troch psov (je zahrnuté), podávanie s 10 mL vody. Odlišný súbor psov od nich dostal zlúčeninu D.

hodnota X = 24 hodín pre zlúčeninu D a 48 hodín pre zlúčeninu E.

Príklad 13

Tento príklad ďalej ilustruje stanovenie rovnovážnych rozpustností inhibítorov CETP vo vehikuloch. Experimentálne spôsoby sa uvádzajú v príklade 9.

Rozpustnosť kryštalických inhibítorov CETP v reprezentatívnych pomocných látkach sa stanovovala pridaním prebytku zlúčeniny do príslušného vehikula. Zmes sa miešala rotáciou niekoľko dní pri laboratórnej teplote, dokiaľ koncentrácia v roztoku nedosiahla rovnováhu, ako sa súdilo pomocou podobných

meraní v časových bodoch nasledujúcich po sebe. Koncentrácie sa merali pomocou filtrácie alikvotných podielov s PTFE injekčným filtrom a analyzovali sa pomocou HPLC.

Koncentrácie inhibítora CETP v každom vehikule sa analyzovali v časových intervaloch zriedením alikvotných podielov v acetonitrile a gradientovou HPLC analýzou na Water Symmetry C-8 kolóne (3,9 x 150 mm, 5 mikrónov) pri 30 °C s prietokovou rýchlosťou 1 mL/min. Mobilná fáza sa naprogramovala na dvadsaťpäťminútový gradient od 100 % A do 50 % A/50 % B (A = 400/300/300/0,8 v/v deionizovaná voda/acetonitril/2-propanol/kyselina fosforečná a B = 2-propanol), potom sa päť minút udržiaval za týchto podmienok a desať minút sa gradient vracal do počiatočných podmienok. UV absorbančia pri 210 nm sa použila ako spôsob detekcie.

Výsledky štúdií rovnovážnej rozpustnosti sa uvádzajú v tabuľkách 13a - 13c.

Tabuľka 13a: Rovnovážne rozpustnosti zlúčeniny A v triglyceride s povrchovo aktívnou látkou alebo látkami

	Rozpustnosť (mgA/mL)
Vehikulum	Zlúčenina A
Miglyol® 812/Capmul® MCM (80/20)	74
Miglyol® 812/Capmul® MCM/ polysorbát 80 (40/40/20)	58
Miglyol® 812/Capmul® MCM/ polysorbát 80 (20/60/20)	63
Miglyol® 812/Tagat® TO (80/20)	58
Miglyol® 812/Labrafil® M 1944 (80/20)	59
Miglyol® 812/Labrafil® M 2125 (80/20)	57
Miglyol® 812/Labrasol® (80/20)	69
Miglyol® 812/ Cremophor® RH 40 (80/20)	68

Olivový olej/Capmul® MCM (80/20)	23
----------------------------------	----

Tabuľka 13b: Rovnovážna rozpustnosť zlúčeniny A v triglyceride s rozpúšťadlom

Vehikulum	Rozpustnosť (mgA/mL)
Miglyol® 812/triacetín (90/10)*	106
Miglyol® 812/silica mäty piepornej (90/10)	79
Miglyol® 812/silica mäty piepornej (80/20)	93
Olivový olej/silica mäty piepornej (90/10)	25

* nie sú úplne miešateľné

Tabuľka 13c: Rovnovážna rozpustnosť zlúčeniny A v Miglyole s rozpúšťadlom a s povrchovo aktívnou látkou

Vehikulum	Rozpustnosť (mgA/mL)
Miglyol® 812/propylénkarbonát/Cremophor® EL	
72/8/20	108
60/20/20	146
55/25/20	158
40/40/20	209
30/50/20	228
Miglyol® 812/etyllaktát/Cremophor® EL	
72/8/20	94
70/10/20	99
65/15/20	120
60/20/20	143
50/30/20	196
40/40/20	221
30/50/20	256

Miglyol® 812/triacetín/Cremophor® EL	
72/8/20	94
65/15/20	111
60/20/20	133
50/30/20	158
40/40/20	183
30/50/20	198
Miglyol® 812/silica mäty piepornej /Cremophor® EL (72/8/20)	72
Miglyol® 812/EtOH/Cremophor® EL (76/4/20)	89
Miglyol® 812/etyllaktát/Tagat® TO (72/8/20)	87
Miglyol® 812/etyllaktát/Labrasol® (72/8/20)	98
Miglyol® 812/propylénkarbonát/Tagat® TO (72/8/20)	111
Miglyol® 812/propylénkarbonát/Labrasol® (72/8/20)	116

Príklad 14

U inhibítorov CETP, ktoré boli k dispozícii v obmedzenom množstve alebo vzorky boli amorfné pevné látky, sa stanovenie rozpustnosti dosiahlo prídavkom vehikula k známemu množstvu zlúčeniny a ich deväťdesiatminútovým miešaním v ultrazvukovej kúpeli a následným ustálením rovnováhy cez noc pri laboratórnej teplote. Prídavok vehikula sa opakoval, dokiaľ sa nedosiahlo roztoku. Z celkového objemu pridaného vehikula, aby sa zlúčenina inhibítora CETP stala rozpustnou, sa vypočítala hodnota rozpustnosti, alebo tzv. mikrorozpustnosť, podľa rovnice:

Hmot. vzorky (mgA)/obj. vehikula (mL)=mikrorozpustnosť (mgA/mL)

Hodnoty mikrorozpustnosti pre inhibítory CETP v rozličných vehikuloch sa uvádzajú v tabuľkách 14a - 14c.

Tabuľka 14a Údaje mikrorozpustnosti pre kryštalické zlúčeniny

Rozpúšťadlo	Rozpustnosť (mg/mL)	
	Zl. A	Zl. B
Crodamol® GTCC	< 75	< 20
Miglyol® 810	< 100	
Triglyceridy s dlhým reťazcom (sója, arašidy, kukurica, saflor, sezam)	< 75	< 100
Bavlníkový olej	< 75	
Olivový olej		< 100
Capmul® MCM		< 100
PEG 400		< 100
Crodamol® GTCC/Capmul® MCM/polysorbát 80 (40/40/20)		< 100
kyselina linolová	< 60	
Incromea® TG2671	< 75	
Propylénglykol	< 75	
Glycerín	< 75	
Minerálny olej	< 75	

Tabuľka 14b: Mikrorozpustnosti amorfných zlúčenín (mg/mL)

	Zl. F	Zl. G	Zl. H	Zl. I	Zl. J
Miglyol® 812	<100				
Crodamol® GTCC			>300	>20	>100
Kukuríčný, saflorový, sójový olej			>300	<20	>100
Podzemnicový olej				<20	>100
Olivový olej	303	>300	>300	<20	>100
Sezamový olej		>300		<20	>100
Cremophor® EL		>300	<160		
Capmul® MCM			>300	>20	>100
PEG 400			<160	<20	50-100
Kukuríčný olej/polysorbát 80 (80/20)				>20	
Kukuríčný olej/Labrafil				<20	

(80/20)					
Crodamol® GTCC/Capmul® MCM/polysorbát 80 (40/40/20)		>300		>20	>100

Tabuľka 14c: Mikrorozpustnosti amorfných zlúčenín (mg/mL)

	Olivový olej	Saflorový olej	Miglyol® 812	Capmul® MCM
Zl. L	<300	>300	>300	>300
Zl. M	<300	<300	>300	>300
Zl. A	>300	>300	>300	>300
Zl. N	>300	>300	>300	>300
Zl. O	<300	<300	>300	>300
Zl. P	>300	<300	>300	>300
Zl. Q	<300	<300	>300	>300

Príklad 15

K 1,41 mL Miglyolu® 812, 0,471 mL propylénkarbonátu a 0,471 mL Cremophoru® EL sa pridalo 900 mg zlúčeniny E. Výsledná zmes sa dvadsať minút miešala pri laboratórnej teplote, pričom sa podľa potreby stierali steny nádoby. Na vzorku sa potom pôsobilo tridsať sekúnd za občasného miešania ultrazvukom, aby sa liečivo úplne rozpustilo, a potom sa zmes dvadsať minút miešala pri laboratórnej teplote. Množstvo každej zložky (v mg) v olejovom roztoku na gram roztoku sa uvádza v tabuľke 15.

Tabuľka 15

Prísada	mg/g
Zlúčenina E	275
Miglyol® 812	406
Propylénkarbonát	166
Cremophor® EL	153

Spojením jedného objemu olejového roztoku s rovnakým objemom deionizovanej vody sa pripravila emulzia. Táto zmes sa desať minút miešala a potom sa jednu minútu vortexovala s výťažkom emulzie s priemernou veľkosťou kvapiek menšou ako desať mikrónov. Potom sa emulzia nepretržite miešala, aby si zachovala homogenitu. Analýza HPLC nepreukázala žiadne chemické degradačné produkty ani mikroskopické pozorovanie nestanovilo kryštalizáciu v oleji alebo v emulzii po dvadsaťštyrihodinovom skladovaní.

Príklad 16

Capmul® MCM sa zahrieval na 55 °C a miešal. Cremophor® RH40 sa tiež zahrieval na 65 °C a miešal. Potom sa spojilo 2,70 g triacetínu, 2,71 g Cremophoru® RH40 a 3,60 g Capmulu® MCM a dvadsať minút sa miešali. Do tejto zmesi sa pridalo 1,01 g zlúčeniny A a výsledná zmes sa tri hodiny miešala pri laboratórnej teplote, pričom sa podľa potreby stierali steny nádoby. Množstvo každej zložky (v mg) v náplni na jeden gram náplne sa uvádza v tabuľke 16a.

Tabuľka 16a

Prísada	mg/g
Zlúčenina A	100
Triacetín	270
Cremophor® RH40	270
Capmul® MCM	360

Príklad 17

K 495 mg Miglyolu® 812, 203 mg propylénkarbonátu a 187 mg Cremophoru® EL sa pridalo 115 mg zlúčeniny A. Výsledná zmes sa dvadsať minút miešala pri laboratórnej teplote, pričom sa podľa potreby stierali steny nádoby. Na vzorku sa potom pôsobilo

tridsať sekúnd za občasného miešania ultrazvukom, aby sa liečivo úplne rozpustilo, a potom sa zmes dvadsať minút miešala pri laboratórnej teplote. Množstvo každej zložky (v mg) v olejovom roztoku na gram roztoku sa uvádza v tabuľke 17a.

Tabuľka 17a

Prísada	mg/g
Zlúčenina A	115
Miglyol® 812	495
Propylén-karbonát	203
Cremophor® EL	187

Spojením jedného objemu olejového roztoku s rovnakým objemom deionizovanej vody sa pripravila emulzia. Táto zmes sa desať minút miešala a potom sa jednu minútu vortexovala s výťažkom emulzie s priemernou veľkosťou kvapiek menšou ako desať mikrónov. Potom sa emulzia nepretržite miešala, aby si zachovala homogenitu. Analýza HPLC nepreukázala žiadne chemické degradačné produkty ani mikroskopické pozorovanie nestanovilo kryštalizáciu v oleji alebo v emulzii po dvadsaťštyrihodinovom skladovaní.

Príklad 18

K 764 mg olivového oleja a 223 mg Cremophoru® EL sa pridalo 13 mg zlúčeniny A. Výsledná zmes sa dvadsať minút miešala pri laboratórnej teplote, pričom sa podľa potreby stierali steny nádoby. Na vzorku sa potom pôsobilo tridsať sekúnd za občasného miešania ultrazvukom, aby sa liečivo úplne rozpustilo, a potom sa zmes dvadsať minút miešala pri laboratórnej teplote. Množstvo každej zložky (v mg) v olejovom roztoku na gram roztoku sa uvádza v tabuľke 18a.

Tabuľka 18a

Prísada	mg/g
Zlúčenina A	13
Olivový olej	764
Cremophor® EL	223

Spojením jedného objemu olejového roztoku s rovnakým objemom deionizovanej vody sa pripravila emulzia. Táto zmes sa desať minút miešala a potom sa jednu minútu vortexovala s výťažkom emulzie s priemernou veľkosťou kvapiek menšou ako desať mikrónov. Potom sa emulzia nepretržite miešala, aby si zachovala homogenitu. Analýza HPLC nepreukázala žiadne chemické degradačné produkty ani mikroskopické pozorovanie nestanovilo kryštalizáciu v oleji alebo v emulzii po dvadsaťštyrihodinovom skladovaní.

Príklad 19

K 485 mg Miglyolu® 812, 199 mg propylénkarbonátu a 183 mg Cremophoru® EL sa pridalo 133 mg zlúčeniny D. Výsledná zmes sa dvadsať minút miešala pri laboratórnej teplote, pričom sa podľa potreby stierali steny nádoby. Na vzorku sa potom za občasného miešania pôsobilo tridsať sekúnd ultrazvukom, aby sa liečivo úplne rozpustilo, a potom sa zmes dvadsať minút miešala pri laboratórnej teplote. Množstvo každej zložky (v mg) v olejovom roztoku na gram roztoku sa uvádza v tabuľke 19A.

Tabuľka 19A

Prísada	mg/g
Zlúčenina D	133
Miglyol® 812	485
Propylénkarbonát	199
Cremophor® EL	183

Spojením jedného objemu olejového roztoku s rovnakým objemom deionizovanej vody sa pripravila emulzia. Táto zmes sa desať minút miešala a potom sa dve minúty vortexovala s výťažkom emulzie s priemernou veľkosťou kvapiek menšou ako desať mikrónov. Potom sa emulzia nepretržite miešala, aby si zachovala homogenitu. Analýza HPLC nepreukázala žiadne chemické degradačné produkty ani mikroskopické pozorovanie nestanovilo kryštalizáciu v oleji alebo v emulzii po dvadsaťštyrihodinovom skladovaní.

Príklad 20

Chemická a fyzikálna stabilita kompozíc príkladu 8 sa stanovila pre 30 mgA Miglyol® (#11 podlhovasté) mäkké želatínové tobolky uchovávané v bielych HPDE fľaškách (s bezpečným uzáverom proti deťom). Po skladovaní pri 40 °C a pri relatívnej vlhkosti 75 % počas šiestimi mesiacov neboli zaznamenané žiadne zmeny vo funkčnosti ani žiadne degradačné produkty (plocha maxima < 0,05 % plochy maxima materskej zlúčeniny), ako sa stanovilo analýzou HPLC celej tobolky z mäkkej želatíny. Vzhľad (farba, tvar, celistvosť zalepenia) sa nemenil a dezintegrácia vo vode prebehla behom pätnástych minút (USP<701>). Mäkké želatínové tobolky uchovávané pri 5 °C a 25 °C a pri 60 % relatívnej vlhkosti boli stabilné osemnásť mesiacov.

Príklad 21

Buď olej alebo dopredu pripravené emulzie zlúčeniny A sa aplikovali potkanom Sprague Dawley orálnou žalúdočnou sondou a výsledky sú ukázané v tabuľke 21a. Emulzie sa pripravili, ako sa naznačuje v príkladoch 17-19. Najlepšie výsledky poskytl emulzie pripravené z olivového oleja a povrchovo aktívnych látok. Rozpustnosť, a teda dostupnosť dávky, by sa mohla zvýšiť s použitím spolurozpúšťadla (napr. kyseliny kaprylovej a/alebo triacetínu) alebo s použitím triglyceridu so zlepšenou

rozpustnosťou (Miglyol® 812), ale toto neposkytuje žiadne ďalšie zlepšenie prejavu, ako omnoho nižšie dávky v zmesi olivového oleja a Cremophoru® EL. Podávanie dopredu pripravených emulzií poskytuje lepšie výsledky ako olej, osobitne pri vyšších objemoch dávky, kde miešanie fáz *in vivo* môže byť menej účinné.

Emulzie Miglyolu® 812/Cremophoru® EL v protiklade k výsledkom u potkanov dávajú omnoho lepšie výsledky proti olivovému oleji s Cremophorom® EL u opíc makak (tabuľka 21b) a omnoho lepšie výsledky ako Miglyol® samotný. Použitie emulzií pripravených z kryštalických (etanolátových) liečivých látok umožňuje dosiahnuť porovnateľné prejavy k tým, ktoré sa dosahujú pre rozpustnejšiu amorfnú liečivú látku v samotnom Miglyole®. Dosiahlo sa tiež vynikajúcej primeranosti dávky.

Potreba prítomnosti vysokej koncentrácie triglyceridového olivového oleja s dlhým reťazcom pre účinnú absorpciu u potkanov, ale nie u opíc, naznačuje, že pri absorpcii tejto liečivej látky u potkanou hrajú omnoho dôležitejšiu úlohu lymfatické cesty. Dôležitá úloha lymfatickej absorpcie pre zlúčeninu A je v súlade s jej veľmi vysokou lipofilnosťou.

Tabuľka 21a: Farmakokinetické výsledky u potkanov pre zlúčeninu A

Forma liečiva	Vehikulum	Dávka (mg/kg)	Konc. v oleji (mg/mL)	Množ. oleja (mg/kg)	C _{max} (μg/mL)	AUC (0-tkon.) (μgh/mL)
Etanol.	Olivový olej/Cremophor®/voda 40/10/50	100	20	5	6,2	33*
Etanol.	Miglyol®/Cremophor®/voda 40/10/50	500	100	5	4,6	18*
Etanol.	Olivový olej/kys. kaprylová Cremophor®/voda 10/30/10/50	375	75	5	4,1	21*
Etanol.	Olivový olej/kys. kaprylová/triacetín/Cremophor®/voda 10/15/15/10/50	625	125	5	4,8	26*

Etanol.	Olivový olej/Cremophor® 80/20	100	20	5	3,6	45
Etanol.	Miglyol®/Cremophor®/voda 40/10/50	100	100	1	1,9	23
Etanol.	Miglyol®/Cremophor®/0,5 % HPMCAS 40/10/50	100	100	1	1,6	15
Etanol.	Miglyol®	500	100	5	2,1	27
Amorf.	Olivový olej	300	60	5	7,3	50

* tkon. = 9 hodín, inak tkon. = 24 hodín

Amorf.= amorfná bezvodá forma, Etanol. = forma etanolátu

a HPMCAS = hydroxypropyl-metylcelulóza-acetát-sukcinát

Tabuľka 21b: Farmakokinetické výsledky u opíc pre zlúčeninu A

Forma*	Vehikulum	Dávka (mg/kg)	Konc. v oleji (mg/mL)	Množ. oleja (mg/kg)	Cmax (µg/mL)	AUC (µgh/mL)
Etanol.	Miglyol®/Cremophor®/voda 40/10/50	100 (BID)	100	1	1,6-2,3	24-29
Etanol.	Miglyol®/Cremophor®/voda 40/10/50	50 (BID)	50	1	0,8-1,1	13-15
Etanol.	Miglyol®/Cremophor®/voda 40/10/50	100	100	1	0,4-1,8	
Etanol.	Olivový olej/Cremophor® / voda 40/10/50	20	20	1	0,1, 0,16	N.D.
Etanol.	Miglyol®	100	100	1	ca. 0,17	N.D.
Amorf.	Miglyol®	100	100	1	ca. 1,6	ca. 29

* Amorf.= amorfná bezvodá forma, Etanol. = forma etanolátu

Príklad 22

A. náplň 100 mgA/mL

Capmul® MCM sa zahrieva na 55 °C a mieša. Potom sa spojilo 48,5 g Miglyolu® 812, 72,8 g triacetínu, 48,5 g polysorbátu 80 a 72,8 g Capmulu® MCM. K tejto zmesi sa potom pridalo 25,0 g zlúčeniny E a výsledná zmes sa desať minút miešala pri

laboratórnej teplote, pričom sa podľa potreby stierali steny nádoby. Množstvo každej zložky (v mg) v náplni na jeden gram náplne sa uvádza v tabuľke 22. Náplň by sa mohla pripravovať vo veľkom merítku pre opuzdrenie do #10 oválnych mäkkých želatínových toboliek, aby poskytla objem náplne 0,6 mL a dávku na jednu mäkkú želatínovú tobolku 60 mgA.

B. náplň 200 mgA/mL

Capmul® MCM sa zahrieval na 55 °C a miešal. Potom sa spojilo 650 mg Miglyolu® 812, 976 mg triacetínu, 650 mg polysorbátu 80 a 976 mg Capmulu® MCM a zmes sa miešala desať minút. K tejto zmesi sa potom pridalo 748 mg zlúčeniny E a výsledná zmes sa desať minút miešala pri laboratórnej teplote, pričom sa podľa potreby stierali steny nádoby. Množstvo každej zložky (v mg) v náplni na jeden gram náplne sa uvádza v tabuľke 22. Náplň by sa mohla pripravovať vo veľkom merítku pre opuzdrenie do #10 oválnych mäkkých želatínových toboliek, aby poskytla objem náplne 0,6 mL a dávku na jednu mäkkú želatínovú tobolku 120 mgA.

Tabuľka 22

Prísada	mg/g	
	100 mgA/mL	200 mgA/mL
Zlúčenina E	94	184
Miglyolu® 812	181	163
Triacetín	272	245
Polysorbát 80	181	163
Capmul® MCM	272	245

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Kompozícia vyznačujúca sa tým, že obsahuje inhibítor CETP a lipofilné vehikulum vybrané zo stráviteľných olejov, lipofilných rozpúšťadiel, povrchovo aktívnych látok a ich akúkoľvek dvojčlennú alebo viacčlennú zmes.
2. Kompozícia vyznačujúca sa tým, že obsahuje
inhibítor CETP,
spolurozpúšťadlo,
povrchovo aktívnu látku s vysokým HLB,
povrchovo aktívnu látku s nízkym HLB
a voliteľne stráviteľný olej.
3. Kompozícia, ako sa definuje v nároku 2, vyznačujúca sa tým, že uvedený inhibítor CETP má vo vode nižšiu rozpustnosť ako 10 µg/mL.
4. Kompozícia, ako sa definuje v nároku 2, vyznačujúca sa tým, že uvedené spolurozpúšťadlo sa vyberie z triacetínu, propylénkarbonátu, transkutolu, etyllaktátu, trietylcitrátu, N-metyl-2-pyrolidónu, dimetylizosorbidu a glykofurolu.
5. Kompozícia, ako sa definuje v nároku 2, vyznačujúca sa tým, že uvedená hydrofilná povrchovo aktívna látka (s vysokým HLB) sa vyberie z polyoxyetylén-20-sorbitan-monooleátu (polysorbát 80), polyoxyetylén-20-sorbitan-monolaurátu, polyetylénového (40 alebo 60) hydrogenovaného ricínového oleja, polyoxyetylénového (35) ricínového oleja, alfa-tokoferyl-polyetylénglykolu-1000-sukcinátu (vitamín E TPGS), glycerylu-PEG8-kaprylát/kaprátu, glyceryllaurátu PEG 32, polyoxyetylénových esterov mastných kyselín a polyoxyetylénových éterov mastných kyselín.
6. Kompozícia, ako sa definuje v nároku 2, vyznačujúca

sa tým, že uvedená lipofilná povrchovo aktívna látka (s nízkym HLB) sa vyberie z mono- a diglyceridov kyseliny kaprinovej a kaprylovej, polyoxyetylénového 6 oleja z marhuľových jadier, polyetylénového kukuričného oleja, propylénglykolmonolaurátu, propylénglykoldikaprylátu/kaprátu, polyglyceryloleátu, sorbitanových esterov mastných kyselín a glycerylmonooleátu.

7. Kompozícia, ako sa definuje v nároku 2, vyznačujúca sa tým, že sa jedná o samoemulgujúcu sa kompozíciu a vyznačujúca sa tým, že obsahuje nasledujúce množstvo zložiek:

1-50 % inhibítora CETP,

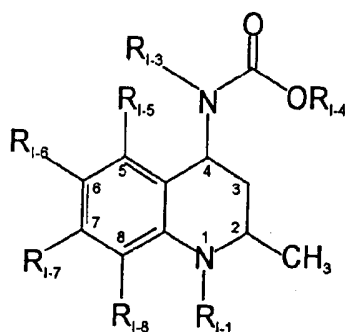
5-60 % spolurozpúšťadla,

5-75 % povrchovo aktívnej látky s vysokým HLB

a 5-75 % povrchovo aktívnej látky s nízkym HLB.

8. Kompozícia, ako sa definuje v nároku 1, vyznačujúca sa tým, že uvedený inhibítor CETP sa vyberie z ktorejkoľvek z nasledujúcich skupín:

(1) z oxy substituovaného 4-karboxyamino-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolínu so vzorcom I:



Vzorec I

alebo farmaceuticky prijateľnej soli, enantioméru či stereoizoméru uvedenej zlúčeniny,

kde R_{1-1} je vodík, Y_I , W_I-X_I , W_I-Y_I ,

kde W_I je karbonyl, tiokarbonyl, sulfinyl alebo sulfonyl,
 X_I je $-O-Y_I$, $-S-Y_I$, $-N(H)-Y_I$ alebo $-N-(Y_I)_2$,

kde Y_I je pri každom výskyte nezávisle Z_I alebo úplne nasýtený, čiastočne nenasýtený či úplne nenasýtený nerozvetvený alebo rozvetvený uhľikový reťazec s jedným až desiatymi členmi, v ktorom uhliky iné ako spojovací uhlík sa môžu voliteľne nahradiť jedným alebo dvomi heteroatómami vybranými nezávisle z kyslíka, síry a dusíka a uvedený uhlík je voliteľne mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle halogénom, uvedený uhlík je voliteľne monosubstituovaný hydroxylom, uvedený uhlík je voliteľne monosubstituovaný skupinou oxo, uvedená síra je voliteľne mono- alebo disubstituovaná skupinou oxo, uvedený dusík je voliteľne mono- alebo disubstituovaný skupinou oxo a uvedený uhľikový reťazec je voliteľne monosubstituovaný skupinou Z_I ,

kde Z_I je čiastočne nasýtený, úplne nasýtený alebo úplne nenasýtený trojčlenný až osemčlenný kruh voliteľne obsahujúci jeden až štyri heteroatómy vybrané nezávisle z kyslíka, síry a dusíka, alebo bicyklický kruh skladajúci sa z dvoch spojených čiastočne nasýtených, úplne nasýtených alebo úplne nenasýtených trojčlenných až šesťčlenných kruhov, každý nezávisle voliteľne obsahujúci jeden až štyri heteroatómy vybrané nezávisle z dusíka, síry a kyslíka,

kde zmienený substituent Z_I je voliteľne mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle halogénom, alkenylom s dvomi až šiestymi atómami uhlíka, alkylom s jedným až šiestymi atómami uhlíka, skupinou hydroxy, alkoxy s jedným až šiestymi atómami uhlíka, alkyltio s jedným až štyrmi atómami uhlíka, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxy-karbonyl s jedným až šiestymi atómami uhlíka, mono-*N*- alebo di-*N,N*-alkylamino s jedným až šiestymi atómami uhlíka, kde

uvedený alkylový substituent s jedným až šiestymi atómami uhlíka je voliteľne mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle halogénom, skupinou hydroxy, alkoxy s jedným až šiestymi atómami uhlíka, alkyltio s jedným až štyrmi atómami uhlíka, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxy-karbonyl s jedným až šiestymi atómami uhlíka, mono-*N*- alebo di-*N,N*-alkylamino s jedným až šiestymi atómami uhlíka, uvedený alkylový substituent s jedným až šiestymi atómami uhlíka je tiež voliteľne substituovaný jedným až deviatimi atómami fluóru;

R_{1-3} je vodík alebo Q_I ,

kde Q_I je úplne nasýtený, čiastočne nenasýtený či úplne nenasýtený jedno až šesťčlenný nerozvetvený alebo rozvetvený uhlíkový reťazec, v ktorom uhlíky iné ako spojovací uhlík sa môžu voliteľne nahradiť jedným heteroatómom vybraným nezávisle z kyslíka, síry a dusíka a uvedený uhlík je voliteľne mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle halogénom, uvedený uhlík je voliteľne monosubstituovaný hydroxylom, uvedený uhlík je voliteľne monosubstituovaný skupinou oxo, uvedená siera je voliteľne mono- alebo disubstituovaná skupinou oxo, uvedený dusík je voliteľne mono- alebo disubstituovaný skupinou oxo a uvedený uhlíkový reťazec je voliteľne monosubstituovaný skupinou V_I ,

kde V_I je čiastočne nasýtený, úplne nasýtený alebo úplne nenasýtený trojčlenný až osemčlenný kruh voliteľne obsahujúci jeden až štyri heteroatómy vybrané nezávisle z kyslíka, síry a dusíka, alebo bicyklický kruh skladajúci sa z dvoch spojených čiastočne nasýtených, úplne nasýtených alebo úplne nenasýtených trojčlenných až šesťčlenných kruhov, každý nezávisle voliteľne obsahujúci jeden až štyri heteroatómy vybrané nezávisle z dusíka, síry a kyslíka,

kde zmienený substituent V_I je voliteľne mono-, di-, tri- alebo tetrasubstituovaný nezávisle halogénom, alkylom s jedným až šiestymi atómami uhlíka, alkenylom s dvomi až šiestymi atómami uhlíka, skupinou hydroxy, alkoxy s jedným až šiestymi atómami uhlíka, alkyltio s jedným až štyrmi atómami uhlíka, amino, nitro, kyano, oxo, karbamoyl, mono- N - či di- N,N -alkylkarbamoyl s jedným až šiestymi atómami uhlíka, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedným až šiestymi atómami uhlíka, mono- N - alebo di- N,N -alkylamino s jedným až šiestymi atómami uhlíka, kde uvedený alkylový substituent s jedným až šiestymi atómami uhlíka alebo alkenylový substituent s dvomi až šiestymi atómami uhlíka je voliteľne mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle skupinou hydroxy, alkoxy s jedným až šiestymi atómami uhlíka, alkyltio s jedným až štyrmi atómami uhlíka, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedným až šiestymi atómami uhlíka, mono- N - alebo di- N,N -alkylamino s jedným až šiestymi atómami uhlíka, uvedený alkylový substituent s jedným až šiestymi atómami uhlíka či alkenylový substituent s dvomi až šiestymi atómami uhlíka je tiež voliteľne substituovaný od jedného do deviatych atómov fluóru;

R_{I-4} je Q_{I-1} alebo V_{I-1} ,

kde Q_{I-1} je úplne nasýtený, čiastočne nenasýtený či úplne nenasýtený jedno až šesťčlenný nerozvetvený alebo rozvetvený uhlíkový reťazec, v ktorom uhlíky iné ako spojovací uhlík sa môžu voliteľne nahradiť jedným heteroatomom vybraným z kyslíka, síry a dusíka a uvedený uhlík je voliteľne mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle halogénom, uvedený uhlík je voliteľne monosubstituovaný hydroxylom, uvedený uhlík je voliteľne monosubstituovaný skupinou oxo, uvedená síra je voliteľne mono- alebo disubstituovaná skupinou oxo, uvedený dusík je voliteľne

mono- alebo disubstituovaný skupinou oxo a uvedený uhlíkový reťazec je voliteľne monosubstituovaný V_{I-1} ,

kde V_{I-1} je čiastočne nasýtený, úplne nasýtený alebo úplne nenasýtený trojčlenný až šesťčlenný kruh voliteľne obsahujúci jeden až dva heteroatómy vybrané nezávisle z kyslíka, síry a dusíka,

kde uvedený substituent V_{I-1} je voliteľne mono-, di-, tri- alebo tetrasubstituovaný nezávisle halogénom, alkylom s jedným až šiestymi atómami uhlíka, skupinou alkoxy s jedným až šiestymi atómami uhlíka, amino, nitro, kyano, alkyloxykarbonyl s jedným až šiestymi atómami uhlíka, mono- N - alebo di- N,N -alkylamino s jedným až šiestymi atómami uhlíka, kde uvedený alkylový substituent s jedným až šiestymi atómami uhlíka je voliteľne monosubstituovaný skupinou oxo, uvedený alkylový substituent s jedným až šiestymi atómami uhlíka je tiež voliteľne substituovaný jedným až deviatymi atómami fluóru;

kde buď R_{I-3} musí obsahovať V_I alebo R_{I-4} musí obsahovať V_{I-1} ;

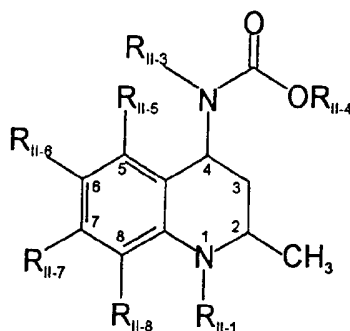
a R_{I-5} , R_{I-6} , R_{I-7} a R_{I-8} sú každý nezávisle vodík, skupina hydroxy alebo oxy, kde uvedená skupina oxy je substituovaná T_I alebo čiastočne nasýteným, úplne nasýteným alebo úplne nenasýteným jednočlenným až dvanásťčlenným nerozvetveným alebo rozvetveným uhlíkovým reťazcom, v ktorom uhlíky iné ako spojovací uhlík sa môžu voliteľne nahradiť jedným alebo dvomi heteroatómami vybranými nezávisle z kyslíka, síry a dusíka a uvedený uhlík je voliteľne mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle halogénom, uvedený uhlík je voliteľne monosubstituovaný hydroxylom, uvedený uhlík je voliteľne monosubstituovaný skupinou oxo, uvedená síra je voliteľne mono- alebo disubstituovaná skupinou oxo, uvedený dusík je voliteľne mono- alebo disubstituovaný skupinou oxo

a uvedený uhlíkový reťazec je voliteľne monosubstituovaný T_I ,

kde T_I je čiastočne nasýtený, úplne nasýtený alebo úplne nenasýtený trojčlenný až osemčlenný kruh voliteľne obsahujúci jeden až štyri heteroatómy vybrané nezávisle z kyslíka, síry a dusíka, alebo bicyklický kruh skladajúci sa z dvoch spojených čiastočne nasýtených, úplne nasýtených alebo úplne nenasýtených trojčlenných až šesťčlenných kruhov, každý nezávisle voliteľne obsahujúci jeden až štyri heteroatómy vybrané nezávisle z dusíka, síry a kyslíka,

kde zmienený substituent T_I je voliteľne mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle halogénom, alkylom s jedným až šiestymi atómami uhlíka, alkenylom s dvomi až šiestymi atómami uhlíka, skupinou hydroxy, alkoxy s jedným až šiestymi atómami uhlíka, alkyltio s jedným až štyrmi atómami uhlíka, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedným až šiestymi atómami uhlíka, mono-*N*- či di-*N,N*-alkylamino s jedným až šiestymi atómami uhlíka, kde uvedený alkylový substituent s jedným až šiestymi atómami uhlíka je voliteľne mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle skupinou hydroxy, alkoxy s jedným až šiestymi atómami uhlíka, alkyltio s jedným až štyrmi atómami uhlíka, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedným až šiestymi atómami uhlíka, mono-*N*- alebo di-*N,N*-alkylamino s jedným až šiestymi atómami uhlíka, uvedený alkylový substituent s jedným až šiestymi atómami uhlíka je tiež voliteľne substituovaný jedným až deviatymi atómami fluóru;

(2) z 4-karboxyamino-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolínu so vzorcom II:



Vzorec II

alebo farmaceuticky prijateľnej soli, enantioméru alebo stereoizoméru uvedenej zlúčeniny,

kde R_{II-1} je vodík, Y_{II} , $W_{II}-X_{II}$, $W_{II}-Y_{II}$,

kde W_{II} je karbonyl, tiokarbonyl, sulfinyl alebo sulfonyl,

X_{II} je $-O-Y_{II}$, $-S-Y_{II}$, $-N(H)-Y_{II}$ alebo $-N-(Y_{II})_2$,

kde Y_{II} je pri každom výskyte nezávisle Z_{II} alebo úplne nasýtený, čiastočne nenasýtený či úplne nenasýtený nerozvetvený alebo rozvetvený uhľikový reťazec s jedným až desiatymi členmi, v ktorom uhľiky iné ako spojovací uhlík sa môžu voliteľne nahradiť jedným alebo dvomi heteroatómami vybranými nezávisle z kyslíka, síry a dusíka a uvedený uhlík je voliteľne mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle halogénom, uvedený uhlík je voliteľne monosubstituovaný hydroxylom, uvedený uhlík je voliteľne monosubstituovaný skupinou oxo, uvedená síra je voliteľne mono- alebo disubstituovaná skupinou oxo, uvedený dusík je voliteľne mono- alebo disubstituovaný skupinou oxo a uvedený uhľikový reťazec je voliteľne monosubstituovaný skupinou Z_{II} ,

Z_{II} je čiastočne nasýtený, úplne nasýtený alebo úplne nenasýtený trojčlenný až dvanásťčlenný kruh voliteľne obsahujúci jeden až štyri heteroatómy vybrané nezávisle z kyslíka, síry a dusíka, alebo bicyklický kruh skladajúci sa z dvoch spojených čiastočne nasýtených, úplne

nasýtených alebo úplne nenasýtených trojčlenných až šesťčlenných kruhov, každý nezávisle voliteľne obsahujúci jeden až štyri heteroatómy vybrané nezávisle z dusíka, síry a kyslíka,

kde zmienený substituent Z_{II} je voliteľne mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle halogénom, alkenylom s dvomi až šiestymi atómmi uhlíka, alkylom s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, skupinou hydroxy, alkoxy s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, alkyltio s jedným až štyrmi atómmi uhlíka, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, mono- N - alebo di- N,N -alkylamino s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, kde uvedený alkylový substituent s jedným až šiestymi atómmi uhlíka je voliteľne mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle halogénom, skupinou hydroxy, alkoxy s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, alkyltio s jedným až štyrmi atómmi uhlíka, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, mono- N - alebo di- N,N -alkylamino s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, uvedený alkylový substituent s jedným až šiestymi atómmi uhlíka je tiež voliteľne substituovaný jedným až deviatimi atómmi fluóru;

R_{II-3} je vodík alebo Q_{II} ,

kde Q_{II} je úplne nasýtený, čiastočne nenasýtený či úplne nenasýtený jednočlenný až šesťčlenný nerozvetvený alebo rozvetvený uhlíkový reťazec, v ktorom uhliky iné ako spojovací uhlík sa môžu voliteľne nahradiť jedným heteroatómom vybraným nezávisle z kyslíka, síry a dusíka a uvedený uhlík je voliteľne mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle halogénom, uvedený uhlík je voliteľne monosubstituovaný hydroxylom, uvedený uhlík je voliteľne monosubstituovaný skupinou oxo, uvedená síra je voliteľne mono- alebo disubstituovaná skupinou oxo,

uvedený dusík je voliteľne mono- alebo disubstituovaný skupinou oxo a uvedený uhlíkový reťazec je voliteľne monosubstituovaný skupinou V_{II} ,

kde V_{II} je čiastočne nasýtený, úplne nasýtený alebo úplne nenasýtený trojčlenný až dvanásťčlenný kruh voliteľne obsahujúci jeden až štyri heteroatómy vybrané nezávisle z kyslíka, síry a dusíka, alebo bicyklický kruh skladajúci sa z dvoch spojených čiastočne nasýtených, úplne nasýtených alebo úplne nenasýtených trojčlenných až šesťčlenných kruhov, každý nezávisle voliteľne obsahujúci jeden až štyri heteroatómy vybrané nezávisle z dusíka, síry a kyslíka,

kde zmienený substituent V_{II} je voliteľne mono-, di-, tri- alebo tetrasubstituovaný nezávisle halogénom, alkylom s jedným až šiestymi atómami uhlíka, alkenylom s dvomi až šiestymi atómami uhlíka, skupinou hydroxy, alkoxy s jedným až šiestymi atómami uhlíka, alkyltio s jedným až štyrmi atómami uhlíka, amino, nitro, kyano, oxo, karbamoyl, mono- N - alebo di- N,N -alkylkarbamoyl s jedným až šiestymi atómami uhlíka, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedným až šiestymi atómami uhlíka, mono- N - alebo di- N,N -alkylamino s jedným až šiestymi atómami uhlíka, kde uvedený alkylový substituent s jedným až šiestymi atómami uhlíka alebo alkenylový substituent s dvomi až šiestymi atómami uhlíka je voliteľne mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle skupinou hydroxy, alkoxy s jedným až šiestymi atómami uhlíka, alkyltio s jedným až štyrmi atómami uhlíka, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedným až šiestymi atómami uhlíka, mono- N - alebo di- N,N -alkylamino s jedným až šiestymi atómami uhlíka alebo uvedený alkylový substituent s jedným až šiestymi atómami uhlíka či alkenylový substituent s dvomi až šiestymi atómami uhlíka je tiež voliteľne substituovaný od jedného do deviatych atómov

fluóru;

R_{II-4} je Q_{II-1} alebo V_{II-1} ,

kde Q_{II-1} je úplne nasýtený, čiastočne nenasýtený či úplne nenasýtený jednočlenný až šesťčlenný nerozvetvený alebo rozvetvený uhľikový reťazec, v ktorom uhliky iné ako spojovací uhlík sa môžu voliteľne nahradiť jedným heteroatómom vybraným z kyslíka, síry a dusíka a uvedený uhlík je voliteľne mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle halogénom, uvedený uhlík je voliteľne monosubstituovaný hydroxylom, uvedený uhlík je voliteľne monosubstituovaný skupinou oxo, uvedená sira je voliteľne mono- alebo disubstituovaná skupinou oxo, uvedený dusík je voliteľne mono- alebo disubstituovaný skupinou oxo a uvedený uhľikový reťazec je voliteľne monosubstituovaný V_{II-1} ,

kde V_{II-1} je čiastočne nasýtený, úplne nasýtený alebo úplne nenasýtený trojčlenný až šesťčlenný kruh voliteľne obsahujúci jeden až dva heteroatómy vybrané nezávisle z kyslíka, síry a dusíka,

kde uvedený substituent V_{II-1} je voliteľne mono-, di-, tri- alebo tetrasubstituovaný nezávisle halogénom, alkylom s jedným až šiestymi atómami uhlíka, skupinou alkoxy s jedným až šiestymi atómami uhlíka, amino, nitro, kyano, alkyloxykarbonyl s jedným až šiestymi atómami uhlíka, mono-*N*- alebo di-*N,N*-alkylamino s jedným až šiestymi atómami uhlíka, kde uvedený alkylový substituent s jedným až šiestymi atómami uhlíka je voliteľne monosubstituovaný skupinou oxo, uvedený alkylový substituent s jedným až šiestymi atómami uhlíka je tiež voliteľne substituovaný jedným až deviatymi atómami fluóru;

kde buď R_{II-3} musí obsahovať V_{II} alebo R_{II-4} musí obsahovať V_{II-1} ;

a R_{II-5} , R_{II-6} , R_{II-7} a R_{II-8} sú každý nezávisle vodík, väzba skupina nitro alebo halo, kde uvedená väzba je substituovaná T_{II} alebo čiastočne nasýteným, úplne nasýteným alebo úplne nenasýteným jednočlenným až dvanásťčlenným nerozvetveným alebo rozvetveným uhlíkovým reťazcom, v ktorom sa uhlík môže voliteľne nahradiť jedným alebo dvomi heteroatómami vybranými nezávisle z kyslíka, síry a dusíka, kde uvedené atómy uhlíka sú voliteľne mono-, di- alebo trisubstituované nezávisle halogénom, uvedený uhlík je voliteľne monosubstituovaný hydroxylom, uvedený uhlík je voliteľne monosubstituovaný skupinou oxo, uvedená síra je voliteľne mono- alebo disubstituovaná skupinou oxo, uvedený dusík je voliteľne mono- alebo disubstituovaný skupinou oxo a uvedený uhlíkový reťazec je voliteľne monosubstituovaný T_{II} ,

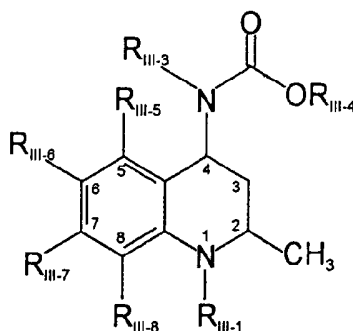
kde T_{II} je čiastočne nasýtený, úplne nasýtený alebo úplne nenasýtený trojčlenný až dvanásťčlenný kruh voliteľne s jedným až štyrmi heteroatómami vybranými nezávisle z kyslíka, síry a dusíka, alebo bicyklický kruh skladajúci sa z dvoch spojených čiastočne nasýtených, úplne nasýtených alebo úplne nenasýtených trojčlenných až šesťčlenných kruhov, každý nezávisle voliteľne s jedným až štyrmi heteroatómami vybranými nezávisle z dusíka, síry a kyslíka,

kde zmienený substituent T_{II} je voliteľne mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle halogénom, alkylom s jedným až šiestymi atómami uhlíka, alkenylom s dvomi až šiestymi atómami uhlíka, skupinou hydroxy, alkoxy s jedným až šiestymi atómami uhlíka, alkyltio s jedným až štyrmi atómami uhlíka, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedným až šiestymi atómami uhlíka, mono- N - alebo di- N,N -alkylamino s jedným až šiestymi atómami uhlíka, kde uvedený alkylový substituent s jedným až

šiestymi atómmi uhlíka je voliteľne mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle skupinou hydroxy, alkoxy s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, alkyltio s jedným až štyrmi atómmi uhlíka, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, mono-*N*- alebo di-*N,N*-alkylamino s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, uvedený alkylový substituent s jedným až šiestymi atómmi uhlíka je tiež voliteľne substituovaný jedným až deviatymi atómmi fluóru,

s výhradou, že aspoň jeden zo substituentov R_{II-5} , R_{II-6} , R_{II-7} a R_{II-8} nie je vodík a neviaže sa k chinolínovému podielu cez skupinu oxy;

(3) z anulenovaného 4-karboxyamino-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolínu so vzorcom III:



Vzorec III

alebo farmaceuticky prijateľnej soli, enantioméru alebo stereoisomeru uvedenej zlúčeniny,

kde R_{III-1} je vodík, Y_{III} , $W_{III}-X_{III}$, $W_{III}-Y_{III}$,

kde W_{III} je karbonyl, tiokarbonyl, sulfinyl alebo sulfonyl,

X_{III} je $-O-Y_{III}$, $-S-Y_{III}$, $-N(H)-Y_{III}$ alebo $-N-(Y_{III})_2$,

kde Y_{III} je pri každom výskyte nezávisle Z_{III} alebo úplne nasýtený, čiastočne nenasýtený či úplne nenasýtený nerozvetvený alebo rozvetvený uhlíkový reťazec s jedným až

desiatymi členmi, v ktorom uhľíky iné ako spojovací uhľík sa môžu voliteľne nahradiť jedným alebo dvomi heteroatómmi vybranými nezávisle z kyslíka, síry a dusíka a uvedený uhľík je voliteľne mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle halogénom, uvedený uhľík je voliteľne monosubstituovaný hydroxylom, uvedený uhľík je voliteľne monosubstituovaný skupinou oxo, uvedená sira je voliteľne mono- alebo disubstituovaná skupinou oxo, uvedený dusík je voliteľne mono- alebo disubstituovaný skupinou oxo a uvedený uhľíkový reťazec je voliteľne monosubstituovaný skupinou Z_{III} ,

kde Z_{III} je čiastočne nasýtený, úplne nasýtený alebo úplne nenasýtený trojčlenný až dvanásťčlenný kruh voliteľne s jedným až štvorčlennými heteroatómmi vybranými nezávisle z kyslíka, síry a dusíka, alebo bicyklický kruh skladajúci sa z dvoch spojených čiastočne nasýtených, úplne nasýtených alebo úplne nenasýtených trojčlenných až šesťčlenných kruhov nezávisle obsahujúcich voliteľne jeden až štyri heteroatómy vybrané nezávisle z dusíka, síry a kyslíka,

kde uvedený substituent Z_{III} je voliteľne mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle halogénom, alkenylom s dvomi až šiestymi atómmi uhľíka, alkylom s jedným až šiestymi atómmi uhľíka, skupinou hydroxy, alkoxy s jedným až šiestymi atómmi uhľíka, alkyltio s jedným až štyrmi atómmi uhľíka, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedným až šiestymi atómmi uhľíka, mono-*N*- alebo di-*N,N*-alkylamino s jedným až šiestymi atómmi uhľíka, kde uvedený alkylový substituent s jedným až šiestymi atómmi uhľíka je voliteľne mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle halogénom, skupinou hydroxy, alkoxy s jedným až šiestymi atómmi uhľíka, alkyltio s jedným až štyrmi atómmi uhľíka, amino, nitro, kyano,

oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, mono-*N*- alebo di-*N,N*-alkylamino s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, uvedený alkylový substituent s jedným až šiestymi atómmi uhlíka je tiež voliteľne substituovaný jedným až deviatymi atómmi fluóru;

R_{III-3} je vodík alebo Q_{III} ,

kde Q_{III} je úplne nasýtený, čiastočne nenasýtený či úplne nenasýtený jedno až šesťčlenný nerozvetvený alebo rozvetvený uhlíkový reťazec, v ktorom uhlíky iné ako spojovací uhlík je možné voliteľne nahradiť jedným heteroatómom vybraným nezávisle z kyslíka, síry a dusíka a uvedený uhlík je voliteľne mono-, di- alebo tri-substituovaný nezávisle halogénom, uvedený uhlík je voliteľne monosubstituovaný hydroxylom, uvedený uhlík je voliteľne monosubstituovaný skupinou oxo, uvedená sira je voliteľne mono- alebo disubstituovaná skupinou oxo, uvedený dusík je voliteľne mono- alebo disubstituovaný skupinou oxo a uvedený uhlíkový reťazec je voliteľne monosubstituovaný skupinou V_{III} ,

kde V_{III} je čiastočne nasýtený, úplne nasýtený alebo úplne nenasýtený trojčlenný až dvanásťčlenný kruh voliteľne s jedným až štyrmi heteroatómmi vybranými nezávisle z kyslíka, síry a dusíka, alebo bicyklický kruh skladajúci sa z dvoch spojených čiastočne nasýtených, úplne nasýtených alebo úplne nenasýtených trojčlenných až šesťčlenných kruhov nezávisle obsahujúcich voliteľne jeden až štyri heteroatómy vybrané nezávisle z dusíka, síry a kyslíka,

kde uvedený substituent V_{III} je voliteľne mono-, di-, tri- alebo tetrasubstituovaný nezávisle halogénom, alkylom s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, alkenylom s dvomi až šiestymi atómmi uhlíka, skupinou hydroxy, alkoxy s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, alkyltio s jedným až štyrmi

atómami uhlíka, amino, nitro, kyano, oxo, karbamoyl, mono-*N*- alebo di-*N,N*-alkylkarbamoyl s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, mono-*N*- alebo di-*N,N*-alkylamino s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, kde uvedený alkylový substituent s jedným až šiestymi atómmi uhlíka alebo alkenylový substituent s dvomi až šiestymi atómmi uhlíka je voliteľne mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle skupinou hydroxy, alkoxy s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, alkyltio s jedným až štyrmi atómmi uhlíka, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, mono-*N*- alebo di-*N,N*-alkylamino s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, alebo uvedený alkylový substituent s jedným až šiestymi atómmi uhlíka alebo alkenylový substituent s dvomi až šiestymi atómmi uhlíka je tiež voliteľne substituovaný jedným až deviatymi atómmi fluóru;

R_{III-4} je Q_{III-1} alebo V_{III-1} ,

kde Q_{III-1} je úplne nasýtený, čiastočne nenasýtený či úplne nenasýtený jednočlenný až šesťčlenný nerozvetvený alebo rozvetvený uhlíkový reťazec, v ktorom uhlíky iné ako spojovací uhlík je možné voliteľne nahradiť jedným heteroatómom vybraným z kyslíka, síry a dusíka a uvedený uhlík je voliteľne mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle halogénom, uvedený uhlík je voliteľne monosubstituovaný hydroxylom, uvedený uhlík je voliteľne monosubstituovaný skupinou oxo, uvedená síra je voliteľne mono- alebo disubstituovaná skupinou oxo, uvedený dusík je voliteľne mono- alebo disubstituovaný skupinou oxo a uvedený uhlíkový reťazec je voliteľne monosubstituovaný V_{III-1} ,

kde V_{III-1} je čiastočne nasýtený, úplne nasýtený alebo úplne nenasýtený trojčlenný až šesťčlenný kruh voliteľne s jedným až dvomi heteroatómmi vybranými nezávisle

z kyslíka, síry a dusíka,

kde uvedený substituent V_{III-1} je voliteľne mono-, di-, tri- alebo tetrasubstituovaný nezávisle halogénom, alkylom s jedným až šiestymi atómami uhlíka, skupinou alkoxy s jedným až šiestymi atómami uhlíka, amino, nitro, kyano, alkyloxykarbonyl s jedným až šiestymi atómami uhlíka, mono- N - alebo di- N,N -alkylamino s jedným až šiestymi atómami uhlíka, kde uvedený alkylový substituent s jedným až šiestymi atómami uhlíka je voliteľne monosubstituovaný skupinou oxo, uvedený alkylový substituent s jedným až šiestymi atómami uhlíka je tiež voliteľne substituovaný jedným až deviatymi atómami fluóru;

kde buď R_{III-3} musí obsahovať V_{III} alebo R_{III-4} musí obsahovať V_{III-1} ;

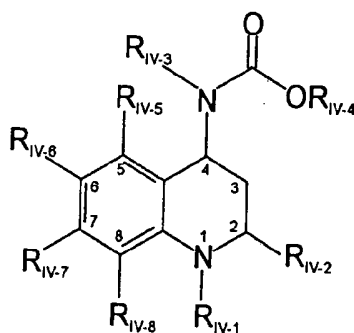
a R_{III-5} a R_{III-6} alebo R_{III-6} a R_{III-7} a/alebo R_{III-7} a R_{III-8} sa berú spoločne a vytvárajú prinajmenšom jeden štvorčlenný až osemčlenný kruh, ktorý je čiastočne nasýtený alebo úplne nenasýtený a voliteľne má jeden až tri heteroatómy nezávisle vybrané z dusíka, síry a kyslíka,

kde zmienený kruh alebo kruhy vytvorené pomocou R_{III-5} a R_{III-6} alebo R_{III-6} a R_{III-7} a/alebo R_{III-7} a R_{III-8} sú voliteľne mono-, di- alebo trisubstituované nezávisle halogénom, alkylom s jedným až šiestymi atómami uhlíka, alkyl-sulfonylom s jedným až štyrmi atómami uhlíka, alkenylom s dvomi až šiestymi atómami uhlíka, skupinou hydroxy, alkoxy s jedným až šiestymi atómami uhlíka, alkyltio s jedným až štyrmi atómami uhlíka, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedným až šiestymi atómami uhlíka, mono- N - alebo di- N,N -alkylamino s jedným až šiestymi atómami uhlíka, kde uvedený alkylový substituent s jedným až šiestymi atómami uhlíka je voliteľne mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle skupinou hydroxy, alkoxy s jedným až šiestymi atómami uhlíka, alkyltio s jedným až

štyrmi atómmi uhlíka, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, mono-*N*- alebo di-*N,N*-alkylamino s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, uvedený alkylový substituent s jedným až šiestymi atómmi uhlíka je tiež voliteľne substituovaný jedným až deviatymi atómmi fluóru,

ak, ako sa môže stať, R_{III-5} , R_{III-6} , R_{III-7} a/alebo R_{III-8} nevytvárajú aspoň jeden kruh, je každý z nich nezávisle vodík, halogén, skupina alkoxy s jedným až šiestymi atómmi uhlíka alebo alkyl s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, pričom uvedený alkyl s jedným až šiestymi atómmi uhlíka má voliteľne od jedného do deviatich atómov fluóru;

(4) zo 4-karboxyamino-2-substituovaného-1,2,3,4-tetrahydrochinolínu so vzorcom IV:



Vzorec IV

a farmaceuticky prijateľných solí, enantiomérov alebo stereoizomérov zmienených zlúčenín,

kde R_{IV-1} je vodík, Y_{IV} , $W_{IV}-X_{IV}$, $W_{IV}-Y_{IV}$,

kde W_{IV} je karbonyl, tiokarbonyl, sulfinyl alebo sulfonyl,

X_{IV} je $-O-Y_{IV}$, $-S-Y_{IV}$, $-N(H)-Y_{IV}$ alebo $-N-(Y_{IV})_2$,

kde Y_{IV} je pri každom výskyte nezávisle Z_{IV} alebo úplne nasýtený, čiastočne nenasýtený či úplne nenasýtený nerozvetvený alebo rozvetvený uhlíkový reťazec s jedným až desiatymi členmi, v ktorom uhlíky iné ako spojovací uhlík

je možné voliteľne nahradiť jedným alebo dvomi heteroatómmi vybranými nezávisle z kyslíka, síry a dusíka a uvedený uhlík je voliteľne mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle halogénom, uvedený uhlík je voliteľne monosubstituovaný hydroxylom, uvedený uhlík je voliteľne monosubstituovaný skupinou oxo, uvedený atóm síry je voliteľne mono- alebo disubstituovaný skupinou oxo, uvedený dusík je voliteľne mono- alebo di-substituovaný skupinou oxo a uvedený uhlíkový reťazec je voliteľne monosubstituovaný skupinou Z_{IV} ,

kde Z_{IV} je čiastočne nasýtený, úplne nasýtený alebo úplne nenasýtený trojčlenný až osemčlenný kruh voliteľne s jedným až štyrmi heteroatómmi vybranými nezávisle z kyslíka, síry a dusíka, alebo bicyklický kruh skladajúci sa z dvoch spojených čiastočne nasýtených, úplne nasýtených alebo úplne nenasýtených trojčlenných až šesťčlenných kruhov, každý nezávisle voliteľne s jedným až štyrmi heteroatómmi vybranými nezávisle z dusíka, síry a kyslíka,

kde uvedený substituent Z_{IV} je voliteľne mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle halogénom, alkenylom s dvomi až šiestymi atómmi uhlíka, alkylom s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, skupinou hydroxy, alkoxy s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, alkyltio s jedným až štyrmi atómmi uhlíka, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxy-karbonyl s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, mono-*N*- alebo di-*N,N*-alkylamino s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, kde uvedený alkylový substituent s jedným až šiestymi atómmi uhlíka je voliteľne mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle halogénom, skupinou hydroxy, alkoxy s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, alkyltio s jedným až štyrmi atómmi uhlíka, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxy-karbonyl s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, mono-*N*- alebo

di-*N,N*-alkylamino s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, uvedený alkylový substituent s jedným až šiestymi atómmi uhlíka je tiež voliteľne substituovaný jedným až deviatymi atómmi fluóru;

R_{IV-2} je čiastočne nasýtený, úplne nasýtený či úplne nenasýtený nerozvetvený alebo rozvetvený uhlíkový reťazec s jedným až šiestymi členmi, v ktorom uhliky iné ako spojovací uhlík je možné voliteľne nahradiť jedným alebo dvomi heteroatómmi vybranými nezávisle z kyslíka, síry a dusíka, kde uvedené atómy uhlíka sú voliteľne mono-, di- alebo trisubstituované nezávisle halogénom, uvedený uhlík je voliteľne monosubstituovaný skupinou oxo, uvedený uhlík je voliteľne monosubstituovaný hydroxylom, uvedená síra je voliteľne mono- alebo disubstituovaná skupinou oxo, uvedený dusík je voliteľne mono- alebo disubstituovaný skupinou oxo, alebo uvedený R_{IV-2} je čiastočne nasýtený, úplne nasýtený alebo úplne nenasýtený trojčlenný až sedemčlenný kruh voliteľne s jedným až dvomi heteroatómmi vybranými nezávisle z kyslíka, síry a dusíka, kde uvedený kruh R_{IV-2} je voliteľne pripojený cez alkyl s jedným až štyrmi atómmi uhlíka,

kde uvedený kruh R_{IV-2} je voliteľne mono-, di- alebo trisubstituovaný halogénom, alkenylom s dvomi až šiestymi atómmi uhlíka, alkylom s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, skupinou hydroxy, alkoxy s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, alkyltio s jedným až štyrmi atómmi uhlíka, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, mono-*N*- alebo di-*N,N*-alkylamino s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, kde uvedený alkylový substituent s jedným až šiestymi atómmi uhlíka je voliteľne mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle halogénom, skupinou hydroxy, alkoxy s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, alkyltio s jedným až štyrmi atómmi uhlíka,

oxo alebo alkyloxykarbonyl s jedným až šiestymi atómami uhlíka,

s výhradou, že R_{IV-2} nie je metyl;

R_{IV-3} je vodík alebo Q_{IV} ,

kde Q_{IV} je úplne nasýtený, čiastočne nenasýtený či úplne nenasýtený jednočlenný až šesťčlenný nerozvetvený alebo rozvetvený uhlíkový reťazec, v ktorom uhlíky iné ako spojovací uhlík je možné voliteľne nahradiť jedným heteroatómom vybraným nezávisle z kyslíka, síry a dusíka a uvedený uhlík je voliteľne mono-, di- alebo tri-substituovaný nezávisle halogénom, uvedený uhlík je voliteľne monosubstituovaný hydroxylom, uvedený uhlík je voliteľne monosubstituovaný skupinou oxo, uvedená síra je voliteľne mono- alebo disubstituovaná skupinou oxo, uvedený dusík je voliteľne mono- alebo disubstituovaný skupinou oxo a uvedený uhlíkový reťazec je voliteľne monosubstituovaný skupinou V_{IV} ,

kde V_{IV} je čiastočne nasýtený, úplne nasýtený alebo úplne nenasýtený trojčlenný až osemčlenný kruh voliteľne s jedným až štyrmi heteroatómami vybranými nezávisle z kyslíka, síry a dusíka, alebo bicyklický kruh skladajúci sa z dvoch spojených čiastočne nasýtených, úplne nasýtených alebo úplne nenasýtených trojčlenných až šesťčlenných kruhov, každý nezávisle voliteľne s jedným až štyrmi heteroatómami vybranými nezávisle z dusíka, síry a kyslíka,

kde zmienený substituent V_{IV} je voliteľne mono-, di-, tri- alebo tetrasubstituovaný nezávisle halogénom, alkylom s jedným až šiestymi atómami uhlíka, alkenylom s dvomi až šiestymi atómami uhlíka, skupinou hydroxy, alkoxy s jedným až šiestymi atómami uhlíka, alkyltio s jedným až štyrmi atómami uhlíka, amino, nitro, kyano, oxo, karbamoyl, mono-*N*- alebo di-*N,N*-alkylkarbamoyl s jedným až šiestymi atómami

uhlíka, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, mono-*N*- alebo di-*N,N*-alkylamino s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, kde uvedený alkylový substituent s jedným až šiestymi atómmi uhlíka alebo alkenylový substituent s dvomi až šiestymi atómmi uhlíka je voliteľne mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle skupinou hydroxy, alkoxy s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, alkyltio s jedným až štyrmi atómmi uhlíka, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, mono-*N*- alebo di-*N,N*-alkylamino s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, uvedený alkylový substituent s jedným až šiestymi atómmi uhlíka alebo alkenylový substituent s dvomi až šiestymi atómmi uhlíka je tiež voliteľne substituovaný jedným až deviatymi atómmi fluóru;

R_{IV-4} je Q_{IV-1} alebo V_{IV-1} ,

kde Q_{IV-1} je úplne nasýtený, čiastočne nenasýtený či úplne nenasýtený jednočlenný až šesťčlenný nerozvetvený alebo rozvetvený uhlíkový reťazec, v ktorom uhlíky iné ako spojovací uhlík je možné voliteľne nahradiť jedným heteroatómom vybraným z kyslíka, síry a dusíka a uvedený uhlík je voliteľne mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle halogénom, uvedený uhlík je voliteľne monosubstituovaný hydroxylom, uvedený uhlík je voliteľne monosubstituovaný skupinou oxo, uvedená sira je voliteľne mono- alebo disubstituovaná skupinou oxo, uvedený dusík je voliteľne mono- alebo disubstituovaný skupinou oxo a uvedený uhlíkový reťazec je voliteľne monosubstituovaný V_{IV-1} ,

kde V_{IV-1} je čiastočne nasýtený, úplne nasýtený alebo úplne nenasýtený trojčlenný až šesťčlenný kruh voliteľne s jedným až dvomi heteroatómmi vybranými nezávisle z kyslíka, síry a dusíka,

kde uvedený substituent V_{IV-1} je voliteľne mono-, di-,

tri- alebo tetrasubstituovaný nezávisle halogénom, alkylom s jedným až šiestymi atómami uhlíka, skupinou alkoxy s jedným až šiestymi atómami uhlíka, amino, nitro, kyano, alkyloxykarbonyl s jedným až šiestymi atómami uhlíka, mono-*N*- alebo di-*N,N*-alkylamino s jedným až šiestymi atómami uhlíka, kde uvedený alkylový substituent s jedným až šiestymi atómami uhlíka je voliteľne monosubstituovaný skupinou oxo, uvedený alkylový substituent s jedným až šiestymi atómami uhlíka je tiež voliteľne substituovaný jedným až deviatymi atómami fluóru,

kde buď R_{IV-3} musí obsahovať V_{IV} alebo R_{IV-4} musí obsahovať V_{IV-1} ;

R_{IV-5} , R_{IV-6} , R_{IV-7} a R_{IV-8} sú každý nezávisle vodík, väzba, skupina nitro alebo halogén, kde uvedená väzba je substituovaná T_{IV} alebo čiastočne nasýteným, úplne nasýteným alebo úplne nenasýteným jedno až dvanásťčlenným nerozvetveným alebo rozvetveným uhlíkovým reťazcom, v ktorom uhlík je možné voliteľne nahradiť jedným alebo dvomi heteroatómami vybranými nezávisle z kyslíka, síry a dusíka, kde uvedené atómy uhlíka sú voliteľne mono-, di- alebo trisubstituované nezávisle halogénom, uvedený uhlík je voliteľne monosubstituovaný hydroxylom, uvedený uhlík je voliteľne monosubstituovaný skupinou oxo, uvedená siera je voliteľne mono- alebo disubstituovaná skupinou oxo, uvedený dusík je voliteľne mono- alebo disubstituovaný skupinou oxo a uvedený uhlík je voliteľne monosubstituovaný T_{IV} ,

kde T_{IV} je čiastočne nasýtený, úplne nasýtený alebo úplne nenasýtený trojčlenný až osemčlenný kruh voliteľne s jedným až štyrmi heteroatómami vybranými nezávisle z kyslíka, síry a dusíka, alebo bicyklický kruh skladajúci sa z dvoch spojených čiastočne nasýtených, úplne nasýtených alebo úplne nenasýtených trojčlenných až

šestčlenných kruhov, každý nezávisle voliteľne s jedným až štyrmi heteroatómami vybranými nezávisle z dusíka, síry a kyslíka,

kde uvedený substituent T_{IV} je voliteľne mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle halogénom, alkylom s jedným až šiestymi atómami uhlíka, alkenylom s dvomi až šiestymi atómami uhlíka, skupinou hydroxy, alkoxy s jedným až šiestymi atómami uhlíka, alkyltio s jedným až štyrmi atómami uhlíka, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedným až šiestymi atómami uhlíka, mono-*N*- alebo di-*N,N*-alkylamino s jedným až šiestymi atómami uhlíka, kde uvedený alkylový substituent s jedným až šiestymi atómami uhlíka je voliteľne mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle skupinou hydroxy, alkoxy s jedným až šiestymi atómami uhlíka, alkyltio s jedným až štyrmi atómami uhlíka, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedným až šiestymi atómami uhlíka, mono-*N*- alebo di-*N,N*-alkylamino s jedným až šiestymi atómami uhlíka, uvedený alkylový substituent s jedným až šiestymi atómami uhlíka je tiež voliteľne substituovaný jedným až deviatimi atómami fluóru;

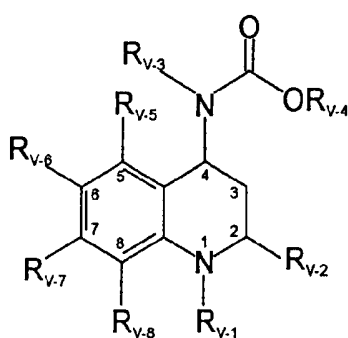
a kde je možné tiež R_{IV-5} a R_{IV-6} alebo R_{IV-6} a R_{IV-7} a/alebo R_{IV-7} a R_{IV-8} brať spoločne a môžu vytvoriť prinajmenšom jeden štvorčlenný až osemčlenný kruh, ktorý je čiastočne nasýtený alebo úplne nenasýtený, a voliteľne má jeden až tri heteroatómy nezávisle vybrané z dusíka, síry a kyslíka,

kde zmienený kruh alebo kruhy vytvorené pomocou R_{IV-5} a R_{IV-6} alebo R_{IV-6} a R_{IV-7} a/alebo R_{IV-7} a R_{IV-8} sú voliteľne mono-, di- alebo trisubstituované nezávisle halogénom, alkylom s jedným až šiestymi atómami uhlíka, alkylsulfonylom s jedným až štyrmi atómami uhlíka, alkenylom s dvomi až šiestymi atómami uhlíka, skupinou hydroxy,

alkoxy s jedným až šiestymi atómami uhlíka, alkyltio s jedným až štyrmi atómami uhlíka, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedným až šiestymi atómami uhlíka, mono-*N*- alebo di-*N,N*-alkylamino s jedným až šiestymi atómami uhlíka, kde uvedený alkylový substituent s jedným až šiestymi atómami uhlíka je voliteľne mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle skupinou hydroxy, alkoxy s jedným až šiestymi atómami uhlíka, alkyltio s jedným až štyrmi atómami uhlíka, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedným až šiestymi atómami uhlíka, mono-*N*- alebo di-*N,N*-alkylamino s jedným až šiestymi atómami uhlíka, uvedený alkylový substituent s jedným až šiestymi atómami uhlíka je tiež voliteľne substituovaný jedným až deviatymi atómami fluóru,

s výhradou, že keď R_{IV-2} je karboxyl alebo alkylkarboxyl s jedným až štyrmi atómami uhlíka, potom R_{IV-1} nie je vodík;

(5) zo 4-amino-substituovaného-2-substituovaného-1,2,3,4-tetrahydrochinolínu so vzorcom V:



Vzorec V

alebo farmaceuticky prijateľnej soli, enantioméru alebo stereoizoméru uvedenej zlúčeniny,

kde R_{V-1} je Y_V , W_V-X_V , W_V-Y_V ,

kde W_V je karbonyl, tiokarbonyl, sulfinyl alebo sulfonyl,

X_V je $-O-Y_V$, $-S-Y_V$, $-N(H)-Y_V$ alebo $-N-(Y_V)_2$,

kde Y_V je pri každom výskyte nezávisle Z_V alebo úplne nasýtený, čiastočne nenasýtený či úplne nenasýtený nerozvetvený alebo rozvetvený uhľikový reťazec s jedným až desiatymi členmi, v ktorom uhlíky iné ako spojovací uhlík je možné voliteľne nahradiť jedným alebo dvomi heteroatómami vybranými nezávisle z kyslíka, síry a dusíka a uvedený uhlík je voliteľne mono-, di- alebo tri-substituovaný nezávisle halogénom, uvedený uhlík je voliteľne monosubstituovaný hydroxylom, uvedený uhlík je voliteľne monosubstituovaný skupinou oxo, uvedená síra je voliteľne mono- alebo disubstituovaná skupinou oxo, uvedený dusík je voliteľne mono- alebo disubstituovaný skupinou oxo a uvedený uhľikový reťazec je voliteľne monosubstituovaný skupinou Z_V ,

kde Z_V je čiastočne nasýtený, úplne nasýtený alebo úplne nenasýtený trojčlenný až osemčlenný kruh voliteľne s jedným až štyrmi heteroatómami vybranými nezávisle z kyslíka, síry a dusíka, alebo bicyklický kruh skladajúci sa z dvoch spojených čiastočne nasýtených, úplne nasýtených alebo úplne nenasýtených trojčlenných až šesťčlenných kruhov, každý nezávisle voliteľne s jedným až štyrmi heteroatómami vybranými nezávisle z dusíka, síry a kyslíka,

kde uvedený substituent Z_V je voliteľne mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle halogénom, alkenylom s dvomi až šiestymi atómami uhlíka, alkylom s jedným až šiestymi atómami uhlíka, skupinou hydroxy, alkoxy s jedným až šiestymi atómami uhlíka, alkyltio s jedným až štyrmi atómami uhlíka, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxy-karbonyl s jedným až šiestymi atómami uhlíka, mono-*N*- alebo di-*N,N*-alkylamino s jedným až šiestymi atómami uhlíka, kde uvedený alkylový substituent s jedným až šiestymi atómami

uhlíka je voliteľne mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle halogénom, skupinou hydroxy, alkoxy s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, alkyltio s jedným až štyrmi atómmi uhlíka, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, mono-*N*- alebo di-*N,N*-alkylamino s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, uvedený alkylový substituent s jedným až šiestymi atómmi uhlíka je tiež voliteľne substituovaný jedným až deviatymi atómmi fluóru;

R_{V-2} je čiastočne nasýtený, úplne nasýtený či úplne nenasýtený nerozvetvený alebo rozvetvený uhlíkový reťazec s jedným až šiestymi členmi, v ktorom uhliky iné ako spojovací uhlík je možné voliteľne nahradiť jedným alebo dvomi heteroatómmi vybranými nezávisle z kyslíka, síry a dusíka, kde uvedené atómy uhlíka sú voliteľne mono-, di- alebo trisubstituované nezávisle halogénom, uvedený uhlík je voliteľne monosubstituovaný skupinou oxo, uvedený uhlík je voliteľne monosubstituovaný hydroxylom, uvedená síra je voliteľne mono- alebo disubstituovaná skupinou oxo, uvedený dusík je voliteľne mono- alebo disubstituovaný skupinou oxo, alebo uvedený R_{V-2} je čiastočne nasýtený, úplne nasýtený či úplne nenasýtený trojčlenný až sedemčlenný kruh voliteľne s jedným až dvomi heteroatómmi vybranými nezávisle z kyslíka, síry a dusíka, kde uvedený kruh R_{V-2} sa voliteľne pripojuje cez alkyl s jedným až štyrmi atómmi uhlíka,

kde uvedený kruh R_{V-2} je voliteľne mono-, di- alebo trisubstituovaný halogénom, alkenylom s dvomi až šiestymi atómmi uhlíka, alkylom s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, skupinou hydroxy, alkoxy s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, alkyltio s jedným až štyrmi atómmi uhlíka, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, mono-*N*- alebo di-*N,N*-alkylamino

s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, kde uvedený alkylový substituent s jedným až šiestymi atómmi uhlíka je voliteľne mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle halogénom, skupinou hydroxy, alkoxy s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, alkyltio s jedným až štyrmi atómmi uhlíka, oxo alebo alkyloxykarbonyl s jedným až šiestymi atómmi uhlíka;

R_{V-3} je vodík alebo Q_V ,

kde Q_V je úplne nasýtený, čiastočne nenasýtený či úplne nenasýtený jednočlenný až šesťčlenný nerozvetvený alebo rozvetvený uhlíkový reťazec, v ktorom uhlíky iné ako spojovací uhlík je možné voliteľne nahradiť jedným heteroatómom vybraným nezávisle z kyslíka, síry a dusíka a uvedený uhlík je voliteľne mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle halogénom, uvedený uhlík je voliteľne monosubstituovaný hydroxylom, uvedený uhlík je voliteľne monosubstituovaný skupinou oxo, uvedená síra je voliteľne mono- alebo disubstituovaná skupinou oxo, uvedený dusík je voliteľne mono- alebo disubstituovaný skupinou oxo a uvedený uhlíkový reťazec je voliteľne monosubstituovaný skupinou V_V ,

kde V_V je čiastočne nasýtený, úplne nasýtený alebo úplne nenasýtený trojčlenný až osemčlenný kruh voliteľne s jedným až štyrmi heteroatómmi vybranými nezávisle z kyslíka, síry a dusíka, alebo bicyklický kruh skladajúci sa z dvoch spojených čiastočne nasýtených, úplne nasýtených alebo úplne nenasýtených trojčlenných až šesťčlenných kruhov, každý nezávisle voliteľne s jedným až štyrmi heteroatómmi vybranými nezávisle z dusíka, síry a kyslíka,

kde uvedený substituent V_V je voliteľne mono-, di-, tri- alebo tetrasubstituovaný nezávisle halogénom, alkylom s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, alkenylom s dvomi až

šiestymi atómmi uhlíka, skupinou hydroxy, alkoxy s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, alkyltio s jedným až štyrmi atómmi uhlíka, amino, nitro, kyano, oxo, karbamoyl, mono-*N*- alebo di-*N,N*-alkylkarbamoyl s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, mono-*N*- alebo di-*N,N*-alkylamino s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, kde zmienený alkylový substituent s jedným až šiestymi atómmi uhlíka alebo alkenylový substituent s dvomi až šiestymi atómmi uhlíka je voliteľne mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle skupinou hydroxy, alkoxy s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, alkyltio s jedným až štyrmi atómmi uhlíka, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, mono-*N*- alebo di-*N,N*-alkylamino, uvedený alkylový substituent s jedným až šiestymi atómmi uhlíka alebo alkenylový substituent s dvomi až šiestymi atómmi uhlíka je tiež voliteľne substituovaný jedným až deviatymi atómmi fluóru;

R_{V-4} je skupina kyano, formyl, $W_{V-1}Q_{V-1}$, $W_{V-1}V_{V-1}$, alkylén- V_{V-1} s jedným až štyrmi atómmi uhlíka alebo V_{V-2} ,

kde W_{V-1} je karbonyl, tiokarbonyl, SO alebo SO_2 ,

kde Q_{V-1} je úplne nasýtený, čiastočne nenasýtený či úplne nenasýtený jedno až šesťčlenný nerozvetvený alebo rozvetvený uhlíkový reťazec, v ktorom je možné uhliky voliteľne nahradiť jedným heteroatómom vybraným z kyslíka, síry a dusíka a uvedený uhlík je voliteľne mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle halogénom, uvedený uhlík je voliteľne monosubstituovaný hydroxylom, uvedený uhlík je voliteľne monosubstituovaný skupinou oxo, uvedená sira je voliteľne mono- alebo disubstituovaná skupinou oxo, uvedený dusík je voliteľne mono- alebo disubstituovaný skupinou oxo a uvedený uhlíkový reťazec je voliteľne monosubstituovaný V_{V-1} ,

kde V_{V-1} je čiastočne nasýtený, úplne nasýtený alebo úplne nenasýtený trojčlenný až šesťčlenný kruh voliteľne s jedným až dvomi heteroatómami vybranými nezávisle z kyslíka, síry a dusíka, alebo bicyklický kruh skladajúci sa z dvoch spojených čiastočne nasýtených, úplne nasýtených či úplne nenasýtených trojčlenných až šesťčlenných kruhov, každý nezávisle voliteľne s jedným až štyrmi heteroatómami vybranými nezávisle z dusíka, síry a kyslíka,

kde uvedený substituent V_{V-1} je voliteľne mono-, di-, tri- alebo tetrasubstituovaný nezávisle halogénom, alkylom s jedným až šiestymi atómami uhlíka, skupinou alkoxy s jedným až šiestymi atómami uhlíka, hydroxy, oxo, amino, nitro, kyano, alkyloxykarbonyl s jedným až šiestymi atómami uhlíka, mono-*N*- alebo di-*N,N*-alkylamino s jedným až šiestymi atómami uhlíka, kde uvedený alkylový substituent s jedným až šiestymi atómami uhlíka je voliteľne mono-substituovaný skupinou oxo, uvedený alkylový substituent s jedným až šiestymi atómami uhlíka je tiež voliteľne substituovaný jedným až deviatymi atómami fluóru,

kde V_{V-2} je čiastočne nasýtený, úplne nasýtený alebo úplne nenasýtený päťčlenný až sedemčlenný kruh obsahujúci jeden až štyri heteroatómy vybrané nezávisle z kyslíka, síry a dusíka,

kde uvedený substituent V_{V-2} je voliteľne mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle halogénom, alkylom s jedným až dvomi atómami uhlíka, skupinou alkoxy s jedným až dvomi atómami uhlíka, hydroxy alebo oxo, kde zmienený alkyl s jedným až dvomi atómami uhlíka má voliteľne jeden až päť atómov fluóru a

kde R_{V-4} nezahrnuje oxykarbonyl viazaný priamo na C^4 dusík,

kde R_{V-3} musí obsahovať V_V alebo R_{V-4} musí obsahovať V_{V-1} ;

R_V-5 , R_V-6 , R_V-7 a R_V-8 sú každý nezávisle vodík, väzba, skupina nitro alebo halo, kde uvedená väzba sa substituuje T_V alebo čiastočne nasýteným, úplne nasýteným alebo úplne nenasýteným jednočlenným až dvanásťčlenným nerozvetveným alebo rozvetveným uhlíkovým reťazcom, v ktorom je možné uhlík voliteľne nahradiť jedným alebo dvomi heteroatómami vybranými nezávisle z kyslíka, síry a dusíka, kde uvedené atómy uhlíka sú voliteľne mono-, di- alebo tri-substituované nezávisle halogénom, uvedený uhlík je voliteľne monosubstituovaný hydroxylom, uvedený uhlík je voliteľne monosubstituovaný skupinou oxo, uvedená síra je voliteľne mono- alebo disubstituovaná skupinou oxo, uvedený dusík je voliteľne mono- alebo disubstituovaný skupinou oxo a uvedený uhlíkový reťazec je voliteľne monosubstituovaný T_V ,

kde T_V je čiastočne nasýtený, úplne nasýtený alebo úplne nenasýtený trojčlenný až dvanásťčlenný kruh voliteľne s jedným až štyrmi heteroatómami vybranými nezávisle z kyslíka, síry a dusíka, alebo bicyklický kruh skladajúci sa z dvoch spojených čiastočne nasýtených, úplne nasýtených alebo úplne nenasýtených trojčlenných až šesťčlenných kruhov, každý nezávisle voliteľne s jedným až štyrmi heteroatómami vybranými nezávisle z dusíka, síry a kyslíka,

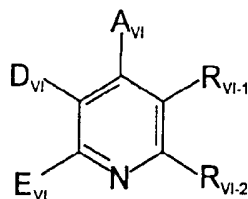
kde uvedený substituent T_V je voliteľne mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle halogénom, alkylom s jedným až šiestymi atómami uhlíka, alkenylom s dvomi až šiestymi atómami uhlíka, skupinou hydroxy, alkoxy s jedným až šiestymi atómami uhlíka, alkyltio s jedným až štyrmi atómami uhlíka, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxy-karbonyl s jedným až šiestymi atómami uhlíka, mono-*N*- alebo di-*N,N*-alkylamino s jedným až šiestymi atómami uhlíka, kde uvedený alkylový substituent s jedným až šiestymi atómami uhlíka je voliteľne mono-, di- alebo trisubstituovaný

nezávisle skupinou hydroxy, alkoxy s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, alkyltio s jedným až štyrmi atómmi uhlíka, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, mono-*N*- alebo di-*N,N*-alkylamino s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, uvedený alkylový substituent s jedným až šiestymi atómmi uhlíka je tiež voliteľne substituovaný jedným až deviatymi atómmi fluóru;

kde je tiež možné brať R_{V-5} a R_{V-6} alebo R_{V-6} a R_{V-7} a/alebo R_{V-7} a R_{V-8} spoločne a môžu vytvoriť prinajmenšom jeden štvorčlenný až osemčlenný kruh, ktorý je čiastočne nasýtený alebo úplne nenasýtený, a voliteľne má jeden až tri heteroatómy nezávisle vybrané z dusíka, síry a kyslíka,

kde uvedené kruhy vytvorené pomocou R_{V-5} a R_{V-6} alebo R_{V-6} a R_{V-7} a/alebo R_{V-7} a R_{V-8} sú voliteľne mono-, di- alebo trisubstituované nezávisle halogénom, alkylom s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, alkylsulfonylom s jedným až štyrmi atómmi uhlíka, alkenylom s dvomi až šiestymi atómmi uhlíka, skupinou hydroxy, alkoxy s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, alkyltio s jedným až štyrmi atómmi uhlíka, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, mono-*N*- alebo di-*N,N*-alkylamino s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, kde uvedený alkylový substituent s jedným až šiestymi atómmi uhlíka je voliteľne mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle skupinou hydroxy, alkoxy s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, alkyltio s jedným až štyrmi atómmi uhlíka, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, mono-*N*- alebo di-*N,N*-alkylamino s jedným až šiestymi atómmi uhlíka, uvedený alkylový substituent s jedným až šiestymi atómmi uhlíka je tiež voliteľne substituovaný jedným až deviatymi atómmi fluóru;

(6) z cykloalkano-pyridínu so vzorcom VI:



Vzorec VI

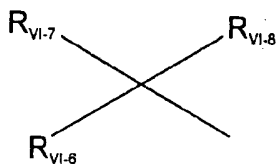
alebo farmaceuticky prijateľnej soli, enantioméru alebo stereoizoméru zmienených zlúčenín,

kde

A_{VI} označuje aryl so šiestymi až desiatymi atómami uhlíka, ktorý je voliteľne substituovaný až piatymi rovnakými alebo rozdielnymi substituentmi vo forme halogénu, skupiny nitro, hydroxy, trifluórmetyl, trifluórmetoxy alebo nerozvetveného či rozvetveného alkylu, acylu, hydroxyalkylu alebo alkoxy, kde každý obsahuje až sedem atómov uhlíka alebo vo forme skupiny podľa vzorca -NR_{VI-3}R_{VI-4}, kde

R_{VI-3} a R_{VI-4} sú rovnaké alebo rozdielne a označujú vodík, fenyl alebo nerozvetvený či rozvetvený alkyl až so šiestymi atómami uhlíka,

D_{VI} označuje aryl so šiestymi až desiatymi atómami uhlíka, ktorý je voliteľne substituovaný fenylom, skupinou nitro, halo, trifluórmetyl alebo trifluórmetoxy alebo skupinou podľa vzorca R_{VI-5}-L_{VI}-,



alebo R_{VI-9}-T_{VI}-V_{VI}-X_{VI}, kde

R_{VI-5} , R_{VI-6} a R_{VI-9} vzájomne nezávisle označujú cykloalkyl s tromi až šiestymi atómami uhlíka alebo aryl so šiestymi až desiatymi atómami uhlíka alebo päťčlenný až sedemčlenný, voliteľne benzo-kondenzovaný, nasýtený či nenasýtený monocyklický, bicyklický alebo tricyklický heterocyklus obsahujúci až do štyroch heteroatómov zo skupiny síra, dusík a/alebo kyslík, kde sa kruhy voliteľne substituujú, tiež na dusíkovej funkčnej skupine v prípade, že kruhy obsahujú dusík, až piatymi rovnakými alebo rozdielnymi substituentmi vo forme halogénu, trifluórmetylu, skupiny nitro, hydroxy, kyano, karboxy, trifluórmetoxy, nerozvetveného alebo rozvetveného acylu, alkylu, skupiny alkyltio, alkylalkoxy, alkoxy alebo alkoxykarbonyl, z ktorých každá obsahuje až šesť atómov uhlíka, arylu alebo arylu substituovaného trifluórmetylom, z ktorých každý obsahuje šesť až desať atómov uhlíka alebo vo forme voliteľne benzo-kondenzovaného aromatického päťčlenného až sedemčlenného heterocyklu, ktorý obsahuje až do troch heteroatómov zo skupiny síra, dusík a/alebo kyslík a/alebo vo forme skupiny so vzorcom $-OR_{VI-10}$, $-SR_{VI-11}$, $-SO_2R_{VI-12}$ alebo $-NR_{VI-13}R_{VI-14}$, kde

R_{VI-10} , R_{VI-11} a R_{VI-12} vzájomne nezávisle označujú aryl so šiestymi až desiatymi atómami uhlíka, ktorý sa zase substituuje až dvomi rovnakými alebo rozdielnymi substituentmi vo forme fenylu, halogénu alebo nerozvetveného či rozvetveného alkylu až so šiestymi atómami uhlíka,

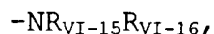
R_{VI-13} a R_{VI-14} sú rovnaké alebo rozdielne a majú vyššie uvedený význam R_{VI-3} a R_{VI-4} alebo

R_{VI-5} a/alebo R_{VI-6} označuje skupinu podľa vzorca



R_{VI-7} označuje vodík alebo halogén

a R_{VI-8} označuje vodík, halogén, skupinu azido, trifluórmetyl, hydroxy, trifluórmetoxy, nerozvetvenú alebo rozvetvenú skupinu alkoxy alebo alkyl, každá až so šiestymi atómami uhlíka alebo skupinu podľa vzorca



kde

R_{VI-15} a R_{VI-16} sú rovnaké alebo rozdielne a majú vyššie uvedený význam R_{VI-3} a R_{VI-4} alebo

R_{VI-7} a R_{VI-8} spoločne vytvárajú skupinu podľa vzorca $=O$ alebo $=NR_{VI-17}$, kde

R_{VI-17} označuje vodík alebo nerozvetvený či rozvetvený alkyl, alkokyl alebo acyl, každý až so šiestimi atómami uhlíka,

L_{VI} označuje nerozvetvený alebo rozvetvený alkylénový alebo alkenylénový reťazec, každý až s ôsmymi atómami uhlíka, ktoré sa voliteľne substituujú až dvomi hydroxylovými skupinami,

T_{VI} a X_{VI} sú rovnaké alebo rozdielne a označujú nerozvetvený či rozvetvený alkylénový reťazec až s ôsmymi atómami uhlíka alebo

T_{VI} alebo X_{VI} označuje väzbu,

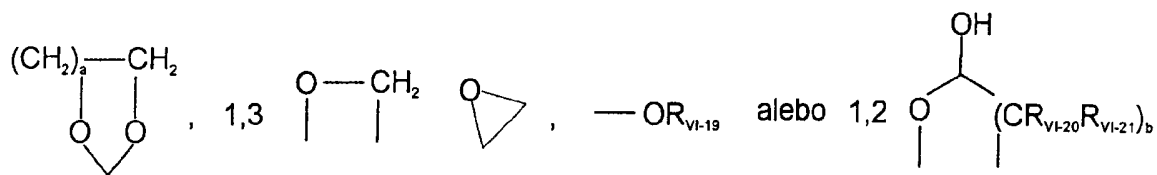
V_{VI} označuje atóm kyslíka alebo síry alebo skupinu $-NR_{VI-18}$, kde

R_{VI-18} označuje vodík alebo nerozvetvený či rozvetvený alkyl až so šiestimi atómami uhlíka alebo fenyl,

E_{VI} označuje cykloalkyl s tromi až ôsmymi atómami uhlíka alebo nerozvetvený či rozvetvený alkyl až s ôsmymi atómami uhlíka, ktorý sa voliteľne substituuje cykloalkylom s tromi až ôsmymi atómami uhlíka alebo hydroxylom alebo fenylom, ktorý sa voliteľne substituuje halogénom alebo

trifluórmetylom,

R_{VI-1} a R_{VI-2} spoločne vytvárajú nerozvetvený alebo rozvetvený alkylénový reťazec až so siedmymi atómami uhlíka, ktorý musí byť substituovaný karbonylovú skupinou alebo skupinou podľa vzorca



kde

a a b sú rovnaké alebo rozdielne a označujú číslo rovné 1, 2 alebo 3,

R_{VI-19} označuje atóm vodíka, cykloalkyl s tromi až siedmymi atómami uhlíka, nerozvetvený alebo rozvetvený silylalkyl obsahujúci až do ôsmich atómov uhlíka alebo nerozvetvený či rozvetvený alkyl až s ôsmymi atómami uhlíka, ktorý sa voliteľne substituuje hydroxylom, nerozvetvenou alebo rozvetvenou skupinou alkoxy až so šiestymi atómami uhlíka alebo fenylom, ktorý môže byť substituovaný halogénom, skupinou nitro, trifluórmetyl, trifluórmetoxy alebo fenylom či tetrazolom substituovaným fenylom a alkylom, ktorý sa voliteľne substituuje skupinou podľa vzorca ---OR_{VI-22} , kde

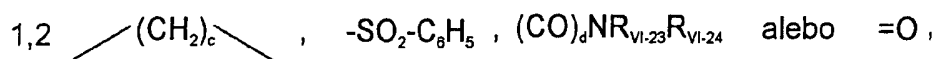
R_{VI-22} označuje nerozvetvený či rozvetvený acyl obsahujúci až do štyroch atómov uhlíka alebo benzyl, alebo

R_{VI-19} označuje nerozvetvený či rozvetvený acyl až s dvadsiatymi atómami uhlíka alebo benzoyl, ktorý sa voliteľne substituuje halogénom, trifluórmetylom, skupinou nitro alebo trifluórmetoxy alebo nerozvetvenou či rozvetvenou skupinou fluóracyl až s ôsmymi atómami uhlíka,

R_{VI-20} a R_{VI-21} sú rovnaké alebo rozdielne a označujú vodík,

fenyl alebo nerozvetvený či rozvetvený alkyl až so šiestymi atómmi uhlíka alebo

R_{VI-20} a R_{VI-21} spoločne vytvárajú trojčlenný až šesťčlenný karbocyklický kruh a vytvorené karbocyklické kruhy sú voliteľne substituované, voliteľne tiež zdvojene, až šiestymi rovnakými alebo rozdielnymi substituentmi vo forme trifluórmetylu, skupiny hydroxy, nitril, halo, karboxy, nitro, azido, kyano, cykloalkyl alebo cykloalkoxy, každá s tromi až siedmymi atómmi uhlíka, nerozvetvenou či rozvetvenou skupinou alkoxykarbonyl, alkoxy alebo alkyltio, každá až so šiestymi atómmi uhlíka, alebo nerozvetveným či rozvetveným alkylom až so šiestymi atómmi uhlíka, ktorý je opäť substituovaný až dvomi rovnakými alebo rozdielnymi substituentmi vo forme skupiny hydroxy, benzyloxy, trifluórmetyl, benzoyl, nerozvetvenej či rozvetvenej skupiny alkoxy, oxyacyl alebo karboxy, každá až so štyrmi atómmi uhlíka, a/alebo fenylom, ktorý môže byť zase voliteľne substituovaný halogénom, trifluórmetylom alebo skupinou trifluórmetoxy a/alebo vytvorené karbocyklické kruhy sa voliteľne substituujú, tiež zdvojene, až piatymi rovnakými alebo rozdielnymi substituentmi vo forme fenylu, benzoylu, tiofenylu alebo sulfonylbenzylu, ktoré sa zase voliteľne substituujú halogénom, trifluórmetylom, skupinou trifluórmetoxy alebo nitro a/alebo voliteľne vo forme skupiny podľa vzorca



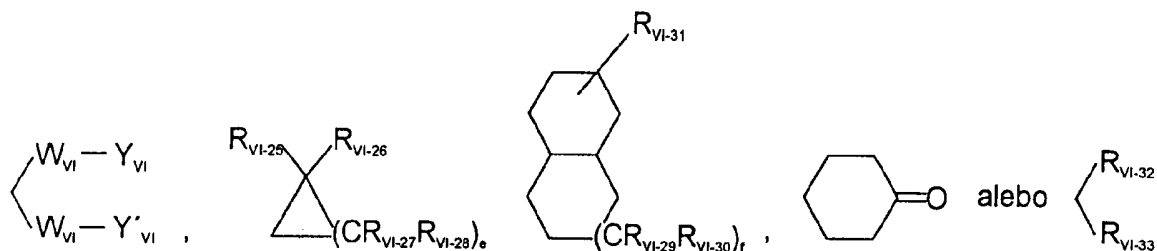
kde

c je číslo rovnajúce sa 1, 2, 3 alebo 4,

d je číslo rovnajúce sa 0 alebo 1,

R_{VI-23} a R_{VI-24} sú rovnaké alebo rozdielne a označujú vodík, cykloalkyl s tromi až šiestymi atómmi uhlíka, nerozvetvený či rozvetvený alkyl až so šiestymi atómmi uhlíka, benzyl

alebo fenyl, ktorý je voliteľne substituovaný až dvomi rovnakými alebo rozdielnymi substituentmi vo forme halogénu, trifluórmetylu, skupiny kyano, fenyl alebo nitro a/alebo vytvorené karbocyklické kruhy sú voliteľne substituované spiro-viazanou skupinou podľa vzorca



kde

W_{VI} označuje buď atóm kyslíka alebo atóm síry,

Y_{VI} a Y'_{VI} spolu vytvárajú dvojčlenný až šesťčlenný nerozvetvený či rozvetvený alkylénový reťazec,

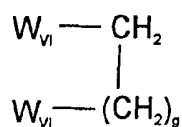
e je číslo rovnajúce sa 1, 2, 3, 4, 5, 6 alebo 7,

f je číslo rovnajúce sa 1 alebo 2,

R_{VI-25} , R_{VI-26} , R_{VI-27} , R_{VI-28} , R_{VI-29} , R_{VI-30} a R_{VI-31} sú rovnaké alebo rozdielne a označujú vodík, trifluórmetyl, fenyl, halogén alebo nerozvetvený či rozvetvený alkyl alebo alkoxyl, každý až so šiestymi atómami uhlíka alebo

dvojice R_{VI-25} a R_{VI-26} alebo R_{VI-27} a R_{VI-28} každá spoločne označuje nerozvetvený či rozvetvený alkylový reťazec až so šiestymi atómami uhlíka alebo

dvojice R_{VI-25} a R_{VI-26} alebo R_{VI-27} a R_{VI-28} každá spoločne vytvárajú skupinu podľa vzorca



kde

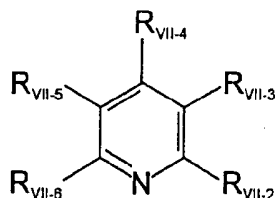
W_{VI} má vyššie uvedený význam,

g je číslo rovnajúce sa 1,2,3,4,5,6 alebo 7,

R_{VI-32} a R_{VI-33} spoločne vytvárajú trojčlenný až sedemčlenný heterocyklus, ktorý obsahuje atóm kyslíka alebo síry alebo skupinu podľa vzorca -SO, -SO₂ alebo -NR_{VI-34}, kde

R_{VI-34} označuje atóm vodíka, fenyl, benzyl alebo nerozvetvený či rozvetvený alkyl obsahujúci až do štyroch atómov uhlíka a jeho soli a N-oxidy, s výnimkou 5(6H)-chinolónov, 3-benzoyl-7,8-dihydro-2,7,7-trimetyl-4-fenyl;

(7) zo substituovaného pyridínu so vzorcom VII:

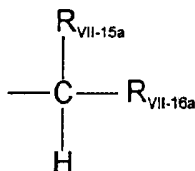


Vzorec VII

alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli alebo tautoméru, kde

R_{VII-2} a R_{VII-6} sa nezávisle vyberú zo skupiny skladajúcej sa z vodíka, hydroxy, alkylu, fluorovaného alkylu, fluorovaného aralkylu, chlorofluorovaného alkylu, cykloalkylu, heterocyklylu, arylu, heteroarylu, alkoxy, alkoxyalkylu a alkoxykarbonylu s výhradou, že aspoň jeden z R_{VII-2} a R_{VII-6} je fluorovaný alkyl, chlorofluorovaný alkyl alebo alkoxyalkyl,

R_{VII-3} sa vyberie zo skupiny skladajúcej sa zo skupiny hydroxy, amido, arylkarbonyl, heteroarylkarbonyl, hydroxymetyl, -CHO, -CO₂R_{VII-7}, kde R_{VII-7} sa vyberie zo skupiny skladajúcej sa z vodíka, alkylu a kyanoalkylu, a



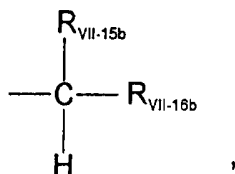
kde $R_{VII-15a}$ sa vyberie zo skupiny skladajúcej sa z hydroxyly, vodíka, halogénu, skupiny alkyltio, alkenyltio, alkinyltio, aryltio, heteroaryltio, heterocyklyltio, alkoxy, alkénoxy, alkínoxy, aryloxy, heteroaryloxy a heterocyklyloxy

a $R_{VII-16a}$ sa vyberie zo skupiny skladajúcej sa z alkylu, haloalkylu, alkenylu, haloalkenylu, alkinylu, haloalkinylu, arylu, heteroarylu a heterocyklylu, skupiny arylalkoxy, trialkylsilyloxy;

R_{VII-4} sa vyberie zo skupiny skladajúcej sa z vodíka, hydroxyly, halogénu, alkylu, alkenylu, alkinylu, cykloalkylu, cykloalkenylu, haloalkylu, haloalkenylu, haloalkinylu, arylu, heteroarylu, heterocyklylu, cykloalkylalkylu, cykloalkenylalkylu, aralkylu, heteroarylalkylu, heterocyklylalkylu, cykloalkylalkenylu, cykloalkenylalkenylu, aralkenylu, heteroarylalkenylu, heterocyklylalkenylu, skupiny alkoxy, alkénoxy, alkínoxy, aryloxy, heteroaryloxy, heterocyklyloxy, alkánoyloxy, alkénoyloxy, alkínoyloxy, aryloyloxy, heteroaroyloxy, heterocykloyloxy, alkoxykarbonyl, alkénoxykarbonyl, alkínoxykarbonyl, aryl-oxykarbonyl, heteroaryloxykarbonyl, heterocyklyloxykarbonyl, tio, alkyltio, alkenyltio, alkinyltio, aryl-tio, heteroaryltio, heterocyklyltio, cykloalkyltio, cykloalkenyltio, alkyltioalkyl, alkenyltioalkyl, alkinyltioalkyl, aryltioalkyl, heteroaryltioalkyl, heterocyklyltioalkyl, alkyltioalkenyl, alkenyltioalkenyl, alkinyltioalkenyl, aryltioalkenyl, heteroaryltioalkenyl, heterocyklyltioalkenyl, alkylamino, alkenylamino, alkinylamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyklylamino, aryl-dialkylamino, diarylamino, diheteroarylamino, alkylaryl-amino, alkylheteroarylamino, arylheteroarylamino, tri-alkylsilyl, trialkenylsilyl, triarylsilyl, skupiny so vzorcom $-CO(O)N(R_{VII-8a}R_{VII-8b})$, kde R_{VII-8a} a R_{VII-8b} sa

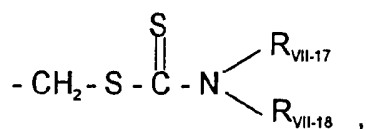
nezávisle vyberú zo skupiny skladajúcej sa z alkylu, alkenylu, alkynylu, arylu, heteroarylu a heterocyklylu, skupiny $-\text{SO}_2\text{R}_{\text{VII-9}}$, kde $\text{R}_{\text{VII-9}}$ sa vyberie zo skupiny skladajúcej sa z hydroxylu, alkylu, alkenylu, alkynylu, arylu, heteroarylu a heterocyklylu, skupiny so vzorcom $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_{\text{VII-10a}})(\text{OR}_{\text{VII-10b}})$, kde $\text{R}_{\text{VII-10a}}$ a $\text{R}_{\text{VII-10b}}$ sa nezávisle vyberú zo skupiny skladajúcej sa z vodíka, hydroxylu, alkylu, alkenylu, alkynylu, arylu, heteroarylu a heterocyklylu a skupiny $-\text{OP}(\text{S})(\text{OR}_{\text{VII-11a}})(\text{OR}_{\text{VII-11b}})$, kde $\text{R}_{\text{VII-11a}}$ a $\text{R}_{\text{VII-11b}}$ sa nezávisle vyberú zo skupiny skladajúcej sa z alkylu, alkenylu, alkynylu, arylu, heteroarylu a heterocyklylu;

$\text{R}_{\text{VII-5}}$ sa vyberie zo skupiny skladajúcej sa z vodíka, hydroxylu, halogénu, alkylu, alkenylu, alkynylu, cykloalkylu, cykloalkenylu, haloalkylu, haloalkenylu, haloalkynylu, arylu, heteroarylu, heterocyklylu, skupiny alkoxy, alkénoxy, alkínoxy, aryloxy, heteroaryloxy, heterocyklyloxy, alkylkarbonyloxyalkyl, alkenylkarbonyloxyalkyl, alkynylkarbonyloxyalkyl, arylkarbonyloxyalkyl, heteroarylkarbonyloxyalkyl, heterocyklylkarbonyloxyalkyl, cykloalkylalkyl, cykloalkenylalkyl, aralkyl, heteroarylalkyl, heterocyklylalkyl, cykloalkylalkenyl, cykloalkenylalkyl, aralkenyl, heteroarylalkenyl, heterocyklylalkenyl, alkyltioalkyl, cykloalkyltioalkyl, alkenyltioalkyl, alkynyltioalkyl, aryltioalkyl, heteroaryltioalkyl, heterocyklyltioalkyl, alkyltioalkenyl, alkenyltioalkenyl, alkynyltioalkenyl, aryltioalkenyl, heteroaryltioalkenyl, heterocyklyltioalkenyl, alkoxyalkyl, alkénoxyalkyl, alkínoxyalkyl, aryloxyalkyl, heteroaryloxyalkyl, heterocyklyloxyalkyl, alkoxyalkenyl, alkénoxyalkenyl, alkínoxyalkenyl, aryloxyalkenyl, heteroaryloxyalkenyl, heterocyklyloxyalkenyl, kyano, hydroxymetyl, $-\text{CO}_2\text{R}_{\text{VII-14}}$, kde $\text{R}_{\text{VII-14}}$ sa vyberie zo skupiny skladajúcej sa z alkylu, alkenylu, alkynylu, arylu, heteroarylu a heterocyklylu;

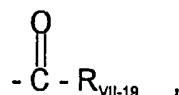


kde $\text{R}_{\text{VII-15b}}$ sa vyberie zo skupiny skladajúcej sa z hydroxyly, vodíka, halogénu, skupiny alkyltio, alkenyltio, alkinyltio, aryltio, heteroaryltio, heterocyklyltio, alkoxy, alkénoxy, alkínoxy, aryloxy, heteroaryloxy, heterocyklyloxy, aroyloxy a alkylsulfonyloxy

a $\text{R}_{\text{VII-16b}}$ sa vyberie zo skupiny skladajúcej sa z alkylu, alkenylu, alkinylu, arylu, heteroarylu, heterocyklylu, skupiny arylalkoxy a trialkylsilyloxy;



kde $\text{R}_{\text{VII-17}}$ a $\text{R}_{\text{VII-18}}$ sa nezávisle vyberú zo skupiny skladajúcej sa z alkylu, cykloalkylu, alkenylu, alkinylu, arylu, heteroarylu a heterocyklylu;



kde $\text{R}_{\text{VII-19}}$ sa vyberie zo skupiny skladajúcej sa z alkylu, cykloalkylu, alkenylu, alkinylu, arylu, heteroarylu, heterocyklylu, skupiny $-\text{SR}_{\text{VII-20}}$, $-\text{OR}_{\text{VII-21}}$ a $-\text{R}_{\text{VII-22}}\text{CO}_2\text{R}_{\text{VII-23}}$, kde

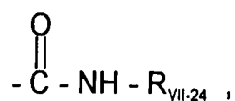
$\text{R}_{\text{VII-20}}$ sa vyberie zo skupiny skladajúcej sa z alkylu, alkenylu, alkinylu, arylu, heteroarylu, heterocyklylu, aminoalkylu, aminoalkenylu, aminoalkinylu, aminoarylu, aminoheteroarylu, aminoheterocyklylu, skupiny alkylheteroarylamino, arylheteroarylamino,

$\text{R}_{\text{VII-21}}$ sa vyberie zo skupiny skladajúcej sa z alkylu,

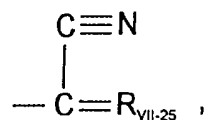
alkenylu, alkynylu, arylu, heteroarylu a heterocyklylu,

R_{VII-22} sa vyberie zo skupiny skladajúcej sa z alkylénu alebo arylénu a

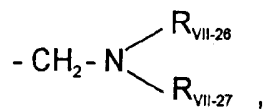
R_{VII-23} sa vyberie zo skupiny skladajúcej sa z alkylu, alkenylu, alkynylu, arylu, heteroarylu a heterocyklylu;



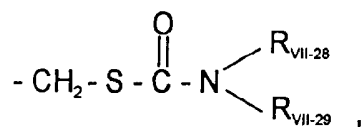
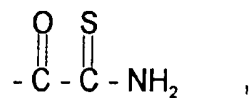
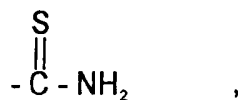
kde R_{VII-24} sa vyberie zo skupiny skladajúcej sa z vodíka, alkylu, cykloalkylu, alkenylu, alkynylu, arylu, heteroarylu, heterocyklylu, aralkylu, aralkenylu a aralkynylu;



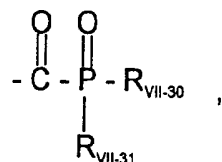
kde R_{VII-25} je heterocyklylidenyl;



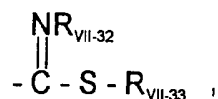
kde R_{VII-26} a R_{VII-27} sa nezávisle vyberú zo skupiny skladajúcej sa z vodíka, alkylu, cykloalkylu, alkenylu, alkynylu, arylu, heteroarylu a heterocyklylu;



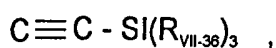
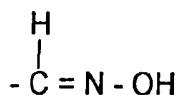
kde R_{VII-28} a R_{VII-29} sa nezávisle vyberú zo skupiny skladajúcej sa z vodíka, alkylu, cykloalkylu, alkenylu, alkinylu, arylu, heteroarylu a heterocyklylu;



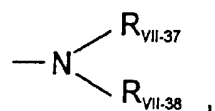
kde R_{VII-30} a R_{VII-31} sú nezávisle alkoxy, alkénoxy, alkínoxy, aryloxy, heteroaryloxy a heterocyklyloxy; a



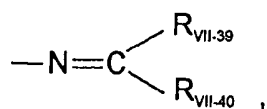
kde R_{VII-32} a R_{VII-33} sa nezávisle vyberú zo skupiny skladajúcej sa z vodíka, alkylu, cykloalkylu, alkenylu, alkinylu, arylu, heteroarylu a heterocyklylu;



kde R_{VII-36} sa vyberie zo skupiny skladajúcej sa z alkylu, alkenylu, arylu, heteroarylu a heterocyklylu;



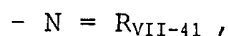
kde R_{VII-37} a R_{VII-38} sa nezávisle vyberú zo skupiny skladajúcej sa z vodíka, alkylu, cykloalkylu, alkenylu, alkinylu, arylu, heteroarylu a heterocyklylu;



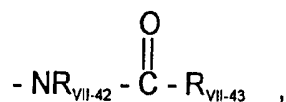
kde R_{VII-39} sa vyberie zo skupiny skladajúcej sa z vodíka, skupiny alkoxy, alkénoxy, alkínoxy, aryloxy, hetero-

aryloxy, heterocyklyloxy, alkyltio, alkenyltio, alkinyltio, aryltio, heteroaryltio a heterocyklyltio

a R_{VII-40} sa vyberie zo skupiny skladajúcej sa z haloalkylu, haloalkenylu, haloalkinylu, haloarylu, haloheteroarylu, haloheterocyklylu, cykloalkylu, cykloalkenylu, skupiny heterocyklylalkoxy, heterocyklylalkén-oxy, heterocyklylalkinoxy, alkyltio, alkenyltio, alkinyltio, aryltio, heteroaryltio a heterocyklyltio;

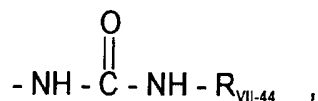


kde R_{VII-41} je heterocyklylidenyl;

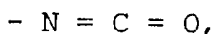
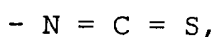
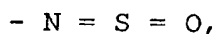


kde R_{VII-42} sa vyberie zo skupiny skladajúcej sa z vodíka, alkylu, alkenylu, alkinylu, arylu, heteroarylu a heterocyklylu

a R_{VII-43} sa vyberie zo skupiny skladajúcej sa z vodíka, alkylu, alkenylu, alkinylu, arylu, heteroarylu, heterocyklylu, cykloalkylu, cykloalkenylu, haloalkylu, haloalkenylu, haloalkinylu, haloarylu, haloheteroarylu a haloheterocyklylu;

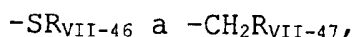


kde R_{VII-44} sa vyberie zo skupiny skladajúcej sa z vodíka, alkylu, cykloalkylu, alkenylu, alkinylu, arylu, heteroarylu a heterocyklylu;



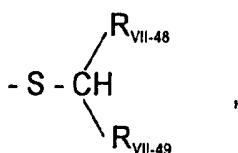
kde R_{VII-45} sa vyberie zo skupiny skladajúcej sa z vodíka,

alkylu, alkenylu, alkinylu, arylu, heteroarylu, heterocyklylu, haloalkylu, haloalkenylu, haloalkinylu, haloarylu, haloheteroarylu, haloheterocyklylu, cykloalkylalkylu, cykloalkenylalkylu, aralkylu, heteroarylalkylu, heterocyklylalkylu, cykloalkylalkenylu, cykloalkenylalkenylu, aralkenylu, heteroarylalkenylu, heterocyklylalkenylu, alkyltioalkylu, alkenyltioalkylu, alkinyltioalkylu, aryltioalkylu, heteroaryltioalkylu, heterocyklyltioalkylu, alkyltioalkenylu, alkenyltioalkenylu, alkinyltioalkenylu, aryltioalkenylu, heteroaryltioalkenylu, heterocyklyltioalkenylu, aminokarbonylalkylu, aminokarbonylalkenylu, aminokarbonylalkinylu, aminokarbonylarylu, aminokarbonylheteroarylu a aminokarbonylheterocyklylu;



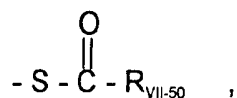
kde $\text{R}_{\text{VII-46}}$ sa vyberie zo skupiny skladajúcej sa z alkylu, alkenylu, alkinylu, arylu, heteroarylu a heterocyklylu

a $\text{R}_{\text{VII-47}}$ sa vyberie zo skupiny skladajúcej sa z vodíka, alkylu, alkenylu, alkinylu, arylu, heteroarylu a heterocyklylu; a

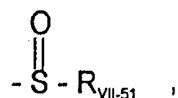


kde $\text{R}_{\text{VII-48}}$ sa vyberie zo skupiny skladajúcej sa z vodíka, alkylu, cykloalkylu, alkenylu, alkinylu, arylu, heteroarylu a heterocyklylu

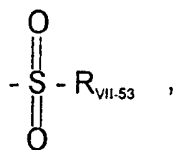
a $\text{R}_{\text{VII-49}}$ sa vyberie zo skupiny skladajúcej sa zo skupiny alkoxy, alkénoxy, alkínoxy, aryloxy, heteroaryloxy, heterocyklyloxy, haloalkyl, haloalkenyl, haloalkinyl, haloaryl, haloheteroaryl a haloheterocyklyl;



kde R_{VII-50} sa vyberie zo skupiny skladajúcej sa z vodíka, alkylu, cykloalkylu, alkenylu, alkinylu, arylu, heteroarylu, heterocyklylu, skupiny alkoxy, alkénoxy, alkínoxy, aryloxy, heteroaryloxy a heterocyklyloxy;



kde R_{VII-51} sa vyberie zo skupiny skladajúcej sa z alkylu, alkenylu, alkinylu, arylu, heteroarylu, heterocyklylu, haloalkylu, haloalkenylu, haloalkinylu, haloarylu, halo-heteroarylu a haloheterocyklylu; a

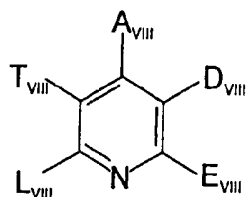


kde R_{VII-53} sa vyberie zo skupiny skladajúcej sa z alkylu, alkenylu, alkinylu, arylu, heteroarylu a heterocyklylu,

s výhradou, že keď sa R_{VII-5} vyberie zo skupiny skladajúcej sa z heterocyklylalkylu a heterocyklylalkenylu, je heterocyklylová skupina odpovedajúceho heterocyklylalkylu alebo heterocyklylalkenylu iná ako δ -laktón

a s výhradou, že keď R_{VII-4} je aryl, heteroaryl alebo heterocyklyl a jeden z R_{VII-2} a R_{VII-6} je trifluórmetyl, potom ten druhý z R_{VII-2} a R_{VII-6} je difluórmetyl.

(8) zo substituovaného pyridínu so vzorcom VIII:



Vzorec VIII

alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli, enantioméru
alebo stereoizoméru,

kde

A_{viii} znamená aryl so šiestymi až desiatymi atómami uhlíka, ktorý je voliteľne až trojnásobne substituovaný, rovnako alebo rozdielne, pomocou halogénu, skupiny hydroxy, trifluórmetyl, trifluórmetoxy alebo nerozvetveného či rozvetveného alkylu, acylu alebo alkoxy, z ktorých každý obsahuje až sedem atómov uhlíka, alebo pomocou skupiny podľa vzorca



R_{viii-1} a R_{viii-2} sú rovnaké alebo rozdielne a označujú vodík, fenyl alebo nerozvetvený či rozvetvený alkyl až so šiestymi atómami uhlíka,

D_{viii} znamená nerozvetvený či rozvetvený alkyl až s ôsmymi atómami uhlíka, ktorý je substituovaný skupinou hydroxy,

E_{viii} a L_{viii} sú buď rovnaké alebo rozdielne a znamenajú nerozvetvený či rozvetvený alkyl až s ôsmymi atómami uhlíka, ktorý je voliteľne substituovaný cykloalkylom s tromi až ôsmymi atómami uhlíka, alebo znamenajú cykloalkyl s tromi až ôsmymi atómami uhlíka, alebo

E_{viii} má vyššie zmienený význam

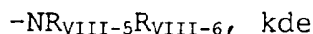
a L_{viii} v tomto prípade znamená aryl so šiestymi až desiatymi atómami uhlíka, ktorý je voliteľne až trojnásobne substituovaný, rovnako alebo rozdielne, pomocou halogénu,

skupiny hydroxy, trifluórmetyl, trifluórmetyoxy alebo pomocou nerozvetveného či rozvetveného alkylu, acylu alebo alkoxy, z ktorých každý obsahuje až sedem atómov uhlíka alebo pomocou skupiny podľa vzorca



R_{VIII-3} a R_{VIII-4} sú rovnaké alebo rozdielne a majú rovnaký význam, ako vyššie uvedené skupiny R_{VIII-1} a R_{VIII-2} , alebo

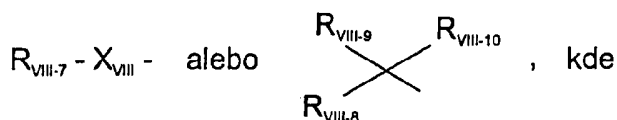
E_{VIII} znamená nerozvetvený či rozvetvený alkyl až s ôsmymi atómami uhlíka alebo znamená aryl so šiestymi až desiatymi atómami uhlíka, ktorý je voliteľne až trojnásobne substituovaný, rovnako alebo rozdielne, pomocou halogénu, skupiny hydroxy, trifluórmetyl, trifluórmetyoxy alebo pomocou nerozvetveného či rozvetveného alkylu, acylu alebo alkoxy, kde každý obsahuje až sedem atómov uhlíka alebo pomocou skupiny podľa vzorca



R_{VIII-5} a R_{VIII-6} sú rovnaké alebo rozdielne a majú rovnaký význam, ako vyššie uvedené skupiny R_{VIII-1} a R_{VIII-2} ,

a L_{VIII} v tomto prípade znamená nerozvetvenú či rozvetvenú skupinu alkoxy až s ôsmymi atómami uhlíka alebo skupinu cykloalkoxy s tromi až ôsmymi atómami uhlíka,

T_{VIII} znamená skupinu so vzorcom



R_{VIII-7} a R_{VIII-8} sú rovnaké alebo rozdielne a označujú cykloalkyl s tromi až ôsmymi atómami uhlíka alebo aryl so šiestymi až desiatymi atómy uhlíka alebo označujú päťčlennú až sedemčlennú aromatickú, voliteľne benzo-kondenzovanú, heterocyklickú zlúčeninu až s tromi heteroatómami zo skupiny siera, dusík a/alebo kyslík, ktorá

je voliteľne až trojnásobne substituovaná, rovnako alebo rozdielne, pomocou skupiny trifluórmetyl, trifluórmetoxy, halo, hydroxy, karbonyl, pomocou nerozvetveného či rozvetveného alkylu, acylu, skupiny alkoxy alebo alkoxykarbonyl, každá až so šiestymi atómami uhlíka, alebo pomocou skupiny fenyl, fenyloxy alebo tiofenyl, ktoré môžu byť zase substituované halogénom, trifluórmetylom alebo trifluórmetoxylom a/alebo sú kruhy substituované skupinou so vzorcom



$R_{VIII-11}$ a $R_{VIII-12}$ sú rovnaké alebo rozdielne a majú rovnaký význam, ako vyššie uvedené skupiny R_{VIII-1} a R_{VIII-2} ,

X_{VIII} označuje nerozvetvený alebo rozvetvený alkylový alebo alkenylový reťazec, každý s dvomi až desiatymi atómami uhlíka, ktorý je voliteľne až dvakrát substituovaný skupinou hydroxy,

R_{VIII-9} označuje vodík

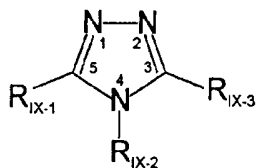
a $R_{VIII-10}$ označuje vodík, halogén, skupinu azido, trifluórmetyl, hydroxy, merkapto, trifluórmetoxy, nerozvetvenú či rozvetvenú skupinu alkoxy až s piatymi atómami uhlíka alebo skupinu so vzorcom



$R_{VIII-13}$ a $R_{VIII-14}$ sú rovnaké alebo rozdielne a majú rovnaký význam, ako vyššie uvedené skupiny R_{VIII-1} a R_{VIII-2} , alebo

R_{VIII-9} a $R_{VIII-10}$ spoločne s atómom uhlíka vytvárajú karbonylovú skupinu;

(9) zo substituovaného 1,2,4-triazolu so vzorcom IX:



Vzorec IX

alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli či tautoméru,

kde R_{IX-1} sa vyberie z vyššieho alkylu, vyššieho alkenylu, vyššieho alkynylu, arylu, aralkylu, aryloxyalkylu, alkoxyalkylu, alkyltioalkylu, aryltioalkylu a cykloalkylalkylu,

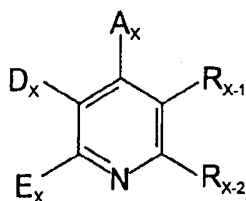
kde R_{IX-2} sa vyberie z arylu, heteroarylu, cykloalkylu a cykloalkenylu, kde

R_{IX-2} sa v pozícii vhodnej pre substitúciu voliteľne substituuje jednou alebo viacerými skupinami nezávisle vybranými z alkylu, haloalkylu, skupiny alkyltio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, alkoxy, halo, aryloxy, aralkyloxy, aryl, aralkyl, aminosulfonyl, amino, monoalkylamino a dialkylamino

a kde R_{IX-3} sa vyberie zo skupiny hydrido, -SH a halo,

v výhradou, že R_{IX-2} nemôže byť fenyl alebo 4-metylfenyl, keď R_{IX-1} je vyšší alkyl a keď R_{IX-3} je -SH;

(10) z heterotetrahydrochinolínu so vzorcom X:



Vzorec X

a farmaceuticky prijateľnej soli, enantioméru či stereoizoméru alebo *N*-oxidu uvedenej zlúčeniny,

kde

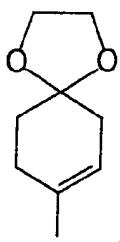
A_x zastupuje cykloalkyl s tromi až ôsmymi atómmi uhlíka alebo päťčlenný až sedemčlenný nasýtený, čiastočne nasýtený alebo nenasýtený, voliteľne benzo-kondenzovaný heterocyklický kruh obsahujúci až do troch heteroatómov zo skupiny zahrnujúcej síru, dusík a/alebo kyslík, ktorý v prípade nasýteného heterocyklického kruhu sa viaže na dusíkovú funkčnú skupinu, voliteľne ju premostuje, a v ktorom vyššie uvedené aromatické systémy sú až päťnásobne voliteľne substituované rovnakými alebo rozličnými substituentmi vo forme halogénu, skupiny nitro, hydroxy, trifluórmetyl, trifluórmetoxy alebo nerozvetveného či rozvetveného alkylu, acylu, hydroxyalkylu alebo alkoxy, z ktorých každý obsahuje až sedem atómov uhlíka alebo vo forme skupiny podľa vzorca $-NR_{x-3}R_{x-4}$,

kde

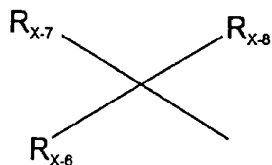
R_{x-3} a R_{x-4} sú rovnaké alebo rozdielne a označujú vodík, fenyl alebo nerozvetvený či rozvetvený alkyl až so šiestymi atómmi uhlíka,

alebo

A_x zastupuje skupinu so vzorcom



D_x zastupuje aryl so šiestymi až desiatymi atómmi uhlíka, ktorý je voliteľne substituovaný fenylom, skupinou nitro, halo, trifluórmetyl alebo trifluórmetoxy alebo zastupuje skupinu podľa vzorca $R_{x-5}-L_x-$,



alebo $R_{x-9}-T_x-V_x-X_x-$, kde

R_{x-5} , R_{x-6} a R_{x-9} vzájomne nezávisle označujú cykloalkyl s tromi až šiestymi atómami uhlíka alebo aryl so šiestymi až desiatymi atómami uhlíka alebo päťčlenný až sedemčlenný aromatický, voliteľne benzo-kondenzovaný, nasýtený či nenasýtený, mono-, bi- alebo tricyklický heterocyklický kruh obsahujúci až do štyroch heteroatómov zo skupiny skladajúcej sa zo síry, dusíka a/alebo kyslíka, kde sú kruhy voliteľne substituované, v prípade aromatických kruhov obsahujúcich dusík s využitím dusíkovej funkcie, až piatymi rovnakými alebo rozdielnymi substituentmi vo forme halogénu, trifluórmetylu, skupiny nitro, hydroxy, kyano, karbonyl, trifluórmetoxy, nerozvetveného alebo rozvetveného acylu, alkylu, skupiny alkyltio, alkylalkoxy, alkoxy alebo alkoxykarbonyl, z ktorých každá obsahuje až šesť atómov uhlíka, vo forme arylu alebo arylu substituovaného trifluórmetylom, z ktorých každý má šesť až desať atómov uhlíka, alebo vo forme voliteľne benzo-kondenzovaného aromatického päťčlenného až sedemčlenného heterocyklického kruhu až s tromi heteroatómami zo skupiny skladajúcej sa zo síry, dusíka a/alebo kyslíka, a/alebo substituovaný skupinou so vzorcom $-OR_{x-10}$, $-SR_{x-11}$, $-SO_2R_{x-12}$ alebo $-NR_{x-13}R_{x-14}$,

kde

R_{x-10} , R_{x-11} a R_{x-12} vzájomne nezávisle označujú aryl so šiestymi až desiatymi atómami uhlíka, ktorý je opäť substituovaný až dvomi rovnakými alebo rozdielnymi substituentmi vo forme fenylu, halogénu alebo nerozvetveného či rozvetveného alkylu až so šiestymi atómami

uhlíka,

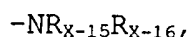
R_{X-13} a R_{X-14} sú rovnaké alebo rozdielne a majú vyššie uvedený význam R_{X-3} a R_{X-4} alebo

R_{X-5} a/alebo R_{X-6} označujú skupinu podľa vzorca



R_{X-7} označuje vodík alebo halogén

a R_{X-8} označuje vodík, halogén, skupinu azido, trifluórmetyl, hydroxy, trifluórmetoxy, nerozvetvenú alebo rozvetvenú skupinu alkoxy alebo alkyl až so šiestymi atómami uhlíka alebo skupinu podľa vzorca



kde

R_{X-15} a R_{X-16} sú rovnaké alebo rozdielne a majú vyššie uvedený význam R_{X-3} a R_{X-4}

alebo

R_{X-7} a R_{X-8} spoločne vytvárajú skupinu so vzorcom $=O$ alebo $=NR_{X-17}$,

kde

R_{X-17} označuje vodík alebo nerozvetvený či rozvetvený alkyl, alkoxy alebo acyl až so šiestymi atómami uhlíka,

L_X označuje nerozvetvený alebo rozvetvený alkylénový alebo alkenylénový reťazec až s ôsmymi atómami uhlíka, ktoré sú voliteľne substituované až dvomi skupinami hydroxy,

T_X a X_X sú rovnaké alebo rozdielne a označujú nerozvetvený či rozvetvený alkylénový reťazec až s ôsmymi atómami uhlíka alebo

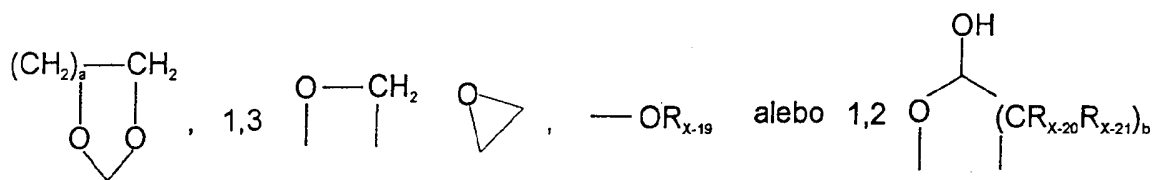
T_x alebo X_x označuje väzbu,

V_x zastupuje atóm kyslíka alebo síry alebo skupinu $-NR_{x-18}$, kde

R_{x-18} označuje vodík alebo nerozvetvený či rozvetvený alkyl až so šiestymi atómami uhlíka alebo fenyl,

E_x zastupuje cykloalkyl s tromi až ôsmymi atómami uhlíka alebo nerozvetvený či rozvetvený alkyl až s ôsmymi atómami uhlíka, ktorý je voliteľne substituovaný cykloalkylom s tromi až ôsmymi atómami uhlíka alebo hydroxylom alebo zastupuje fenyl, ktorý je voliteľne substituovaný halogénom alebo trifluórmetylom,

R_{x-1} a R_{x-2} spoločne vytvárajú nerozvetvený alebo rozvetvený alkylénový reťazec až so siedmymi atómami uhlíka, ktorý musí byť substituovaný karbonylovú skupinou a/alebo skupinou so vzorcom



kde a a b sú rovnaké alebo rozdielne a označujú číslo rovnajúce sa 1, 2 alebo 3,

R_{x-19} označuje vodík, cykloalkyl s tromi až siedmymi atómami uhlíka, nerozvetvený či rozvetvený silylalkyl až s ôsmymi atómami uhlíka alebo nerozvetvený či rozvetvený alkyl až s ôsmymi atómami uhlíka, ktoré sú voliteľne substituované hydroxylom, nerozvetvenou alebo rozvetvenou skupinou alkoxy až so šiestymi atómami uhlíka alebo fenylom, ktorý by mohol byť zase substituovaný halogénom, skupinou nitro, trifluórmetyl, trifluórmetoxy alebo fenylom či tetrazolom substituovaným fenylom, a alkylom voliteľne substituovaným skupinou so vzorcom $-OR_{x-22}$, kde

R_x-22 označuje nerozvetvený alebo rozvetvený acyl až so štyrmi atómmi uhlíka alebo benzyl,

alebo

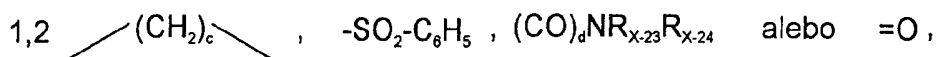
R_x-19 označuje nerozvetvený či rozvetvený acyl až s dvadsiatymi atómmi uhlíka alebo benzoyl, ktorý je voliteľne substituovaný halogénom, trifluórmetylom, skupinou nitro alebo trifluórmetoxy alebo označuje nerozvetvenú či rozvetvenú skupinu fluóracyl až s ôsmymi atómmi uhlíka a deviatymi atómmi fluóru,

R_x-20 a R_x-21 sú rovnaké alebo rozdielne a označujú vodík, fenyl alebo nerozvetvený či rozvetvený alkyl až so šiestymi atómmi uhlíka

alebo

R_x-20 a R_x-21 spoločne vytvárajú trojčlenný až šesťčlenný karbocyklický kruh a vytvorené karbocyklické kruhy sú voliteľne substituované, voliteľne tiež zdvojene, až so šiestymi rovnakými alebo rozdielnymi substituentmi vo forme trifluórmetylu, skupiny hydroxy, nitril, halo, karboxyl, nitro, azido, kyano, cykloalkyl alebo cykloalkoxy, každá s tromi až siedmymi atómmi uhlíka, pomocou nerozvetvenej či rozvetvenej skupiny alkoxykarbonyl, alkoxy alebo alkyltio, každá až so šiestymi atómmi uhlíka alebo pomocou nerozvetveného či rozvetveného alkylu až so šiestymi atómmi uhlíka, ktorý je zase substituovaný až dvomi rovnakými alebo rozdielnymi substituentmi pomocou skupiny hydroxy, benzyloxy, trifluórmetyl, benzoyl, nerozvetvenej či rozvetvenej skupiny alkoxy, oxyacyl alebo karbonyl, každá až so štyrmi atómmi uhlíka a/alebo fenylu, ktorý môže byť opäť substituovaný halogénom, trifluórmetylom alebo skupinou trifluórmetoxy a/alebo vytvorené karbocyklické kruhy sa voliteľne substituujú, tiež zdvojene, až piatymi rovnakými alebo rozdielnymi substituentmi vo forme fenylu, benzoylu,

tiofenylu alebo sulfonylbenzylu, ktoré sa zase voliteľne substituujú halogénom, trifluórmetylom, skupinou trifluórmetoxy alebo nitro a/alebo sa voliteľne substituujú skupinou so vzorcom

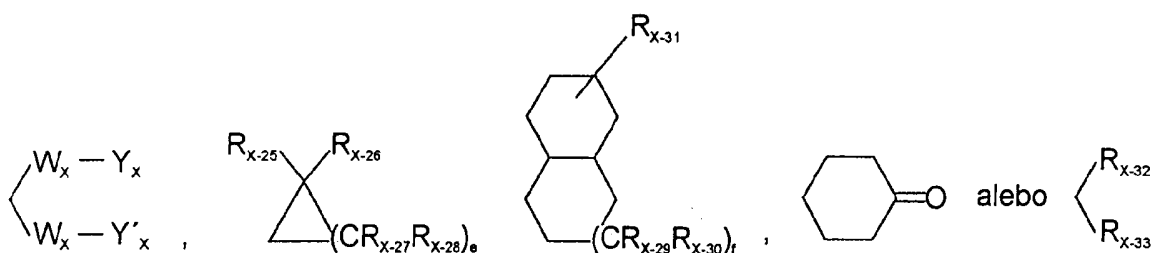


kde

c označuje číslo rovnajúce sa 1, 2, 3 alebo 4,

d označuje číslo rovnajúce sa 0 alebo 1,

R_{X-23} a R_{X-24} sú rovnaké alebo rozdielne a označujú vodík, cykloalkyl s tromi až šiestymi atómami uhlíka, nerozvetvený či rozvetvený alkyl až so šiestymi atómami uhlíka, benzyl alebo fenyl, ktorý sa voliteľne substituuje až dvomi rovnakými alebo rozdielnymi substituentmi pomocou halogénu, trifluórmetylu, skupiny kyano, fenyl alebo nitro a/alebo vytvorené karbocyklické kruhy sa voliteľne substituujú spiro-viazanou skupinou so vzorcom



kde

W_x označuje buď atóm kyslíka alebo síry,

Y_x a Y'_x spolu vytvárajú dvojčlenný až šesťčlenný nerozvetvený či rozvetvený alkylénový reťazec,

e označuje číslo rovnajúce sa 1, 2, 3, 4, 5, 6 alebo 7,

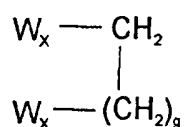
f označuje číslo rovnajúce sa 1 alebo 2,

R_{X-25} , R_{X-26} , R_{X-27} , R_{X-28} , R_{X-29} , R_{X-30} a R_{X-31} sú rovnaké alebo rozdielne a označujú vodík, trifluórmetyl, fenyl, halogén

alebo nerozvetvený či rozvetvený alkyl alebo alkoxy, každý až so šiestymi atómami uhlíka alebo

dvojica R_{X-25} a R_{X-26} alebo R_{X-27} a R_{X-28} spoločne tvorí nerozvetvený či rozvetvený alkylový reťazec až so šiestymi atómami uhlíka alebo

dvojica R_{X-25} a R_{X-26} alebo R_{X-27} a R_{X-28} každá spoločne vytvára skupinu so vzorcom



kde

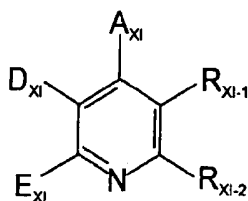
W_x má vyššie uvedený význam,

g označuje číslo rovnajúce sa 1, 2, 3, 4, 5, 6 alebo 7,

R_{X-32} a R_{X-33} spoločne vytvárajú trojčlenný až sedemčlenný heterocyklus, ktorý obsahuje atóm kyslíka alebo síry alebo skupinu so vzorcom $-SO$, $-SO_2$ alebo $-NR_{X-34}$, kde

R_{X-34} označuje vodík, fenyl, benzyl alebo nerozvetvený či rozvetvený alkyl až so štyrmi atómami uhlíka;

(11) zo substituovaného tetrahydronaftalénu alebo analogickej zlúčeniny so vzorcom XI:



Vzorec XI

alebo jej stereoizoméru, stereoizomérnej zmesi či soli, kde

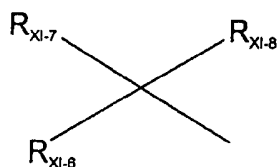
A_{XI} znamená cykloalkyl s tromi až ôsmymi atómami uhlíka alebo znamená aryl so šiestymi až desiatymi atómami uhlíka

alebo znamená päťčlenný až sedemčlenný nasýtený, čiastočne nasýtený alebo nenasýtený, eventuálne benzo-kondenzovaný heterocyklický kruh až so štyrmi heteroatómami zo skupiny síra, dusík a/alebo kyslík, kde vyššie zmienené arylové a heterocyklické kruhové systémy sú až päťnásobne substituované, rovnako alebo rozdielne, skupinou kyano, halo, nitro, karboxy, hydroxy, trifluórmetyl, trifluórmetoxy alebo nerozvetvenou či rozvetvenou skupinou alkyl, acyl, hydroxyalkyl, alkyltio, alkoxykarbonyl, oxyalkoxykarbonyl alebo alkoxy, každá až so siedmymi atómami uhlíka alebo skupinou so vzorcom $-NR_{XI-3}R_{XI-4}$,

kde

R_{XI-3} a R_{XI-4} sú rovnaké alebo rozdielne a označujú vodík, fenyl alebo nerozvetvený či rozvetvený alkyl až so šiestymi atómami uhlíka,

D_{XI} znamená skupinu so vzorcom $R_{XI-5}-L_{XI}-$,



alebo $R_{XI-9}-T_{XI}-V_{XI}-X_{XI}-$, kde

R_{XI-5} , R_{XI-6} a R_{XI-9} vzájomne nezávisle označujú cykloalkyl s tromi až šiestymi atómami uhlíka alebo označujú aryl so šiestymi až desiatymi atómami uhlíka alebo označujú päťčlenný až sedemčlenný aromatický, eventuálne benzo-kondenzovaný, nasýtený či nenasýtený, mono-, bi- alebo tricyklický heterocyklus až so štyrmi heteroatómami zo skupiny síra, dusík a/alebo kyslík, kde sa kruhy eventuálne rovnako alebo rozdielne substituujú, v prípade kruhov obsahujúcich dusík tiež na dusíkovej funkčnej skupine, až päťnásobne pomocou halogénu, trifluórmetylu, skupiny nitro, hydroxy, kyano, karboxy, trifluórmetoxy, nerozvetveného alebo rozvetveného acylu, alkylu, skupiny

alkyltio, alkylalkoxy, alkoxy alebo alkoxykarbonyl, každá až so šiestymi atómmi uhlíka, pomocou arylu alebo arylu substituovaného trifluórmetylom, každý so šiestymi až desiatymi atómmi uhlíka, alebo pomocou eventuálne benzo-kondenzovaného aromatického päťčlenného až sedemčlenného heterocyklického kruhu až s tromi heteroatómmi zo skupiny síra, dusík a/alebo kyslík, a/alebo sú substituované skupinou so vzorcom $-OR_{XI-10}$, $-SR_{XI-11}$, $-SO_2R_{XI-12}$ alebo $-NR_{XI-13}R_{XI-14}$,

kde

R_{XI-10} , R_{XI-11} a R_{XI-12} na sebe vzájomne nezávisle označujú aryl so šiestymi až desiatymi atómmi uhlíka, ktorý samotný sa substituuje až dvomi rovnakými alebo rozličnými substituentmi pomocou fenylu, halogénu alebo nerozvetveného či rozvetveného alkylu až so šiestymi atómmi uhlíka,

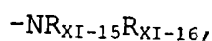
R_{XI-13} a R_{XI-14} sú rovnaké alebo rozdielne a majú vyššie uvedený význam pre R_{XI-3} a R_{XI-4} alebo

R_{XI-5} a/alebo R_{XI-6} označujú skupinu so vzorcom



R_{XI-7} označuje vodík, halogén alebo metyl

a R_{XI-8} označuje vodík, halogén, skupinu azido, trifluórmetyl, hydroxy, trifluórmetoxy, nerozvetvenú alebo rozvetvenú skupinu alkoxy alebo alkyl až so šiestymi atómmi uhlíka alebo skupinu so vzorcom



kde

R_{XI-15} a R_{XI-16} sú rovnaké alebo rozdielne a majú význam uvedený vyššie pre R_{XI-3} a R_{XI-4} ,

alebo

R_{XI-7} a R_{XI-8} spoločne vytvárajú skupinu so vzorcom $=O$ alebo $=NR_{XI-17}$,

kde

R_{XI-17} označuje vodík alebo nerozvetvený či rozvetvený alkyl, alkoxyľ alebo acyl, každý až so šiestymi atómmi uhlíka,

L_{XI} označuje nerozvetvený alebo rozvetvený alkylénový alebo alkenylénový reťazec, každý až s ôsmymi atómmi uhlíka, ktorý sa eventuálne substituue až dvojnásobne skupinou hydroxy,

T_{XI} a X_{XI} sú rovnaké alebo rozdielne a označujú nerozvetvený či rozvetvený alkylénový reťazec až s ôsmymi atómmi uhlíka

alebo

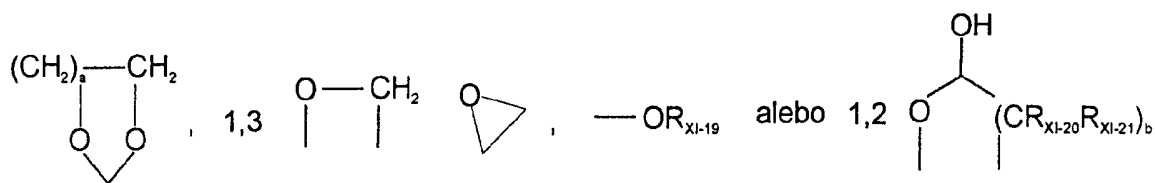
T_{XI} a X_{XI} označujú väzbu,

V_{XI} znamená atóm kyslíka alebo síry alebo skupinu $-NR_{XI-18}$,
kde

R_{XI-18} označuje vodík alebo nerozvetvený či rozvetvený alkyl až so šiestymi atómmi uhlíka alebo fenyl,

E_{XI} znamená cykloalkyl s tromi až ôsmymi atómmi uhlíka alebo znamená nerozvetvený či rozvetvený alkyl až s ôsmymi atómmi uhlíka, ktorý sa eventuálne substituue cykloalkylom s tromi až ôsmymi atómmi uhlíka alebo hydroxylom alebo znamená fenyl, ktorý sa eventuálne substituue halogénom alebo trifluórmetylom,

R_{XI-1} a R_{XI-2} spoločne vytvárajú nerozvetvený alebo rozvetvený alkylénový reťazec až so siedmymi atómmi uhlíka, ktorý sa musí substituovať karbonylovú skupinou a/alebo skupinou so vzorcom



kde

a a b sú rovnaké alebo rozdielne a označujú číslo 1, 2 alebo 3,

R_{XI-19} označuje atóm vodíka, cykloalkyl s tromi až siedmymi atómami uhlíka, nerozvetvený či rozvetvený silylalkyl až s ôsmymi atómami uhlíka alebo nerozvetvený či rozvetvený alkyl až s ôsmymi atómami uhlíka, ktorý sa eventuálne substituuje hydroxylom, nerozvetvenou alebo rozvetvenou skupinou alkoxy až so šiestymi atómami uhlíka alebo fenylom, ktorý samotný sa môže substituovať halogénom, skupinou nitro, trifluórmetyl, trifluórmetoxy alebo fenylom substituovaným fenylom alebo tetrazolom, a alkyl sa eventuálne substituuje skupinou so vzorcom $-OR_{XI-22}$, kde

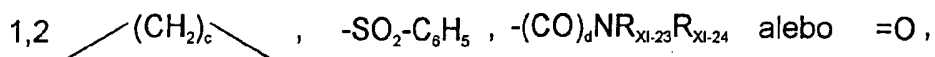
R_{XI-22} označuje nerozvetvený alebo rozvetvený acyl až so štyrmi atómami uhlíka alebo benzyl, alebo

R_{XI-19} označuje nerozvetvený či rozvetvený acyl až s dvadsiatymi atómami uhlíka alebo benzoyl, ktorý sa eventuálne substituuje halogénom, trifluórmetylom, skupinou nitro alebo trifluórmetoxy alebo označuje nerozvetvenú či rozvetvenú skupinu fluóracyl až s ôsmymi atómami uhlíka a deviatymi atómami fluóru,

R_{XI-20} a R_{XI-21} sú rovnaké alebo rozdielne a označujú vodík, fenyl alebo nerozvetvený či rozvetvený alkyl až so šiestymi atómami uhlíka alebo

R_{XI-20} a R_{XI-21} spoločne vytvárajú trojčlenný až šesťčlenný

karbocyklus a, eventuálne tiež zdvojene, alkylénový reťazec vytvorený pomocou R_{XI-1} a R_{XI-2} , ktorý sa eventuálne až šesťnásobne substituuje, rovnako alebo rozdielne, pomocou trifluórmetylu, skupiny hydroxy, nitril, halo, karboxy, nitro, azido, kyano, cykloalkyl alebo cykloalkyloxy, každá s tromi až siedmymi atómami uhlíka, pomocou nerozvetvenej či rozvetvenej skupiny alkoxykarbonyl, alkoxy alebo alkoxytio, každá až so šiestymi atómami uhlíka, alebo pomocou nerozvetveného či rozvetveného alkylu až so šiestymi atómami uhlíka, ktorý samotný sa až dvojnásobne substituuje, rovnako alebo rozdielne, skupinou hydroxy, benzyloxy, trifluórmetyl, benzoyl, nerozvetvenou či rozvetvenou skupinou alkoxy, oxyacyl alebo karboxy, každá až so štyrmi atómami uhlíka a/alebo fenylom, ktorý samotný sa môže substituovať halogénom, trifluórmetylom alebo skupinou trifluórmetoxy a/alebo alkylénový reťazec vytvorený pomocou R_{XI-1} a R_{XI-2} je substituovaný, tiež zdvojene, eventuálne až päťnásobne, rovnako alebo rozdielne, pomocou skupiny fenyl, benzoyl, tiofenyl alebo sulfobenzyl, ktoré samotné sa eventuálne substituujú halogénom, trifluórmetylom, skupinou trifluórmetoxy alebo nitro a/alebo alkylénový reťazec vytvorený pomocou R_{XI-1} a R_{XI-2} sa eventuálne substituuje skupinou so vzorcom



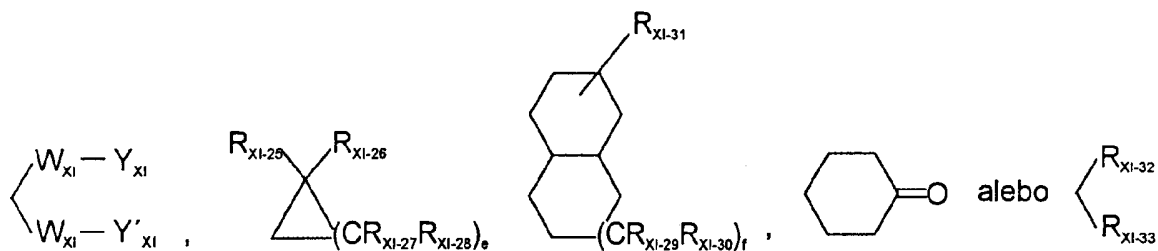
kde

c označuje číslo 1, 2, 3 alebo 4,

d označuje číslo 0 alebo 1,

R_{XI-23} a R_{XI-24} sú rovnaké alebo rozdielne a označujú vodík, cykloalkyl s tromi až šiestymi atómami uhlíka, nerozvetvený či rozvetvený alkyl až so šiestymi atómami uhlíka, benzyl alebo fenyl, ktorý je eventuálne až dvojnásobne

substituovaný, rovnako alebo rozdielne, pomocou halogénu, trifluórmetylu, skupiny kyano, fenyl alebo nitro a/alebo alkylénový reťazec vytvorený pomocou R_{XI-1} a R_{XI-2} sa eventuálne substituuje spiro-spojenou skupinou so vzorcom



kde

W_{XI} označuje buď atóm kyslíka alebo síry,

Y_{XI} a Y'_{XI} spolu vytvárajú dvojčlenný až šesťčlenný nerozvetvený či rozvetvený alkylénový reťazec,

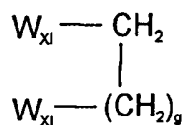
e označuje číslo 1, 2, 3, 4, 5, 6 alebo 7,

f označuje číslo 1 alebo 2,

R_{XI-25} , R_{XI-26} , R_{XI-27} , R_{XI-28} , R_{XI-29} , R_{XI-30} a R_{XI-31} sú rovnaké alebo rozdielne a označujú vodík, trifluórmetyl, fenyl, halogén alebo nerozvetvený či rozvetvený alkyl alebo alkoxyl, každý až so šiestymi atómami uhlíka, alebo

dvojica R_{XI-25} a R_{XI-26} alebo R_{XI-27} a R_{XI-28} spoločne vytvára nerozvetvený či rozvetvený alkylový reťazec až so šiestymi atómami uhlíka alebo

dvojica R_{XI-25} a R_{XI-26} alebo R_{XI-27} a R_{XI-28} spoločne tvorí skupinu so vzorcom



kde

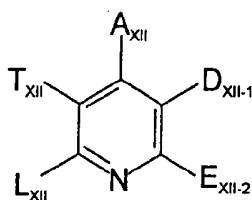
W_{XI} má vyššie uvedený význam,

g označuje číslo 1, 2, 3, 4, 5, 6 alebo 7,

R_{XI-32} a R_{XI-33} spoločne vytvárajú trojčlenný až sedemčlenný heterocyklus, ktorý obsahuje atóm kyslíka alebo síry alebo skupinu so vzorcom SO , SO_2 alebo $-NR_{XI-34}$, kde

R_{XI-34} označuje vodík, fenyl, benzyl alebo nerozvetvený či rozvetvený alkyl až so štyrmi atómami uhlíka;

(12) z 2-aryl-substituovaného pyridínu so vzorcom XII:



Vzorec XII

alebo farmaceuticky prijateľných solí, enantiomérov alebo stereoizomérov uvedených zlúčenín,

kde

A_{XII} a E_{XII} sú rovnaké alebo rozdielne a znamenajú aryl so šiestymi až desiatymi atómami uhlíka, ktorý sa eventuálne až päťnásobne substituuje, rovnako alebo rozdielne, pomocou halogénu, skupiny hydroxy, trifluórmetyl, trifluórmetoxy, nitro alebo pomocou nerozvetvenej či rozvetvenej skupiny alkyl, acyl, hydroxyalkyl alebo alkoxy, každá až so siedmymi atómami uhlíka alebo pomocou skupiny so vzorcom

$-NR_{XII-1}R_{XII-2}$, kde

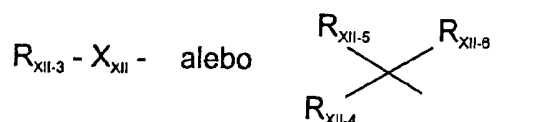
R_{XII-1} a R_{XII-2} sú rovnaké alebo rozdielne a znamenajú vodík, fenyl alebo nerozvetvený či rozvetvený alkyl až so šiestymi atómami uhlíka,

D_{XII} znamená nerozvetvený alebo rozvetvený alkyl až s ôsmymi atómami uhlíka, ktorý sa substituuje skupinou hydroxy,

L_{XII} znamená cykloalkyl s tromi až ôsmymi atómami uhlíka

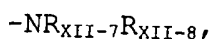
alebo nerozvetvený či rozvetvený alkyl až s ôsmymi atómmi uhlíka, ktorý sa eventuálne substituuje cykloalkylom s tromi až ôsmymi atómmi uhlíka alebo skupinou hydroxy,

T_{XII} znamená skupinu so vzorcom



kde

R_{XII-3} a R_{XII-4} sú rovnaké alebo rozdielne a znamenajú cykloalkyl s tromi až ôsmymi atómmi uhlíka alebo aryl so šiestymi až desiatymi atómmi uhlíka alebo znamenajú päťčlenný až sedemčlenný aromatický, eventuálne benzo-kondenzovaný, heterocyklus až s tromi heteroatómmi zo skupiny síra, dusík a/alebo kyslík, ktoré sa eventuálne, rovnako alebo rozdielne, až trojnásobne substituujú pomocou skupiny trifluórmetyl, trifluórmetoxy, halo, hydroxy, karboxy, nitro, pomocou nerozvetveného či rozvetveného alkylu, acylu, skupiny alkoxy alebo alkoxykarbonyl, každá až so šiestymi atómmi uhlíka, alebo pomocou skupiny fenyl, fenoxý alebo fenyltio, ktoré samotné sa môžu substituovať halogénom, trifluórmetylom alebo skupinou trifluórmetoxy, a/alebo kde sa kruhy eventuálne substituujú pomocou skupiny so vzorcom



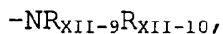
kde

R_{XII-7} a R_{XII-8} sú rovnaké alebo rozdielne a majú rovnaký význam, ako vyššie uvedené skupiny R_{XII-1} a R_{XII-2} ,

X_{XII} je nerozvetvený alebo rozvetvený alkylový alebo alkenylový reťazec, každý s dvomi až desiatymi atómmi uhlíka, eventuálne až dvojnásobne substituované skupinou hydroxy alebo halogénom,

R_{XII-5} znamená vodík

a R_{XII-6} znamená vodík, halogén, skupinu merkpto, azido, trifluórmetyl, hydroxy, trifluórmetoxy, nerozvetvenú či rozvetvenú skupinu alkoxy až s piatymi atómmi uhlíka alebo skupinu so vzorcom



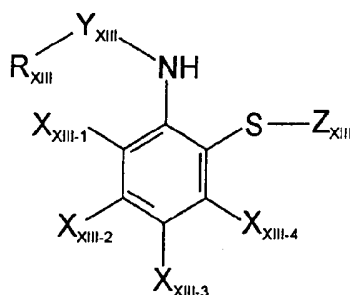
kde

R_{XII-9} a R_{XII-10} sú rovnaké alebo rozdielne a majú rovnaký význam, ako vyššie uvedené skupiny R_{XII-1} a R_{XII-2} ,

alebo

R_{XII-5} a R_{XII-6} spoločne s atómom uhlíka vytvárajú karbonylovú skupinu;

(13) zo zlúčenín so vzorcom XIII:



Vzorec XIII

alebo farmaceuticky prijateľnej soli, enantioméru, stereoizoméru, hydrátu alebo solvátu zmiených zlúčenín, kde

R_{XIII} je nerozvetvený alebo rozvetvený alkyl s jedným až desiatymi atómmi uhlíka, nerozvetvený alebo rozvetvený alkenyl s dvomi až desiatymi atómmi uhlíka, halogénovaný nižší alkyl s jedným až štyrmi atómmi uhlíka, cykloalkyl s tromi až desiatymi atómy uhlíka, ktorý sa môže substituovať, cykloalkenyl s piatymi až ôsmymi atómmi uhlíka, ktorý sa môže substituovať, cykloalkyl s tromi až desiatymi atómmi uhlíka spojený s alkylom s jedným až desiatymi atómmi uhlíka, ktorý sa môže substituovať, aryl,

ktorý sa môže substituovať, aralkyl, ktorý sa môže substituovať, alebo päťčlenná či šesťčlenná heterocyklická skupina obsahujúca jeden až tri atómy dusíka, atómy kyslíka alebo atómy síry, ktorá sa môže substituovať,

X_{XIII-1} , X_{XIII-2} , X_{XIII-3} , X_{XIII-4} môžu byť rovnaké alebo rozdielne a sú atóm vodíka, atóm halogénu, nižší alkyl s jedným až štyrmi atómami uhlíka, halogénovaný nižší alkyl s jedným až štyrmi atómami uhlíka, nižší alkoxy s jedným až štyrmi atómami uhlíka, skupina kyano, skupina nitro, acyl alebo aryl,

Y_{XIII} je $-CO-$ alebo $-SO_2-$

a Z_{XIII} je atóm vodíka alebo chrániaca skupina merkapto.

9. Kompozícia, ako sa definuje v nároku 8, vyznačujúca sa tým, že uvedený inhibítor CETP sa vyberie z:

etylesteru kyseliny [2R,4S] 4-[(3,5-dichlór-benzyl)-metoxykarbonyl-amino]-6,7-dimetoxy-2-metyl-3,4-dihydro-2H-chinolín-1-karboxylovej,

etylesteru kyseliny [2R,4S] 4-[(3,5-dinitro-benzyl)-metoxykarbonyl-amino]-6,7-dimetoxy-2-metyl-3,4-dihydro-2H-chinolín-1-karboxylovej,

etylesteru kyseliny [2R,4S] 4-[(2,6-pyridín-4-ylmetyl)-metoxykarbonyl-amino]-6,7-dimetoxy-2-metyl-3,4-dihydro-2H-chinolín-1-karboxylovej,

etylesteru kyseliny [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluórmetyl-benzyl)-metoxykarbonyl-amino]-6,7-dimetoxy-2-metyl-3,4-dihydro-2H-chinolín-1-karboxylovej,

etylesteru kyseliny [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluórmetyl-benzyl)-metoxykarbonyl-amino]-6-metoxy-2-metyl-3,4-dihydro-2H-chinolín-1-karboxylovej,

etylesteru kyseliny [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluórmetyl-benzyl)-metoxykarbonyl-amino]-7-metoxy-2-metyl-3,4-

dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej,
 izopropylesteru kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluór-
 metyl-benzyl)-metoxykarbonyl-amino]-6,7-dimetoxy-2-
 metyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej,
 etylesteru kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluórmetyl-
 benzyl)-etoxykarbonyl-amino]-6,7-dimetoxy-2-metyl-3,4-
 dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej,
 2,2,2-trifluór-etylesteru kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-
 trifluórmetyl-benzyl)-metoxykarbonyl-amino]-6,7-
 dimetoxy-2-metyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-
 karboxylovej,
 propylesteru kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluórmetyl-
 benzyl)-metoxykarbonyl-amino]-6,7-dimetoxy-2-metyl-
 3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej,
 terc-butylesteru kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluór-
 metyl-benzyl)-metoxykarbonyl-amino]-6,7-dimetoxy-2-
 metyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej,
 etylesteru kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluórmetyl-
 benzyl)-metoxykarbonyl-amino]-2-metyl-6-trifluór-
 metoxy-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej,
 metylesteru kyseliny [2*R*,4*S*] (3,5-bis-trifluórmetyl-
 benzyl)-(1-butyryl-6,7-dimetoxy-2-metyl-1,2,3,4-
 tetrahydro-chinolín-4-yl)-karbamovej,
 metylesteru kyseliny [2*R*,4*S*] (3,5-bis-trifluórmetyl-
 benzyl)-(1-butyl-6,7-dimetoxy-2-metyl-1,2,3,4-
 tetrahydro-chinolín-4-yl)-karbamovej,
 hydrochloridu metylesteru kyseliny [2*R*,4*S*] (3,5-bis-tri-
 fluórmetyl-benzyl)-[1-(2-etyl-butyl)-6,7-dimetoxy-2-
 metyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolín-4-yl]-karbamovej,
 etylesteru kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluórmetyl-
 benzyl)-metoxykarbonyl-amino]-2-metyl-7-trifluór-

- metyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej,
 etylesteru kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluórmetyl-
 benzyl)-metoxykarbonyl-amino]-7-chlór-2-metyl-3,4-
 dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej,
 etylesteru kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluórmetyl-
 benzyl)-metoxykarbonyl-amino]-6-chlór-2-metyl-3,4-
 dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej,
 etylesteru kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluórmetyl-
 benzyl)-metoxykarbonyl-amino]-2,6,7-trimetyl-3,4-
 dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej,
 etylesteru kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluórmetyl-
 benzyl)-metoxykarbonyl-amino]-6,7-dietyl-2-metyl-3,4-
 dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej,
 etylesteru kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluórmetyl-
 benzyl)-metoxykarbonyl-amino]-6-etyl-2-metyl-3,4-
 dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej,
 etylesteru kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluórmetyl-
 benzyl)-metoxykarbonyl-amino]-2-metyl-6-trifluór-
 metyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej,
 izopropylesteru kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluór-
 metyl-benzyl)-metoxykarbonyl-amino]-2-metyl-6-
 trifluórmetyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej,
 etylesteru kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluórmetyl-
 benzyl)-metoxykarbonyl-amino]-2-metyl-2,3,4,6,7,8-
 hexahydro-cyklopenta[*g*]chinolín-1-karboxylovej,
 etylesteru kyseliny [6*R*,8*S*] 8-[(3,5-bis-trifluórmetyl-
 benzyl)-metoxykarbonyl-amino]-6-metyl-3,6,7,8-
 tetrahydro-1*H*-2-tia-5-aza-cyklopenta[*b*]naftalén-5-
 karboxylovej,
 etylesteru kyseliny [6*R*,8*S*] 8-[(3,5-bis-trifluórmetyl-
 benzyl)-metoxykarbonyl-amino]-6-metyl-3,6,7,8-

tetrahydro-2*H*-furo[2,3-*g*]chinolín-5-karboxylovej,
 etylesteru kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluórmetyl-
 benzyl)-metoxykarbonyl-amino]-2-metyl-3,4,6,8-
 tetrahydro-2*H*-furo[2,3-*g*]chinolín-1-karboxylovej,
 propylesteru kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluórmetyl-
 benzyl)-metoxykarbonyl-amino]-2-metyl-3,4,6,7,8,9-
 hexahydro-2*H*-benzo[*g*]chinolín-1-karboxylovej,
 etylesteru kyseliny [7*R*,9*S*] 9-[(3,5-bis-trifluórmetyl-
 benzyl)-metoxykarbonyl-amino]-7-metyl-1,2,3,7,8,9-
 hexahydro-6-aza-cyklopenta[*a*]naftalén-6-karboxylovej,
 etylesteru kyseliny [6*S*,8*R*] 6-[(3,5-bis-trifluórmetyl-
 benzyl)-metoxykarbonyl-amino]-8-metyl-1,2,3,6,7,8-
 hexahydro-9-aza-cyklopenta[*a*]naftalén-9-karboxylovej,
 izopropylesteru kyseliny [2*S*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluór-
 metyl-benzyl)-metoxykarbonyl-amino]-2-izopropyl-6-
 trifluórmetyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej,
 izopropylesteru kyseliny [2*S*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluór-
 metyl-benzyl)-metoxykarbonyl-amino]-6-chlór-2-
 cyklopropyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej,
 izopropylesteru kyseliny [2*S*,4*S*] 2-cyklopropyl-4-[(3,5-
 dichlórbenzyl)-metoxykarbonyl-amino]-6-trifluór-metyl-
 3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej,
 terc-butylesteru kyseliny [2*S*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluór-
 metyl-benzyl)-metoxykarbonyl-amino]-2-cyklopropyl-6-
 trifluórmetyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej,
 izopropylesteru kyseliny [2*R*,4*R*] 4-[(3,5-bis-trifluór-
 metyl-benzyl)-metoxykarbonyl-amino]-2-cyklopropyl-6-
 trifluórmetyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej,
 izopropylesteru kyseliny [2*S*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluór-
 metyl-benzyl)-metoxykarbonyl-amino]-2-cyklopropyl-6-
 trifluórmetyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej,

- izopropylesteru kyseliny [2*S*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluór-metyl-benzyl)-metoxykarbonyl-amino]-2-cyklobutyl-6-trifluórmetyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej,
- izopropylesteru kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluór-metyl-benzyl)-metoxykarbonyl-amino]-2-etyl-6-trifluórmetyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej,
- izopropylesteru kyseliny [2*S*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluór-metyl-benzyl)-metoxykarbonyl-amino]-2-metoxymetyl-6-trifluórmetyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej,
- 2-hydroxy-etyleru kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluórmetyl-benzyl)-metoxykarbonyl-amino]-2-etyl-6-trifluórmetyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej,
- etyleru kyseliny [2*S*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluórmetyl-benzyl)-metoxykarbonyl-amino]-2-cyklopropyl-6-trifluórmetyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej,
- etyleru kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluórmetyl-benzyl)-metoxykarbonyl-amino]-2-etyl-6-trifluór-metyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej,
- propylesteru kyseliny [2*S*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluórmetyl-benzyl)-metoxykarbonyl-amino]-2-cyklopropyl-6-trifluórmetyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej,
- propylesteru kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluórmetyl-benzyl)-metoxykarbonyl-amino]-2-etyl-6-trifluór-metyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej,
- izopropylesteru kyseliny [2*S*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluór-metyl-benzyl)-formyl-amino]-2-cyklopropyl-6-trifluórmetyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej,
- propylesteru kyseliny [2*S*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluórmetyl-benzyl)-formyl-amino]-2-cyklopropyl-6-trifluórmetyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej,
- terc-butylesteru kyseliny [2*S*,4*S*] 4-[acetyl-(3,5-bis-tri-

- fluórmetyl-benzyl)-amino]-2-cyklopropyl-6-trifluór-metyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej,
- izopropylesteru kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[acetyl-(3,5-bis-trifluórmetyl-benzyl)-amino]-2-etyl-6-trifluór-metyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej,
- etylesteru kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[acetyl-(3,5-bis-trifluórmetyl-benzyl)-amino]-2-metyl-6-trifluór-metyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej,
- izopropylesteru kyseliny [2*S*,4*S*] 4-[1-(3,5-bis-trifluórmetyl-benzyl)-ureido]-2-cyklopropyl-6-trifluórmetyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej,
- etylesteru kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[acetyl-(3,5-bis-trifluórmetyl-benzyl)-amino]-2-etyl-6-trifluórmetyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej,
- izopropylesteru kyseliny [2*S*,4*S*] 4-[acetyl-(3,5-bis-trifluórmetyl-benzyl)-amino]-2-metoxymetyl-6-trifluórmetyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej,
- propylesteru kyseliny [2*S*,4*S*] 4-[acetyl-(3,5-bis-trifluórmetyl-benzyl)-amino]-2-cyklopropyl-6-trifluórmetyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej,
- etylesteru kyseliny [2*S*,4*S*] 4-[acetyl-(3,5-bis-trifluórmetyl-benzyl)-amino]-2-cyklopropyl-6-trifluórmetyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej,
- izopropylesteru kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluórmetyl-benzyl)-formyl-amino]-2-etyl-6-trifluórmetyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej,
- etylesteru kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluórmetyl-benzyl)-formyl-amino]-2-metyl-6-trifluórmetyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej,
- izopropylesteru kyseliny [2*S*,4*S*] 4-[acetyl-(3,5-bis-trifluórmetyl-benzyl)-amino]-2-cyklopropyl-6-

trifluórmetyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej,
 etylesteru kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluórmetyl-
 benzyl)-formyl-amino]-2-etyl-6-trifluórmetyl-3,4-
 dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej,
 etylesteru kyseliny [2*S*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluórmetyl-
 benzyl)-formyl-amino]-2-cyklopropyl-6-trifluórmetyl-
 3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej,
 izopropylesteru kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluór-
 methyl-benzyl)-formyl-amino]-2-metyl-6-trifluór-metyl-
 3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej,
 izopropylesteru kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[acetyl-(3,5-bis-
 trifluórmetyl-benzyl)-amino]-2-metyl-6-trifluór-metyl-
 3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej,
 2-cyklopentyl-4-(4-fluórfenyl)-7,7-dimetyl-3-(4-trifluór-
 metylbenzoyl)-4,6,7,8-tetrahydro-1*H*-chinolín-5-ónu,
 2-cyklopentyl-4-(4-fluórfenyl)-7,7-dimetyl-3-(4-trifluór-
 metylbenzoyl)-7,8-dihydro-6*H*-chinolín-5-ónu,
 [2-cyklopentyl-4-(4-fluórfenyl)-5-hydroxy-7,7-dimetyl-
 5,6,7,8-tetrahydrochinolín-3-yl]-(4-trifluórmetyl-
 fenyl)-metanónu,
 [5-(*terc*-butyldimetylsilanyloxy)-2-cyklopentyl-4-(4-
 fluórfenyl)-7,7-dimetyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolín-3-
 yl]-(4-trifluórmetylfenyl)-metanónu,
 5-(*terc*-butyldimetylsilanyloxy)-2-cyklopentyl-4-(4-
 fluórfenyl)-3-[fluór-(4-trifluórmetylfenyl)-metyl]-
 7,7-dimetyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolínu,
 2-cyklopentyl-4-(4-fluórfenyl)-3-[fluór-(4-trifluórmetyl-
 fenyl)-metyl]-7,7-dimetyl-5,6,7,8-tetrahydro-chinolín-
 5-olu,
 dimetylesteru kyseliny 5,5'-ditiobis[2-difluórmetyl-4-(2-
 metylpropyl)-6-trifluórmetyl]-3-pyridín-karboxylovej],

- 2,4-dihydro-4-(3-metoxifenyl)-5-tridecyl-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiónu,
- 2,4-dihydro-4-(2-fluórfenyl)-5-tridecyl-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiónu,
- 2,4-dihydro-4-(2-metylfenyl)-5-tridecyl-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiónu,
- 2,4-dihydro-4-(3-chlórfenyl)-5-tridecyl-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiónu,
- 2,4-dihydro-4-(2-metoxifenyl)-5-tridecyl-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiónu,
- 2,4-dihydro-4-(3-metylfenyl)-5-tridecyl-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiónu,
- 4-cyklohexyl-2,4-dihydro-5-tridecyl-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiónu,
- 2,4-dihydro-4-(3-pyridyl)-5-tridecyl-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiónu,
- 2,4-dihydro-4-(2-etoxifenyl)-5-tridecyl-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiónu,
- 2,4-dihydro-4-(2,6-dimetylfenyl)-5-tridecyl-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiónu,
- 2,4-dihydro-4-(4-fenoxifenyl)-5-tridecyl-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiónu,
- 4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2,4-dihydro-5-tridecyl-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiónu,
- 4-(2-chlórfenyl)-2,4-dihydro-5-tridecyl-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiónu,
- 2,4-dihydro-4-(4-metoxifenyl)-5-tridecyl-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiónu,
- 2,4-dihydro-5-tridecyl-4-(3-trifluórmetylfenyl)-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiónu,

- 2,4-dihydro-5-tridecyl-4-(3-fluórfenyl)-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiónu,
- 4-(3-chlór-4-metylfenyl)-2,4-dihydro-5-tridecyl-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiónu,
- 2,4-dihydro-4-(2-metyltiofenyl)-5-tridecyl-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiónu,
- 4-(4-benzyloxyfenyl)-2,4-dihydro-5-tridecyl-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiónu,
- 2,4-dihydro-4-(2-naftyl)-5-tridecyl-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiónu,
- 2,4-dihydro-5-tridecyl-4-(4-trifluórmetylfenyl)-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiónu,
- 2,4-dihydro-4-(1-naftyl)-5-tridecyl-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiónu,
- 2,4-dihydro-4-(3-metyltiofenyl)-5-tridecyl-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiónu,
- 2,4-dihydro-4-(4-metyltiofenyl)-5-tridecyl-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiónu,
- 2,4-dihydro-4-(3,4-dimetoxifyfenyl)-5-tridecyl-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiónu,
- 2,4-dihydro-4-(2,5-dimetoxifyfenyl)-5-tridecyl-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiónu,
- 2,4-dihydro-4-(2-metoxi-5-chlórfenyl)-5-tridecyl-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiónu,
- 4-(4-aminosulfonylfenyl)-2,4-dihydro-5-tridecyl-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiónu,
- 2,4-dihydro-5-dodecyl-4-(3-metoxifyfenyl)-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiónu,
- 2,4-dihydro-4-(3-metoxifyfenyl)-5-tetradecyl-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiónu,

- 2,4-dihydro-4-(3-metoxyfenyl)-5-undecyl-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiónu,
- 2,4-dihydro-(4-metoxyfenyl)-5-pentadecyl-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiónu,
- 2-cyklopentyl-5-hydroxy-7,7-dimetyl-4-(3-tienyl)-3-(4-trifluórmetylbenzoyl)-5,6,7,8-tetrahydrochinolínu,
- 2-cyklopentyl-3-[fluór-(4-trifluórmetylfenyl)metyl]-5-hydroxy-7,7-dimetyl-4-(3-tienyl)-5,6,7,8-tetrahydrochinolínu,
- 2-cyklopentyl-5-hydroxy-7,7-dimetyl-4-(3-tienyl)-3-(trifluórmetylbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydrochinolínu,
- 4,6-bis-(*p*-fluórfenyl)-2-izopropyl-3-[(*p*-trifluórmetylfenyl)-(fluór)-metyl]-5-(1-hydroxyetyl)pyridínu,
- 2,4-bis-(4-fluórfenyl)-6-izopropyl-5-[4-(trifluórmetylfenyl)-fluórmetyl]-3-(hydroxymetyl)pyridínu,
- 2,4-bis-(4-fluórfenyl)-6-izopropyl-5-[2-(3-trifluórmetylfenyl)vinyl]-3-(hydroxymetyl)pyridínu,
- N,N'*-(ditiodi-2,1-fenylen)bis[2,2-dimetyl-propánamidu],
- N,N'*-(ditiodi-2,1-fenylen)bis[1-metyl-cyklohexánkarboxamidu],
- N,N'*-(ditiodi-2,1-fenylen)bis[1-(3-metylbutyl)-cyklopentánkarboxamidu],
- N,N'*-(ditiodi-2,1-fenylen)bis[1-(3-metylbutyl)-cyklohexánkarboxamidu],
- N,N'*-(ditiodi-2,1-fenylen)bis[1-(2-etylbutyl)-cyklohexánkarboxamidu],
- N,N'*-(ditiodi-2,1-fenylen)bis-tricyklo[3.3.1.^{3,7}]dekán-1-karboxamidu,
- 2-metyl-, *S*-[2-[[[1-(2-etylbutyl)cyklohexyl]karbonyl]amino]fenyl] esteru kyseliny propántiovej,

2,2-dimetyl-, *S*-[2-[[[1-(2-etylbutyl)cyklohexyl]karbonyl]amino]fenyl] esteru kyseliny propántiovej

a *S*-[2-[[[1-(2-etylbutyl)cyklohexyl]karbonyl]amino]fenyl] esteru kyseliny etántiovej.

10. Kompozícia vyznačujúca sa tým, že obsahuje:

zlúčeninu, ktorou je etylester kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluórmetyl-benzyl)-metoxykarbonyl-amino]-2-etyl-6-trifluórmetyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej, alebo zlúčeninu, ktorou je izopropylester kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[acetyl-(3,5-bis-trifluórmetyl-benzyl)-amino]-2-etyl-6-trifluórmetyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej, alebo zlúčeninu, ktorou je izopropylester kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluórmetyl-benzyl)-metoxykarbonyl-amino]-2-etyl-6-trifluórmetyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej,

spolurozpúšťadlo,

povrchovo aktívnu látku s vysokým HLB,

povrchovo aktívnu látku s nízkym HLB

a voliteľne stráviteľný olej.

11. Kompozícia podľa nároku 10 vyznačujúca sa tým, že uvedené spolurozpúšťadlo zahŕňa triacetín alebo etyl-laktát,

uvedená povrchovo aktívna látka s vysokým HLB zahŕňa polysorbát 80 alebo polyetylénový hydrogenovaný ricínový olej,

uvedená povrchovo aktívna látka s nízkym HLB zahŕňa zmes mono- a diglyceridov kyseliny kaprínovej a kaprylovej,

uvedený stráviteľný olej zahŕňa triglycerid so strednou dĺžkou reťazca, kde každý z troch v ňom obsiahnutých uhľovodíkových reťazcov má šesť až dvanásť atómov uhlíka.

12. Kompozícia podľa nároku 11 vyznačujúca sa tým, že podľa hmotnosti obsahuje:
 - 5-25 % uvedeného inhibítora CETP,
 - 10-25 % uvedeného stráviteľného oleja,
 - 20-35 % uvedeného spolurozpúšťadla,
 - 10-35 % uvedenej povrchovo aktívnej látky s vysokým HLB a
 - 10-35 % uvedenej povrchovo aktívnej látky s nízkym HLB.
13. Kompozícia podľa nároku 10 vyznačujúca sa tým, že podľa hmotnosti obsahuje:
 - 8-12 % etylesteru kyseliny [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluór-metyl-benzyl)-metoxykarbonyl-amino]-2-etyl-6-trifluór-metyl-3,4-dihydro-2H-chinolín-1-karboxylovej,
 - 10-20 % uvedeného stráviteľného oleja,
 - 25-35 % uvedeného spolurozpúšťadla, ktorým je triacetín,
 - 10-30 % uvedenej povrchovo aktívnej látky s vysokým HLB, ktorou je polysorbát 80 a
 - 15-35 % uvedenej povrchovo aktívnej látky s nízkym HLB.
14. Kompozícia podľa nároku 10 vyznačujúca sa tým, že podľa hmotnosti obsahuje:
 - 8-25 % izopropylesteru kyseliny [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluórmetyl-benzyl)-metoxykarbonyl-amino]-2-etyl-6-trifluórmetyl-3,4-dihydro-2H-chinolín-1-karboxylovej,
 - 10-25 % stráviteľného oleja,
 - 20-35 % uvedeného spolurozpúšťadla, ktoré zahrnuje triacetín,
 - 10-30 % uvedenej povrchovo aktívnej látky s vysokým HLB, ktorá zahrnuje polysorbát 80 a
 - 15-35 % uvedenej povrchovo aktívnej látky s nízkym HLB,

ktorá zahrnuje zmes mono- a diglyceridov so strednou dĺžkou reťazca.

15. Kompozícia podľa nároku 10 vyznačujúca sa tým, že podľa hmotnosti obsahuje:

8-12 % izopropylesteru kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[acetyl-(3,5-bis-trifluórmetyl-benzyl)-amino]-2-etyl-6-trifluór-metyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-karboxylovej,

10-20 % uvedeného stráviteľného oleja,

25-35 % uvedeného spolurozpúšťadla, ktoré zahrnuje triacetín,

10-30 % uvedenej povrchovo aktívnej látky s vysokým HLB, ktorá zahrnuje polyetylénový (40) hydrogenovaný ricínový olej,

15-35 % uvedenej povrchovo aktívnej látky s nízkym HLB, ktorá zahrnuje zmes mono- a diglyceridov so strednou dĺžkou reťazca.